

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

**HEPARİNİZE RATLARDA OLUŞTURULAN
DENEYSEL FEMORAL ARTER KANAMA
MODELİNDE, LOKAL ‘MICROPOROUS
POLYSACCHARİDE HEMOSPHERE
(TRAUMADEx®)’ TOZ UYGULAMASININ
HEMOSTAZ SÜRESİNE ETKİSİ**

DR. ASLI AYDINOĞLU

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2007



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

**HEPARİNİZE RATLARDA OLUŞTURULAN
DENEYSEL FEMORAL ARTER KANAMA
MODELİNDE, LOKAL ‘MICROPOROUS
POLYSACCHARİDE HEMOSPHERE
(TRAUMADEx®)’ TOZ UYGULAMASININ
HEMOSTAZ SÜRESİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ASLI AYDINOĞLU

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Gürkan ERSOY

I- TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ.....	4
II- KISALTMALAR DİZİNİ.....	5
III- TEŞEKKÜR.....	6
III- ÖZET	7
IV- SUMMARY.....	8
V- GİRİŞ VE AMAÇ.....	9
VI- GENEL BİLGİLER.....	11
Periferik vasküler hastalıklar	
Hemostaz	
Kanama kontrolü	
VII- GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
Çalışmada kullanılan hayvanların özellikleri ve uygulamalar	
Kanama modeli	
Çalışma grupları ve ilaç uygulananımı	
Ölçülen parametreler	
İstatistiksel analiz	
VIII-BULGULAR.....	33
IX- TARTIŞMA.....	36
X- SONUÇ	39
XI - KAYNAKLAR.....	40

I. A. TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Yüksek riskli travmalar

Tablo 2. Mutlak damar yaralanması bulguları

Tablo 3. Şüpheli damar yaralanması bulguları

Tablo 4. Kontrol ve MPH grubundaki vital ve metabolik değerler

Tablo 5. Hemostaz süreleri

I. B. ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Periferik vasküler travmalarda tanı ve tedavi yaklaşımı

Şekil 2. İntrinsik ve ekstrinsik koagülasyon mekanizması

I. C. FOTOĞRAF DİZİNİ

Fotoğraf 1. Sol femoral arter monitorizasyonu ve sağ femoral arter perforasyonu

Fotoğraf 2. Kanama alanına MPH ve standart ağırlıkta bası uygulanılması

Fotoğraf 3. MPH uygulanımı sonrası, yara yerinde pıhtılaşmış dokunun

mikroskopik görüntüsü

II. KISALTMALAR

MPH	Microporous Polysaccharide Hemosphere
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
QC	QuickClot
Hem-Con	HemCon Chitosan Bandage
Celox	Chitosan Lineer Polymer
ABI	Ankle- Brakial İndeks
VWF	Von- Willebrand Faktör
ADP	Adenozin difosfat
Ca ⁺²	Kalsiyum
TFPI	Doku faktör yol inhibitörü
TF	Doku faktörü
TPA	Doku plazminojen aktivatörü
FDA	US Food and Drug Administration
aPTT	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ACT	Aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı
DFD	Dry- Fibrin Dressing
RDH	Rapid Deployment Hemostat
rFVIIa	Rekombinant Faktör VIIa
KAH	Kalp atım hızı
OAB	Ortalama arteriyel basınç
PaCO ₂	Parsiyel karbondioksit basıncı
PaO ₂	Parsiyel oksijen basıncı
Hb	Hemoglobin
Hct	Hemotokrit
bTcM	Sığır trombin ile kombine edilmiş kollojen matrix

TEŞEKKÜR

Çalışmanın yapılması sırasında doku örneğini histopatolojik olarak inceleyip fotoğraflayan DEÜTF Histoloji ve Embriyoloji AD Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Alper Bağrıyanık'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca büyük özveri ile birlikte çalıştığımız DEÜTF Acil Tıp Ana Bilim Dalının tüm öğretim üyelerine, tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelerine, paramediklerine, sekreterlerine ve personeline teşekkür ederim.

III . ÖZET

Heparinize ratlarda oluşturulan deneysel femoral arter kanama modelinde, lokal ‘microporous polysaccharide hemosphere’ (MPH; TraumaDEX®) toz uygulamasının, hemostaz süresine etkisinin değerlendirilmesi

GİRİŞ ve AMAÇ

Travma vakalarında, kontrol edilemeyen kanamalar, hastane öncesi dönemde başta gelen ölüm nedenidir ve yaralanma sonrası etkin kanama kontrolü, mortalite ve morbiditeyi ciddi oranda azaltabilir. Efektif kanama kontrolü, savaşlar, afetler gibi yaralı sayısının fazla, medikal gücün sınırlı olduğu ortamlarda ve özellikle kanama eğilimini arttıran heparin gibi medikal tedavi alan hastalarda önemli bir problem oluşturur. Bu çalışmada, microporous polysaccharide hemosphere’in (MPH) heparinize ratlarda hemostaz süresine etkisini araştırmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda, 10 adet wistar albino suşu dişi ratı heparinize ettikten sonra femoral arterlerinde 22 gauge branül ucu ile delik oluşturduk. Kanama alanına, bir grupta sadece standart ağırlıkta bası, diğer gruba ise standart ağırlıkta bası ve MPH’ı (TraumaDEX®) birlikte uyguladık. İki grup arasında kanama zamanı açısından fark olup olmadığını araştırdık.

BULGULAR

MPH uygulanan grupta beş rattan dördünde kanama 60.sn’de, bir tanesinde 90.sn’ de durdu. Kontrol grubunda hiçbir ratta 90.sn’de bile hemostaz sağlanamadı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=.001$).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Femoral arter kanamalı heparinize rat modelinde, standart bası ile beraber MPH uygulanması hemostaz süresinde anlamlı bir azalma sağlamıştır.

IV. SUMMARY

Effects of Microporous Polysaccharide Hemosphere (MPH; TraumaDEX®) on Hemostasis Time in a Heparinized Rat Model with Femoral Artery Bleeding

OBJECTIVES

Uncontrolled bleeding is the major cause of death in trauma patients in prehospital setting and effective bleeding control after injury will reduce the mortality and morbidity. Bleeding control is an important problem in cases like war and disaster in which there are a lot of injured patients with less medical equipment, and especially in patients who use drugs like heparine that may increase bleeding. In this study, we intended to find the effect of microporous polysaccharide hemosphere (MPH) on hemostasis time in heparinized rats.

METHOD

In our study, 10 wistar albino adult female rats were heparinized, then the femoral artery of each rat was pierced by a 22 gauge cathater to initiate bleeding. We placed standart scale weight on bleeding area in control group and standart scale weight and MPH in study group. We analyzed the difference between bleeding times in two groups.

RESULTS

Application of MPH resulted in complete control of bleeding in 4 of 5 and 1 of 5 rats at 60 and 90 seconds, respectively. In the control group, however, hemostasis could not be achieved in all five rats, even at 90 seconds. The difference between the two groups was statistically significant ($p=.001$).

CONCLUSION

Application of MPH and compression with a scale weight significantly decreased the time of hemostasis in a heparinized rat model with femoral arterial bleeding.

V. GİRİŞ ve AMAÇ

Günümüzde travma, dünyanın pek çok yerinde toplumsal bir sağlık sorunu haline gelmiştir ve vasküler travmalar, taşıdıkları ciddi ve önlenabilir komplikasyonlar nedeniyle bu problemin önemli bir parçasıdır. Bu yaralanmaların büyük bir çoğunluğunu bıçaklanma, ateşli silah yaralanması ve trafik kazalarında görülen penetran travmalar oluştursa da etiyoloji dünyanın farklı lokalizasyonlarında değişiklik gösterir (1).

Travma, 1–44 yaşları arasında görülen en sık ölüm nedenidir ve Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) tüm yaş gruplarında beşinci ölüm nedenidir. Primer olarak genç nüfusu etkilemesi nedeniyle işgücü kaybı, erken yaşta ölüm ve sakatlıklar açısından önemlidir (2,3,4). Travma vakalarında potansiyel olarak önlenabilir ölümlerin tek majör nedeni kontrol edilemeyen kanamalardır. Hemoraji mortalitesini ve morbiditesini azaltmanın en iyi yolu ise, kanamanın erken durdurulmasıdır. İntraabdominal veya intratorakal kaynaklı kanamalarda hastane öncesi dönemde yapılabilecek çok şey yoktur. Tersine ekstremitelerden olan kanamalar, çeşitli yöntemlerle kontrol edilebilir. Kanamanın erken kontrolü hem sıvı resüstasyonu, kan transfüzyonu ihtiyacını ve bunlardan kaynaklanan komplikasyonları ve maliyeti, hem de mortaliteyi azaltacaktır.

Bilim günümüzde savaşları, afetleri ve dolayısıyla yaralanmaları durduramamakta fakat gelişmiş endüstri ve medikal malzemeler, bu olaylarda daha fazla yaşam kurtarmak için yollar aramaktadır. Bu amaçla, hastane öncesi alanda, afetlerde ve savaşlarda external kanamalardan kaynaklanan mortalite ve morbiditeyi azaltmak için kişinin kendisi veya bir ilk yardımcı tarafından kolaylıkla uygulanabilecek, fazla hazırlık gerektirmeyen, kolay taşınabilen kısa sürede efektif biçimde kanamayı kontrol edebilecek hemostatik ajanlar geliştirilmiştir. Böyle bir ajana olan ihtiyaç çok miktarda yaralının olduğu afet ve savaş ortamlarında daha da artacaktır. Çünkü fazla sayıda yaralının olduğu bu ortamlarda kanaması olan yaralılara müdahale etmek güçtür ve bazen bunu yapabilecek zaman ve ekipman yoktur (5).

Lokal hemostaz amacı ile literatürde kullanılan yöntem ve ajanların başlıcaları arasında, kanama üzerine direkt bası, fibrin yapıştırıcılar, microporous

polysaccharide hemosphere (TraumaDEX®), QuickClot (QC®), HemCon Chitosan Bandage (Hem-Con®) ve Chitosan Lineer Polymer (Celox®) sayılabilir (6).

Bizim bu çalışmada kullandığımız ajan microporous polysaccharide hemosphere (MPH), nişastadan elde edilen, mikro gözenekli parçacıklar içeren maddedir. Madde kan ile temas edince kanın sıvı kopartmasını absorbe ederek pıhtılaşma faktörlerinin ortamdaki konsantrasyonunu rölatif olarak artırır. Pıhtılaşmanın daha kısa sürede oluşmasını sağlar. Kan ile temas sonrası 30–60 saniye içinde pıhtı tabakası meydana gelmeye başlar (2,3,5). Daha önce kliniğimiz tarafından ratlar üzerinde yapılan çalışmada, MPH'ın kontrol grubu ile karşılaştırılmasında anlamlı hemostatik etkilesinin olduğu saptanmıştı (5). Bu çalışmada ise daha önceki çalışmanın devamı olarak, hemostatik ajanların, koagülopati zemininde etkinliği araştırıldı. Son yıllarda yapılan araştırmalarla travmanın koagülopatiyeye neden olduğuna dair görüşler artmıştır (7-10). Ayrıca, bazı kardiyovasküler veya pulmoner hastalıkların tedavisi ve profilaksi için heparin, kumadin gibi antikoagülan ajanların kullanımı yaygındır. Travma nedeniyle ortaya çıkan koagülopati nedeniyle ve antikoagülan alan hastalarda olası bir kanamanın kontrolü daha da güçtür. Bu da hasta morbiditesini ve mortalitesinin artmasına neden olacaktır.

Çalışmamızda amaç, heparinize ratlarda femoral arterin delinmesi ile oluşturulan deneysel kanama modelinde lokal MPH uygulamasının hemostaz süresi üzerine olan etkisinin araştırılmasıdır.

VI. GENEL BİLGİLER

Travmada, kontrol edilemeyen internal ve external kanamalar, hastane öncesi dönemde en başta gelen ölüm nedenidir (2,3). Sivil yaşamda travma vakalarının %40'ı, askeri yaşamda da %90'ı herhangi bir sağlık merkezine ulaşmadan durdurulamayan kanama sonucu ölmektedir (3,8). Yaralanma sonrası hızlı ve efektif kanama kontrolü, mortaliteyi %20 azaltabilmektedir (2,3).

VI. A. PERİFERİK VASKÜLER YARALANMALAR

Tüm sivil travmaların yalnızca %3'ünü vasküler yaralanmalar oluştursa da ciddi ve önlenabilir komplikasyonları nedeniyle özel ilgiyi hak ederler (1,11). Vasküler travma insidansında, son 40 yılda belirgin bir artış saptanmıştır ve yirmibirinci yüzyılda da mortalite ve morbiditedeki önemini devam ettirmektedir (1,4,11). Vasküler travmaların %80'inde periferik vasküler yaralanma vardır ve 2/3'ü alt ekstremiteye lokalizedir. Bu vakaların %70-90'ını, bıçaklanma ve ateşli silah yaralanmasını içeren penetran travmalar oluşturur (4,12,13).

Geçmişte, arteriyal kanamaların kontrolünde manüel kompresyon ve yarayı dağlama metodu kullanılırken Ambroise Pare, 16. yüzyılda ligasyon metodunu kullandı (1). 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 (2,3).

Vasküler yaralanmalar, genellikle genç erkek popülasyonun hastalığıdır. Tüm vakaların yaklaşık %90'ı erkektir (12). Aralarındaki anatomik ilişkiye bağlı olarak, beraberinde sinir hasarı ve fraktürler de olabilir. (1).

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 (12,14). 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 (12).

VI. A. 1. Nedenler

Vasküler yaralanmaların ortalama %60-80'i, bıçak, mermi veya camdan kaynaklanan penetran travmalar ile olur (4,13,14). 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 (12). Venöz yaralanmalar vakaların 1/3'üne; sinir yaralanmaları 1/5'ine eşlik eder (13). Vasküler yaralanmaların %5-10'undan künt travmalar sorumludur. Motor kazaları, ağır iş makineleri ile olan kazalar ve düşmeler, deselerasyon veya crush yaralanmalara sekonder künt vasküler yaralanmalara neden olur (12,14). Künt travmalarda amputasyon riski penetran travmaya göre daha fazladır (12). İyatrojenik yaralanma vakaların %5'ini oluşturur. Kardiyak kataterizasyon ve santral katater girişimi, en sık iyatrojenik yaralanma nedenidir (12).

Penetran travmalar, vasküler yapılarda 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 vasküler travma bulgusu olmadan ciddi hasara yol açabilir (4,14).

VI. A. 2. Fizik muayene

Hava yolu, solunum ve dolaşım kontrolü her zaman önceliklidir ve primer bakıda external kanamalar kontrol altına alınmalıdır. Daha sonra hastalar potansiyel vasküler yaralanmalar açısından dikkatle muayene edilir. Nabızlar, kapiller dolum, deformite ve nörolojik bozukluklar kontrol edilmeli, iki nokta ayırımı ve gerilim testleri nörolojik muayene içinde olmalıdır (4,12,14).

Periferik vasküler yaralanmalarda, bir takım anamnez özellikleri ve fizik muayene bulguları tanı ve tedavi yaklaşımında önemlidir (4,12,14). Bunlar, aşağıdaki tablolarda özetlenmiştir (tablo 1, tablo 2, tablo 3).

Yüksek riskli travmalar: Yüksek riskli travma ile başvuran hastaların morbidite ve mortalite oranları arttığı için genelde ileri araştırmayı hak ederler (12).

Tablo 1. Yüksek riskli travmalar

Yaranın major vasküler yapılara yakınlığı: Yaklaşık 1 cm'lik mesafeler
Fraktür veya dislokasyonla birliktelik
Crush injury
Ateşli Silah Yaralanmaları
Büyük Köpek Gibi Hayvanlarla Isırılma

Mutlak damar yaralanması bulguları: Hastaların sadece küçük bir kısmı (%6'dan azı) mutlak damar yaralanması bulgularına sahiptir. Bu hastalarda acil cerrahi girişim endikasyonu vardır (4). Cerrahi girişim gerektiren yaralanmalarda, bu bulguların sensitivitesi, %92-95; pozitif prediktif değeri, %95'dir (12).

Tablo 2. Mutlak damar yaralanması bulguları.

6 P B u l g u s u	Pulsatil veya genişleyen hematoma
	Tril palpe edilmesi veya üfürüm duyulması
	Pulsatil kanama
	Nabızların alınmaması
	Soğukluk
	Sulukluk
	Ağrı
	Parestesi
	Paralizi

Şüpheli damar yaralanması bulguları: Majör vasküler yaralanmayı göstermede veya ekarte etmede mutlak damar yaralanması bulgularına göre daha az değerlidir. Pozitif prediktif değeri, %35'dir. Şüpheli damar yaralanması bulguları olan hastaların ek tanısal yöntemlere ihtiyacı vardır ve bu vakaların çoğunda acil cerrahi girişim gerekmez (12).

Tablo 3. Şüpheli damar yaralanması bulguları.

Geniş, stabil hematom
İzole periferik sinir defisiti
Gecikmiş kapiller dolum
Yaranın major vasküler yapılara yakınlığı
Açıklanamayan hipotansiyon, şok

VI. A. 3. Tanıya yardımcı özel testler

Ankle-Brakial Index (ABI): Hasarlı extremitede dopplerle ölçülen sistolik basıncın, sağlam extremitedeki brakial sistolik basınca bölünmesi ile hesaplanır. Bulunan sonucun 0,90'nın altında olması arteriyel yaralanmayı gösterir. Müdahaleyi gerektirecek yaralanmalarda ABI'nın sensitivitesi, %75–95'dir. ABI değeri 0,90 üzeri olan çoğu yaralanma kendiliğinden iyileşir (4,12,14).

Allen Testi: Brakial bifurkasyonunun distalindeki yaralanmalarda kullanılır (12,14). Sensitivitesi %73,2; spesivitesi %97,1 saptanmıştır (15).

VI. A. 4. Görüntüleme yöntemleri

Doppler USG: Yüksek riskli mekanizmalarla olan ve mutlak damar yaralanması bulguları veya kesin cerrahi endikasyonu olmayan yaralanmalarda kullanılacak non-invaziv yöntemdir. Yatak başı yapılabilir. Doğruluğunun yapan kişiye bağlı olması dezavantajıdır. Vasküler yaralanmayı saptamada sensitivitesi %95, spesivitesi

%99'dur (14). Deneyimli bir radyologla çalışıyorsak ilk sırada kullanılacak ideal görüntüleme yöntemidir.

BT Anjiyografi: Arteriyal yaralanmalarda, sensitivitesi ve spesivitesi %90–95 saptanmıştır. Konvansiyonel anjiyografi ile kıyaslandığında, çok daha hızlı, daha az invaziv, daha ucuzdur ve girişimsel radyoloji doktoruna ihtiyaç yoktur. Dezavantajı, intravenöz kontrast verilmesi ve deneyimli radyoloji doktoru gerektirmesidir (12,14).

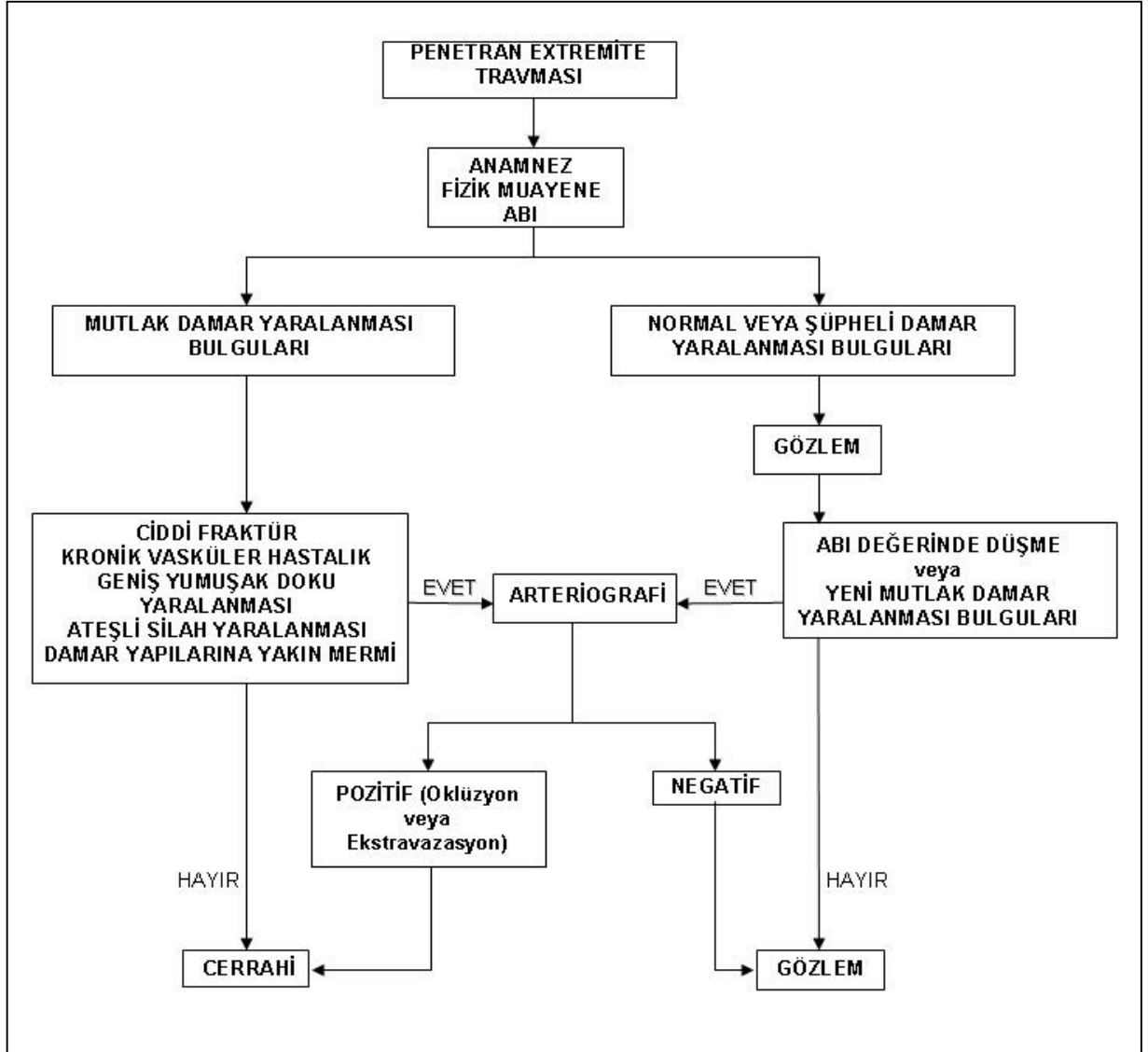
Anjiyografi: Gold standarttır. Fakat, sadece stabil hastalara uygulanabilir. Dezavantajı, maliyeti, zaman kaybına neden olması ve kontrast verilmesidir. Fizik muayenede güçlü bulguları olmayan hastaların %1–1,5'unda anjiyografide cerrahi gerektiren yaralanma saptanmıştır (12).

VI. A. 5. Tanı ve Tedavi Yaklaşımı

Mutlak veya şüpheli damar yaralanması bulguları olmayıp ABI'ı 0,90 ve üstü olan hastalar ileri tetkike gitmez, gözlenir. Normal vasküler muayenesi olan ve ABI'ı 0,90 altı olan hastalar ileri tetkike gider. Şüpheli damar yaralanması bulgularına sahip hastalarda (özellikle nabız defisiti) mutlaka ileri tetkik yapılmalıdır. Ateşli silah yaralanması gibi kesin yüksek riskli travma olup, mutlak bulguların olmadığı vakalarda da durum aynıdır. Mutlak damar yaralanması bulgularına sahip hastalarda, cerrahi girişim endikasyonu vardır (12,14).

Major vasküler yapılara yakın yaralanması olan hastalarda fizik muayene normal ve ABI 0,90 üstü ise, genelde ileri tetkik gereksizdir. Fakat, yüksek enerjili ateşli silah yaralanmalarında veya ciddi künt travma vakalarında, fizik muayene bulguları normal olsa bile anjiyografi ağır basar. Bu kalp damar cerrahisi konsültanı ile beraber verilecek bir karardır.

Şekil 1: Periferik vasküler travmalarda tanı ve tedavi yaklaşımı (4).



Genel olarak, extremiteler 4–6 saatlik iskemiye tolere ederler. İskeminin 6–8 saat sonrasında, vakaların %10'unda extremitede amputasyonla sonuçlanabilecek kalıcı hasar oluşur (12).

VI. A. 6. Komplikasyonlar

Kalıcı nörolojik defisit, kompartman sendromu, venöz tromboz, arterial embolizasyon, ölümcül kanama, yara enfeksiyonu, amputasyondur (12,14).

VI. B. HEMOSTAZ

Damar bütünlüğünü bozan bir zedelenmeden sonra organizmanın kan akımını sürdürebilme yeteneği yaşamsal bir öneme sahiptir. Hemostaz, damar duvarında bir zedelenme olduğunda, kan akımının engellenmeden kanamanın durdurulması ve damar bütünlüğünün sağlanması için gereken fizyolojik sistemlerin bütünüdür. Hemostaz'ın vazokonstriksiyon, primer ve sekonder hemostaz, fibrinolitik sistemden oluşan üç önemli komponenti vardır.

VI. B. 1. Vazokonstriksiyon

Travmadan sonra 1–2 saniye içinde refleks nörojen mekanizmalarla ve endotelin, prostaglandin, serotonin gibi faktörlerin lokal salınımı ile kısa süreli vazokonstriksiyon olur ve o bölgede kan akımı yavaşlar (16).

VI. B. 2. Primer Hemostaz ve Sekonder Hemostaz (Trombositler ve Koagülasyon Sistemi)

VI. B. 2. a. Primer hemostaz:

Primer hemostazda meydana gelen reaksiyonlar, üç başlık altında değerlendirilir (16,18).

Adezyon: Trombositlerin yaralı damar bölgesine yığılma işlemidir. Endotel hasarı olduğunda subendotelyal dokuda bulunan kollojen açığa çıkar. Büyük oranda endotelden ve biraz da trombositlerden sentezlenen, dolaşımda FVIII ile birlikte bulunan Von-Willebrand faktör (VWF), hasarlı alandaki bu kollojene ve trombositler üzerindeki GP-1b reseptörüne bağlanır. Bu bağlanma trombositlerin adezyonuna ve aktivasyonuna yol açar.

Salınım: Trombositlerin kollojen dokuya adhezyonu ile depo granüllerinden salınım reaksiyonu başlar. Başta adenosin difosfat (ADP) olmak üzere birçok protein (fibrinojen, fibronektin, platelet faktör-4, transforming growth faktör- β) ve koagülasyon sistemi için gerekli olan kalsiyum (Ca^{+2}) salınır. ADP, dolaşımdaki diğer trombositleri stimule ederek lezyon bölgesine çağıran ve aggregasyonu tetikleyen faktördür.

Salınım işlemi sırasında önemli bir gelişmede trombositlerde oluşan şekil değişiklikleridir. Diskoid yapıdaki trombositler sferoid şekil alır. Bu değişiklik, koagülasyon faktörleri için gerekli olan fosfolipid yüzeyin açığa çıkmasını sağlar.

Aggregasyon: Trombositlerin bir arada toplanıp küme oluşturması işlemidir. Bu işlem için özellikle trombosit üzerinde bulunan glikoprotein 2b3a reseptörü ve fibrinojen gereklidir. Fibrinojen, glikoprotein 2b3a reseptörlerine bağlanarak trombositler arasında bağ oluşturur (17).

Trombositler vasıtası ile oluşan pıhtı zayıftır. Bu pıhtının stabil hale gelmesi için fibrin gereklidir. Fibrin de koagülasyon sistemi sonucu oluşur.

VI. B. 2. b. Sekonder hemostaz (koagülasyon sistemi):

Koagülasyon, kandaki birçok protein veya koagülasyon faktörünün kimyasal reaksiyonu sonucu fibrin oluşumu ile sonuçlanan bir mekanizmadır. İki ana yolu vardır; intrinsik yol ve ekstrinsik yol. Daha önceki tarihlerde her iki yolun da koagülasyon sistemi için eşit öneme sahip olduğu kabul edilirken, günümüzde koagülasyonun başlamasında primer yolun, ekstrinsik yol olduğu bilinmektedir. Zincirdeki her reaksiyon bir enzim (aktive olmuş pıhtılaşma faktörü), bir substrat (pıhtılaşma faktörünün inaktif hali), ve bir kofaktör (reaksiyon hızlandırıcı) topluluğunun birleşmesiyle oluşur. Bu elemanlar fosfolipid kompleksi üzerinde toplanır ve Ca^{+2} iyonları ile bir arada tutulurlar. Böylece pıhtılaşma bu topluluğun bir araya gelebildiği yerlerde, örneğin aktive olmuş trombositlerin yüzeyinde, sınırlı kalır (17).

Bu kimyasal reaksiyona katılan proteinler fonksiyonel olarak dört grupta değerlendirilebilir:

1. Zimojenler (proenzimler): İnaktif prekürsörlerdir. (Faktör XIII, Faktör XII, Faktör XI, Faktör X, Faktör IX, Faktör VII, Faktör II ve prekallikrein)
2. Kofaktörler: Zimojen aktivasyonunu arttıran maddelerdir. (Faktör VIII, Faktör V)
3. Fibrinojen: Pıhtı oluşumu için gerekli son ürün.
4. İnhibitörler: Pıhtı yapımını sınırlayan veya ortadan kaldıran maddelerdir. [Plazmin, Protein C ve S, Doku faktör yolu inhibitörü (TFPI), Antitrombin III] (18).

Koagölasyon reaksiyonları

Ekstrinsik yol: Bugün için koagölasyon mekanizmasının, bütünlüğü bozulan endotelden kana salınan doku faktörünün (TF), FVII'i aktive ederek başladığı görüşü hâkimdir. Başlangıç fazı olarak adlandırılan bu fazda; tromboplastin olarak bilinen TF, Ca^{+2} iyonu varlığında FVII'i, FVIIa'ya çevirir ve onunla bir kompleks oluşturur. TF-FVIIa kompleksi bir taraftan FIX'u aktive ederken diğer yoldan da direk olarak FX'u FXa'ya dönüştürür. Aktive olan FXa, FVa, FII (protrombin) ile beraber protrombinaz adı verilen kompleksi oluşturur ve protrombinin (FII) trombine (FIIa) dönüşümü sağlar (16).

Trombin fonksiyonları, geniş bir yelpazededir. Primer rolü fibrinojenden fibrin oluşturarak hemostatik plağın inşa edilmesidir. Trombin, fibrinojen molekülünden önce fibrinopeptid A ve B fragmanlarını kopararak fibrin monomerlerini ve daha sonra monomerlerin bir araya gelmesi ile fibrin polimerlerini oluşturur. Aynı zamanda fibrin stabilize eden faktör olan, FXIII' ü aktive ederek fibrin polimerlerinin çapraz bağlarının oluşmasını ve güçlü fibrin pıhtısının meydana gelmesini sağlar.

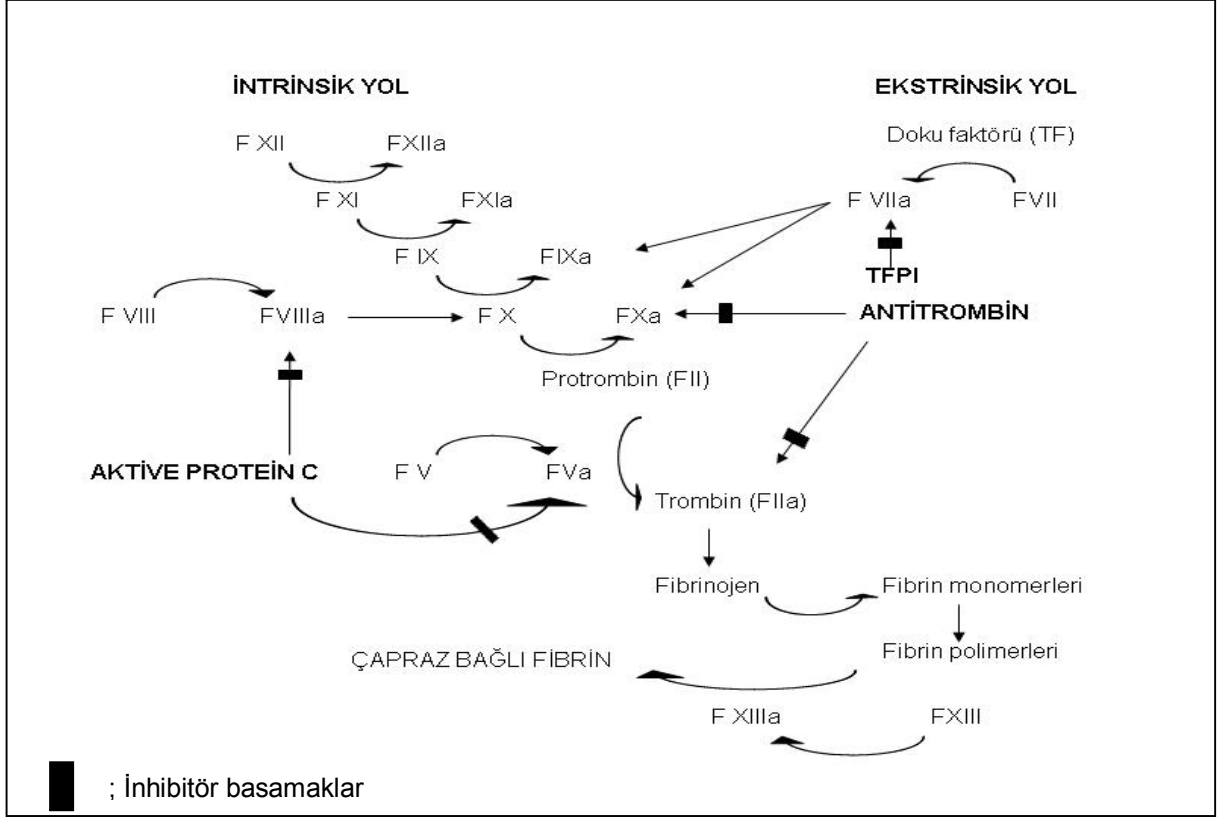
İntrinsik Yol: Koagölasyon sisteminde ekstrinsik yol aracılığı ile başlayan ve az miktarda fibrin oluşumu ile sonlanan ilk koagölasyon aktivasyonu, endotelden salınan doku faktör yol inhibitörü (TFPI) aracılığı ile bloke edilir. Bu nedenle devreye intrinsik yol girer (16).

İntrinsik yolun başlangıcı olan FXII'nin çeşitli özellikleri vardır. FXII herhangi bir proteolitik basamak gerektirmeden kanın herhangi bir yabancı yüzeyle teması ile aktive olmaktadır. İn vitro olarak bu yüzey cam, silikon veya plastik olabilirken in vivo olarak, kollojendir (18). FXIIa, FXI'i FXIa'ya çevirir. FXIa, FIX'u aktif hale getirir. Kofaktörü olan FVIIIa ile beraber FIXa ve FX tenaz kompleksini oluşturarak FX'u FXa'ya dönüştürür. Bundan sonraki aşamada yine yukarıda belirtilen protrombinaz kompleksi aracılığı ile trombin ve fibrin oluşumu görülür (16).

Aktive olan FXII aynı zamanda pek çok reaksiyonun zayıf aktivatörüdür. Yani FXII, FXI'i aktive ederken aynı zamanda prekallikreini ve plazminojeni aktive etmektedir. Bilindiği gibi prekallikrein indüklenmesi ile kallikreinden kininojen ve son ürün olarak bradikinin; plazminojenin indüklenmesi ile plazmin oluşmaktadır. Bu reaksiyonlar daima feed-back mekanizması ile birbirlerini etkilerler. Yani, kallikrein, kininojen ve plazmin de aynı zamanda FXII'yi aktive edebilme yeteneğindedir (18).

Pıhtı oluşumunda bu yolun minimal etkisi olduğu, FXII ve prekallikrein yetmezliği olan hastalarda kanama bozukluğu görülmemesiyle gösterilebilir (18).

Şekil 2. Koagülasyon Sistemi



VI. B. 3. Fibrinolitik sistem

Trombüs içindeki fibrin, doku plazminojen aktivatörünün (tPA) aktivasyonu için en önemli stimülustür. TPA trombüs varlığında stimüle olunca, karaciğerden sentezlenen ve inaktif enzim olan plazminojeni, plazmine çevirir. Aktif enzim olan plazmin, çapraz bağları olan fibrini parçalayarak, fibrin yıkım ürünlerini oluşturur (16).

Herhangi bir anda damarın zedelenmesi ile oluşan kanamada, hemostaz, bu sistemlerin devreye girmesi ile sağlanacaktır. Birçok sürecin, hemostaz sürecinde zamanlama açısından birbirinin içine girdiği veya paralel seyrettiği unutulmamalıdır (16).

Koagülasyonu aktive eden her yol aynı seviyede bir inhibitör sistemle kontrol altında tutulmakta, bu şekilde hemostatik mekanizmaların sadece hasar bölgesinde

aktive olması ve tamir proçesi tamamlanır tamamlanmaz zarar gören vasküler yapının dolaşıma açılması mümkün hale gelmektedir.

VI. B. 4. Koagölasyon yolu inhibitörleri

1. Doku faktör yol inhibitörü (TFPI): TF-FVIIa kompleksi inhibitörüdür. Primer olarak endotelde sentezlenir. İntravenöz yolla verilen heparin, TFPI düzeyini 2–4 kat artırır (16).

2. Protein-C: Kofaktör Va ve VIIIa'ı inaktive eder. Fonksiyonu için kendi kofaktörü olan protein S 'e ihtiyaç duyar (18).

3. Antitrombin III: Karaciğerden sentezlenir. Öncelikle serbest dolaşan enzimleri inaktive eder ve böylece koagölasyon proçesinin vasküler hasarın olduğu yerle sınırlı kalmasını sağlar. Trombin başta olmak üzere FXa, FXIa, FIXa'ı inaktive eder (16). Kanda sürekli olarak aktiftir, fakat heparin tedavisi varlığında aktivitesi artar.

VI. B. 5. Heparin

Günümüzde geniş klinik kullanıma sahip en eski ajanlardan biridir. Tanıtımı US Food and Drug Administration (FDA) kuruluşundan önce olmuştur. Orijinali, karaciğer hücrelerinden elde edilir, adını buradan almıştır (hepar) (18).

Damar içinde oluşmuş pıhtının gelişmesini önleyen ve yeni pıhtı oluşumunu engelleyen bir antikoagölandır. Kendisi, damar içinde var olan pıhtıyı eritmezken, vücudun kendi doğasındaki pıhtı eritici mekanizmaların var olan pıhtıyı yok etmesini sağlar.

Heparin etkisini, inhibitör bir enzim olan antitrombin III'e bağlanarak gösterir. Antitrombin III'ün yapısında değişikliklere neden olarak, onu aktive eder. Heparin ile aktive olmuş antitrombin III, başta trombin olmak üzere FXa, FIXa, FXIa'ı inaktive eder. Antitrombin III ile bu zimojenlerin inaktivasyon oranı, heparinin etkisi ile 1000 kat artar.

Akut koroner sendrom, atrial fibrilasyon, derin ven trombozu, pulmoner tromboemboli profilaksisi ve tedavisinde endikedir. Ayrıca, kalp damar cerrahisinde bazı ameliyatlarda ve hemodiyaliz sırasında kullanılmaktadır.

Kısa yarılanma süresinden dolayı (~ 90 dakika), sık aralıklarla veya infüzyon şeklinde verilmelidir. Gastrointestinal sistemden emilimi olmadığı için intravenöz veya subkutan yoldan parenteral kullanılır.

Yan etkileri, heparine bağlı trombositopeni, alopesi, osteoporoz ve hiperpotasemidir.

Heparin intoksikasyonu, kanamalara neden olur. Antidot olarak intravenöz protamin sülfat kullanılır. Bu madde fazla baziktir ve fazla asidik olan heparini bağlayarak, etkisini kimyasal antogonizma ile nötralize eder.

Heparin etkisi, kanda aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) veya aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (ACT) ile izlenir. APTT, koagülasyon sisteminin intrinsik yolunu ölçer. Kan örneği, Ca^{+2} 'i bağlayıp koagülasyonu durduran sitrat ile toplanır. Fosfolipid, Ca^{+2} (sitratın antikoagülan özelliklerini ters çevirmek için) ve aktivatör (silika, kaolin, ellagic asit) alınan plazma örneği içine eklenir. Trombüs oluşana kadar geçen süre hesaplanır. Referans aralığı, 25–39 sn'dir. ACT'nin referans aralığı, 90-120 sn'dir (15). Heparin ile aPTT'nin 1,5–2,5 katına, ACT'nin 2–2,5 katına kadar uzaması hedeflenir. Bu teste parsiyel denmesinin nedeni, reaksiyon karışımı içinde doku faktörünün olmamasıdır (18).

VI. C. KANAMA KONTROLÜ

Kanayan tüm travma vakalarının gelişmiş bir merkeze götürülme şansı yoktur ve çoğu majör kanama ilk 30 dakika içinde ölümle sonuçlanır (19).

Travma hastalarında, hastane öncesi dönemde geleneksel yaklaşım, hava yolu ve solunum kontrolü sonrası, görünür kanamaların, bandaj, direk bası ve bazen turnikeler ile kontrol edilmesi ve intravenöz sıvı ile şok tedavisidir. Travma hastalarının hızlı transportu ise sadece, ölüm yerini alandan acil servise taşımaktadır. Hâlbuki acil servise varmanın ötesinde hastanın yaşamı, tanısal testlere, resüstasyona, operasyona kadar korunmalıdır.

Yapılan son çalışmalarda, definitif hemostaz öncesi agresif sıvı tedavisi hatta kan transfüzyonu ile resüstasyonun, 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 (7,8,9). Ameliyata kadar geçen sürede, mümkün olduğu kadar birtakım yöntemlerle hemostaz sağlanmalı ve

zaman kazanılmalıdır (20). Hasta agresif sıvı tedavisinin oluşturacağı koagülopati, hipotermi, asidoz riskinden korunmalıdır (2, 10).

Acil servislerde tüm gelişmelere rağmen kanamalı travma hastalarında hemostaz majör sorundur. İlk 48 saatteki tüm ölümlerin yaklaşık %51'i hemostazın sağlanamamasındandır. İlk 24 saatte kanama kontrolünün yapılamaması hemen hemen her zaman fataldır (2).

Kanama, göğüs duvarı veya intraabdominal kaynaklı ise operasyon öncesi yapılabilecek çok şey yoktur. Tersine, external kanamalar, birtakım metotlar ile kontrol edilebilir. Dolayısıyla hasta mortalite ve morbiditesi azaltılabilir.

6. C. 1. Direk bası

Yaraya direk bası uygulanması en eski ve tercih edilen yol olmuştur. Efektif olup olmadığına bakmadan en az 5 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 (21).

6. C. 2. Körlemesine klempleme tekniği

Kanama kontrolünden çok, çevre dokunun zedelenmesine neden olduğu için önerilmez (21).

6. C. 3. Turnike uygulanması

Hızlı bir metottur. Kurtarıcının sabit dikkatini gerektirmez, kurtarıcı diğer yaralılarla ilgilenebilir. Turnikenin kendisi extremitede iskemiye veya kompartman sendromuna yol açabileceği için zorunlu kalınmadıkça kullanımı önerilmez. Ayrıca, ekstremit proximalinde olan yaralanmalarda kullanılamaz. Önkol ve bacağına uygulanan turnikeler, efektif olmayabilir (iki uzun kemik arasındaki lokalizasyonlarda); bu durumda, turnike, proximale kaydırılmalıdır. Üçgen sargı bezi, çorap, kravat veya herhangi bir enli kumaş parçası ile yapılır (21).

6. C. 4. Ateller

Fraktür ve yumuşak doku yaralanması olan yaralarda kanamayı azaltır. Extremiteler redükte edilip, stabillenir (21)

6. C. 5. Hemostatik Ajanlar

Bir kurtarıcı tarafından veya kendi kendine, hızlı ve acil hemostazın sağlanması, morbidite ve mortaliteyi azaltan en önemli yöntemlerden birisidir. Teorik olarak, eksternal kanamalar, direk bası ile kontrol edilebilse de pratik sonuçlar daha farklıdır. Nitekim Vietnam savaşından elde edilen bilgilere göre ölümcül kanama nedeniyle alanda ölen askerlerin %40'dan fazlası kontrol edilebilecek kanama odağına sahipti (22). Çatışma alanı ve doğal afetler gibi yaralı sayısının çok olduğu ortamlarda direk basının efektif uygulanabilmesi her zaman mümkün olmamaktadır. Vücudu koruyucu araçların (kask, zırh vs) geliştiği ve savaş tekniğinin terörist/ gerilla çatışmaları gibi kent içi çatışmalara döndüğü günümüzde en sık yaralanan lokalizasyon, ekstremitelerdir ve en büyük sorun transportta gecikme, ön saflarda lojistik desteğin yetersizliğidir (3). İkinci dünya savaşında penetran travmaların %65-75'inin ekstremitelerde olduğu bildirilirken son savaşlarda bu oranın arttığı düşünülmektedir (23). Bu nedenlerden dolayı son yıllarda, travmatik dış kanamalarda kullanılan lokal hemostatik ürünlerle ilgili çalışmalarda ciddi gelişmeler kaydedilmiştir. Bu topikal hemostatik ajanlar, etki mekanizmalarına göre kabaca iki gruba ayrılırlar;

- **Pıhtılaşma komponenti sağlayanlar:** fibrin yapışkanları, trombin yapışkanları
- **Pıhtılaşma faktörlerinin konsantrasyonunu arttıranlar:** MPH, mineral zeolit (QuickClot®), poly- N- asetilglukozamin (HemCon®) (24).

Bu ajanların etkinlikleri, kullanım biçimleri, fiziksel özellikleri birbirinden farklıdır. Bazıları US Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmıştır ve süregelen Irak savaşında kullanılmaktadır (22, 23).

Hastane öncesi dönemde ve alanda kullanım için düzenlenen ideal hemostatik ajan; hızlı etki göstermeli, göllenmeye neden olan aktif kanamalarda etkin olmalı, kullanıma hazır olmalı, eğitimi az sağlık personeli, kurtarıcı veya yaralının kendisi tarafından kolay uygulanabilmeli, uzun raf ömrü olmalı, oda ısısında en az iki yıl korunabilmeli, -10derece ile +55 derece arasındaki ekstrem ısılarda haftalar boyunca sağlam kalmalı, bakteri veya viral mikroorganizmaların bulaş riski olmamalı, ucuz

olmalı, hemostatik etkisi yaralının transportuna izin verecek şekilde, en az bir iki saat devam etmeli, düşük komplikasyon oranlarına sahip olmalıdır (5).

Günümüzde kullanılan bazı hemostatik ajanlar ve özellikleri şöyledir:

VI. C. 5. a. Quick Clot (QC®)

Granüler yapıda, sentetik bir zeolittir. %1'lik rezidü nem içeriğine sahiptir. FDA, 2002 yılında, kontrol edilemeyen external kanamalarda kullanımını onaylamıştır. Uzun raf ömürleri vardır. Ucuzdur, paketi 20\$. Kullanımdan önce hazırlık gerektirmez, direk yaranın içine dökülür (25).

Etki mekanizması; sıvı absorpsiyonu ile yara yerinde trombosit ve koagülasyon faktörleri konsantrasyonunun artırılmasıdır. Bu sırada ekzotermik bir reaksiyon oluşur. Bazı çalışmalarda, üretilen bu ısının in vitro 142° C ve in vivo 50° C'i geçtiği saptanmıştır (3,23).

Kasığında ölümcül vasküler ve yumuşak doku yaralanması oluşturulan domuz modelinde, QC yaralanmadan 5 dk sonra yaraya uygulanmış ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında mortaliteyi % 83'den % 0'a düşürmüştür ($p<0,05$) (3).

Günümüzde, ABD Deniz Kuvvetleri tarafından, bireysel ilk yardım sarfiyatı olarak kabul edilmiştir (22). Irak savaşında 50 vakada kullanılmış ve dört vakada başarısız olmuştur (22).

VI. C. 5. b. HemCon Chitosan Bandage (Hem-Con®)

Poly-N-Asetil Glukozaminin deasetillenmesi ile oluşan chitosan bazlı bir ajandır. Poly-N-Asetil Glukozaminin, doğal olarak deniz yaşamında bulunan, ticari olarak deniz yosunları kültüründen mayalanma yolu ile elde edilen bir polisakkarittir. Kullanımı için özel hazırlık gerektirmez, ekstrem ısılarda dayanıklıdır ve ucuz (100 \$) bir ajandır (23, 25). 2002 yılında FDA tarafından onaylanmıştır (22, 25).

Etki mekanizması, dokuya yapışma, dolaşımdaki kan hücrelerini toplaması, nitrik oksiti temizlemesi ile beraber vazospazm şeklinde özetlenebilir (22).

Aktif kanayan karaciğer yaralanması oluşturulan bir hayvan deneyinde, Hem-Con, kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Deneyin sonucunda, kontrol grubuna göre, Hem-Con grubunda kaybedilen kan volümünde belirgin azalma; survival'da anlamlı bir artış saptanmıştır (26). Fakat bir çalışmada, ajandan ajana yaraya yapışmada

farklılıklar ve buna bağlı yetersizliklerin ortaya çıktığı saptanmıştır (22). Irak ve Afganistan savaşında 44 vakada kullanılmış ve 42'sinde başarılı hemostaz sağlanmıştır. Bu vakalarda komplikasyon bildirilmemiştir (22, 25).

VI. C. 5. c. Dry-fibrin dressing (DFD®)

Gray tarafından 1915 tarihinde tanımlanmıştır. İkinci dünya savaşı sonrası hepatit bulaştırma riskinden dolayı kullanımdan kaldırılmıştır. 1990'ların ortalarında, bu ajanla ilgili yenilikler yapılmış, kurutulmuş formu üretilmiştir (22).

Verici kanı ve plazmasından arındırma yolu ile elde edilen pıhtılaşma proteinlerinden oluşur. Aktif komponentleri, toz fibrinojen, trombin, FVIII ve kalsiyumdur. Viral inaktivasyon için solvent arıtıcı ve ısıyla kurutulmayı içeren iki basamaktan geçirilir. Steril şekilde üretilir. Oda ısısında saklanır, kullanıma hazır şekilde paketlenmiş preparatlardır.

Etki mekanizması, plazma içinde pıhtılaşma proteinlerinin erimesi ve fibrin plaklarının, yaraya sıkıca bağlanması şeklinde özetlenebilir.

Alanda kullanım için esnekliği ve dayanıklılığı ile ilgili birtakım kaygılar vardır. Ajan flajildir, bu yüzden derin yaralara uygulanması zordur ve dikkatli taşınmazsa parçalanabilir. Uygulama öncesi nemden korumak için özel aparata ihtiyaç vardır. Bu yüzden, DFD'nin alanda kullanımından çok operasyon odaları, hastane içinde kullanımları daha uygun olabilir (24).

Maliyetinin yüksek olması diğer bir caydırıcı etkindir. Her bir paket, 500\$ ile 1,000\$ arasındadır (22, 25).

VI. C. 5. d. Rapid deployment hemostat (RDH®)

Poly-N-Asetil Glukozamin'den oluşan, deniz yosunlarından elde edilen ajandır. Travma vakalarında external kanamalar için FDA tarafından onaylanmasına rağmen ticari formu henüz yoktur. Üretim maliyeti yaklaşık, 300 \$'dır (25).

Etki mekanizması, kırmızı kan hücrelerinin aggregasyonu, trombosit aktivasyonu, koagülasyon kaskadının aktivasyonu, nitrik oksidin uzaklaştırılması ile beraber lokal vazokonstriksiyondur (25).

Koagülopatik ve non-koagülopatik hayvan deneylerinde minor kanamalarda etkin bulunmuş (27,28) bununla beraber, bazı çalışmalarda, major arteriyal kanamalarda etkili olmadığı saptanmıştır (3).

Bu yüzden aktif bileşen miktarı artırılarak modifiye edilmiştir. Günümüzdeki modifiye RDH'ler, karaciğer yaralanmalı domuz modelinde kan kaybını azaltmada ve survival'ı arttırmada başarılı bulunmuştur (29).

VI. C. 5. e. Microporous polysaccharide hemosphere (TraumaDEX®; Medafor, Inc., Minneapolis)

Arındırılmış patetes nişastasından elde edilen %100 bitkisel kaynaklı polisakkarittir. İçeriğinde insan proteini bulunmaz. Hastalık bulaştırma riski ve alerji riski hemen hemen hiç yoktur. Raf ömrü üç yıldır, +60° C ile -40° C arası ısılarda saklanabilir. Ucuzdur, 2 gr'lık paketleri 11\$; 5 gr'lık paketleri 20 \$'dır. Taşınması ve uygulanımı kolaydır. Ek hazırlık gerektirmeden direk kanama alanına dökülür (25,30).

Yüzeyinde 30–100 mikron boyutlarında mikroporlar vardır. Aktif kanayan yaraya uygulandığında, bu porlar hızlıca kanın sıvı komponentini absorbe ederek, pıhtılaşma faktörlerinin, trombositlerin ve kırmızı kürelerin ortamdaki konsantrasyonunu artırır.

Diğer taraftan, porların şişmesiyle hemostatik plak gibi davranan jel oluşur. Bu hemostatik plak, hastanın koagülasyon durumuna bakmadan şekillenir. Pıhtı oluşumu için bir yüzey oluşturur (25). Polisakkarit mikroporlar, hızlıca endojen amilaz ve piraz ile parçalanırlar. Yara yerinden 24 – 48 saat içinde absorbe olur. Açık göğüs yaraları, açık kafa travmaları, açık fraktürlerde kullanımı kontrendikedir. İntravenöz kullanım için üretilmemiştir (31).

VI. C. 5. f. Rekombinant Faktör VIIa (rFVIIa; NovoSeven®; Novo Nordisk A/S Bagsværd, Denmark)

Yaralanmanın olduğu yerde salınan doku faktörü ile rFVIIa tepkimeye girerek ekstrinsik yolu uyarır ve koagülasyon sisteminde pek çok yolu bypass ederek fibrin oluşumunu sağlar. Hemofili tedavisinde sistemik kullanım için üretilmiştir (32). FDA tarafından 1999'da, hemofili A ve B hastalarında spontan kanamalarda kullanımları onaylanmıştır. Avrupa Birliği, hemofili A ve B hastalarındaki spontan ve cerrahi

kanamalarda veya cerrahiye, girişimsel prosedüre gidecek olan konjenital FVII eksikliği olan hastalarda kullanımını kabul etmiştir (33).

Son yıllarda, diğer yöntemlerle durdurulamayan hayatı tehdit eden travmatik kanamaların kontrolünde kullanılması için pek çok çalışma yapılmaktadır (33).

Grade V karaciğer yaralanması olan koagülopatik domuzlarla yapılan çalışmada, cerrahi ile rFVIIa kombine edilmiş ve rFVIIa grubunda kan kaybının azaldığı ve protrombin zamanında anlamlı azalma sağladığı saptanmıştır (34). Son yıllarda yapılan çok merkezli randomize plasebo kontrollü çift kör klinik çalışmalarda, ciddi künt travma hastalarında intravenöz rFVII kullanımının kan kaybını azalttığı saptanmıştır (32,33,35).

Yapılan bir çalışmada altı ünite eritrosit süspansiyonu almış künt ve penetran travma vakalarında rFVII uygulanması, eritrosit süspansiyonu ve masif transfüzyon ihtiyacında belirgin bir azalma sağlarken, mortalite oranlarında bir değişikliğe neden olmamıştır. (33).

Martinowitz ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, multipl transfüzyon alan, 19 kritik travma hastasına rFVII verilmiş ve hastalarda kanamanın dakikalar içinde durduğu, transfüzyon ihtiyacının azaldığı protrombin zamanı ve parsiyel tromboplastin zamanında azalma olduğu saptanmıştır (36).

Heparinize ratlarda yapılan başka bir çalışmada ise tek başına rFVII'nin topikal olarak uygulanması hemostazı sağlamada yetersiz saptanmıştır. Aynı çalışmada, rFVII ile MPH kombinasyonu hemostazı sağlamada başarılı bulunmuştur (32).

RFVII'nin travma hastalarında kullanımı FDA tarafından henüz onaylanmamıştır.

FDA tarafından onaylanan QC ve Hem-Con 'un savaş şartlarında kullanımları, Amerikan Ordusu tarafından, standart yöntemlerle durdurulamayan, ölümcül, external kanamalar olarak sınırlandırılmıştır (22,23).

VII. GEREÇ ve YÖNTEM

VII. A. ÇALIŞMADA KULLANILAN HAYVANLARIN ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya ağırlıkları 200–250 gr olan 10 adet Wistar albino suşu dişi rat alındı. Hayvanlar, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Multidisipliner Laboratuvarları Deney Hayvanları Birimi'nden temin edildi ve çalışma süresince bakımları burada sürdürüldü. Günlük beslenmeleri standart olarak her hayvana aynı şekilde uygulandı.

VII. B. ANESTEZİ VE CERRAHİ UYGULAMALAR

Ratlara çalışmadan 12–14 saat öncesinde serbest sıvı almaları sağlandıktan sonra deney için 35 mg/kg ketamin + 5 mg/kg Ksilazin'in intramusküler uygulanması ile anestezi sağlandı. Cerrahide asepsi şartlarına uyularak, sol femoral arter 24 gauge branül ile kanüle edilip, arteriyel basınç monitörizasyonu yapıldı.

VII. C. HEPARİNİZASYON SÜRECİ

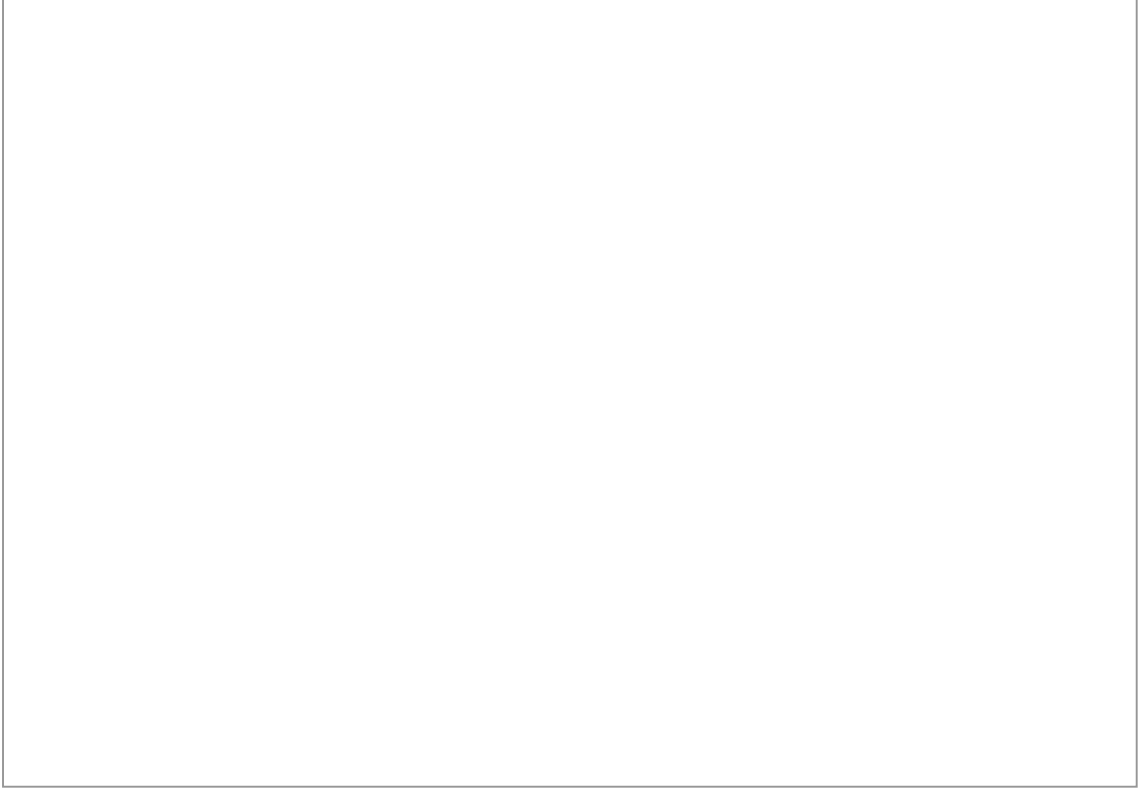
Literatürde, ratlarda heparin dozu ile ilgili değişik dozlarda uygulamalar olmasına rağmen biz amaç ve çalışma dizaynına en yakın olan Tuthill ve arkadaşlarının çalışmasını örnek olarak aldık (6). Femoral arter kesisi yapılmadan 10 dakika önce tüm ratlara 2000 IU/kg (ortalama olarak 0,08 ml/rat heparin, 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 Medtronic ACT (Medtronic Inc. Parkway, Minneapolis USA) cihazı kullanıldı. ACT, tüm ratlarda, 4–5 katına çıkarıldı.

VII. D. KANAMA MODELİ

Ratın sağ kasık bölgesi tıraş edildi, deri ve deri altı dokusu diseke edilerek katlar geçildi. Arteria ve Vena Femoralis kılıfı görünür hale getirildi. Kılıf diseke edilerek arter ve ven birbirlerinden uzaklaştırıldı. İzole edilen femoral arter üzerine 22 gauge branül iğnesi batırılarak perfore edildi. Kanamayı kontrol etmek ve ortamdaki kanı almak için diğer kişi tarafından yaraya bir spanç ile 10 saniye basıldı. Spanç

kaldırıldı ve kanayan deliğe 0.5 gr MPH toz (TraumaDEX®; Medafor, Inc., Minneapolis, <http://www.medafor.com>) döküldükten sonra yaraya 200 gr' lık sabit ağırlık konarak sağladığımız standart basıya 30 saniye devam edildi.

Fotoğraf 1. Sol femoral arter monitorizasyonu ve sağ femoral arter perforasyonu



Bu andan itibaren kanama zamanını tespit etmek amacı ile kronometre çalıştırıldı. Otuzuncu saniyenin sonunda ağırlık kaldırılarak kanama kontrolü yapıldı. Eğer hemostaz sağlanmış ise “bu ratta 30. saniyede kanama durdu” şeklinde not edildi. Kanama devam ediyor ise tekrar aynı miktarda MPH toz döküldü, aynı şekil ve süre ile bası uygulandı. İkinci uygulamadan sonra kanama durdu ise “kanama 60. saniyede durdu” şeklinde not edildi. Kanamanın durmaması halinde aynı işlemler üçüncü defa tekrar edildi. Üçüncü sefer de kanama durdu ise “kanama 90. saniyede durdu” şeklinde not edildi. Eğer, kanama hala devam ediyor ise uygulama başarısız olarak değerlendirildi.

Fotoğraf 2. Kanama alanına MPH ve standart ağırlıkta bası uygulanması



VII. E. ÇALIŞMA GRUPLARI VE İLAÇ UYGULAMASI

Bu işlem MPH grubunda beş ratta uygulanırken yine beş ratın bulunduğu kontrol grubunda aynı şekilde fakat MPH kullanılmadan yapıldı.

VII. F. ÖLÇÜLEN PAREMETRELER

Kanamamanın kaçınıcı saniyede durduğu, ortalama arteriyel basınç ve nabız değeri “bazal”, “kanama oluşturulduktan 30 sn sonra”, “ikinci 30 sn sonunda” ve “üçüncü 30 sn sonunda” ölçüldü. Sağ femoral arter delinmeden önce ve deney sonunda (90. saniyede) sol femoral arterden bazal kan gazı ve kontrol kan gazı alındı. Alınan arteriyel kan gazında, parsiyel karbondioksit basıncı, parsiyel oksijen basıncı, satürasyon, hemoglobin, hemotokrit değeriğine bakıldı. Deneđe heparin verildikten hemen sonra ACT değeri için kan örneği alındı.

VII. G. HAYVANLARIN YAŞAMINI SONLANDIRMA ZAMANI VE YÖNTEMİ

Çalışma sonunda tüm ratlar yüksek eter anestezisi altında sakrifiye edildi.

VII. H. KULLANILAN ANESTEZİ TÜRÜ

Cerrahi işlemler sırasında 35 mg /kg ketamin + 5 mg / kg Ksilazin intramusküler anestezisi kullanıldı.

VII. I. ALINAN TEDBİRLER

İnsan, hayvan ve çevre sağlığını bozacak herhangi bir materyal kullanılmadı. Sakrifiye edilen ratlar (özel torbalara konularak) ve diğer atık materyaller özel atıklar için belirlenmiş çöp tenekelerine atıldı.

VII. İ. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistik analiz “SPSS for Windows” istatistik programının “8.0 versiyonu” kullanılarak yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi ve Fisher Exact Testi uygulandı. “p” değerleri 0.05’den küçük ise sonuçlar “istatistiksel olarak anlamlı” kabul edildi.

VIII. BULGULAR

Çalışmamızda kontrol ve MPH grubundaki vital ve metabolik değerler [Kalp atım hızı (KAH), ortalama arteriyal basınç (OAB), parsiyel karbondioksit basıncı (PaCO_2), parsiyel oksijen basıncı (PaO_2), satürasyon, hemoglobin (Hb), hemotokrit (Hct), aktivated clotting time (ACT)] arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (Mann Whitney U, $p>.05$) (Tablo 4)

Tablo 4. Kontrol ve MPH grubundaki vital ve metabolik değerler

	Kontrol Grubu*	MPH Grubu*	p
Ağırlık, gr	215±15	218±16	0,548
KAH, atım/dk			
0. sn	211±18	208±46	0,841
30. sn	204±16	198±40	0,556
60. sn	204±16	180±67	0,19
90. sn	203±20	156±18	0,333
OAB, mmHg			
0. sn	66±13	86±18	0,222
30. sn	45±17	67±25	0,222
60. sn	41±12	58±10	0,095
90. sn	40±7	73±8	0,333
Ph			
Bazal	7,18±0,10	7,22±0,06	0,69
Son	7,26±0,10	7,22±0,04	0,69
PaCO₂, mmHg			
Bazal	53±8	50±6	0,548
Son	50±15	48±9	1
PaO₂, mmHg			
Bazal	85±14	89±18	0,841
Son	112±46	97±10	0,69
Satürasyon, %			
Bazal	92±1	93±3	0,841
Son	94±6	95±1	0,69
Hb, g/dl			
Bazal	11,1±2,0	9,5±0,7	0,286
Son	7,6±2,2	8,6±2,3	0,548
Hct, %			
Bazal	33,2±6,1	28,6±2,3	0,19
Son	23,0±6,7	25,8±7,1	0,548
ACT	792±238	533±403	0,4

Mann Whitney U; p>.05

*=ortalama değerler ± standart sapmalar

MPH grubunda, beş ratın dördünde (%80) kanama 60. saniyede durdurulurken bir ratta (%20) 90. saniyede durmuştur. Kontrol grubundaki, beş ratın hepsinde 90. saniyede dahi kanama durmamıştır.

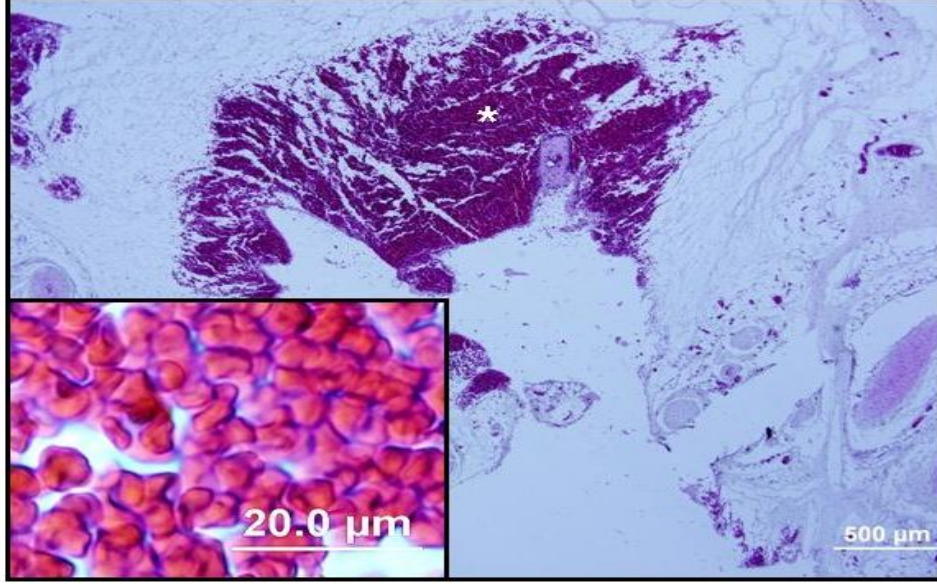
İki grubun hemostaz süreleri tablo 5’de verilmiştir. Kontrol grubu ile MPH grubu karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. (Fisher Exact Testi $p=.001$) (tablo 5)

Tablo 5. Hemostaz süreleri

		30. sn' de kanama	60. sn' de kanama	90. sn' de kanama
KONTROL GRUBU	1. rat	VAR	VAR	VAR
	2. rat	VAR	VAR	VAR
	3. rat	VAR	VAR	VAR
	4. rat	VAR	VAR	VAR
	5. rat	VAR	VAR	VAR
MPH GRUBU	1. rat	VAR	VAR	YOK
	2. rat	VAR	YOK	YOK
	3. rat	VAR	YOK	YOK
	4. rat	VAR	YOK	YOK
	5. rat	VAR	YOK	YOK

Fisher Exact Testi ; $p=.001$;

Fotoğraf 3. MPH uygulandıktan sonra yara yerinde pıhtılaşmış dokunun mikroskop altında görüntüsü



Büyük resimde (x40) yara dudakları arasındaki pıhtılaşmış kan dokusu(*) izlenirken küçük resimde (x1000) büyütmede bir araya gelmiş kan hücreleri gözlenmektedir.

IX. TARTIŞMA

Heparinize ratlarda yaptığımız ciddi femoral arter kanamalı deney modelinde, lokal MPH toz uygulamasının hemostaz süresini, MPH kullanılmayan kontrol grubuna oranla anlamlı şekilde azalttığını tesbit ettik ($p=.001$). MPH grubunda beş ratta hemostaz ilk 90 saniye içinde başarılı şekilde sağlanırken, kontrol grubunda beş ratta bu başarılamadı.

İki bin yıldır kanamayı durdurma yöntemleri değişmemiştir ve travmada, kanama kontrolü her zaman önceliklidir. Özellikle de son yıllarda yapılan çalışmalarda, kanama odağının durdurulmadan yapılan sıvı infüzyonunun hatta kan transfüzyonunun hipotermi, asidoz, koagülasyon faktörlerinin dilüsyonu veya direk kaybına yol açarak koagülopatiyeye neden olduğu anlaşılmıştır. Bu da hem kanamayı hemde mortaliteyi arttırmaktadır. Dolayısıyla travma hastalarında kanama kontrolü, resüstasyonun önüne geçmiştir (2, 7, 8, 9, 10, 37).

Teşhis ve tedavideki tüm gelişmelere rağmen, travma dünyada hızla ikinci ölüm nedeni haline gelmektedir ve bu ölümlerin yarısından kontrol edilemeyen kanamalar sorumludur (3,37). Bu sonuç önemlidir, çünkü ölümcül external kanamalar, direk bası, turnike ve hemostatik ajanların hızlı ve uygun şekilde uygulanması ile hasta operasyona alınana kadar kontrol edilebilir. Ancak turnike, her yaralanma bölgesine (kasık, saçlı deri vs.) uygulanamaz ve kendine ait komplikasyonları vardır. Direk bası ise çok sayıda yaralının ve sınırlı sayıda medikal gücün olduğu çatışma veya afet durumlarında efektif biçimde uygulanamamaktadır (22). Bu nedenle günümüzde lokal hemostatik ajanlara olan ihtiyaç artmıştır.

Literatürde, MPH'in etkinliği ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Alam ve arkadaşlarının ölümcül kasık yaralı 30 domuzla yaptıkları çalışmada, standart yöntem (spanç+ elastik bandaj), MPH, mineral zoolit (QuikClot®), rapid deployment hemostat (RDH) grupları kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Kontrol grubunda %83 mortalite izlenirken, standart yöntem uygulanan grupta mortalite %33,4; MPH grubunda %33,4; mineral zoolit grubunda %0 saptanmış ve MPH'in ciddi kanamalı yaralarda bir üstünlüğü olmadığı saptanmıştır (3).

Ereth ve arkadaşlarının 29 sağlıklı gönüllüyle yaptığı bir çalışmada, MPH'in hemostaz süresi üzerine etkinliği araştırılmış ve sonuç olarak, hemostaz süresini

efektif olarak hızlandırdığı saptanmıştır. MPH grubunda hemostaz kontrol grubuna göre 5 dk önce sağlanmıştır ($p<0,001$). Ek olarak, yara iyileşmesinde MPH'in olumsuz etkisi saptanmamıştır (30).

On iki domuzla yapılan açık parsiyel nefrektomi modelinde MPH'in hemostatik etkinliği araştırılmış, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hemostaz sürelerinde anlamlı azalma saptanmıştır ($p=0,004$). MPH'in hızlı, efektif ve kalıcı hemostaz sağladığı sonucuna varılmıştır (38).

Yine domuzlarda yapılan laparoskopik parsiyel nefrektomi modelinde parankimal hemostaz için MPH'in etkinliği araştırılmıştır. Sonuçta böbrek lezyonlarının laparoskopik rezeksiyonu sırasında MPH'in parankimal hemostazı efektif şekilde sağladığı gözlenmiştir (39). Bu çalışmalarda MPH etkin olarak saptanmasına rağmen deneklerin heparinize olup olmadığı açık değildir.

Neuffer ve arkadaşları tarafından yapılan derlemede, MPH'in küçük ve orta derecede yaralanmalarda hemostaz süresini hızlandırdığı, fakat ciddi kanamalarda etkisiz olduğu bildirilmiştir (24).

Günümüzde bazı endikasyonlar nedeniyle kullanılan antikoagülan ajanlar bireylerde oluşan kanama kontrolünü zorlaştırır ve geciktirir. Kaldı ki travmada koagülopati kaçınılmaz bir sonuçtur. Bu yüzden ideal hemostatik ajan, çeşitli kaynaklı kanamaları, hastanın koagülasyon durumundan bağımsız, efektif biçimde durdurmalıdır ve ajanların koagülopatik deneklerde etkinliklerinin test edilmesi daha gerçekçi sonuçlara ulaşılmasını sağlayacaktır.

Literatürde MPH'in heparinize deneklerde etkinliğini araştıran tek bir çalışmaya rastlanılmıştır. Heparinize ratlarda yapılan çalışmada sığır trombini ile kombine edilmiş kollojen matrix (bTcM), MPH, FVIIa, MPH ile kombine edilmiş FVIIa deriveleri, kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak, tek başına ne FVIIa'nın ne de MPH'in kontrol grubuna göre hemostatik etkinliğinde anlamlı bir üstünlüğü olmadığı fakat MPH+FVIIa kombinasyonunun, kontrol grubuna üstün olduğu saptanmıştır ($p<0,001$) (32).

Ersoy ve arkadaşları tarafından yapılan ölümcül femoral arter kanamalı rat çalışmasında, MPH+standart ağırlıkta kompresyon uygulanan grupta, kontrol grubuna göre hemostaz süresinde belirgin azalma saptanmıştır. MPH grubunda 90

sn'de tüm ratlarda hemostaz sağlanırken, kontrol grubunda hiçbir ratta hemostaz sağlanamamıştır ($p=0,07$) (5).

Çalışmamız, hemostazın zor sağlanabileceği bir model olarak tasarlandı (savaşta cephe, afet durumu, toplu yaralanmanın olduğu bir trafik kazası veya bombalama vs.). Modelimizde göze çarpan özellikler, letal fakat potansiyel olarak kurtarılabilecek yara olması, arteriyel kanama, turnike uygulanması için uygun olmayan lokalizasyon ve koagülopati zemininde yapılmasıdır.

Kontrol edilemeyen kanamalar, travma vakalarında önlenabilir ölüm nedenidir. Yaralanma olup kanama başladığında hedefimiz hastanın koagülopatiye girmemesi ve mortalitesinin azaltılması için kanamanın erken durdurulması olmalıdır. Son yıllarda, bu amaçla piyasaya sürülen hemostatik ürünlerin sayısı ve etkinliğinde ciddi gelişmeler kaydedilmesine rağmen, ideal hemostatik ajan henüz geliştirilememiştir. Yapılan hayvan çalışmaları umut vericidir fakat travma hastalarında kullanılması için randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

X. SONUÇ

Çalışmamızda, heparinize ratlarda femoral arterin branül ucu ile delinmesi ile oluşturulan deneysel kanama modelinde lokal MPH uygulamasının, kanama süresini kontrol grubuna göre anlamlı derecede kısalttığını saptadık. Bu bulgular ileride insanlar üzerinde yapılacak deneyler için bir ön çalışma olabilir.

XI. KAYNAKLAR

1. Devender S, Pinjala RK. Management of Peripheral Vascular Trauma: Our Experience. The Internet Journal of Surgery. 2005; 7(1), <http://www.ispub.com/ostia/index.php?xmlFilePath=journals/ij/s/vol7n1/vascular> (03.12.2007 tarihinde ulaşıldı).
2. Holcomb JB. Methods For Improved Hemorrhage Control. Critical Care, 2004;8:57-60.
3. 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.
4. Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS. Penetrating Trauma to the Extremities; Kumar AM, Zane RD. Emergency Medicine A Comprehensive Study Guide Textbook, 2004: sayfa:1629-33.
5. Ersoy G, Kaynak MF, Yılmaz O ve ark. Hemostatic Effects of Microporous Polysaccharide Hemosphere in a Rat Model With Severe Femoral Artery Bleeding. Advances in Therapy, 2007;24:485–492.
6. Tuthill DD, Bayer V, Gallagher AM ve ark. Assessment of Topical Hemostats in a Renal Hemorrhage Model in Heparinized Rats. Journal of Surgical Research, 2000;95:126-132.
7. Hess JR, Hiippala S. Optimizing the Use of Blood Products in Trauma Care. Critical Care, 2005;9:10-14.
8. 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.
9. Tien H, Nascimento B, Callum J ve ark. An Approach To Transfusion and Hemorrhage In Trauma: Current Perspectives On Restrictive Transfusion Strategies. J Can Chir, 2007;50:202-209.
10. Güven H, Güloğlu R. Hasar Kontrol Cerrahisi. Türkiye Klinikleri J Surgery, 2004;9:225–230.
11. Compton C, Rhee R. Peripheral Vascular Trauma. Vasc Surg Endovasc Ther, 2005;17:297-307.

12. Niels RN. Peripheral Vascular Injuries. <http://www.emedicine.com/emergency/traumaandorthopedics>. (03.12.2007 tarihinde ulaşılmıştır).
13. Günay R, Ketenci B, Çimen S ve ark. Clinical Findings in Peripheral Vascular Injuries. J Surg Med Sci 2007;3(14):8-18.
14. Eric JM. Trauma, Peripheral Vascular Injuries. <http://www.emedicine.com/emergency/traumaandorthopedics>. (03.12.2007 tarihinde ulaşılmıştır).
15. Kohonen M, Teerenhovi O, Terho T, Laurikka J ve ark. Is the Allen Test Reliable Enough? Eur J Cardiothorac Surg., 2007;32(6):902-5.
16. Ferhanoğlu B. Hemostaz Mekanizması. Kanama ve Tromboza Eğilim, 2003;36:9-16.
17. Colman RW, Hirsh J, Moide VJ ve ark. Hemostasis And Trombosis, Basic Principles And Clinical Practice. Lippincott Williams, 2004; 4:sayfa: 381-400.
18. Arıboğan A. Koagülasyon. <http://lokman.cu.edu.tr/anestezi/anestezinot/yogun.htm>. (03.12.2007 tarihinde ulaşılmıştır).
19. Miller W. Surviving in Harm's Way. Millitary Medical Technology Online Archives. <http://www.military-medicaltechnology.com> (03.12.2007 tarihinde ulaşılmıştır).
20. Soudry E, Stein M. Prehospital Management of Uncontrolled Bleeding In Trauma Patients: Nearing The Light At The End Of The Tunnel. Isr Med Assoc J,2004;6(8):485-9.
21. Burris DG, Dougherty PJ, Eliot DC. Hemorrhage Control. Emergency War Surgery. Borden Institute; 2004:60-68.
22. Alam HB, Burris D, DaCorta JA ve ark. Hemorrhage Control in the Battlefield: Role Of New Hemostatic Agents. Milit Med,2005;170:63–68.
23. Alam HB, Chen Z, Jaskille A ve ark. 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.
24. Neuffer C, McDivitt J, Rose D ve ark. Hemostatic Dressings For The First Responder: A Review. Milit Med, 2004;169:716-720.
25. McManus JG, Wedmore I. Modern Hemostatic Agents For Hemorrhage Control- A Review And Discussion Of Use In Current Combat Operations. Business Briefing: Emergency Medicine Review 2005:76-79.

26. Pusateri A, McCarthy SJ, Gregory KW ve ark. Effect of Chitosan Based Hemostatic Dressing On Blood Loss And Survival in a Model Of Severe Venous Hemorrhage and Hepatic Injury in Swine. *J. Trauma*, 2003;54:177-82.
27. Fukasowa M, Abe H, Masaoka T ve ark. The Hemostatic Effect Of Deacetylated Chitin Membrane on Peritoneal Injury in a Rabbit Model. *Surg Today*, 1992;232:333-8.
28. Cole DSJ, Connolly RJ, Chan MW ve ark. A Pilot Study Evaluating the Efficacy of a Fully Acetylated Poly-N-Acetyl Glucosamine Membrane Formulation as a Topical Hemostatic Agent. *Surgery*, 1999;126:510-7.
29. Jewelewtez DD, Cohn SM, Crooks BA ve ark. Modified Rapid Deployment Hemostate Bandage Reduces Blood Loss and Mortality in Koagulopathic Pigs With Severe Liver Injury. *J. Trauma*, 2003;55:275-80.
30. Ereth MH, Dong Y, Gordon EA ve ark. Microporous Polysaccharide Hemisphere Provide Effective Topical Hemostasis in a Human Modified Bleeding Time Incision Model. (Poster presentation) Annual meeting of the American Society of Anesthesiology, 2002;Orlando, Fla.
31. TraumaDex. <http://www.rfaas.org/organizational%20Book/5.0.0/TraumaDEX.pdf>. 03.12.2007 tarihinde ulaşılmıştır.
32. Björres K, Holst J. Various Local Hemostatic Agents With Different Modes Of Action; An In Vivo Comparative Randomized Vascular Surgical Experimental Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33:363-70.
33. Mohr AM, Holcomb JB, Dutton RP ve ark. Recombinant Activated Factor VIIa And Hemostasis in Critical Care: A Focus On Trauma. *Critical Care*, 2005;9:37–42.
34. Martinowitz U, Holcomb JB, Pusateri AE ve ark. Intravenous rFVIIa Administered For Hemorrhage Control In Hypothermic Coagulopathic Swine With Grade V Liver Injuries. *J Trauma* 2001;50:721-729.
35. Rizoli SB, Chughtai T. The Emerging Role Of Recombinant Activated Factor VII (rFVIIa) in the Treatment Of Blunt Traumatic Haemorrhage. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 2006;6:73-81.

36. Martinowitz U, Kenet G, Lubetski A, ve ark. Possible Role of Recombinant Activated Factor VII (rFVIIa) in the Control of Hemorrhage Associated with Massive Trauma. *Can J Anaesth*. 2002;49:15-20.
37. Hess JR, Zimrin AB. Massive Blood Transfusion for Trauma. *Curr Opin Hematol*. 2005:488-92.
38. Murat FJ, Ereth MH, Dong Y ve ark. Evaluation of Microporous Polysaccharide Hemospheres as a Novel Hemostatic Agent in Open Partial Nephrectomy: Favorable Experimental Results in the Porcine Model. *J Urol*. 2004;172:1119-22.
39. Murat FJ, Le CQ, Ereth MH ve ark. Evaluation of Microporous Polysaccharide Hemospheres for Parenchymal Hemostasis During Laparoscopic Partial Nephrectomy in the Porcine Model. *JSLS*. 2006;10:302-6.