

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

Heparinize Ratlarda Oluşturulan Deneysel
Femoral Arter Kanaması Modelinde, Lokal
"Oxidised Cellulose (Bloodcare™)" Toz
Uygulamasının, Hemostaz Süresine Etkisi

DR. Kasim ÖZTÜRK

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2011

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

Heparinize Ratlarda Oluşturulan Deneysel
Femoral Arter Kanaması Modelinde, Lokal
"Oxidised Cellulose (Bloodcare™)" Toz
Uygulamasının, Hemostaz Süresine Etkisi

Dr. Kasım ÖZTÜRK

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Gürkan ERSOY

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde ve tezimin hazırlanmasının her asamasında bilgi ve yardımlarını
esirgemeyen deđerli hocam Doç. Dr. Gürkán Ersoy'a

Uzmanlık eğitimim boyunca eğitimime emeği geçen hocaların Doç. Dr. Sedat Yanturalı'ya, Yrd.
Doç. Dr. Rıdvan Atilla'ya ve Yrd. Doç. Dr. Neőe Çolak Oray'a Öğretim Görevlisi Uzm Dr.
Baőak Bayram'a

Tezimin hazırlanmasının her aşamasında sonsuz emeği geçen sevgili arkadaşım Dr. Mehmet Can
Girgin'e ayrıca Dr. Hanife Çiftçiođlu'na

Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Dr. Kasım ÖZTÜRK

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
I. Tablo dizini	5-6
II. Kısaltmalar	7
III. Özet	8
IV. Summary	9
V. Giriş ve Amaç	10
VI. Genel Bilgiler	11
VII. Gereç ve Yöntem	26
VIII. Bulgular	32-34
IX. Tartışma	35-36
X. Sonuç	37
XI. Kısıtlılıklar	38
XII. Kaynaklar	39-43

I. A. Tablo Dizini

Tablo 1. Kazalara bağlı hastaneye kabul sayıları (1999, 2001)

Tablo 2. Kontrol grubu ve çalışma grubundaki ağırlık, vital ve metabolik değerler

Tablo 3. Hemostaz süreleri

I. B. Şekil Dizini

Şekil 1: Pıhtılaşma mekanizması. (PK, prekallikrein; HK, yüksek molekül ağırlıklı kininojen; PL, Fosfolipidler)

Şekil 2: Doku plazminojen aktivatör inhibitörünün ve α_2 -antiplazminin etki mekanizması (tPA, doku plazminojen aktivatör; TPAI, doku plazminojen aktivatör inhibitör)

Fotoğraf 1. Sol femoral arter diseksiyonu

Fotoğraf 2. Kanama alanına OC toz ve standart ağırlıkta bası uygulanması

Fotoğraf 3. ACT Ölçme cihazı

Fotoğraf 4. Çalışma ekibi deneyi yaparken

Fotoğraf 5. Çalışmada kullandığımız “**Oxidised Cellulose (Bloodcare™)**” isimli madde

II. KISALTMALAR

OC	: Okside selüloz (oxidised cellulose)
PaCO₂	: Parsiyel karbondioksit basıncı
PaO₂	: Parsiyel oksijen basıncı
Na	: Sodyum
K	: Potasyum
Ca	: Kalsiyum
HCO₃	: Bikarbonat
BE	: Baz eksesi (açığı)
Hb	: Hemoglobin
Hct	: Hematokrit
ACT	: Aktive kanama zamanı (activated clotting time)
Sn	: Saniye
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
vWf	: Von Willebrand Faktör
ADP	: Adenozin difosfat
PK	: Prekallikrein
HK	: Yüksek molekül ağırlıklı kininojen
PL	: Fosfolipid
tPA	: Doku plazminojen aktivatör (tissue plasminogen activator)
TPAI	: Doku plazminojen aktivatör inhibitör (tissue plasminogen activator inhibitor)
PT	: Protrombin zamanı (prothrombin time)
aPTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (activated partial thromboplastin time)
INR	: International normalization ratio
ISI	: Uluslararası sensitivite indeksi (international sensitivity index)
P-NAG	: β -Poly-N-Asetil-D-Glukozamin
MPH	: Microporous polysaccharide hemosphere
FDA	: Food and drug administration
G	: Gauge
Gr	: Gram

III. ÖZET

Heparinize Ratlarda Oluşturulan Deneysel Femoral Arter Kanaması Modelinde, Lokal “Oxidised Cellulose (Bloodcare™)” Toz Uygulamasının, Hemostaz Süresine Etkisi

Dr. Kasım Öztürk, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

AMAÇ

Çalışmamızda amaç, heparinize ratlarda femoral arterin delinmesi ile oluşturulan deneysel kanama modelinde lokal Oxidised Cellulose (Bloodcare™) uygulamasının hemostaz süresi üzerine olan etkisinin araştırmaktır.

YÖNTEM

Eter anestezisi altında ve monitorize 14 adet wistar albino suşu dişi ratı heparinize ettik. Takiben ratların femoral arterlerinde 22 gauge branül ucu ile delik ve aktif kanama alanı oluşturduk. Kanama alanına, kontrol grubunda (n=7) standart ağırlıkta bası, heparin grubunda ise (n=7) standart ağırlıkta bası ve Oxidised Cellulose (Bloodcare™) toz birlikte uyguladık. İki grup arasında hemostazın sağlanma süresi açısından fark olup olmadığını araştırdık.

BULGULAR

Çalışmaya başlarken iki grup rat arasında ağırlık, vital ve metabolik değerler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Çalışmamızda kontrol ve çalışma grubundaki kalp atım hızı, ortalama arter basıncı, parsiyel karbondioksit basıncı, baz açığı, aktive kanama zamanı ve pH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Mann Whitney U, p>0.05)

Heparin grubunda üç ratta birinci, dört ratta ikinci dakikada hemostaz sağlandı. Kontrol grubunda ise sadece bir ratta dördüncü dakikada hemostaz sağlanırken diğer altı ratta dördüncü dakika sonunda kanama halen devam ediyordu.

SONUÇ

Çalışmamızda, heparinize ratlarda femoral arterin branül ucu ile delinmesi ile oluşturulan deneysel kanama modelinde lokal Oxidised Cellulose (Bloodcare™) toz uygulamasının hemostaz süresini kontrol grubuna göre anlamlı derecede kısalttığını saptadık.

ANAHTAR KELİMELELER

Kanama, Oksidize Selüloz, Hemostaz

IV. SUMMARY

The effect of local “Oxidised Cellulose (Bloodcare™)” powder application to hemostasis time in an experimental model of femoral artery bleeding in heparinized rats

Kasım Ozturk, University of Dokuz Eylül, School of Medicine Department of Emergency Medicine, Izmir, Turkey.

OBJECTIVE

The aim of our study is to research the effect of local Oxidised Cellulose (Bloodcare) application to hemostasis time in an experimental model of bleeding created by femoral artery puncture of heparinized rats.

METHOD

In our study, we created a hole in the femoral arteries of 14 wistar albino female rats under ether anesthesia with 22 gauge branul tip. On the bleeding area, we applied only standart weight compression to one group, to the other group.

Standart weight compression and Oxidized Cellulose powder together. We seek for whether there is a difference in providing hemostasis between the two groups.

RESULTS

While starting the study, there was no statistically significant difference between the weights, vital and metabolic signs of the rats in all groups. In our study no statistically significant difference is determined between pulse, mean arterial pressure, PaCO₂, PaO₂, NA, K, Ca, HCO₃, BE, Hb, Hct, ACT ve pH in control and study groups. (Mann Whitney U, p>0,05)

We identified that in the experimental model of serious femoral arterial bleeding in heparinized rats, local OC application shortened the hemostasis time significantly compared to the control group in which OC is not used. (1. minute p=0,19; 4. minute p=1).

In the study group hemostasis was achieved in the second minute in all rats. In the control group, such as hemostasis couldn't be achieved in any rats in the second minute, was maintained in only one rat in the forth minute.

CONCLUSION

In our study, we determined local OC powder application shortened the hemostasis time significantly compared to the control group in an experimental model of bleeding created by femoral artery puncture of heparinized rats with branul tip.

KEY WORDS

Hemorrhage, Oxidised Cellulose, Hemostasis

V. GİRİŞ ve AMAC

1. Giriş

Savaş dışındaki yaşamda ölüm nedenleri arasında travmaya bağlı kontrol edilemeyen kanamaların oranı giderek artarken, savaş koşullarında ise ölümün en sık nedeni kanamalardır. Savaş alanında yaralıların yaklaşık %90'ı da herhangi bir tıbbi merkeze ulaştırılmayan ya da tıbbi girişim şansı bulamadan hemen kaybedilen olgulardır. Kanamanın erken tanısı ve kontrolü, travmalı hastanın tedavisinin düzenlenmesinde kritik ilk adımdır; ne var ki bu amaca ulaşmak, kritik travma hastalarında hala ciddi bir sorundur. Kişinin kendisinin veya bir ilk yardımcının kullanabileceği bir ajan ile erken dönemde hemostazın sağlanması bu hastalarda sakatlık ve ölüm oranını azaltacaktır. Böyle bir ajana olan ihtiyaç çok miktarda yaralının olduğu afet (depremlerde) ve savaşlarda daha artacaktır. Çünkü çok miktarda kanamalı yaralıya müdahale etmek, kanayan yaralarını suture etmek güçtür ve çoğu zaman bunu yapabilecek zaman ve ekip de yoktur (1-2).

Lokal hemostaz amacı ile literatürde kullanılan yöntem ve ajanlar arasında: kanama üzerine direkt bası, fibrin yapıştırıcılar, Microporous Polysaccharide Hemosphere (TraumaDEX), QuickClot, Chitin (poly-N-Acetylglucosamine), BioHemostat (microporous hydrogel-forming polyacrylamide), Chitosan Linear Polymer (Celox) ve Oxidised Cellulose (Bloodcare) sayılabilir (1-3).

Çalışmada kullanacağımız Oxidised Cellulose (Bloodcare™), polyuronik asidin kalsiyum tuzu olup selülozun oksidasyon ve kimyasal yöntemler ile parçalanmasıyla sentetik olarak elde edilir. İçindeki ana madde "Calcium hydrogencarboxycellulosum'dur (okside selülozun hidrojen kalsiyum tuzu). Hemostatik etkisini iki yoldan gösterdiği düşünülmektedir. İlk önce birinci ve üçüncü pıhtılaşma yolunda fibrinojenin polimerizasyonunu hızlandırarak etki etmektedir. Diğer etki yolu ise içerdiği kalsiyum nedeni ile pıhtılaşma mekanizmasında ko-faktör olarak görev yapmasıdır (2).

2.Amaç:

Çalışmamızda, heparinize ratlarda femoral arterin delinmesi ile oluşturulan deneysel kanama modelinde lokal Oxidised Cellulose (Bloodcare™) uygulamasının hemostaz süresi üzerine olan etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

VI. GENEL BİLGİLER

1. Dünyada ve Türkiye’de Travma

Travma dünyanın birçok yerinde önde gelen toplumsal sağlık sorunlarından biridir. Birçok kişi başta trafik kazaları ve düşme, darp, iş kazaları ve ateşli silah yaralanmaları gibi travmalardan kaybedilmektedir. Sakat kalanların sayısı ve travmaların neden olduğu ekonomik kayıp miktarı tam olarak bilinmese de oldukça yüksektir.

Travmaya bağlı ölümlerin %90’ı düşük ve orta gelirli ülkelerde olmaktadır. Ölüm oranı düşük gelirli Doğu Avrupa ülkelerinde en yüksektir, Kuzey Amerika, Batı Avrupa, Çin, Japonya ve Avustralya’da en düşüktür. Ülkemiz travmaya bağlı mortalitenin en yüksek olduğu ülkeler arasındadır. Dünya genelinde 2000 yılında beş milyon insan travma nedeniyle ölmüştür ve ölüm oranı 100,000’de 83,7’dir. Travmalar dünya genelinde ölümlerin %9’undan sorumludurlar ve tüm hastalıkların %12’sini oluştururlar (1,2).

Öteyandan travma, 1–44 yaşları arasında görülen en sık ölüm nedenidir ve Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) tüm yaş gruplarında beşinci ölüm nedenidir (3-5).

Acil servislere her gün çok sayıda olgu travmaya bağlı yaralanmalar nedeniyle başvurmaktadır. Yaralanma nedenleri, birçok faktöre (yaşam şekli ve sosyoekonomik durum gibi) bağlı olarak değişiklikler gösterir. Kişiler arası şiddet ve terörizmden, motorlu araç ve ev kazalarına kadar birçok farklı neden yaralanmalara sebep olabilir.(6–7).

Genel olarak bakıldığında ülkemizde, travma nedeniyle ölümlerde; trafik kazaları birinci, iş kazaları ise ikinci sırada yer almaktadır (8). Geçen iki dekatta Türkiye’de kentleşmenin artması kaza, yaralanma ve zehirlenme vakalarında belirgin olarak artışa sebep olmuştur. Son üç dekatta trafik kazalarına bağlı yaralanma oranı üç kat artmıştır (1970 yılında 61/100.000, 1999 yılında 176/100.000). Ekonomik büyümedeki artış, artmış trafik ve hızlı kentleşme, trafik kazalarına bağlı yaralanmalardaki artıştan sorumlu tutulmuştur. Tablo 1’de 1999 ve 2001 yıllarında kazalara bağlı hastaneye kabul sayıları belirtilmiştir.

Tablo 1. Kazalara bağlı hastaneye kabul sayıları (1999, 2001) (9)

KAZALAR	1999		2001	
	Sayı	Ölüm hızı (%)	Sayı	Ölüm hızı (%)
Motorlu araç	65,002	4	54,844	4
Diğer araçlar	13,307	2	14,047	2
Düşmeler	79,833	1	79,209	1
Yangın	7,468	5	7,530	3
Su	1,050	2	637	5
Ateşli silah	6,870	4	5,594	4
İş nedenli	11,822	3	10,721	1
Hayvan ısırıkları	4,702	<1	4,898	1
Dięerleri	26,400	...	21,827	1
Toplam	216,454	3	199,307	2

ABD’de tüm travmaların yalnızca %37’si travmadan kaynaklanan şikayetlerle acil servise başvurmuştur. Bu hastalar tüm ölümlerin %6’sını ve hastane taburculuklarının %8’ini oluşturmaktadır (9-11).

Otopsi bulguları ve klinik verilere göre ABD’de travma nedenli ölümlerin %35’inde, İngiltere’de ise %30’unda ölümün önlenabilir travmalar yüzünden meydana geldiği saptanmıştır (12,13). Travmaya bağlı ölümlerin %40-50’si yaşamla bağdaşmayan ağır kafa travması, boyun kırıkları ya da kalp hasarları gibi nedenlerle yaralanmadan sonra hemen olay yerinde, %30-40’ı devam eden iç kanamalar ve ağır organ yaralanmaları gibi nedenlere yaralanmadan sonraki birkaç saat içinde ve kalan %20’si ise sepsis ve çoklu organ yetersizliği gibi komplikasyonlar nedeniyle yaralanmadan sonraki günler ve haftalar içinde gerçekleşmektedir (14,15).

1. Travmaya Bağlı Kanamalar

Travmada, kontrol edilemeyen internal ve external kanamalar, hastane öncesi dönemde en başta gelen ölüm nedenidir (16,17). Sivil yaşamda travma vakalarının %40’ı, askeri yaşamda da %90’ı herhangi bir sağlık merkezine ulaşmadan durdurulamayan kanama sonucu ölmektedir (17,18). Yaralanma sonrası hızlı ve efektif kanama kontrolünün mortaliteyi %20 oranında azaltabileceği bilinmektedir. (16,17).

Kanama, travmalı hastalarda ölüm ve sakatlığın önemli sebeplerindedir. Ağır kanamalar, travmanın erken fazında ortaya çıkar ve tipik olarak devam eden yaralanmanın sonucudur (6). Bu tip ağır kanamalı travma hastalarında sıklıkla acilen cerrahi kanama kontrolü gereklidir (19). Bu tipte (cerrahi kontrol gerektiren) ağır kanamalar “cerrahi kanama” olarak tanımlanır ve hipotansif hastaların yaklaşık %50’sini oluştururlar. Cerrahi kanama tanımı, tanı koymak için cerrahi girişimin veya kanamanın durdurulması için sütür, hemostatik ajan uygulama ve packing gibi işlemlerin gerektiği durumları kapsar. Kanama kontrolünün yapılamaması ölümlerle sonuçlanabilir. Bu nedenle kanamalı hasta bakımında en üstün yaklaşım kanamanın kontrol altına alınmasıdır.

Ancak kanamanın her zaman cerrahi kontrolü mümkün değildir ve bazen gerekli de olmayabilir. Bu tip kanamalar “cerrahi olmayan kanama” olarak tanımlanır. Daha önceden cerrahi ile tedavi edilen birçok yaralanmada günümüzde cerrahi olmayan yaklaşım tercih edilmektedir.

Bunun yanında yaralanma mekanizması ve tıbbi bakımın tüm nitelikleri dışında, hastaya ait bir takım özellikler de kanamanın şiddetini ve uygulanacak tedavinin şeklini değiştirmektedir.

2. Periferik Damar Yaralanmaları

Sivil yaşamdaki travmaların yalnızca %3’ünü damar yaralanmaları oluştursa da ciddi ve önlenebilir komplikasyonları nedeniyle özel ilgi gerektirirler (20,21).

Geçmişte, arteriyel kanamaların kontrolünde manüel kompresyon ve yarayı dağlama metodu kullanılırken Ambroise Pare, 16. yüzyılda ligasyon metodunu kullandı (22). Birinci ve ikinci dünya savaşları sırasında vasküler yaralanmalarının tanı ve tedavisinde önemli gelişmeler oldu. Fakat vasküler rekonstruktif metodlar ile ilgili asıl gelişmeler ve buna bağlı amputasyon oranlarında belirgin azalma, Kore ve Vietnam savaşlarında sağlandı (16,17).

Modern yaklaşımlar ve cerrahi tekniklere rağmen, vasküler yaralanmalar, günümüzde hala ekstremité kaybı hatta ölüm nedeni olabilmektedir. Mortalite, direk olarak periferik arter yaralanmasından çok, eşlik eden diğer yaralanmalara ve ölümcül kanamalara bağlıdır (23,24). Amputasyonla sonuçlanan morbidite riski, uzamış iskemi süresi ile artar. Yaralanma ile müdahale arasındaki süreç önemlidir. İskemiden sonraki altı saat sonunda irreversibl sinir ve kas hasarı riski oluşur (23).

Damar yaralanmaları, genellikle 20-40 yaş arası gençlerde görülür. Tüm vakaların yaklaşık %90’ı erkektir (25). Son 40 yılda damar yaralanmaları daha sık görülmekte ve 21. yüzyılda da önemli bir ölüm ve sakatlık nedeni olmaya devam etmektedir (5,20,21).

Damar yaralanmalarının %70-90'ını, bıçaklanma ve ateşli silah yaralanması gibi penetran travmalar oluşturur (5,25,26,27). Cerrahi girişim gerektiren tüm vasküler yaralanmaların %70-80'inden ateşli silah yaralanmaları özellikle de yüksek enerjili silahlar sorumludur. Bıçaklanmalar, müdahale edilenlerin %5-10'unu oluşturur (23). Venöz yaralanmalar vakaların 1/3'üne; sinir yaralanmaları 1/5'ine eşlik eder (28).

Penetran travmalar, damar yapılarında ya direk hasar (bıçaklanma veya ateşli silah yaralanması gibi) ve/veya yüksek kinetik enerjiye bağlı hasar ile yaralanma oluşturur. Dekstrüktif güç, mermi hızı ve kütlesiyle orantılıdır. Direk damar yaralanması bulgusu olmadan ciddi hasara yol açabilirler (5,27).

İyatrojenik yaralanmalar, vakaların %10'unu oluşturur. Günümüzde tanı ve tedavi amaçlı bu girişimlerin kullanımının artmasına bağlı olarak görülme sıklığı da artmaktadır. Müdahale gerektiren iyatrojenik vasküler yaralanmaların en sık iki nedeni kardiyak kataterizasyon ve santral katater girişimidir (25).

Damar yaralanmalarının %5-10'undan sorumludur da künt travmalar sorumludur. Kırık ya da çıkık olması damar yaralanması riskini arttırır. Motor kazaları, ağır iş makineleri ile olan kazalar ve düşmeler, deselerasyon veya ezilme yaralanmalarına bağlı da künt damar yaralanmaları görülebilir (25,27). Künt travmalarda amputasyon riski penetran travmaya göre daha fazladır.

3. Hemostaz

Hemostaz, damar duvarında bir zedelenme olduğunda, kan akımını engellemeden kanamanın durdurulması ve damar bütünlüğünün sağlanması için gereken fizyolojik sistemlerin bütünüdür. Bir damar hasarında hemostaz dört aşamada olur. Bu aşamalar birbirleri ile iç içe geçmişlerdir.

3.1. Vazokonstrüksiyon aşaması

Damar hasar olduğunda lokal vazokonstrüksiyon gelişir. Bu reaksiyon büyük çoğunlukla lokal miyojenik spazm ile oluşturulur. Bunun yanında özellikle daha küçük çaplı damarlarda, trombositlerden salınan tromboksan A2, lokal vazokonstrüksiyonu destekler (29).

3.2. Trombosit aktivasyonu ve primer trombosit plağı oluşumu

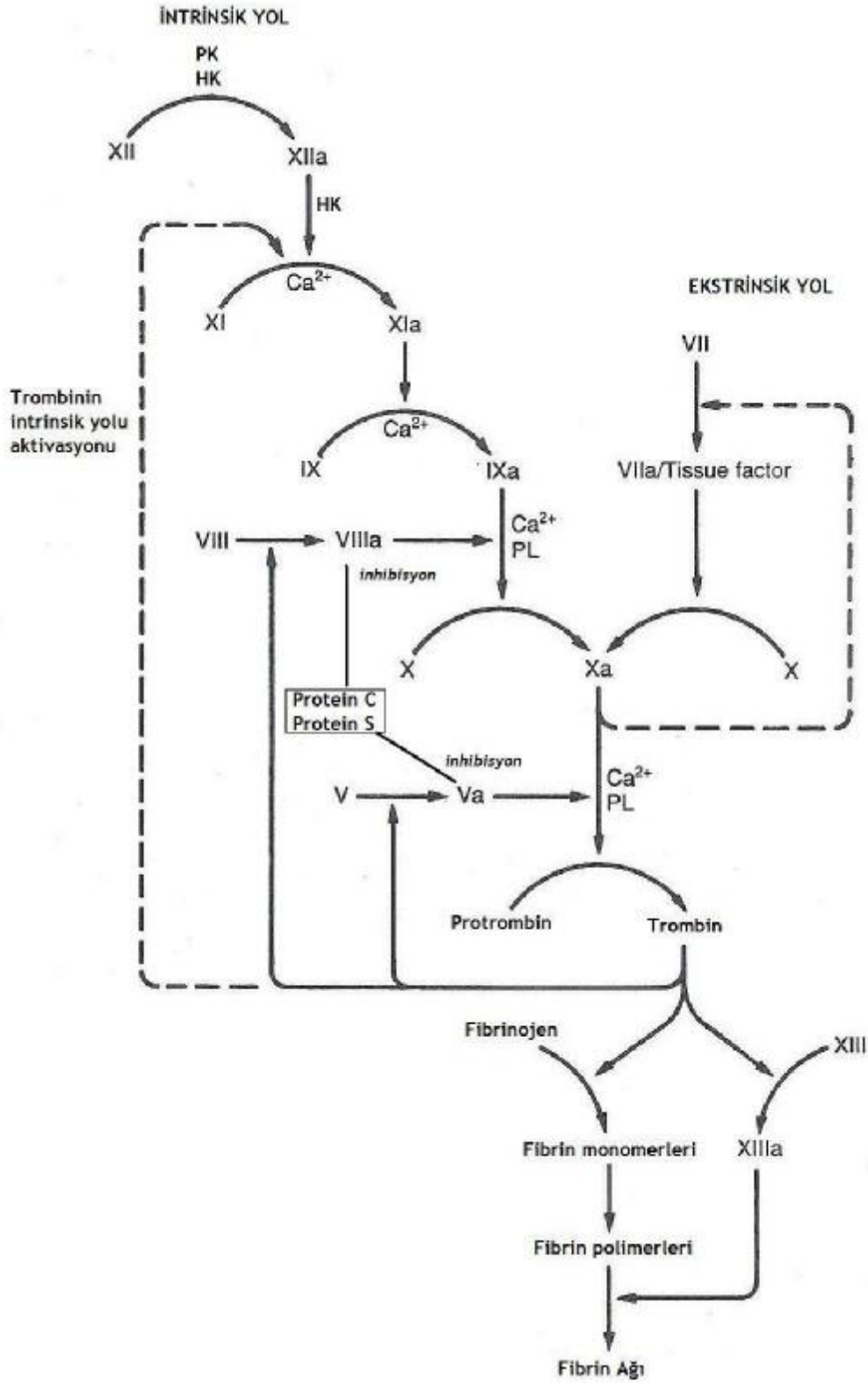
Trombositler, pıhtılaşma mekanizmasında çok önemli bir yer tutarlar ve damar yaralanması ile ortaya çıkan subendotelial kollajen ile Von Willebrand Faktör'e (vWF) yapışarak damar duvarındaki hasarlı alanda ilk gevşek trombosit plağını oluştururlar. Daha sonra bu ilk tabaka üzerinde daha büyük bir trombosit plağı oluşturmak üzere aktive olurlar. Aktifleşen

trombositlerden ortama salınan granüler ürünlerden adenosin difosfat (ADP), Ca^{+2} , serotonin ve fibrinojen, diğer trombositlerin ortama çekilmesini sağlar. Bu ilk trombosit plağı oluşumu primer hemostaz olarak adlandırılırken bundan sonraki fibrin oluşum aşaması (koagülasyon) sekonder hemostaz adını alır (30).

3.3. Koagülasyon aşaması

Koagülasyon mekanizması birçok koagülasyon faktörünü barındıran bir enzimatik reaksiyonlar zinciridir. Fibrinojen hariç tüm faktörler zimojen olarak bulunurlar. Bu zimojenler ya kollajen teması ile (intrinsik yol) veya doku faktörü stimülasyonu ile (ekstrinsik yol) proteazlara dönüşerek son ürünü fibrin olan reaksiyon zincirini gerçekleştirirler. Pıhtılaşma mekanizması Şekil 1’de özetlenmektedir.

Şekil 1: Pıhtılaşma mekanizması. (PK, prekallikrein; HK, yüksek molekül ağırlıklı kininogen; PL, Fosfolipidler) (30,31)



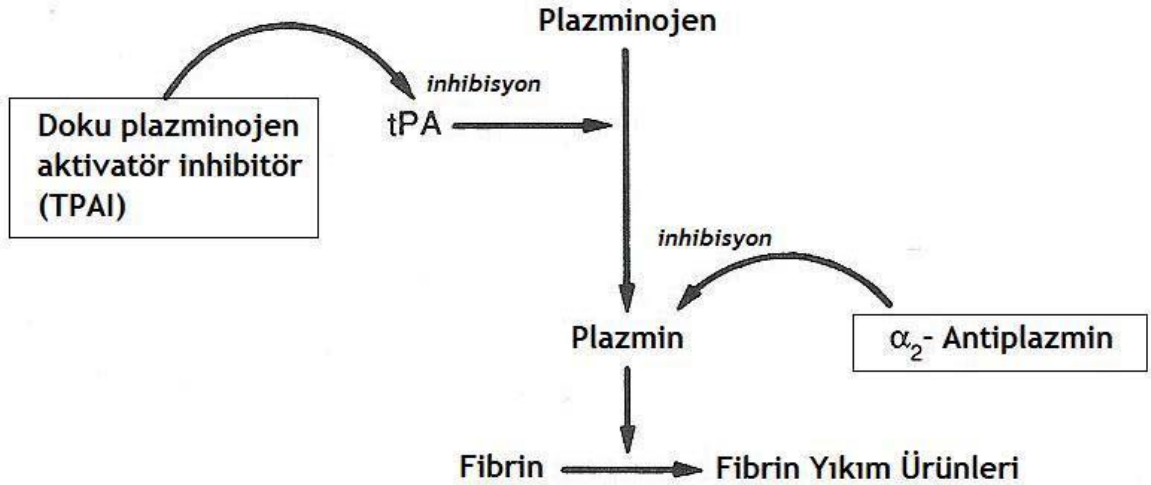
3.4. Fibröz organizasyon ve pıhtı erimesi

Oluşan pıhtı iki yoldan birisine girer.

- 1) Hasarlı alanı kapatan pıhtı bölümüne fibroblastlar yerleşir ve burada bir bağ dokusu oluşur.
- 2) Dokular içine sızan kanın oluşturduğu veya damar içinde fazladan oluşan pıhtı bölümü enzimatik yıkıma uğrar.

Plazma proteinlerinden plazminojen, damar endotelinden çok yavaş salınan doku plazminojen aktivatör sayesinde aktif plazmin haline dönüşür. Plazmin fibrin yıkımı yaparak pıhtı erimesini sağlar. Plazmin aktivitesi ise onu inhibe eden plazma α_2 -antiplazmin enzimi ile kontrol altındadır (31). Doku plazminojen aktivatör inhibitörünün ve α_2 -antiplazminin etki mekanizması şekil 2’de gösterilmiştir.

Şekil 2: Doku plazminojen aktivatör inhibitörünün ve α_2 -antiplazminin etki mekanizması (tPA, doku plazminojen aktivatör; TPAI, doku plazminojen aktivatör inhibitör) (31)



4. Hemostazın değerlendirilmesi

Hemostaz en kaba şekilde kanama zamanı ile değerlendirilebilir. Kanama zamanı, küçük bir laserasyon oluşturulduktan sonra 30 saniye arayla gazlı bez ile silinerek tamamen kanama durana kadar geçen sürenin hesaplanmasıdır. Normal süresi en fazla 7,5 dakikadır. Ekstrinsik ve intrinsik koagülasyon yolları, sırasıyla protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ölçümü ile rahatlıkla değerlendirilebilir. İnsan için bu testlerin normal değerleri PT için 12,1 saniye, aPTT için 27,3 saniyedir. PT nin referans değerleri farklı laboratuvarlarda farklı tromboplastin kullanımına bağlı farklılıklar olduğundan Dünya Sağlık Örgütü tarafından International Normalization Ratio (INR) değerinin hesaplanması ile bu değer standardizasyonu sağlanmıştır.

INR=[Hasta PT değeri (sn) / Kontrol PT değeri (sn)] x ISI (ISI: International Sensitivity Index)

5. Kanama Kontrolü

Kanayan tüm travma vakalarının gelişmiş bir merkeze götürülme şansı yoktur ve çoğu majör kanamalı hasta ilk 30 dakika içinde ölür (32). Travma hastalarında, hastane öncesi dönemde geleneksel yaklaşım; hava yolu, solunum ve dolaşım kontrolü sonrası, görünür kanamaların, bandaj, direk bası ve bazen turnikeler ile kontrol edilmesi ve intravenöz sıvı ile şok tedavisidir. Travma hastalarının hızlı transportu, sadece ölüm yerini alandan acil servise taşımaktadır. Hâlbuki hastanın yaşamı, acil servise varmanın ötesinde tanısal testlere, resüsitasyona ve hatta operasyona kadar korunmalıdır.

Yapılan son çalışmalarda, agresif sıvı tedavisi ve kan transfüzyonu ile resüsitasyonun, koagülopatiye neden olduğu ve kanamayı arttırdığı görüşü giderek artmaktadır. Bu nedenle, kan ve sıvı replasmanı daha geri plana itilirken, definitif kanama kontrolü ön plana çıkarılmıştır (33–34). Ancak ameliyata kadar geçen sürede de hemostaz sağlanmalı ve hasta agresif sıvı tedavisinin oluşturacağı koagülopati, hipotermi, asidoz riskinden korunmalıdır (35–36).

Acil servislerde tüm gelişmelere rağmen kanamalı travma hastalarında hemostaz en büyük sorunlardan birisidir. İlk 48 saatteki tüm ölümlerin yaklaşık %51'i hemostazın sağlanamamasındandır. İlk 24 saatte kanama kontrolünün yapılamaması hemen her zaman ölümcüldür (35-36).

Kanama, göğüs duvarı veya intraabdominal kaynaklı ise operasyon öncesi yapılabilecek müdahaleler kısıtlıdır. Aksine, eksternal kanamalar, birtakım metodlar ile kontrol edilebilir. Dolayısıyla hastada ölüm ve sakatlık oranları azaltılabilir.

5.1. Direk bası

Yaraya direk bası uygulanması en eski ve tercih edilen yol olmuştur. Etkin olup olmadığına bakmadan en az beş dakika elle bası uygulanır. Saptanan yabancı cisimler, kanamayı arttırma riskinden dolayı çıkarılmaz. Bandajların etkinliği, direk basının etkinliğine eşit değildir. Yaradan sızıntıyı engelleyemez ve devam eden kanamayı gizler (36-37).

5.2. Körlemesine klempleme tekniği

Kanama kontrolünden çok, çevre dokunun zedelenmesine neden olduğu için önerilmez (37).

5.3. Turnike uygulanması

Kurtarıcının hasta başında sabit beklemesini gerektirmez ve kurtarıcı diğer yaralılarla da ilgilenebilir. Turnikenin kendisi ekstremitede iskemiye veya kompartman sendromuna yol açabileceği için zorunlu kalınmadıkça kullanımı önerilmez. Ayrıca baş, aksiller ve kasık bölgelerinde olan yaralanmalarda kullanılamaz. Önkol ve bacağına uygulanan turnikeler, iki uzun kemik arasındaki lokalizasyonlarda etkin olmayabilir. Bu durumda turnike proksimale kaydırılmalıdır. Üçgen sargı bezi, çorap, kravat veya herhangi bir geniş kumaş parçası ile yapılır (37).

5.4. Ateller

Fraktür ve yumuşak doku yaralanması olan yaralarda kanamayı azaltır. Ekstremitede redükte edilip, sabitlenir (37).

5.5. Hemostatik Ajanlar

Hemostatik ajan genel olarak vücut dışı yaralanmalar, travmatik kesikler, kopmalar ve parçalanmalar, diş operasyonları, spontan ya da cerrahi girişimler sonrası oluşan minör ve majör kanamaların durdurulmasında harici kullanılan tıbbi cihaz ve ilaçlara verilen isimdir. Aynı zamanda, hemostatik ajan, hemostatik matriks, hemostatik tıkaç, hemostat, kan durdurucu ve kanama durdurucu olarak da tanımlayıcı isimler kullanılmaktadır.

Tarihçe

Mısırlılar zamanında yaralarda kanama kontrolü için değişik yüksek ısılı dağlama aletleri, balmumu ve lapa kullanıldığı bildirilmiştir. Yunan bilgini Hipokrat tarafından yüksek ısılı dağlama kullanımı değişik topikal hemostatik yöntemler arasında iyi bir hemostaz yöntemi olarak tanımlanmıştır. Benzer amaçlarla Amerikan yerlileri de hayvan iç organlarını ayıklayarak yaralara uygulamışlardır. Dolor, rubor, color kavramlarını vermiş olan Romalı filozof ve hekim Celsus yüksek ısılı dağlama ve ligasyon gibi çeşitli kanama durdurucu yöntemleri kanama kontrolü sağlanmasında tanımlamıştır. Modern dünyada lokal hemostatik ajanların kullanımı 1900'lerin başlarında fibrinin kullanılmasıyla başlamıştır. Gray 1915 yılında koyun kanından fibrin elde etmiş ve fibrin kullanımının pamuklu bez kullanımından daha iyi olduğunu bulmuştur. Harvey 1916 yılında ilk kuru fibrin sargıyı yapmıştır. Daha sonra Franz tarafından OC geliştirilmiştir (38). Fizyolojik emilebilen jelatin köpük ve süngerin yararlı olabileceği düşünülmüş ve 1945 yılında kullanıma sokulmuştur.

İyi Bir Hemostatik Ajanın Özellikleri Nedir? (39,40)

- Tek kişi tarafından kolaylıkla taşınabilmelidir.
- Paketlerin taşınabilmesi için ilave bir tedbir, özel bir muhafaza gerektirmemelidir.
- Kullanımı için özel bir eğitim gerektirmemelidir.
- Zorlu saklama koşullarından etkilenmemeli, sıcak, soğuk ve nemli ortamlarda saklanabilmelidir.
- Paketlerin gece görüş teçhizatı ile okunabilir etiketleri olmalıdır.
- Kan sulandırıcı (asetil salisilik asit, warfarin, clopidogrel gibi) kullanan hastalarda kesin sonuç vermelidir.
- Hipotermik yaralılarda sonuç vermelidir.
- Yerleştirme sorunu olmamalıdır.
- Hem arteriyel hem de venöz yaralanmalarda hızlıca pıhtılaşmalı ve tekrar kanamaya imkan vermemelidir.
- Isı üretmemeli ve kullanım anında acı vermemelidir.
- Yara bölgesinde ilave tahriş ve tahribat oluşturmamalıdır.
- Kullanım sonrası müdahale esnasında ilave tedbir gerektirmemelidir.
- Travma bölgesine kullanıldıktan sonra kolay temizlenmelidir.
- Paketler darbelere dayanıklı olmalı, ancak ambalajı kolaylıkla açılabilir.
- Tek kişi tarafından başkasına olduğu kadar kendi kendine de kolaylıkla uygulayabilmelidir.
- Yaradan kolaylıkla temizlenebilmelidir.
- Yan etki yaratmamalı ve alerjik reaksiyona sebep olmamalıdır.
- Vücut tarafından emiliminde risk yaratmamalıdır.
- Travma bölgesinde antimikrobik, antibakteriyel ve antifungal ortam yaratarak enfeksiyon riskini en aza indirmelidir.

Hemostatik Ajanlar Nasıl Kullanılır?

Hemostatik ajanların , toz, aplikatörlü toz, sıvı ve plaka (spanç), sprey şeklinde formları mevcuttur. Travma bölgesindeki fazla kan gazlı bez ile temizlenir ve kanamanın başlangıç noktasına gelecek şekilde ürünler uygulanır ve yaklaşık üç-beş dakika süresinde bası yapılır. Uygun bölgelerde bandaj ile sabitlenebilir.

Günümüzde kullanılan bazı hemostatik ajanlar ve özellikleri şöyledir:

Fibrin

Fibrin yapıştırıcı, fibrin köpük ve fibrin bandajı olarak üretilmiş formları vardır. İnsan ya da sığır fibrininden elde edilir. Uygulandığı yüzeyde pıhtı ya da trombus oluşumuna neden olur. İlk olarak 1915 yılında Gray tarafından bulunmuştur. İkinci Dünya Savaşı'ndan sonra hepatit bulaşma riskinden dolayı insan fibrini kullanımdan kaldırılmıştır (41).

Sıvı formunun saklanması zordur. Kuru fibrinin etken maddesi sığır fibrinidir. Toz halinde bulunur. Emilebilir materyaldir. Hemostatik ajan olarak kuru fibrin formunun kullanım imkanı ve depolanması kolaydır. Bu nedenle teknolojik gelişmelere bağlı olarak Amerikan Kızıl Haçı tarafından 1990 yılında tekrar üretilmeye başlanmıştır. Kuru fibrin örtüleri içerdikleri fibrinojen, trombin, faktör XIII ve Ca^{+2} 'u aktive ederek etkili olmaktadır (40). Renal yaralanmalar, karaciğer yaralanmaları, aort yaralanmalarında da etkili olduğu belirtilmektedir.

Fibrin yapıştırıcılar, trombin ve fibrinojen kombinasyonudur. Uygulama esnasında iki aşamalı olarak pıhtılaşma faktörleri kanama bölgesinde yoğunlaşır ve pıhtılaşma süreci hızlanır (44). Esas olarak, kalp-damar ve yumuşak doku cerrahisinde kullanılır. Temel maddeler insandan alınmış kan örneklerinden elde edilir ve ambalajlanmadan önce kapsamlı sterilasyon gerekir. Bileşimin aktivitesinin korunması için titiz saklanmalıdır. Hazırlanması için gereken yüksek maliyet ve süre, bu maddelerin acil durumlarda kullanılmasını sınırlandırmıştır (35).

Siyanoakrilatlar

Süper yapıştırıcı kavramını temel alan ürünlerdir. Son yıllarda yapıları geliştirilerek uygulamayla ilişkili yanma ve tahriş etkisi azaltılmıştır. Bileşim yan yana getirilen dokuyu yapıştırmak ve yarayı etkili bir şekilde kapatmak üzere kullanılmaktadır. En sık ameliyat sonrası yara kapatmada kullanılır. Yeni geliştirilen siyanoakrilatların, oda sıcaklığında raf ömrü uzatılmıştır. İntraoperatif uygulamalarda sınırlı endikasyonlarla kullanılmaktadır. Biyo-emilimli değildir. Doku hücreleri yenilenirken atılırlar (35, 39,40,41).

Albümin Bileşimleri

Bağlayıcı bir madde olan albümin, glüteraldehitte birleşerek, güçlü bir yapışkan oluşturur. Karıştırmanın hemen ardından yapışma işlemi gerçekleştirilmelidir. Bu nedenle hazırlık işlemi uygulama noktasında yapılmalıdır. Topikal hemostaz amacıyla sık kullanılan bir uygulama değildir (39,52-54).

Kollajen

Çoğunlukla jel veya yaprakçık formunda üretilmiştir. Hazır formlar yanında, sahada polietilenglikol veya trombin içerikleri karıştırılarak hazırlanan kollajen bileşimleri de mevcuttur. Etkinliklerini yara bölgesindeki kollajen miktarını önemli ölçüde arttırmak ve mevcut pıhtılaşma sürecini belirli bir dereceye kadar hızlandırmak şeklinde gösterirler. Kardiyovasküler torasik cerrahi, pankreas ve ortopedik cerrahi uygulamalarında sık kullanılırlar (42,43). Kollajenin genellikle hayvanlardan elde edilmesi nedeniyle hastalık taşıma riski vardır. Aynı zamanda bağışıklık uygulamaları gerektirmekte, sterilizasyon ve test işlemleri yüksek üretim maliyetine yol açmaktadır.

Hidrojeller

Sıklıkla ameliyat sonrası sargı malzemesi ve kronik yara yönetimi için kullanılırlar. Hidrojel bileşimleri yara ile teması azaltmaya yarayan yumuşak, yapışkan ve biyolojik olarak ayrışabilir bir jel oluşturarak yaranın sıvısını toplar. Yara çevresine uyacak şekilde biçim verilebilir. Ancak yara yerinde kalabilmesi için sargı malzemesi gerektirir.

Plazma Proteinleri

Bovin (sığır, öküz gibi büyükbaş hayvanlar) plazma proteinlerinden faktör II, VII, IX ve X'nun aktif formlarını içerir. Fizyolojik pıhtılaşma sisteminde bulunan faktör II, V, VIII ve XIII'ü aktifleştirip pıhtının iki-üç saniye içinde oluşmasını sağlar (44). Steril, non-pirojenik, serbest iodini olmayan, proteinlere bağlı ve %0,1 betadin içeren aseptik, tek bileşenli kanama durdurucu topikal ajan olarak üretilmiştir. Kanama üzerine direkt olarak uygulanabilen ve adezyon etkisi olmayan hemostatik ajandır. Piyasada sıvı, sprey, spanç, köpük, bandaj ve strip formlarının olması kullanımında kolaylık sağlar.

Mineral Zeolit

Mineral zeolit, %65–85 oranında kalsiyum sodyum aluminosilikat, %25–35 oranında magnezyum aluminosilikat ve ölçülebilir sınırın altında kuartzdan oluşur, inerttir (41). FDA tarafından 2002 yılında kullanımı için onay almıştır. Afganistan ve Irak'taki yaralanmalar sonrasında kullanıldığı bildirilmektedir (45). QuikClot® ismiyle piyasaya verilmiştir. Toz ve spanç formları mevcuttur.

Sentetik zeolit moleküller bir elek gibi çalışır ve suyu emer. Kan, plazma kısmının emilmesi ile konsantre olur. Trombosit ve pıhtılaşma faktörlerinin çok daha hızlı bir şekilde pıhtı

oluşturmasını sağlar. Kanamalı alandaki yabancı cisimler temizlenmeli, ürün kanamanın olduğu bölgeye döküldükten sonra yüzeye gazlı bez ile beş dakika baskı yapılmalıdır (41).

Zararlı olabilecek etkileri açısından incelendiğinde; partiküllerin parçalanması ile solunumsal iritasyona neden olabileceği, ateşe atıldığında yanabileceği ve sıvı ile reaksiyona girdiğinde ısı oluşturabileceği bilinmektedir. Kullanımı sırasında 42–44°C'nin çok üstüne çıkarak 30 saniye içinde yara bölgesinde ısı artışına neden olmaktadır (45). Kullanımı sonrasında histolojik olarak minimal doku yaralanmaları saptanmıştır.

aβPoly-N-Asetil-D-Glukozamin (P-NAG)

Piyasada RDH[®] bandaj (Rapid Deployment Hemostat, Marine Polymer Technologies, Danver, MA), HemCon[®] (Deacetylated poly-N-acetyl Glucosamine, Marine Polymer Technologies, Danvers, MA) bandaj ve Celox[®] (Medtrade Products) marka poşet formunda bulunmaktadır.

P-NAG'nin sıvı veya ince tabaka halindeki formu peritoneal abrazyonlarda, yüzeysel dalak yırtılmalarında, dalaktaki kapsül yırtılmalarında, beyindeki kapiller tarzda olan sızmalarda, dil yaralanmalarında kullanılmaktadır (46,47). FDA tarafından 2002 yılında onay almıştır. Bugüne kadar herhangi bir yan etki bildirilmemiştir. Ancak hemostatik etkisinin üretimden üretime farklı olabildiği belirtilmektedir (48). Bakteriyostatik, antimikrobik, fungistatik, antikanserojen, antiasit, yara ve kemik iyileşmesini hızlandırıcı etkileri vardır.

Amerikan Deniz Kuvvetleri'ne ait polimer teknolojisi firması tarafından üretilmiş özel bir formüle sahip Hemostatic Polymer Poly-N-acetyl glucosamine içerikli bandaj da hastane öncesi ve hastane içinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Genetik olarak koagülopatik ya da kanamaya meyilli olan hastalarda da güvenle kullanılabilir (49).

Celox[®], kitosan karbonhidrat yapısı içeren maddelerin bir karışımından üretilmiştir. Kitosan ağırlıklı olarak deniz kabuklarından elde edilen bir karbonhidrat yapısı olan kitinden (Poly N acetyl glucosamine) elde edilir. Biodegrabl, kompleks polisakkarittir (50,51). Hemostatik etkili deniz hayvanları kaynaklı polimerdir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte dokuda adeziv bir yapı oluşturarak kanın şekilli elemanlarının o bölgede toplanmasını sağlamakta, nitrik oksit yardımıyla vazospazm yapmakta ve trombositlerin fonksiyonlarını artırmaktadır (41,48). Biyolojik bir üründür. Toksik değildir. Hipoallerjik, antibakteriyel özelliği vardır. Bilinen bir yan etkisi yoktur (49-51).

Yaptığımız bir çalışmada femoral arter ve ven kanamalı koyun modelinde Celox[®] kullandığımız grupta hemostazın daha kısa sürede sağlandığı ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu sonucunu bulmuştuk (52).

Microporous Polysaccharide Hemosphere (MPH)

TraumaDEX[®] (MPH, Medafor, Inc., Minneapolis, MN) piyasadaki ürün şeklidir. Mikroporöz polisakkarid partiküllerinden oluşur. Kanayan bölgeye direk olarak dökülür. Temelde bitkisel kökenli olarak elde edilmiş steril biyolojik materyaldir. Partiküller plazmanın sulu kısmını emer ve trombosit, eritrosit, albumin, trombin ve fibrinojen gibi kan proteinleri konsantre olarak jel kıvamında matris yaratır. Böylece saniyeler içinde bir fibrin pıhtısı oluşur ve normal pıhtılaşma süreci hızlanır. Sonuçta ortaya çıkan pıhtı, son derece yapışkan olmakla birlikte, normalde MPH ile birlikte parçalanma yaşar. Yaklaşık yedi gün içinde yara bölgesinde herhangi bir iz veya madde bırakmaz. Etkisini 120–180 saniye içerisinde hızlıca gösterir. Hayvan deneylerinde minör kanamalarda etkili olduğu ancak çok geniş ve arteriyal kanamalarda pek yeterli olmadığı gösterilmiştir (52). FDA onaylıdır.

Ersoy ve ark. (1), TraumaDEX[®] (MPH, Medafor, Inc., Minneapolis, MN) ile sıçanlarda yapmış oldukları deneysel femoral arter kanama modeli bir çalışmada, kanamanın TraumaDEX[®] kullanılan grupta kullanılmayan gruba kıyasla anlamlı olarak kısa sürede durduğunu belirtmişlerdir.

Oksidize Selüloz

Oxidised Cellulose (Bloodcare[™]) adı altında piyasada bulunmaktadır Cerrahi literatürde ilk defa 1940’larda tanımlanmıştır (38). Kanama kontrolünü sağlama mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. Fibrinojenin polimerizasyonunu hızlandırdığı ve içerdiği Ca⁺² nedeni ile pıhtılaşma mekanizmasında kofaktör olarak görev yaptığı düşünülmektedir.

Sıvılarla temas ettikten sonra şişen (Kendi ağırlığının yedi kadar fizyolojik salin absorbe edebilmektedir) ve yara bölgesini etkili bir biçimde dolduran, pıhtılaşma sistemine yardımcı olacak şekilde hareket eden bileşiklerdir. Bazı yazarlar oksidize selülozun fonksiyonlarını yapay pıhtı ya da fizyolojik pıhtı formasyonunun yapı iskelesi olarak tanımlamıştır (53). pH’yı düşürerek albumin ve globulinin yapısını bozar ve hemostazı aktive eder. Nispeten kandan arındırılmış yüzeylerde daha iyi hemostatik etki gösterir. Laparoskopik, intraabdominal, intraoral, intranasal ve intrakraniyal işlemlerde ve hemen her zaman internal topikal hemostatik ajan olarak kullanılmaktadır. Küçük damar kanamalarını durdurmak için dura ve beyin yüzeyine direk olarak uygulanabilir (54). Emilebilir materyaldir ve internal topikal ajan olarak kullanıldığında 28–77 günde emilir. Ratlarda subkütan yerleştirildiğinde 30 günde, beyin dokusunda 36 günde, kulak yatağında ise beş haftada tam olarak absorbe olmaktadır. Ancak beş yıl dokuz ay sonra bir koroner bypass greft yakınlarında histolojik olarak saptanmış OC lifleri bildirilmiştir (55). Sistemik emilimiyle ilgili problem bildirilmemiştir.

Selüloz yara bölgesine yabancı cisim gibi yerleşmesine rağmen antibakteriyel özellikleri mevcuttur (54,56). Omurga cerrahisinde sınırlanmış alanlarda neden olduğu granülom sinir sıkışmalarına sebep olabilir (57). Nadiren de olsa radyolojik görüntüleme yöntemlerinde abse ya da diğer kitle lezyonlarını taklit edebilir (58).

VII. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada kullanılan hayvanların özellikleri:

Çalışmaya ağırlıkları 200-250 g olan 14 adet Wistar albino suşu dişi rat alındı. Hayvanlar DEÜTF Deneysel Hayvanları Laboratuvarından temin edildi ve çalışma süresince burada bakıldı. Günlük beslenmesi standart olarak her hayvana aynı şekilde uygulandı.

Anestezi ve Cerrahi Uygulamalar;

Çalışmadan 12-14 saat öncesinde serbest sıvı alması sağlandıktan sonra deney için 35 mg/kg Ketamin+5 mg/kg Xylazin'in intramusküler uygulanması ile anestezi sağlandı. Asepsi şartlarına uyularak, bütün cerrahi işlem bölgeleri %1'lik lidokain ile infiltre edildi. Sol femoral arter 24G branül ile kanüle edilip, arteriyel basınç monitörizasyonu yapıldı. Rektal ısı deney sırasında monitörize edilip, 37.5° C tutuldu.

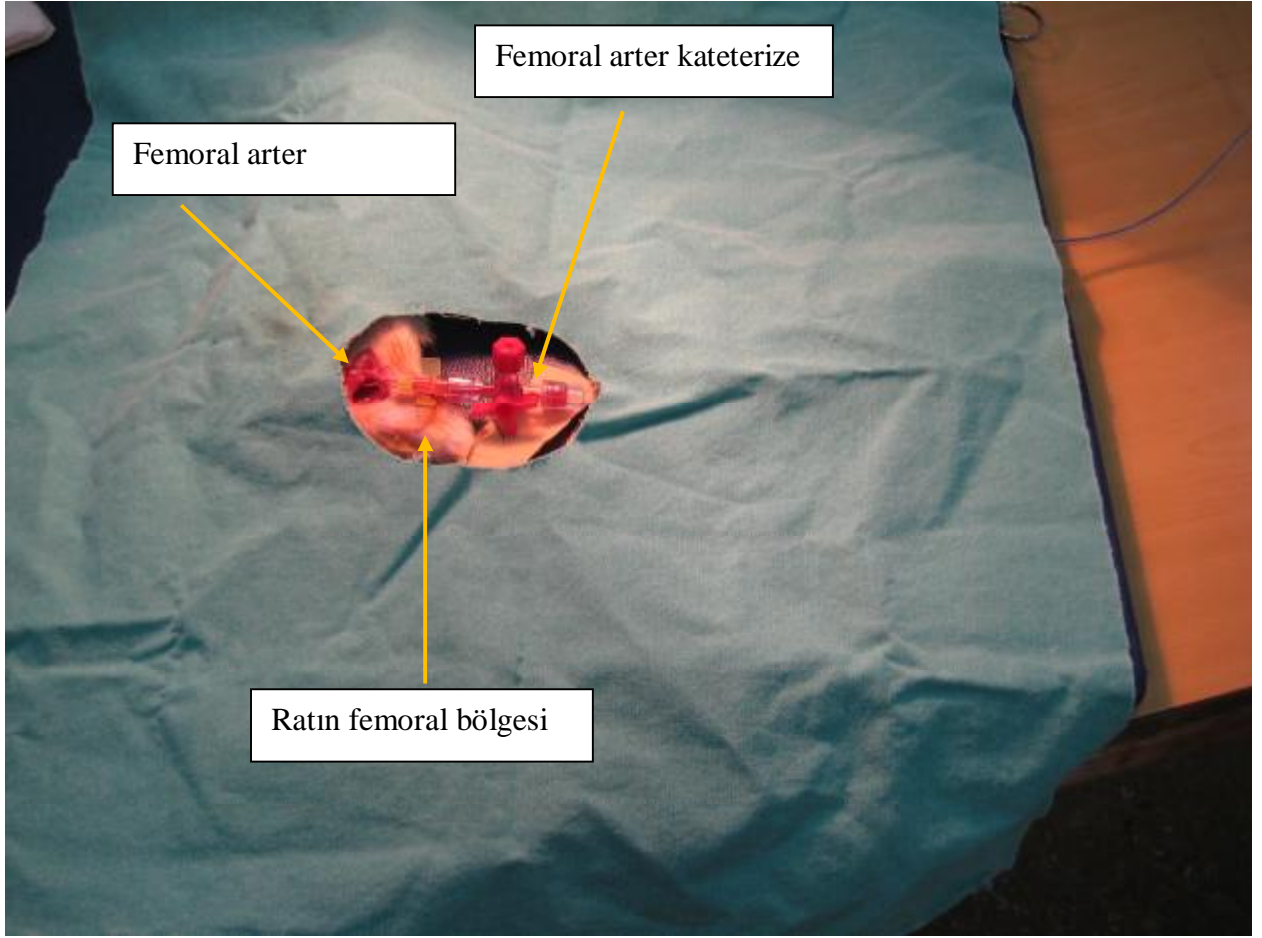
Heparinizasyon süreci:

Literatürde, ratlarda heparin dozu ile ilgili değişik dozlarda uygulamalar olmasına rağmen biz amaç ve çalışma dizaynına en yakın olan Tuthill ve arkadaşlarının çalışmasını örnek olarak aldık. Femoral arter kesisi yapılmadan 10 dakika önce tüm ratlara 2000 IU/kg (ortalama olarak 0,08 ml/rat heparin, 0,92 ml serum fizyolojik ile sulandırılarak) dozunda intravenöz Heparin (Nevparin®; Mustafa Nevzat) verildi. Heparin uygulaması sonrası tüm ratlardan kan örnekleri alınarak "activated clotting time" (ACT) değerlerine bakıldı. Bunun için Medtronik ACT (Medtronic Inc. Parkway, Minneapolis USA) cihazı kullanıldı. ACT, tüm ratlarda, 4-5 katına çıkarıldı.

Kanama Modeli:

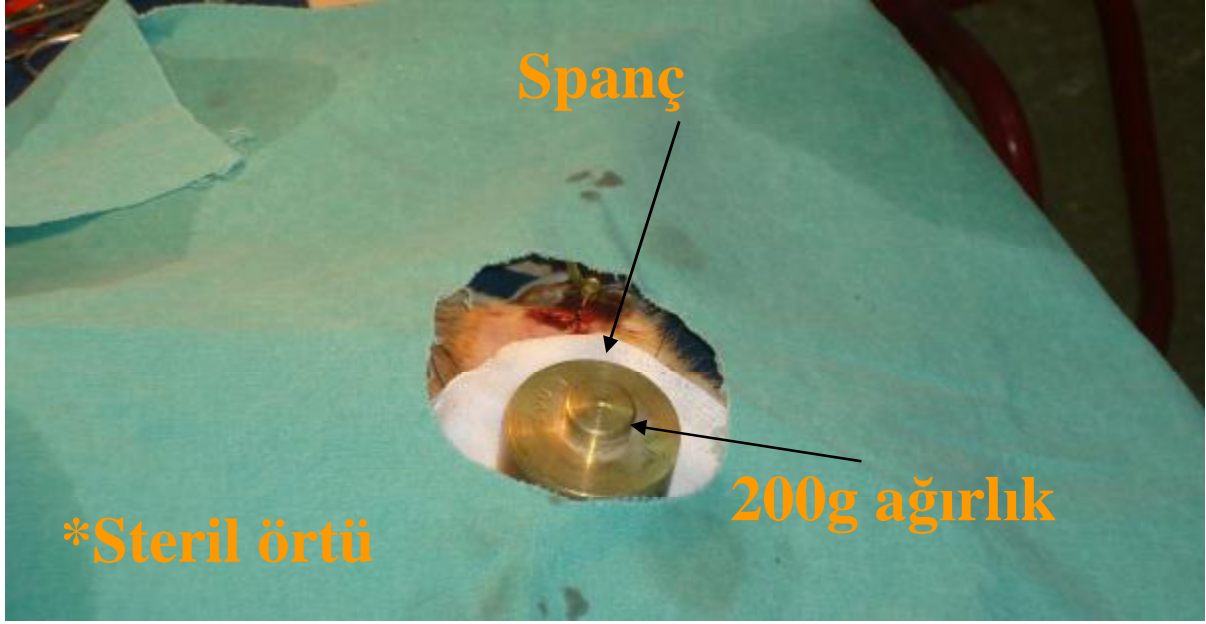
Çalışmada daha önce Anabilim Dalımızda geliştirilip standartlaştırılan kanama-hemostaz modeli kullanıldı (1,59,60). Ratın sağ femoral bölgesi traş edildi, cilt kesisinden sonra künt disseksiyon ile katlar geçilerek Arteria ve Vena Femoralis kılıfı görünür hale getirildi. Kılıf disseke edilerek arter ve ven birbirlerinden uzaklaştırılarak, izole edilen femoral arter üzerine 22G enjeksiyon iğnesi batırılarak perfore edilip aktif kanama sağlandı (Fotoğraf-1).

Fotoğraf 1. Femoral arter kateterizasyonu



Ortamda biriken kanı emmek için kanama alanına spanç ile 10 saniye basıldı. Spanç kaldırılarak kanayan bölgeye 0.5g OC toz döküldükten sonra delik üzerine spanç ve de onun üzerine 200 gr'lık sabit ağırlık konarak sağlanan standart basıya bir dakika devam edildi (Fotoğraf-2) Bu andan itibaren kanama zamanını tespit etmek amacı ile kronometre çalıştırıldı. Altmışıncı saniyenin sonunda kör olmayan bir acil tıp asistanı tarafından ağırlık ve spanç kaldırılarak gözle kanama kontrolü yapıldı. Önemli olan kriter kanamanın durup durmaması idi. Sızıntı şeklinde kanama, kanamanın devam ettiği şeklinde yorumlandı. Eğer hemostaz sağlanmış ise bu ratta birinci dakikada kanama durdu şeklinde not edildi. Kanama devam ediyor ise tekrar aynı miktarda OC toz döküldü, aynı şekil ve süre ile bası tekrar uygulandı (Fotoğraf 3).

Fotoğraf 2. Kanama alanına OC toz ve standart ağırlıkta bası uygulanması



İkinci uygulamadan sonra kanama durdu ise o zaman bu ratta kanama ikinci dakika durdu şeklinde not edildi. Kanamanın durmaması halinde aynı işlemler üçüncü defa ama bası uygulama süresi iki dakika olacak şekilde son defa tekrar edildi. Bu sefer durdu ise o zaman kanama dördüncü dakikada durdu şeklinde not edildi. Eğer kanama hala devam ediyor ise uygulama başarısız olarak değerlendirildi ve kanayan damar sütüre edildi.

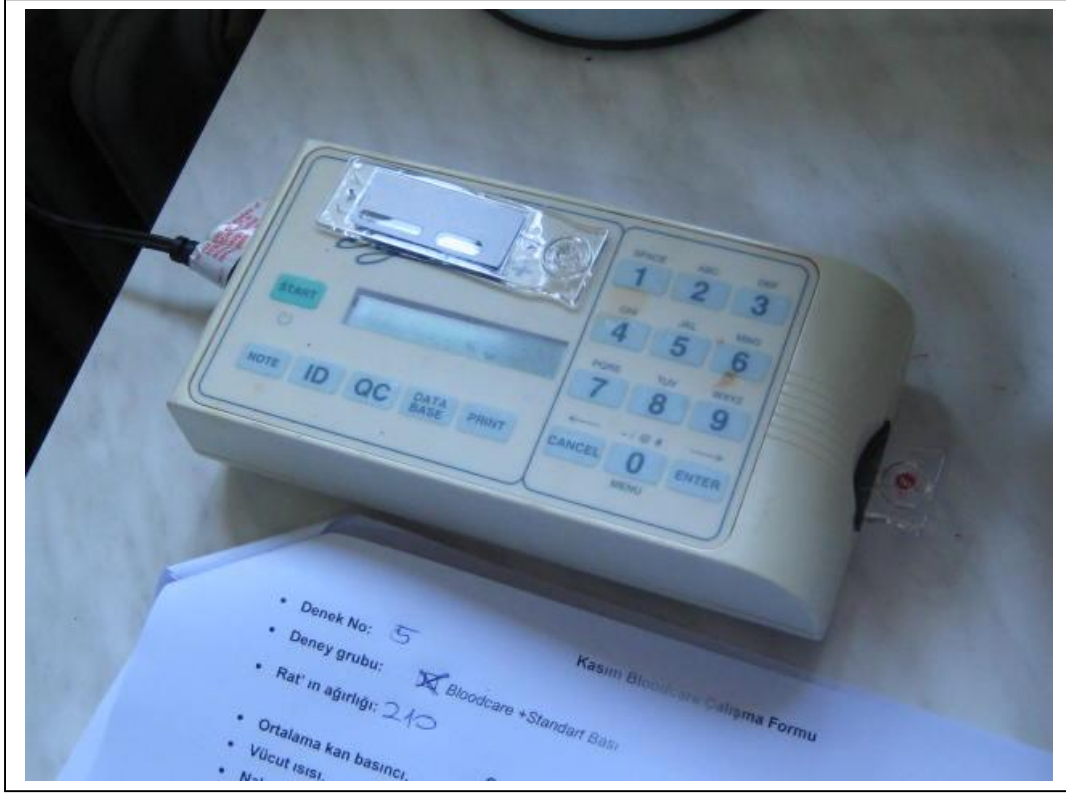
Aynı işlemler aynı şekilde kontrol grubunda da fakat OC olmadan, sadece standart bası uygulaması ile gerçekleştirildi.

Ölçülen parametreler;

Ortalama arteriyel basınç, nabız ve rektal ısı ölçümleri deney başlangıcında ve kanama oluşturulduktan sonraki dördüncü dakikada ölçüldü. Aynı zamanda deney başlangıcında tüm ratlardan venöz kandan ACT düzeyi ölçülerek heparinizasyon uygulamasının etkinliği araştırıldı. (Fotoğraf 3).

Kanama oluşturulmadan hemen önce ve kanama sonrası dördüncü dakikada ratlardan arteriyel kan gazı örnekleri alındı. Kan gazında pH, parsiyel karbondioksit basıncı, parsiyel oksijen basıncı bikarbonat, hemoglobin, hemotokrit, sodyum, potasyum değerlerine bakıldı.

Fotoğraf 3. ACT Ölçme cihazı



İlaç temini:

İthalatçı firma, çalışmada kullanılan “Oxidised Cellulose (Bloodcare™)” isimli preparatı (Fotoğraf-5) kliniğimize hastalarımızda kullanılmak üzere doktor numunesi olarak vermişti. Firmanın gerek çalışma dizaynına gerekse sonuçlarına hiçbir şekilde etkisi olmadı (Çünkü böyle bir çalışma yapıldığından haberi bile yoktu).

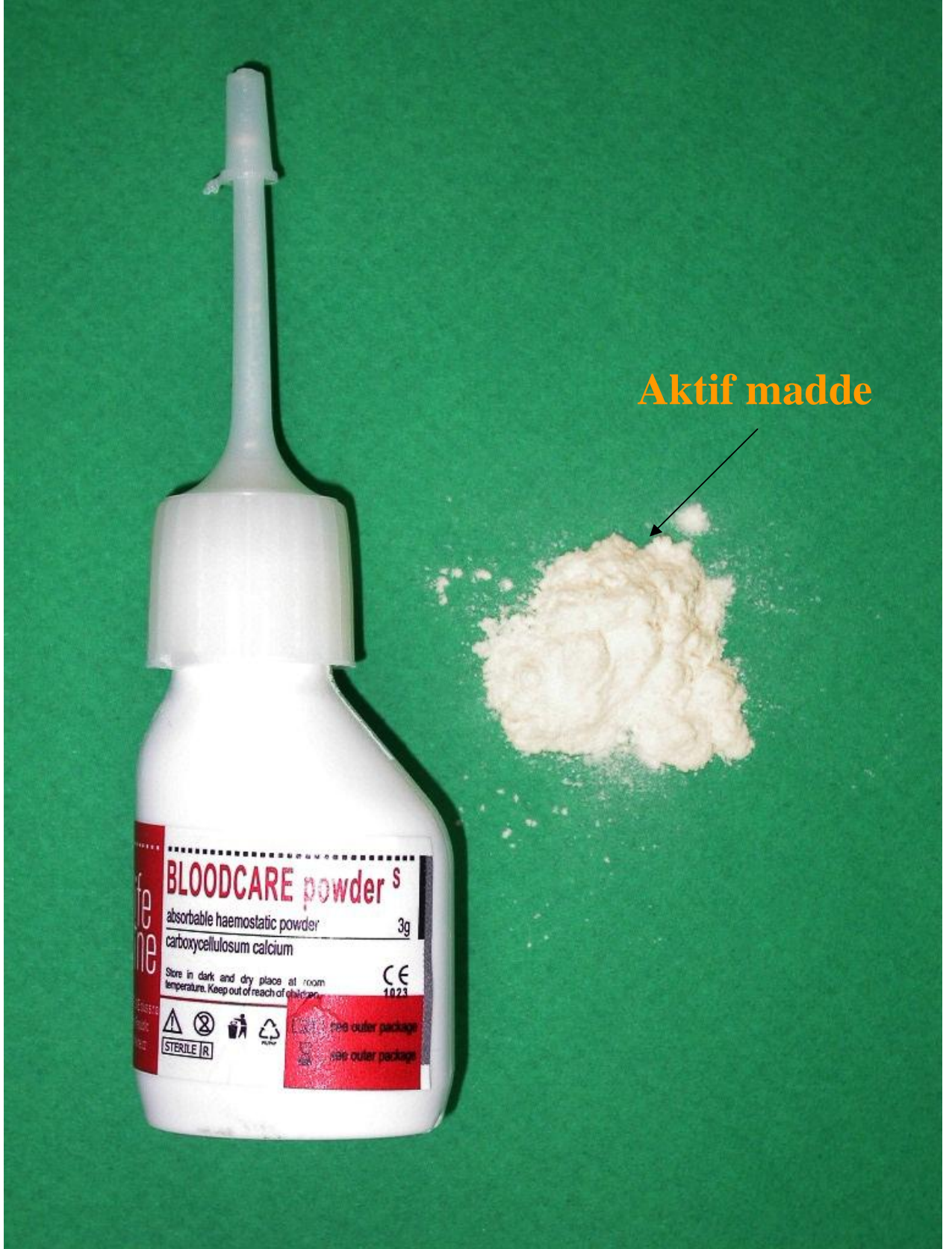
Fotoğraf 4. Çalışma ekibi deneyi yaparken



İstatistik analiz

İstatistik analiz SPSS for Windows istatistik programının 15.0 versiyonu kullanılarak yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi ve Ki-Kare testi kullanıldı. $p < 0.05$ 'den küçük ise sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Fotoğraf 5. Çalışmada kullandığımız “Oxidised Cellulose (Bloodcare™)” isimli madde



VIII. BULGULAR

Çalışmaya başlarken tüm gruplardaki ratların ağırlık, vital ve metabolik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Çalışmamızda kontrol ve çalışma grubundaki KAH, OAB, PaCO₂, PaO₂, Na⁺, K⁺, Ca⁺², HCO₃⁻, BE ,Hb, Hct, ACT ve pH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Mann Whitney U, p>0.05). (Tablo 6).

Tablo 2. Kontrol gurubu ve çalışma grubundaki ağırlık, vital ve metabolik değerler

	Kontrol Grubu*	Çalışma Grubu*	p Değeri
Ağırlık (gr)	227,57±9,21	223,57±7,85	0,121
KAH (atım/dk)			
0. dk	228,00±21,90	222,86±21,75	0,697
4. dk	202,29±40,65	226,29±31,31	0,366
OAB (mmHg)			
0. dk	78,67±36,96	88,98±29,64	0,482
4. dk	42,68±13,17	50,25±21,29	0,406
Ph			
0. dk	7,31±0,04	7,37±0,11	0,277
4. dk	7,29±0,07	7,33±0,13	0,225
PaCO₂ (mmHg)			
0. dk	47,95±6,53	44,17±10,88	0,655
4. dk	35,87±13,45	42,52±20,60	0,655
PaO₂ (mmHg)			
0. dk	92,3±56,26	118,41±61,84	0,406
4. dk	77,94±34,34	84,74±50,64	0,949

*=ortalama değerler ± standart sapmalar **=Mann Whitney U p<0,05;

Tablo 2. devam, Kontrol gurubu ve çalışma grubundaki ağırlık, vital ve metabolik değerler

	KONTROL GRUBU*	ÇALIŞMA GRUBU*	P DEĞERİ
Hct (%)			
0. dk	31,12±12,48	31,68±7,04	0,949
4. dk	24,92±17,95	24,45±6,60	0,565
Sodyum (mmol/L)			
0. dk	144,38±5,13	143,78±4,33	0,898
4. dk	149,20±5,30	147,22±5,58	0,482
Potasyum (mmol/L)			
0. dk	3,75±0,55	3,42±0,54	0,180
4. dk	3,05±0,91	3,32±0,86	0,655
Kalsiyum (mmol/L)			
0. dk	1,30±0,14	1,20±0,13	0,179
4. dk	1,03±0,37	1,16±0,33	0,406
Bikarbonat (mmol/L)			
0. dk	23,92±3,18	25,24±3,42	0,609
4. dk	16,82±5,12	20,92±5,56	0,180
Baz açığı (mmol/L)			
0. dk	-2,72±3,06	-0,12±4,15	0,223
4. dk	-8,72±3,96	-4,47±4,32	0,179
ACT			
0. dk	Normal değer üzerinde	Normal değer üzerinde	Hesaplanamadı
4. dk	Normal değer üzerinde	Normal değer üzerinde	Hesaplanamadı

*=ortalama değerler ± standart sapmalar **=Mann Whitney U p<0,05;

Kontrol ve çalışma gruplarındaki hemostaz süreleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

- **“Oxidised Cellulose” Grubu:** Üç ratta 1. dakikada
: Dört ratta 2. dakikada kanama durdu.
- **Kontrol Grubu** : Sadece bir ratta 4. dakikada durdu.
Diğer altı ratta 4. dakika sonunda kanama devam ediyordu.

Tablo 3. Hemostaz süreleri

		0 dk.	1. dk.	2. dk.	4. dk.
“Oxidised Cellulose” grubu	1. Rat	Var	Var	<u><i>Durdu</i></u>	<u><i>Durdu</i></u>
	2. Rat	Var	<u><i>Durdu</i></u>	<u><i>Durdu</i></u>	<u><i>Durdu</i></u>
	3. Rat	Var	Var	<u><i>Durdu</i></u>	<u><i>Durdu</i></u>
	4. Rat	Var	<u><i>Durdu</i></u>	<u><i>Durdu</i></u>	<u><i>Durdu</i></u>
	5. Rat	Var	Var	<u><i>Durdu</i></u>	<u><i>Durdu</i></u>
	6. Rat	Var	Var	<u><i>Durdu</i></u>	<u><i>Durdu</i></u>
	7. Rat	Var	<u><i>Durdu</i></u>	<u><i>Durdu</i></u>	<u><i>Durdu</i></u>
“Kontrol grubu”	1. Rat	Var	Var	Var	Var
	2. Rat	Var	Var	Var	<u><i>Durdu</i></u>
	3. Rat	Var	Var	Var	Var
	4. Rat	Var	Var	Var	Var
	5. Rat	Var	Var	Var	Var
	6. Rat	Var	Var	Var	Var
	7. Rat	Var	Var	Var	Var

Fisher's Exact Test; birinci dakikada $p=0,19$; dördüncü dakika $p=1$

IX. TARTIŞMA

Heparinize ratlarda yaptığımız, aktif femoral arter kanamalı deney modelinde, lokal OC toz uygulamasının hemostaz süresini OC kullanılmayan kontrol grubuna oranla anlamlı şekilde kısalttığını tesbit ettik (birinci dakikada $p=0,19$; dördüncü dakika $p=1$). OC grubunda yedi ratta hemostaz ikinci dakikada sağlanırken kontrol grubunda dördüncü dakikada bile altı ratta kanama halen devam ediyordu.

Çalışmamızda hemostatik ajan OC tozun topikal uygulanmasının, heparinize ratlarda oluşturulan femoral arter kanamasında hemostaz süresi üzerine etkisini araştırmak istedik. Bu amaçla deneysel rat modeli kullandık.

Topikal hemostatik ajanların etkinliği gösterebilmek amacıyla birçok hayvan deneyi modeli kullanılmıştır. Piyasada mevcut hemostatik ajanların etkinliğini karşılaştırabileceğimiz uluslararası kabul görmüş bir hayvan deney modeli yoktur. Bu nedenle Anabilim Dalımızda kullanılan, daha önce Ersoy ve arkadaşları (1,59,60) tarafından geliştirilen metodu kullandık. Çalışmamız için uygun hayvan deney modelinin aşağıdaki öğeleri içermesini amaçladık:

- Eksternal arteriyel kanama,
- Ölümcül olabilecek fakat potansiyel olarak kurtarılabilecek yaralanma,
- Turnike uygulanamayacak ama kompresyon uygulanabilecek lokalizasyon,

Dikme'nin tez çalışmasında (59) aynı yöntemle yapılmış çalışmalarında ciddi femoral arter kanaması oluşturulan ve standart ağırlıkta bası uygulanan ratlarda, OC uygulamasının hemostaz süresini kısalttığı buldular.

Çalışmamızın bu çalışmadan en önemli farkı ratların heparinize olmasıydı. Heparinize ratlarda bu çalışmayı yapmamızdaki amacı şu şekilde açıklayabiliriz: OC'nin hemostatik etkisi yapılan çalışmada gösterilmiş ama şu anda toplumda çeşitli hastalıkları nedeni ile kan sulandırıcı ilaçlar (heparin, warfarin, clopidogrel vs.) kullanan, yani kanama ve pıhtılaşma süreleri uzamış çok sayıda hasta var. Bu kan sulandırıcı ilaçları içen kişilerde hayatlarının bir dönemlerinde yaralanıp bu hemostatik ajanlara ihtiyaç duyabilirler. İşte OC'nin kanama zamanı kullandığı heparin ve/veya başka kan sulandırıcı ilaç nedeni ile uzamış kişilerde de hemostazı, kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha kısa sürede sağlayıp sağlamayacağını merak ettiğimiz için bu çalışmayı gerçekleştirdik.

Günlük pratiğimizde heparin kullanan hasta sayısı oldukça azdır. Bunun yanında bu az sayıdaki insanın kanama nedeni ile acil servise başvurması nadir görülen durumdur. Fakat bu durum bu hastaların acil servisteki girişimlerinde önemlidir. Yani heparinize hastalara acil

serviste çeşitli nedenlerle kateter takılmakta, kan gazı için arteriyel kan alınmakta, hemodiyalize gidebilmektedirler. Yani heparinize hastalarda biz iatrojenik kanama yaratabiliyoruz.

Biz, Ersoy ve arkadaşlarının (59-60) heparinize olmayan ciddi eksternal kanamalı ratlarda kullandıkları gibi kullanılacak OC toz miktarını 0,5 gr. olarak belirledik. OC tozun prospektüs bilgilerine bakıldığında hemostazın 2. dakikada sağlandığı görülmektedir. Bu zaman aralığını da içine alacak şekilde sıfır, bir, iki ve dördüncü dakikalarda hemostaz kontrolü yapmayı planladık (59,61).

Literatürde OC tozun acil tıp sisteminde kullanımı ile ilgili hiçbir çalışma yoktur. Yapılan tüm çalışmalar beyin cerrahisi, kadın doğum ve plastik cerrahi kliniklerindeki uygulamalardır. Yani tüm çalışmalar hep cerrahi girişimler sırasında ve diğer cerrahi hemostazı sağlayan hemostatik ajanlar ile yapılmıştır (3,38,54,57,58,61,62,64,65). Heparinize, yani kanama süresi deneysel olarak uzatılmış ratlarda oluşturulan eksternal kanamada OC tozun kullanılması şeklindeki çalışmamız literatürdeki ilk ve tek çalışmadır. Halbuki akut eksternal kanamalı hasta ile ilk önce acil servis hekimi, 112 ambulans hekimi, paramedikler ve/veya acil tıp teknisyenleri karşılaşmaktadır. Bu nedenle ajanın acil tıp sistemi içinde hiç denenmemiş olması yapacağımız çalışmanın önemini arttırmaktadır. Heparinize ratlarda lokal hemostatik ajanların kullanımı ile ilgili benzer çalışma Aydınoglu ve arkadaşları (60) tarafından yapılan çalışmadır. Bu çalışmada heparinize ratlarda oluşturulan deneysel femoral arter kanama modelinde, lokal ‘microporous polysaccharide hemosphere (MPH; TraumaDEX®) toz uygulamasının, hemostaz süresine etkisinin değerlendirilmiştir.

Çalışmamızı hemostazın zor sağlanabileceği ve aynı zamanda fatal bir model olmasını amaçladık çünkü ajanın savaşlarda, afetlerde, toplu yaralanmalı trafik kazaları ve bombalama gibi terrorist olaylarda kullanılabileceğini düşündük. Modelimizde göze çarpan özellikler; fatal arteriyel kanama, turnike uygulanması için uygun olmayan lokalizasyon ve koagülopati zemininde gerçekleştirilmesidir. Esas olarak OC kapiller, venöz ve küçük arteriyel kanamalarda hemostaz amacıyla kullanılmaktadır (61). Fakat biz çalışmamızda, OC tozun hem heparinize hem de aktif eksternal arteriyel kanamanın kontrolünde de etkin olduğunu saptadık.

X. SONUC:

Çalışmamızda, heparinize ratlarda femoral arterin branül ucu ile delinmesi ile oluşturulan deneysel kanama modelinde lokal OC toz uygulamasının kanama süresini kontrol grubuna göre anlamlı derecede kısalttığını saptadık.

Bu sonuç, bu hemostatik ajanın özellikle tıbbi güç ile zamanın çok kısıtlı olduğu afet durumlarında, kan sulandırıcı ilaç (heparin) kullanan hastaların alanda, savaşlarda iş ya da ev kazalarında kanama kontrolü amaçlı kullanılabileceğini düşündürdü.

XI. KISITLILIKLAR:

1. Heparin yerine günlük pratikte kullanılan kan sulandırıcı ajanların (aspirin, clopideogrel, warfarin vs) deneyde kullanılması daha anlamlı olabilirdi. Çünkü heparin az kullanılan bir ajan. Heparin'i tercih etmemizin bazı nedenleri vardı.
 - A. Uygulanan heparin'in etkinliğini "activated clotting time" testi ile ölçebiliyorduk fakat "aspirin" ve "clopidogrel" için mümkün değildi.
 - B. Daha önce yaptığımız ön çalışmada 5 gün oral warfarin uyguladığımız ratlarda kanama zamanının bilemediğimiz bir nedenle uzamadığını fark ettik bu nedenle bu ajanı kullanamadık.
2. Kullanılan OC toz madde. Hemostatik etkisini gösterdiği mekanizmalardan birisi ortamdaki kanın serum kısmını absorbe ederek mevcut pıhtılaşma faktörleri konsantrasyonu arttırması, sonuç olarakta pıhtılaşmanın hemen oluşmasıdır. Burada OC tozun belki başka etkisi de olabilir; Ortamdaki kanın serumunu emince sertleşerek kanama alanı üzerine ağırlığı nedeni ile ve/veya yapışarak lokal bası etkisi yaratıp hemostazı bu şekilde sağlıyor olabilir. İşte bu kurgulama ile OC toz yerine başka tozlar (mesela un) döksek aynı etkiyi görebileceğiz. Bu şekilde hazırlanacak materyel metod ile yapılacak deneyler bize bu düşüncemizin doğru veya yanlışlığını gösterebilir.
3. Çalışmada OC (çalışma), spanç (control) grubundan başka üçüncü bir grup (sham grubu) yaratılıp spançta konmadan kanamanın devamı, hemostazın ne zaman sağlanacağı gözlenebilirdi.

XII. KAYNAKLAR

1. Ersoy G, Kaynak F, Yilmaz O, Rodoplu U, Maltepe F, Gokmen N. Hemostatic Effects of Microporous Polysaccharide Hemosphere in a Rat Model With Severe Femoral Artery Bleeding. *Advances in Therapy* 2007;24:485–492.
2. Peden M, McGee K, Sharma G: *The Injury Chart Book: a Graphical Overview of the Global Burden of Injuries*. Geneva: World Health Organization; 2002.
3. Schonauer C, Tessitore E, Barbagallo G, Albanese V, Moraci A. The use of local agents: bone wax, gelatin, collagen, oxidized cellulose. *Eur Spine J* 2004;13 Suppl 1:S89-96 .
4. Krug E, Dahlberg L, Zwi A, Mercy J, Lozano R, Eds: *World Report on Violence and Health*. Geneva: World Health Organization; 2002.
- 5- Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS. *Penetrating Trauma to the Extremities*; Zane RD, Kumar AM. *Emergency Medicine A Comprehensive Study Guide Textbook sixth edition*, 2004 (McGraw-Hill, USA); p:1629-1633.
6. Kauvar DS, Wade CE. The epidemiology and modern management of traumatic hemorrhage: US and international perspectives. *Crit Care* 2005;9 Suppl 5:1–9.
7. Acosta JA, Yang JC, Winchell RJ, Simons RK, Fortlage DA, Hollingsworth-Fridlund P, Hoyt DB. Lethal injuries and time to death in a level I trauma center. *J Am Coll Surg* 1998, 186:528–533.
8. T.C Başbakanlık Devlet İstatistik Enstitüsü. 1990 yılı ulaşım ve trafik kazaları istatistikleri, 1991:1–45.
9. T.C Sağlık Bakanlığı, Türkiye sağlık raporu. Şubat 2004 Ankara.
10. National Center for Health Statistics, US Department of Health and Human Service monthly vital statistics report, advance report of final mortality statistics. 1992;43:1–76.
11. Eachempati SR, Reed RL, St Louis JE, Fischer RP. “The demographics of trauma in 1995” revisited: an assessment of the accuracy and utility of trauma predictions. *J Trauma* 1998;45:208–214.
12. Robertson C, Redmond AD. *The Management of major trauma*. Edinburg, Manchester: Oxford University Press; 1990. p:6–12.
13. Baker SP, O'Neill B. The injury severity score: an update. *J Trauma* 1976;16:882–885.
14. Trunkey D. Initial treatment of patients with extensive trauma. *N Engl J Med* 1991;324:1259–1263.
15. Sauaia A, Moore FA, Moore EE, Moser KS, Brennan R, Read RA, Pons PT. Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. *J Trauma* 1995;38(2):185–193.

- 16- Holcomb JB. Methods For Improved Hemorrhage Control. Critical Care, 2004;8:57-60.
17. Alam HB, Uy GB, Miller D ve ark. Comparative Analysis of Hemostatic Agents In A Swine Model of Lethal Groin Injury. J Trauma, 2003;54:1077–82.
18. Spahn DR, Cerny V, Coats TJ ve ark. Management of Bleeding Following Major Trauma: A European Guideline, Critical Care, 2007;11(1):R17:1-22.
19. Hoyt DB, Bulger EM, Knudson MM, Morris J, Ierardi R, Sugerman HJ, Shackford SR, Landercasper J, Winchell RJ, Jurkovich G: Death in the operating room: an analysis of a multi-center experience. J Trauma 1994;37:426–432.
20. Devender S, Pinjala RK. Management of Peripheral Vascular Trauma: Our Experience. The Internet Journal of Surgery 2005;7:30-34.
21. Compton C, Rhee R. Peripheral Vasculer Trauma. Perspect Vasc Surg Endovasc Ther 2005;17:297–307.
25. Niels R. Peripheral Vascular Injuries. <http://www.emedicine.com/emergency/trauma> and orthopedics (15.10.2011 tarihinde ulaşıldı)
26. Günay R, Ketenci B, Çimen S ve ark. Clinical Findings in Peripheral Vasculer Injuries. J Surg Med Sci 2007;3:8–18.
27. Morley JE. Trauma, Peripheral Vascular Injuries. <http://www.emedicine.com/emergency/trauma> and orthopedics (15.10.2011 tarihinde ulaşıldı).
28. Günay R, Ketenci B, Çimen S ve ark. Clinical Findings in Peripheral Vasculer Injuries. J Surg Med Sci 2007,3(14):8-18.
29. Merck Manuel. Section11 Chapter 131 Hemostasis and Coagulation Disorders. <http://www.merck.com//mrkshared/mmanual/section11/chapter131/131a.jsp> (15.10.2011 tarihinde ulaşıldı).
30. Dahlback B. Blood coagulation. Lancet 2000;355:1627–1632.
31. Ferhanođlu B. Hemostaz Mekanizması. Kanama ve Tromboza Eđilim Sempozyum Dizisi No: 36. Kasım 2003; s. 9–16.
32. Miller W. Surviving in Harm’s Way. Millitary Medical Technology Online Archives. <http://www.military-medicaltechnology.com> (15.10.2011 tarihinde ulaşıldı).
33. Hess JR, Hiippala S. Optimizing the Use of Blood Products in Trauma Care. Critical Care 2005;9 Suppl 5:S10-14 .

34. Tien H, Nascimento B, Callum J, Rizoli S. An Approach To Transfusion and Hemorrhage In Trauma: Current Perspectives On Restrictive Transfusion Strategies. *J Can Chir* 2007;50:202–209.
35. Holcomb JB. Methods For Improved Hemorrhage Control. *Critical Care* 2004;8 Suppl 2:S57-60 .
36. Güven H, Güloğlu R. Hasar Kontrol Cerrahisi. *Türkiye Klinikleri Cerrahi Dergisi* 2004;9:225–230.
37. Burris DG, Dougherty PJ, Eliot DC. Hemorrhage Control. *Emergency War Surgery. Borden Institute* 2004;60–68.
38. Frantz V. Absorbable cotton, paper and gauze (oxidized cellulose). *Ann Surg* 1943;118:116–126.
39. Pekcan M, Eryılmaz M. Travma olgularında güncel hemostaz seçenekleri. *GESDAV Bilimsel Yayınları* 2006;1:34–35.
40. Pusateri AE, Holcomb JB, Kheirabadi BS, Alam HB, Wade CE, Ryan KL. Making sense of the preclinical literature on advanced hemostatic products. *J Trauma* 2006;60:674–682.
41. Alam HB, Burris D, DaCorta JA, Rhee P. Hemorrhage control in the battlefield: role of new hemostatic agents. *Mil Med* 2005;170:63–69.
42. Schelling G, Block T, Gokel M, Blanke E, Hammer C, Brendel W. Application of a fibrinogen-thrombin-collagen-based hemostyptic agent in experimental injuries of liver and spleen. *J Trauma* 1988;28:472–475.
43. Agus GB, Bono AV, Mira E, Olivero S, Peilowich A, Homdrum E, et al. Hemostatic efficacy and safety of TachoComb in surgery. Ready to use and rapid hemostatic agent. *Int Surg*. 1996;81:316–319.
44. Alam HB, Chen Z, Jaskille A, Querol RI, Koustova E, Inocencio R, et al. Application of a zeolite hemostatic agent achieves 100% survival in a lethal model of complex groin injury in Swine. *J Trauma* 2004;56:974–983.
45. Alam HB, Uy GB, Miller D ve ark. Comparative Analysis of Hemostatic Agents In A Swine Model of Lethal Groin Injury. *J Trauma* 2003;54:1077–1082.
46. Chan MW, Schwaitzberg SD, Demcheva M, Vournakis J, Finkielstein S, Connolly RJ. Comparison of poly-N-acetyl glucosamine (P-GlcNAc) with absorbable collagen (Actifoam), and fibrin sealant (Bolheal) for achieving hemostasis in a swine model of splenic hemorrhage. *J Trauma* 2000;48:454–458.

47. Brandenburg G, Leibrock LG, Shuman R, Malette WG, Quigley H. Chitosan: a new topical hemostatic agent for diffuse capillary bleeding in brain tissue. *Neurosurgery* 1984;15:9–13.
48. Pusateri AE, Modrow HE, Harris RA, Holcomb JB, Hess JR, Mosebar RH, et al. Advanced hemostatic dressing development program: animal model selection criteria and results of a study of nine hemostatic dressings in a model of severe large venous hemorrhage and hepatic injury in Swine. *J Trauma* 2003;55:518–526.
49. Vournakis JN, Demcheva M, Whitson AB, Finkielstein S, Connolly RJ. The RDH bandage: hemostasis and survival in a lethal aortotomy hemorrhage model. *J Surg Res* 2003;113:1–5.
50. Pusateri AE, McCarthy SJ, Gregory KW, Harris RA, Cardenas L, McManus AT, Goodwin CW Jr. Effect of a chitosan-based hemostatic dressing on blood loss and survival in a model of severe venous hemorrhage and hepatic injury in swine. *J Trauma* 2003;54:177–182.
51. Wedmore I, McManus JG, Pusateri AE, Holcomb JB. A special report on the chitosan-based hemostatic dressing: experience in current combat operations. *J Trauma* 2006;60:655–658.
52. McManus JG, Wedmore I, Wedmore F, et al. Modern hemostatic agent for hemorrhage control: a review and discussion of use in current combat operation. *Emergency Medicine and Critical Care*, 2005;5:1–4.
53. Wagner WR, Pachence J.M, Ristich J, Johnson PC. Comparative in vitro analysis of topical hemostatic agents. *J Surg Res* 1996;66:100–108.
54. Schonauer C, Tessitore E, Barbagallo G, Albanese V, Moraci A. The use of local agents: bone wax, gelatin, collagen, oxidized cellulose. *Eur Spine J* 2004;13:89–96.
55. Tomizawa Y. Clinical benefits and risk analysis of topical hemostats: a review. *J Artif Organs*. 2005;8:137–142.
56. Palm MD, Altman JS. Topical Hemostatic Agents: A Review. *Dermatol Surg* 2008;34:431–445.
57. Cherian NH. Case report: acute paraplegia due to Surgicel related thoracic cord compression. *Ind J Radiol Imag* 1999;9:49–51.
58. Gao HW, Lin CK, Yu CP, Yu MS, Chen A. Oxidized Cellulose (Surgicel) Granuloma Mimicking a Primary Ovarian Tumor. *Int J Gynecol Pathol* 2002;21:422–423.

59. Dr. Özgür DİKME. Ratlarda oluşturulan deneysel femoral arter kanaması modelinde, lokal “oxidised cellulose (bloodcare™)” toz uygulamasının, hemostaz süresine etkisi. Uzmanlık Tezi. Dokuz Eylül Hastanesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, İzmir-2008. Tez danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Gürkan ERSOY.
60. Dr. Aslı AYDINOĞLU. Heparinize ratlarda oluşturulan deneysel femoral arter kanama modelinde, lokal ‘microporous polysaccharide hemosphere’ (MPH; TraumaDEX®) toz uygulamasının, hemostaz süresine etkisinin değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi. İzmir-2007. Tez danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Gürkan ERSOY.
61. Oxidised Cellulose (Bloodcare™) web sayfası. <http://www.bloodcare.eu>. 20.Ekim.2011 günü ulaşıldı.
62. Gao HW, Lin CK, Yu CP, Yu MS, Chen A. Oxidized Cellulose (Surgicel) Granuloma Mimicking a Primary Ovarian Tumor Int J Gynecol Pathol. 2002;21:422–423.
63. Hanks JB, Kjaergard HK, Hollingsbee DA. A Comparison of the Haemostatic Effect of Vivostat® Patient-Derived Fibrin Sealant with Oxidised Cellulose (Surgicel®) in Multiple Surgical Procedures. Eur Surg Res. 2003;35:439–444.
64. Jeschke MG, Sandmann G, Schubert T, Klein D. Effect of oxidized regenerated cellulose/collagen matrix on dermal and epidermal healing and growth factors in an acute wound. Wound Repair Regen. 2005;13:324–331.


Toplantı No : 05/10/2011
Toplantı Tarihi : 13 Mayıs 2011

Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanlığı'na

28/2011 Protokol No'lu; Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanlığı Öğretim Üyelerinden Doç.Dr.Gürkan ERSOY'un yürüttüğü olduğu "Heparinize ratlarda oluşturulan deneysel femoral arter kanaması modelinde, lokal "oxidised çelluloose (Bloodcare™)" toz uygulamasının, hemostaz süresine etkisi" isimli projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca yoktur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz. *

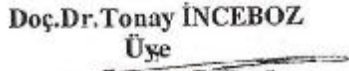
Prof.Dr.Osman YILMAZ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik
Kurul Başkanı
(Araştırmacı)


Prof.Dr. Alper SOYLU
Üye


Prof.Dr. Selman SÖKMEN
Üye

Prof.Dr. Abdullah KUMRAL
Üye (topl.katılmadı)

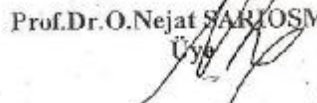

Doç.Dr. Terna İLKNUR
Üye



Doç.Dr. Tonay İNCEBOZ
Üye

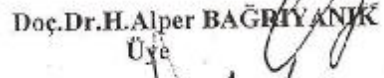
Ayşe Nur BALİN
Üye (topl.katılmadı)

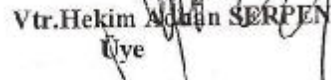
Prof.Dr.A.Necati GÖKMEN
Başkan Yardımcısı
(Araştırmacı)

Prof.Dr. Ayşe GELAL
Üye (topl.katılmadı)


Prof.Dr. O.Nejat SARIOSMANOĞLU
Üye


Prof.Dr. Hüseyin BASKIN
Üye


Doç.Dr.H. Alper BAĞBIYANIK
Üye


Vtr.Hekim Adnan SERPEN
Üye

Doç.Dr. Şermin GENÇ
Üye (topl.katılmadı)

NOT: Projede yapılan düzeltmelerin metin içinde bold karakter kullanılarak yapılması projenin incelenmesi açısından sağlıklı olacaktır.