

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**KAFA TRAVMASI VE HEMORAJİK ŞOK
OLUŞTURULAN SIÇANLARDA, FARKLI SIVI
TEDAVİLERİNİN BEYİN ÖDEMİ, KOAGÜLASYON
PARAMETRELERİ, SERUM ADH, ACTH VE
ALDOSTERON DÜZEYLERİ ÜZERİNE OLAN
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRMALI
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**DR. Mustafa Safa PEPELE
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. Neslihan YÜCEL**

MALATYA-2013

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**KAFA TRAVMASI VE HEMORAJİK ŞOK
OLUŞTURULAN SIÇANLARDA, FARKLI SIVI
TEDAVİLERİNİN BEYİN ÖDEMİ, KOAGÜLASYON
PARAMETRELERİ, SERUM ADH, ACTH VE
ALDOSTERON DÜZEYLERİ ÜZERİNE OLAN
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRMALI
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**DR. Mustafa Safa PEPELE
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. Neslihan YÜCEL**

**Bu tez, İnönü Üniversitesi Bütçe Araştırma Proje Birimi tarafından
2013-104 proje numarası ile desteklenmiştir.**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmamın tüm aşamalarında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocam Doç. Dr. Neslihan YÜCEL'e, uzmanlık eğitimim süresince bilgi, birikim ve deneyimlerini aktararak bu disiplinde yetişmemi sağlayan sayın hocalarım Doç. Dr. M. Gökhan TURTAY, Doç. Dr. Hakan OĞUZTÜRK, Yrd. Doç. Dr. Cem ERTAN, Yrd. Doç. Dr. M. Ediz SARIHAN'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalı'ndan, Dr. Fatma ÖZYALIN'a, hematoloji ve biyokimya laboratuvarında çalışmama yardımda bulunan laborant arkadaşlarıma, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'ndan Yrd. Doç. Dr. Namık ÖZTANIR ve Dr. Alper TAKMAZ'a, Patoloji Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Neşe KARADAĞ ve acil servise başladığımdan beri yardımlarını hiç esirgemeyen kardeşim Meryem DİKENLİ'ye mesai arkadaşım ve tezimde emeği geçen Dr. Esra KARAMAN'a ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma, maddi ve manevi desteklerini her zaman yanımda hissettiğim ailem Ali PEPELE, Meral PEPELE ve ablam Merve ÜNAL'a ihtisas sürem boyunca sabır ve destekleri için sevgili eşim Eda KAYA PEPELE'ye teşekkür ederim.

Dr. Mustafa Safa PEPELE

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar VE GRAFİKLER DİZİNİ.....	v
RESİMLER DİZİNİ.....	vi
KISALTMALAR.....	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. AMAÇ.....	4
3. GENEL BİLGİLER.....	5
3.1. Kafa Travması.....	5
3.1.1. Kafa Travması Patofizyolojisi.....	6
3.1.1.1. Nöronal Dokuda Oluşan Süreç.....	6
3.1.1.2. Vasküler Dokuda Oluşan Süreç.....	6
3.1.1.3. Kan Beyin Bariyerinde Oluşan Süreç.....	7
3.1.1.4. İnflamatuar Süreç.....	7
3.1.1.5. Birincil Beyin Hasarı.....	8
3.1.1.6. İkinci Beyin Hasarı.....	9
3.1.1.6.1. Beyin Ödemi.....	9
3.1.1.6.1.1. Vazojenik Ödem.....	9
3.1.1.6.1.2. Siotoksik Ödem.....	10
3.1.1.6.2. Beyin Hasarı.....	10
3.1.1.6.2.1. Hafif Dereceli Beyin Hasarı ve Yönetimi.....	10
3.1.1.6.2.2. Orta Dereceli Travmatik Beyin Hasarı.....	11
3.1.1.6.2.3. Ciddi Dereceli Travmatik Beyin Hasarı.....	11
3.1.2. Kafa Travması ve Beyin Ödemi Tedavisi.....	11
3.1.2.1. Pozisyonlama.....	12
3.1.2.2. Solunum Desteği.....	12
3.1.2.3. Hiperventilasyon.....	12
3.1.2.4. Sıvı Tedavisi.....	12
3.1.2.5. Metabolik Fonksiyonların Düzenlenmesi.....	13
3.1.2.6. Beyin Omurilik Sıvısı Salgılanmasını Azaltıcı Tedavi.....	13
3.1.2.7. Ozmotik Tedavi.....	13
3.1.2.7.1. Mannitol.....	13

3.1.2.7.2. Hipertonik Salin.....	13
3.1.2.8. Antikonvulzan Tedavi.....	14
3.1.2.9. Sedatif ve Analjezikler.....	14
3.1.2.10. Paralitik Tedavi.....	14
3.1.2.11. Beyin Omurilik Sıvısı Boşaltılması.....	14
3.1.2.12. Barbitürat Tedavisi.....	14
3.1.2.13. Dekompresif Kraniyektomi.....	14
3.2. Şok.....	15
3.2.1. Hemorajik Şok Fizyopatolojisi.....	15
3.2.1.1. Kompanzasyon Mekanizmaları.....	16
3.2.1.1.1. Kardiyovasküler Sistem.....	16
3.2.1.1.2. Endokrin ve Hümorale Sistem.....	17
3.2.1.2. Kompansatuar Sınırlama.....	18
3.2.2. Hemorajik Şok Kliniği.....	19
3.2.3. Hemorajik Şokta Sıvı Tedavisi.....	20
3.2.3.1. Kristaloit Sıvılar.....	21
3.2.3.2. Kolloid Solusyonlar.....	22
3.2.3.3. Hipertonik Salin.....	22
3.2.3.4. Oksijen Taşıyan Resusitasyon Sıvıları.....	23
3.2.3.5. Kan ve Kan Ürünleri.....	23
3.3. Travmada Kuagüloloji.....	24
3.3.1. Fibrinojen.....	25
3.3.2. D- dimer.....	26
3.3.3. Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı.....	26
3.3.4. Protrombin Zamanı ve İnternational Normalized Ratio.....	26
3.3.5. Trombosit.....	26
4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
4.1. Deney Grupları.....	27
4.2. Anestezi.....	28
4.3. Kafa Travma Modeli.....	28
4.4. Hemorajik Şok Modeli ve Sıvı Resusitasyon Süreci.....	29
4.5. Ötenazi, Kan ve Doku Örneklerinin Alınması.....	29
4.6. Kan Örneklerinin Analizi.....	30
4.7. Patolojik Değerlendirme.....	31

4.8. Beyin Su İçeriği.....	31
4.9. İstatistiksel Analiz.....	32
5. BULGULAR.....	33
5.1. Beyin Su Oranı.....	33
5.2. Kan Örnekleri Analiz Sonuçları.....	34
5.2.1. Trombosit.....	34
5.2.2. Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı.....	35
5.2.3. INR.....	35
5.2.4. D-dimer.....	36
5.2.5. Fibrinojen.....	37
5.2.6. Serum Sodyum Düzeyleri.....	37
5.2.7. Serum Laktat Düzeyleri.....	38
5.2.8. Aldesteron.....	39
5.2.9. Adrenokortikotropik Hormon.....	40
5.2.10. Antidiüretik Hormon.....	40
5.3. Patolojik Değerlendirme.....	41
6. TARTIŞMA.....	45
7. SONUÇLAR.....	53
8. ÖZET.....	55
9. SUMMARY.....	57
10. KAYANAKLAR.....	59

TABLolar VE GRAFİKLER DİZİNİ

Tablo 1. Kanamanın sınıflandırılması.....	20
Tablo 2. Serum D-dimer düzeylerinin gruplara göre dağılımı.....	36
Tablo 3. Çalışma gruplarının histopatolojik incelemesi.....	41
Grafik 1. Deney gruplarının beyin dokusu su oranları.....	34
Grafik 2. Grupların ortalama trombosit sayıları.....	34
Grafik 3. Grupların ortalama aktive parsiyel tromboplastin zamanları.....	35
Grafik 4. Grupların ortalama INR ölçüm değerleri.....	36
Grafik 5. Grupların ortalama serum fibrinojen düzeyleri.....	37
Grafik 6. Grupların ortalama serum sodyum düzeyleri.....	38
Grafik 7. Grupların ortalama serum laktat düzeyleri.....	39
Grafik 8. Grupların ortalama plazma aldosteron düzeyleri.....	39
Grafik 9. Grupların ortalama plazma ACTH düzeyleri.....	40
Grafik 10. Grupların ortalama plazma ADH düzeyleri.....	41

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Çalışma Gruplarının HxE ile Boyanmış İnflamasyon Görüntüleri.....	42
Resim 2. Çalışma Gruplarının HxE ile Boyanmış Red Nöron Görüntüleri.....	42
Resim 3. Çalışma Gruplarının HxE ile Boyanmış Ödem Görüntüleri.....	43
Resim 4. Çalışma Gruplarının HxE ile Boyanmış Kanama Görüntüleri.....	43
Resim 5. Çalışma Gruplarının HxE ile Boyanmış Nekroz Görüntüleri.....	44

KISALTMALAR

ADH	: Antidiüretik Hormon
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
INR	: International Normalized Ratio
aPTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ISI	: Uluslararası Hassasiyet İndeksi
EDTA	: Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
IQR	: Interquartile Range (Çeyrekler Arası Sapma)
ATLS	: Advanced Trauma Life Support
HxE	: Hemotoksilen Eozin Boyası

1. GİRİŞ

1-44 yaş aralığındaki ölüm nedenleri arasında ilk sırada travmalar yer almakta birlikte, travmaya bağlı ölüm oranı diğer tüm hastalıklara bağlı ölümlerin toplamından daha fazladır. Travmaya neden olan en sık etkenler trafik kazaları, yüksekten düşmeler, ateşli silah veya delici-kesici alet yaralanmaları olup, bunlar arasında trafik kazaları en büyük orana sahiptir (1). Türkiye’de 2011 yılında 131.845 kişi trafik kazasında yaralanmış olup bunlardan 3835 kişi (%2.9) hayatını kaybetmiştir (2). Yüksekten düşmeler ise daha çok çocuklarda kaza sonucu, erişkinlerde ise öz kıyım, kaza ve suça bağlı gerçekleşmektedir.

Oluşma oranının yüksekliği, genç yetişkinleri daha çok etkilemesi ve hayatta kalanlarda ileri fonksiyonel kısıtlanmaların görülmesi nedeniyle travmatik beyin hasarı önemli bir sosyal sağlık problemidir. Travmatik beyin yaralanması, tüm ölüm nedenleri arasında, kardiyovasküler hastalıklar ve kanserden sonra beşinci sırada yer alırken travmaya bağlı ölümlerin büyük bir bölümünden sorumludur (3-7). Ciddi beyin hasarı olan hastaların birçoğu hastaneye ulaşmadan ölmektedir ve hastane öncesi ölümlerin %90’nında beyin hasarı mevcuttur. %70 oranında hafif, orta veya ciddi beyin hasarı olan hastalar ise tıbbi tedavi almaktadır (8).

Akut beyin travmalarında birincil oluşan hasar sonrası travmaya ikincil yaygın beyin hasarına neden olur. Bundan dolayı travmatik beyin hasarına yolaçan mekanizmalar birincil ve ikincil yaralanma olarak sınıflandırılabilir (9). Birincil yaralanma mekanizmaları, yaralanma anında olduğu halde ikincil yaralanma, birincil mekanizmalara organizmanın yanıtı şeklinde oluşmaktadır ve bu yaralanmaların her ikisi de fokal veya diffüz olabilmektedir. Fokal yaralanmalar direkt darbelerle, diffüz yaralanma ise akselerasyon-deselerasyon ve rotasyonel güçlerle ortaya çıkar. Birincil yaralanma serebral kontüzyon, intrakranial hematom (epidural, subdural, subaraknoid),

diffüz aksonal yaralanma ve akselerasyon-deselerasyon sonucu meydana gelir (10). Direkt travmanın etkisiyle oluşmayan ikincil hasarlarda ise iskemi, hipotansiyon, serebral perfüzyon basınç azalması, nöral hücre membran harabiyeti, beyin ödemi ve artmış kafa içi basıncı gibi olaylar görülür (10). Serebral ödem ve sonraki intrakranial basınç artışı hasta mortalite sonuçlarını etkileyen önemli bir faktördür. Ancak, bu patolojinin medikal yönetimi oldukça zordur.

Kanama, santral sinir sistemi yaralanmasını takiben tüm ölümlerin nedenleri arasında ikinci sırada yer alır ve ölümlerin %30-40'ından sorumludur. Kanamanın miktarı; damar hasarının derecesi, sıvı resüstasyonu, kan basıncı ve kanama kontrolüne bağlıdır. Kanama akut problemdir. Hastanede ilk 48 saat içinde travmaya bağlı ölümlerin yarısından fazlası kontrol edilemeyen kanamalar nedeniyle ve bu önlenabilir bir durumdur (3).

Travma sonrası kanama mekanik hasar ya da koagülopatiye bağlı gelişir. Mekanik hasar sonucu gelişen kanama cerrahi olarak tamir ya da bası gibi basit kanama kontrolü yapılan yöntemler ile kontrol altına alınabilir. Koagülopati ise daha sinsi bir süreçte gelişir ve tüm kanamaya bağlı ölümlerin yarısından fazlasından sorumludur. Aşırı kanama, koagülasyon faktörleri ve trombositlerin tükenmesi gibi birçok nedene bağlı koagülopati ortaya çıkar. Dilüsyonel koagülopati, hipotermi, masif transfüzyon, yoğun fibrinolizis, asidoz gibi metabolik değişiklikler ve transfüzyon ilişkili sitrat koagülasyon sisteminde değişikliklere neden olur. Koagülasyon sisteminde gelişecek olan her bir anormallik diğer anormalliğin etkisini artırır ve bu durum hızlıca ölümle sonuçlanır (11-14).

Travmatik beyin hasarı sıklıkla koagülasyon bozuklukları ile birliktedir (15). Farklı çalışmalarda görülme sıklığı %10 ile %90 arasında değişmektedir. Ciddi kafa travmalı hastalarda %60 hastada koagülasyon bozuklukları görülürken orta derece kafa travmalı hastalarda ise bu oran %1'in altındadır (16, 17). Kafa travmasında koagülasyon bozuklukları koagülopati ve hiperkoagülopatinin birlikte olduğu kompleks patofizyolojik bir durumdur. Beyin dokusu büyük miktarda tromboplastin içerir. Buna ilave olarak kafa travmalı hastalarda travma sonrasında yüksek oranda doku faktörünün ortaya çıktığı gösterilmiştir (18). Yapılan çalışmalarda, travmatik beyin hasarı olan hastalarda, hem koagülasyonda hemde fibrinoliziste bozukluk geliştiği saptanmıştır (19, 20). Koagülopatiler kafa travmasından bağımsız olarak orta ve ciddi kafa travmalı hastalarda artmış mortalite riski ile ilişkilidir (21, 22). Günümüzde, travma sonrası

gelişen koagülopati masif kanama, sıvı tedavisine bağlı dilüsyon, masif kan transfüzyonu, hipotermi ve asidozis ile ilişkili bulunmuştur (23, 24).

Travmatik beyin hasarı ile birlikte kanama ve hipotansiyonun varlığı mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır (25-28). Hayvan deneylerinde, travmatik beyin hasarı ve hipotansiyon birlikteliği motor ve kognitif fonksiyonlarda kötüleşme ile birlikte nöronal nekrozda da 3 ile 10 kat artış olduğu gösterilmiştir (29, 30). Hipotansiyonun eşlik ettiği travmatik beyin hasarında sistemik basınç ve serebral otonöregülasyon bozulur ve travmaya bağlı yapısal hasarı artırır (31-33). Ciddi kafa travmasında, tedavide amaç intrakranial basıncı azaltmak ve serebral perfüzyon basıncını arttırmaktır (34, 35). Bunu sağlayabilmek için tedavide hedef normovolemik sıvı resüsitasyonu sağlamaktır. Dolayısıyla, erken ve etkin resüsitasyon klinik durumun iyileştirilmesinde gereklidir (8). Günümüzde sıvı resüsitasyonu için klinik öneriler öncelikli kristaloid sıvılar arkasından hayati bulgular stabilize edilene kadar kan verilmesi tarzındadır (8). Multiple travmalı hastalarda sıvı resüsitasyonunda izotonik ve/veya ringer laktat kristaloidler acil servislerde sık kullanılan sıvılardır. Bununla birlikte, klinisyenler hipertonic ve kolloid sıvıların da uygun hastalarda kullanılmaktadırlar. Tüm bu seçeneklere rağmen klinisyenler arasında sıvı tedavisinde hangi sıvıların kullanılacağı konusunda net bir görüş birliği yoktur (34, 35).

2. AMAÇ

Sunulan deneysel çalışmada, kafa travması ve hemorajik şok oluşturulan sıçanlarda yaralanmayı takiben ilk yarım saatte verilen serum fizyolojik, ringer laktat ve hiperheass sıvı tedavilerinin beyin ödemi ve orta şiddette travmatik beyin hasarı, koagülasyon parametreleri, serum sodyum, adrenokortikotropik hormon, antidiüretik hormon ve aldosteron düzeyleri üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

3. GENEL BİLGİLER

Travma kelimesi, Yunanca'dan yara anlamına gelen ‘troma’ sözcüğünden türemiştir. Travma; mekanik, termal ve kimyasal enerjilerin sebep olduğu yapısal değişiklikler ve fizyolojik bozukluklar ile karakterize olup oksijen ve ısı gibi yaşamın temel değerlerinin yokluğuna bağlı olarak ortaya çıkmaktadır.

Tüm travmaların %50'si motorlu araç kazalarına bağlı gelişir, geri kalanını ise darp, ateşli silah yaralanması ve yüksekten düşmeler oluşturmaktadır (36). Kraniyo-serebral yaralanma ölümlerin yarısından sorumludur. Kanamalar ise santral sinir sistemi yaralanmasını takiben ikinci sırada yer alır ve ölümlerin %30-40'ından sorumludur.

3.1. Kafa Travması

Acil polikliniğine başvuran hastalar arasında kafa travmaları önemli bir yer tutmaktadır. Kafa travmaları öldürücü, sakat bırakıcı, uzun süre tedavi ve bakım gerektiren bir durumdur. Günümüzde, yaşam koşullarındaki değişikliklerden dolayı kafa travmalarının insidansı ve buna bağlı morbidite ve mortalite riski giderek artmaktadır. Travmatik beyin hasarına bağlı gelişen ölümlerin nedenler arasında genellikle beyin sapı herniasyonu ve kontrolsüz intrakraniyal basınç artışı düşünülmekte ve yaklaşık %90'ı ilk 48 saat içinde gerçekleşmektedir (37, 38) .

Kafa travması sonrası gelişen travmatik beyin hasarı heterojen bir hastalık olup, direk darbe, akselerasyon, deselerasyon, ateşli bir silah veya bir patlamadan kaynaklanan dalgalar sonucu oluşan dış etkinin neden olduğu beyin dokusunun hasarını içeren bir hastalıktır. Travma oluşturan etkenler, dış etkinin yoğunluğu, yönü ve süresi hasarın şeklini ve sonuçlarını belirler (39).

Tüm travmalara bağlı yaralanmaların yaklaşık üçte birini santral sinir sistemi yaralanmaları oluşturur. Günümüzde, acil servislerin en kalıcı ve en kapsamlı

problemlerinden biri de nörotravmaya klinik yaklaşımdır. Her yıl yaralanan çok sayıda hastaya büyük maliyetli tıbbi hizmet uygulanmaktadır. Kafanın travmalarında darbenin neden olduğu birincil hasardan kaçınılamaz. Ancak oluşacak ikincil hasardan hasta korunabilir. Bu nedenle, kafa travmalı hastaların tanı ve tedavisindeki amaç, ikincil beyin hasarına neden olacak olayları en aza indirmektir (8, 40). İkincil hasarı önlemede, en önemli tedavi basamağı yeterli oksijenizasyon ve beyin perfüzyonunu sağlayacak kan basıncının sürdürülmesidir.

3.1.1. Kafa Travması Patofizyolojisi

Günümüzde, kafa travmalarının fizyopatolojisinin aydınlatılması ve bunun temel alınarak oluşturulan konseptlerin gelişmesi sayesinde kafa travmalarına bağlı ölümlerde düşüş olmuştur.

Kafa travmalarında ortaya çıkan dokulardaki patofizyolojik değişiklikleri şu şekilde sınıflayarak değerlendirebiliriz.

3.1.1.1. Nöronal dokuda oluşan süreç

Akson: Travmaya bağlı darbenin etkisiyle aksonlardaki ranvier nodlarda gerilme olmaktadır. Bu nodal gerilme tam olmayan hızlı bir aksonal hasarlanmaya neden olur. Bu olaylar ile aynı zamanda gelişen diğer fizyopatolojik olaylar sonucu ya ikincil olarak aksotomiye dönüşür ya da iyileşerek normal fonksiyonel yapıya geçer.

Sinaptik aralık: Travmanın direkt etkisi ile sinapslarda birçok nörotransmitter seviyelerinde değişikliklerin ortaya çıktığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmalarda, özellikle eksitator aminoasitler ve hücre dışı alanda potasyum seviyelerinde artış olduğu bulunmuştur. Hücre dışında artan potasyum eksitator aminoasitleri uyarırken eksitator aminoasitler N-metil-D-Aspartat reseptörlerine bağlanarak nöronda hücre depolarizasyonuna neden olan kalsiyum ve sodyum girişine neden olur. Hem kalsiyum hem de eksitator aminoasitler serbest oksijen radikallerinin ortaya çıkmasına neden olarak ikincil hasara katkıda bulunur (41-43).

3.1.1.2. Vasküler dokuda oluşan süreç

Vasküler dokuda yaralanma ile gelişen kontüzyon ve intraserebral kanamalar etraflarındaki dokuda belirgin olarak beyin kan akımında azalmaya neden olmaktadır. Kan akımındaki bu azalma hücresel metabolizma ve iyon hemostazisinde görev alan enzimlerin çalışmaması ile sonuçlanır. Bu noktadan itibaren hücrelerin ihtiyacı olan

enerji anaerobik glikoliz ile sağlanır. Anaerobik glikoliz hücrelerde laktat birikimi ile sonuçlanarak hücresel asidozise ve kalsiyum üzerinden hücrenin yıkımına neden olur.

Travmanın direkt etkisi ile oluşan iyonik dengenin bozulması ve bunun sonucunda meydana gelen anarşik ortamın düzeltilmesi için postravmatik erken dönemlerde hasarlanan hücrelerde aşırı derece enerjiye ihtiyaç duymaktadırlar. Buna ilave olarak regional kan akımında azalma oluşursa bu dokudaki hasarlanma, artan enerji isteğinin karşılanamaması ya da anaerobik glikolizle karşılanabilmesi sonucunda daha da fazla hücre hasarlanacaktır (44).

3.1.1.3. Kan-beyin bariyerinde oluşan süreç

Serebral otoregülasyon kan beyin bariyerinin devamlılığına bağlıdır. Burada beyin ekstrasellüler alana elektrolitlerin pasif difüzyonu, plazma proteinleri ve diğer büyük moleküllerin geçişi engellenir (45). Travma sonrası kan beyin bariyerindeki hasar serebral kan akımının otoregülasyonunu bozar. Düşük serebral perfüzyon basıncı doğrudan beyin dokusunda iskemiye neden olur. Hasarlı ya da iskemik vasküler endotel hücreleri kan beyin bariyerinin bozulmasından sorumludur. Kan beyin bariyerinin bozulması normal beyin ozmotik ve elektrolit gradiyentinin de bozulmasıyla sonuçlanacaktır (45-47).

3.1.1.4. İnflamatuar süreç

Travmatik beyin hasarı, son zamanlarda santral sinir sisteminin nöroinflamatuvar bir hastalığı olarak değerlendirilmektedir. Beyinde erken inflamasyonun göstergesi aktive mikrogliaların, nötrofillerin ve ödemin bulunmasıdır. Mikroglia, immün reaktif denetleyici bir hücre gibi davranır ve patojenlerin tutulması, konakçı savunması ve doku onarımı için gereklidir (48). Travmayı takiben mikroglia periferik makrofajdan morfolojik ve immunolojik olarak ayırt edilemez hale gelir (49).

Kafa Travmasına Bağlı Oluşan Hasarlanma Sürecinin Fazları

Kafa travmasında, travmatik hasarlanma tek başına darbenin etkisi (birincil hasar) olmayıp ikincil yaralanmanın da bunlar üzerine eklenerek hasar sürecinin başladığı kabul edilmiştir. Hasarlanma süreci bir biri üzerine geçmiş dört faz olarak kabul edilmektedir.

1. Birincil hasarlanma
2. Birincil hasarlanmanın gelişimi
3. İkincil ya da ilave hasarlanma
4. İyileşme

3.1.1.5. Birincil Beyin Hasarı

Makroskopik düzeyde cilt ve cilt altı yaralanmaları, kafatası kırıkları (lineer, çökme ve kafa tabanı), intrakraniyal kontüzyon ve kanamalar (subaraknoid kanama, epidural hematoma, subdural hematoma, intraserebral veya ekstraserebral hematoma), beyaz madde yollarında kopma ve difüz aksonal hasar gibi travma anında oluşan yaralanmalar birincil hasar olarak adlandırılır. Hücresel düzeyde ise, ilk hasardan dakikalar ya da saatler sonra, membranlarda küçük deliklerin oluşması, iyon kanallarından sızıntılar ve proteinlerde yapısal değişiklikler gibi erken sinir hasarı bulguları ortaya çıkar. Şiddetli yırtılmalar mikrohemorajilere neden olabilir.

Patofizyolojik olarak birincil beyin hasarı, fokal ve difüz olarak ikiye ayrılmaktadır. Fokal beyin hasarında kubbe ve kaide kırıkları gibi kafatası kırıkları, kontüzyon ve hematomlar görülür (39). Difüz aksonal hasar, genellikle motorlu araç kazalarından sonra fokal ve difüz beyin travmasında travmanın şiddetinden bağımsız olarak olduğu gibi iskemi sonucu da ortaya çıkabilir (50). Beyin ve beyin sapı boyunca aksonlarda morfolojik ve fonksiyonel hasarla karakterizedir ve beyaz cevherde difüz dejenerasyona yol açar (51). Difüz aksonal hasarın kötü prognoz için gerçekçi bir gösterge olduğu kanıtlanmıştır ancak hala tanı koymada güçlükler vardır (52). Difüz aksonal hasara yol açan, ilk travmanın etkisi ile oluşan yırtılma kuvvetlerinin dışında gecikmiş başka mekanizmaların olduğu görülmüştür. Travmayı takiben gelişen birincil beyin hasarında difüz aksonal hasarın karakteristik özellikleri olarak, şişen aksoplazmaya ait amorf-belirgin bir şekle sahip olmayan ve retraksiyon topları olarak adlandırılan, beyaz cevher içerisine dağılmış aksonal parçalanmalar görülür (53).

Aksonal hasar için özgül immunohistokimyasal belirteçler, gelişmiş görüntüleme teknikleri ve serum biyobelirteçlerinin kullanılması ile beyaz cevher hasarının ilerleyen ve gecikmiş dejeneratif bir süreç olduğu orta ve şiddetli travmatik beyin hasarında oluşabileceği gösterilmiştir.

3.1.1.6. İkincil Beyin Hasar

Hipoksi ve hipotansiyon ikincil beyin hasarının oluşmasında temel rol oynamaktadır. Travmadan sonraki ilk 24 saat içinde serebral kan akımı normal bireylerdekinin yarısına kadar inmekte ve iskemik sınırlara varmaktadır. Yapılan otopsilerde %80 oranında post travmatik iskemik lezyonlara rastlanmıştır (53). Akut kafa travmasında çeşitli nedenlerle kafa içi basıncın artması serebral kan akımını azaltır. Bu durum serebral perfüzyonun azalması ile sonuçlanır. Serebral perfüzyonu düzeltilmek için arteriyel kan basıncı ve serebral kan akımı arttırılmaya

çalışılır. "Cushing refleksi cevabı" olarak bilinen bu koruyucu mekanizma klinikte ani tansiyon yükselmesi ile kendini gösterir (54).

İskemi, eksitotoksisite, iyon homeostazında bozulma, genetik farklılıklar ve iltihabi yanıt gibi fizyolojik ve metabolik mekanizmalarla ortaya çıkan beyin kan akımında azalma, beyin ödemi ve kafa içi basınç artışı ikincil beyin hasarını oluşturur. İlk travmadan saatler, bazen günler sonra ortaya çıkabileceği için, ikincil beyin hasarını ve buna bağlı nöron kaybını azaltmak teorik olarak mümkündür ve günümüzde travma mahallinde başlayıp yoğun bakım ünitesinde devam eden tedavi protokollerinden çoğu buna yöneliktir.

İntrakraniyal basınç artışı, düşük serebral perfüzyon basıncı veya düşük serebral kan akımı, sistemik hipotansiyon veya şok, reperfüzyon hasarı, şokta yetersiz sıvı resüsitasyonu, yetersiz oksijen verilmesi veya hipoksemi, hipoventilasyon, beyin ödemi ve kitle etkisi, herniasyon, kanama, arteriyel vazospazm, inflamasyon, hipertermi, over hiperventilasyon, anesteziyotikler ve diğer ilaçlar, nazokomial enfeksiyonlar ve kronik sistemik hastalıklar ikincil hasarın gelişmesinde rol oynar.

3.1.1.6.1. Beyin Ödemi

Beyin ödemi ciddi kafa travmalı hastaların çoğunda ortaya çıkmaktadır. Orta şiddetteki kafa travmalı hastaların ise %5-10'unda görülür. Beyin ödemi, hücre içi ve/veya hücreler arası boşlukta su oranı artışı olarak tanımlanabilir. İntrakraniyal basınç artışı ile eş anlamlı değildir. İntrakraniyal basınç artışı varken beyin ödemi olmayabilir ya da tam tersi beyin ödemi varken intrakraniyal basınç artışı görülmeyebilir (55, 56).

Beyin dokusundaki şişmenin vazojenik, sitotoksik, osmotik, intersitisyel ve iskemik olmak üzere beş tipi vardır (57-59). Genel olarak travma sonrası ilk günlerde görülen beyin ödemi sitotoksik olarak kabul edilir. Vazojenik ödem ise travmadan sonraki 10 ile 15inci günlerde fokal kontüzyon alanlarının çevresinde görülür. Bununla birlikte, yapılan bir çalışmada travma sonrasında hem vazojenik hem de sitotoksik ödemin travmanın erken döneminde ortaya çıktığını öne sürmüşlerdir (60).

3.1.1.6.1.1. Vazojenik ödem

Damar duvarı endotelinde fiziksel zedelenme sonucunda kan beyin bariyeri bütünlüğünün bozulması sonucu gelişir. Vazojenik ödemde solid yapıların transvasküler sızıntısı ve ekstrasellüler alana su kaçışı mevcuttur. Endoteldeki hasar sonucunda damar içi hidrostatik basınç, plazma türevlerini hücreler arası boşluğa geçirir. Geçişte suyu

beraberinde sürükler. Birikim başlıca ak maddede olur (58, 61, 62). Vazojenik ödem travmatik beyin yaralanması sonrası, abse ve hematoma çevresinde, hipotansif serebrovasküler hasarda, tümör çevresinde ve cerrahi girişimden sonra görülür (58, 61).

3.1.1.6.1.2. Sitotoksik ödem

Beyin ödeminin lokal formudur. Sitotoksik ödemde sellüler toksinler ya da zedelenmeye karşı gelişen intrasellüler sıvı artışıyla karakterizedir. Kan beyin bariyeri bozulmadan hücre şişmesi meydana gelir (44). Hücre membranı ve iyon transpotundaki değişiklikler sonucunda gelişir. Sıklıkla metaboliktir. İskemi sonrası oluşan hipoksi ve buna bağlı Na/K ATPaz pompasının bozulması sitotoksik ödem gelişmesine neden olur. Hücre içine sodyum girişi, hücre dışına potasyum çıkışı olur ve bunu pasif difüzyonla hücre içine su girmesi takip eder (63). Glial hücreler ve nöronlar sitotoksik ödeme duyarlıdır.

3.1.1.6.2. Beyin Hasarı

Genel olarak kafa travmaları Glasgow koma skoru esas alınarak hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırılır (8, 64).

3.1.1.6.2.1. Hafif Dereceli Beyin Hasarı ve Yönetimi

Yaklaşık kafa travmalarının %80'ni hafif travmatik beyin hasarı olarak değerlendirilir (8, 65). Hafif dereceli kafa travmalı bir kişide travma sonrası serebral fonksiyonlarda genellikle geçici değişiklikler ortaya çıkar. Konküzyon veya kommosyo serebri olarak adlandırılmıştır. Hafif dereceli beyin hasarı, Glasgow koma skoru 13-15 puan, dezoryantasyon öyküsü veya travmadan hemen sonra oluşan sommolans, travma sonrası 24 saatten kısa süren anterograd yada retrograd amnezi veya 5 dakikadan kısa geçici bilinç kaybı ve nörolojik defisiti olmayan hastalar hafif dereceli beyin hasarı olarak değerlendirilir (8). Travmatik biomekanik güçlerin beyini etkilemesiyle oluşan kompleks patofizyolojik süreç olarak tanımlanıyor.

Hafif beyin hasarı kendiliğinden düzelmesi beklenir. Ancak bu hastaların %3'ünde mental durumun erken dönemde etkilendiği ağır nörolojik bozukluk, kronik baş ağrısı, uyku ve hafıza bozukluklarının oluşturduğu kalıcı morbidite gelişebilmektedir (8). Glasgow koma skoru 13 olan hastaların %1,3'ünde nörocerrahi müdahale gerekirken Glasgow koma skoru 15 olan hastaların %0,5'i cerrahi müdahaleye ihtiyaç duymaktadır. Mortalite oranı %1'in altındadır.

3.1.1.6.2.2. Orta Dereceli Travmatik Beyin Hasarı

Orta dereceli travmatik beyin hasarı Glasgow koma skoru 9 ile 12 olan hasta grubu tanımlanmaktadır (8). Bu hastalar komatöz değildir. Ancak göz açmada, kelimeleri konuşmada veya komutları izlemede yetersizlik tanımlanmıştır. Olguların %40'ında fraktür veya intrakraniyal lezyon mevcuttur (beyin parankiminde kontüzyon ve/vaya laserasyonları ve diffüz aksonal yaralanma gibi). İntrakraniyal basınç artışı, epidural ve subdural hematomlar gibi sonraki komplikasyonlar için artmış risk içerirler. Sonuçta bu hastalar başlangıçta dikkatli araştırmayı gerektirirler ve sonraki takipleri yoğun bakım ünitesinde olmalıdır. Yaşam prognozları genellikle iyidir fakat iyileşmede sıklıkla tanımlanan sekeller ile komplikedir. Bu hastaların %8'inde cerrahi girişim ve %10-20'sinde klinik tabloda kötüleşme görülür. Mortalite %5'in altındadır (8).

3.1.1.6.2.3. Ciddi Dereceli Travmatik Beyin Hasarı

Ciddi kafa travması giriş Glasgow koma skoru 3 ile 8 olan hasta grubunu tanımlamaktadır (8). Bu hastalar komatöz olarak göz önünde tutulur, başlangıçta göz açık olarak tanımlanabilir, kelimeleri konuşabilir komutları izleyebilir. Glasgow koma skoru 3 ve 4 olan hastalar kritik yaralanmalı hastalar olarak tanımlanmıştır, bunlar Glasgow koma skoru 5 ve 8 olanlara göre daha kötü prognoza sahiptir. Bu bakış açısıyla motor komponent Glasgow koma skoru tanımlamada diğer iki komponente göre daha önemlidir, böylece fleksör veya ekstansör postürde olan hastalar ağrıyı lokalize edenlere göre daha kötü prognozludur. Mortalite %20-30'dur (8).

3.1.2. Kafa Travması ve Beyin Ödemi Tedavisi

Kafa travmasının değerlendirilmesi travma olduğu andan itibaren olay yerinde başlar. İlk yapılacak işlemler sırasıyla hastanın hava yolu ve servikal güvenliği, solunum ve ventilasyon, dolaşım ve kanama kontrolünün sağlanması, bilinç durumunun değerlendirilmesini ve tepeden tırnağa soyulmasını içerir. Çoğu hastada prognoz, uygun ilk müdahale, cerrahi girişim ve tıbbi tedavi ile düzeltilebilir. Cerrahi yer tutan lezyonların acil tanısı ve tedavisinin yanı sıra hipotansiyon ve hipoksi gibi klinik bozulma ve gerilemelerden sakınılması, yaşamsal açıdan en önemli konulardır. Son 10 yılda travma patofizyolojisinin anlaşılmasındaki ilerlemeler sayesinde beyin hasarının ilk darbe sonrası oluşan birincil hasar ile bitmediğini, aksine izleyen saatler ve günler içerisinde ilerlediğini ve ikincil hasarın prognozda daha önemli olduğunu göstermektedir.

Kafa travmalı hastalarda tedavide amaç; artmış intrakraniyal basıncı düşürmek, baskı altındaki beyin dokusunu ilave hasarlar ve komplikasyonlardan korumak, beyini sekonder nöronal lezyonlardan koruyucu veya bu lezyonları sınırlayıcı tedbirler almak, beyin dokusundaki iyileşme potansiyeli olan hücrelerin iyileşmelerini teşvik için en iyi biyolojik çevre koşullarını sağlamaktır.

Travmatik beyin hasarından ölenlerin çoğunda doku hipoksisinin uzaması, intrakraniyal basınç artmasının kontrol edilemeyişi veya kaldiyopulmoner durma, hipovolemi, dissemine intravasküler koagülopati, elektrolit dengesizliği veya renal yetmezlik gibi önlenemeyen sistemik olaylar sonucunda görülür.

3.1.2.1. Pozisyonlanma

Hastanın yatak başının 30 derece yükseltilmesi, kafa içi basınç azaltılmasında kullanılan etkin yöntemlerden biridir. Ayrıca, bu pozisyon kafa içi basınç azalmasının yanında ortalama arter basıncı ve serebral perfüzyon basıncını da düşürmektedir (66-68).

3.1.2.2. Solunum Desteği

Hipoksi ve hiperkapni serebral vazodilatasyona neden olarak serebral kan volümünü arttırır. Bunun sonucunda ise intrakranial basınç artar. Glasgow koma skoru 8'in altında ve/veya solunum yetmezliği olan hastalar entübe edilmelidirler (8).

3.1.2.3. Hiperventilasyon

pCO₂ düzeyindeki bu düşüş kafa içi damarlarda daralma oluşturarak kafa içi volüm ve kafa içi basıncının azalmasına neden olur. Bu amaçla pCO₂ düzeyi erişkinde 25-30 mm Hg, çocukta 15-25 mm Hg düzeyine gelene kadar hiperventile edilir. Profilaktik olarak uygulanmamalıdır (8).

3.1.2.4. Sıvı Tedavisi

Travma hastasında sıvı tedavisi kayıpların yerine konması ve günlük sıvı ihtiyacının karşılanması şeklinde olmalıdır. Önerilen sıvılar ise vital bulgular stabilize edilene kadar kristaloidlerdir (8, 35). Serebral sıvı kompliansını bozan hipotonik sıvılardan kaçınılmalıdır. Beyin ödeminin tedavisindeki son gelişmeler tedavinin hipertonik- hiperonkotik çözeltilerle yapılması doğrultusundadır (62, 69-71).

3.1.2.5. Metabolik Fonksiyonların Düzenlenmesi

Hipertansiyon kontrolünün sağlanması, arteryel yol ve sık arteryel kan gazları takibi önerilir. Kan şekeri düzenlenerek hiperglisemi ve hipoglisemiden korunmalıdır (72). Ayrıca, vücut ısısında takip edilerek hastanın vücut ısısının yükselmesi önlenmelidir (73).

3.1.2.6. Beyin Omurilik Sıvısı Salgılanmasının Azaltıcı Tedavi

Diüretik, steroid, karbonik asit inhibitörü gibi ajanlar kullanılarak beyin omurilik sıvı salgılanması azaltılabilir (66).

3.1.2.7. Ozmotik Tedavi

Doku suyunu ve beyin ödemi azaltmanın en hızlı ve etkili yöntemi ozmoterapidir. İstirahattaki bir hastada 10 dakika süreyle kafa içi basıncı 20 mm Hg üzerinde olursa ozmotik tedaviye başlanır. Ozmoterapi için günümüzde mannitol ve hipertonic sıvılar kullanılmaktadır.

3.1.2.7.1. Mannitol

Travmatik beyin ödeminin tedavisinde en fazla kullanılan ajandır. Kafa içi basıncı azaltmak için kullanılır. Plazma ve beyin arasında bir ozmotik basınç farkı oluşturarak ödem sıvısının beyinden plazmaya geçişini sağlar (74-77).

3.1.2.7.2. Hipertonik Salin

Son yıllarda beyin ödeminin tedavisinde mannitole alternatif olarak hipertonic salin tedavisi dikkate alınmıştır. Mannitolde olduğu gibi benzer mekanizmalar ile kafaiçi basıncını ve beyin ödemi azaltmaktadır (78, 79). Hipertonik salin; beyin ozmotik dehidratasyonu, kan vizkositesinin azaltılması, rejiyonel beyin perfüzyonunun artırılması, pial arter vazodilatasyonu, kardiyak outputun artırılması ve ortalama arter basıncının daha az düşmesi, mikrosirkülatuar düzeyde inflamatuvar yanıtın azaltılması, ekstrasvasküler akciğer volümünün azaltılması, gaz değişimi ve oksijenasyonun iyileşmesi sağlayarak etkisini göstermektedir (80-83). Komplikasyonları ciddi hipernatremi ve böbrek yetmezliği olup pratikte görülmesi çok nadirdir.

3.1.2.8. Antikonvülzan Tedavi

Posttraumatik epilepsi kapalı kafa travmalarının %5'inde görülürken ciddi kafa travmasında %15 görülür. Tedavide fenitoin ya da fosfenitoin kullanılmaktadır (8).

3.1.2.9. Sedatif ve Analjezikler

Bu ilaçların akut durumlarda kafa içi basıncının dönemsel yükselmelerine karşı etkili olduğuna inanılmaktadır. Akut dönemde en sık kullanılan sedatif analjezik ise intravenöz morfindir. Sedatif dozlarda özellikle ventilasyon kontrol altında iken güvenli kullanılabilir (84, 85).

3.1.2.10. Paralitik Tedavi

Kürar, vekuronium, pankuronium, süksinilkolin, atrokurium gibi kas gevşeticiler güvenli bir aralık içinde kafa travması sonrası kafaiçi basınç artışı olan olguların resussitasyon, entübasyon ve cerrahi anestezi işlemlerinde kullanılmaktadır. Ancak rutinde kullanımı önerilmemektedir (86).

3.1.2.11. Beyin Omurilik Sıvı Boşaltılması

Kafaiçi basıncını düşürmede önemli bir yeri vardır. İntraventriküler kateter yardımıyla 3-5 ml beyin omurilik sıvı boşaltılması kafaiçi basıncı azaltacak ve ödem sıvısının ventriküller içine geçişine olanak sağlayacaktır. Ancak bu tedavi şekli ventrikülit gelişimi açısından risk taşımaktadır. Kontrollü lumbar drenaj daha güvenli bir yöntem gibi görünmekle birlikte beyin ödemi tedavisinde yararı sınırlıdır (87).

3.1.2.12. Barbitürat Tedavisi

Barbitüratlar etkili bir şekilde kafa içi basıncını azaltmaktadırlar. Genellikle diğer tıbbi tedavilere dirençli vakalarda kullanılırlar (88). Etkisini beyin metabolizmasını yavaşlatarak enerjiye olan ihtiyacı azaltması yoluyla gösterir. Böylece iskemi durumunda ve serebral komplians azaldığında kalıcı hasar gelişmeden endojen tamir mekanizmaları görev yapabilir.

3.1.2.13. Dekompresif Kraniyektomi

Dekompresyon cerrahisi, tüm medikal tedavilerin uygulanmasına rağmen tedaviden fayda sağlanamıyorsa özellikle gençlerde önerilmektedir (89). Literatürde, iskemik olaylarda dekompresyonun infarkt alanını azalttığı bildirilmektedir (90).

3.2. Şok

Şok, çeşitli nedenler ile sistemik perfüzyon bozukluğuna bağlı olarak gelişen hücrel hipoksi ve vital organlardaki fonksiyon bozukluğu ile karakterize akut klinik bir sendromdur. Şok hemodinamik yönden dörde ayrılır:

Hipovolemik şok: Hemorajik ve non-hemorajik nedenler ile yetersiz dolaşım volümüne bağlı gelişir.

Kardiyojenik şok (yetersiz kardiyak pompa volümüne bağlı): Aritmiler, myokard ile ilgili ve mekanik nedenler sonucu yetersiz kardiyak pompa volümü sonucu ortaya çıkar.

Ekstrakardiyak obstrüktif şok: Damar basısı, intratorasik basınç artışı ve intrinsik vasküler kan akımının engellenmesi sonucu ortaya çıkan kan akımının ekstrakardiyak obstrüksiyonuna bağlı gelişir.

Dağılımsal şok: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna neden olan durumlar, anafilaksi, nörojenik, endokrin ve toksik ya da farmakolojik ajanların neden olduğu kan akımının uygun olmayan dağılımı sonucu ortaya çıkar.

Şoklu hastalar erken tedavi edilmediğinde etiyolojiye bakılmaksızın; böbrek perfüzyon azalmasına bağlı oligüri ve/ veya anüri tablosu, koroner perfüzyonun bozulmasına bağlı kalpte diastolik ve sistolik yetmezlik, akciğerlerde şok akciğeri tablosu, pıhtılaşma sisteminin bozulması, dissemine intravasküler koagülasyon ve multiorgan yetersizliği gelişimi ile sonuçta hastanın kaybına yol açabilir.

3.2.1. Hemorajik Şok Fizyopatolojisi

Akut kan kaybı çeşitli nedenler ile ortaya çıkan hızlı kan kaybı olarak tanımlanabilir (91). Ciddi kanamanın yaygın nedenleri travma, gastrointestinal, reproduktif ve vasküler hastalıklara bağlı gelişir. Hemorajik şok ise normal kompanzatuvar yanıt oluşumunu, doku perfüzyonunu ve oksijenasyonunu tehlikeye düşürecek derecede kan kaybı olmasıyla meydana gelir (92). Şok, organizmada nöroendokrin ve inflamatuvar mediatör yanıtı başlatır. Daha sonra hipovolemi, hipoksemi, asidozis ve dokuların ihtiyacındaki değişiklikler bu olaylara eklenir. Son çalışmalar, hemorajik şoku tüm vücutta meydana gelen bir iskemi-reperfüzyon hasarı olarak tanımlamaktadır. Proinflamatuvar mediatörlerin çoğu hemorajik şokun hipoperfüzyon fazında değil resüsitasyon fazında artış gösterirler. Multitравmalı hastaların tedavisi esnasında ortaya çıkan mediatörler, nöroendokrin ve inflamatuvar cevabın artışında veya düzenlenmesinde görev alırlar. Kanama sırasında görülen nöroendokrin cevabın ana hedefi diğer organların yetersiz

perfüzyonu pahasına kalp ve beyin perfüzyonunun normal düzeyde sağlanmasıdır. Bu amaçla nöroendokrin cevap ile aktive olan sempatik sinir sistemi birlikte katekolaminlerin salınımı sağlar. Aynı zamanda, glukagon, büyüme hormonu, kortizol, adrenokortikotropik hormon, vazopresinin artmış salınımı ve renin-anjiyotensin-aldosteron aksının aktivasyonu meydana gelir. Bunların sonucu dolaşım hacminde artış ve hayati organlara kan akımında artma sağlanır.

Multiple travma gibi nedenler ile gelişen akut kanama kardiovasküler, respiratuar, renal, hematolojik ve nöroendokrin sistemler üzerinden bir takım fizyolojik cevaplar ortaya çıkartır. Bu cevapların net sonucu kardiyak hız ve kontraktilite artışı, su ve sodyum tutulumu, vital organ fonksiyonları sağlamak üzere kan akımının tekrar dağılımı ve yaralanma bölgesinde kanamanın kontrolü olarak özetlenebilir (93).

3.2.1.1. Kompanzasyon Mekanizmaları

3.2.1.1.1. Kardiyovasküler Sistem

Akut kan kaybında görülen ilk sonuç sistemik vasküler dirençte ani azalmaya bağlı ortaya çıkan kan basıncındaki düşmedir. Bu duruma neden olan mekanizmalar ise net olarak bilinmemektedir. Kan basıncındaki düşme hem karotis sinüs ve aort arkındaki yüksek basınç baroreseptörlerinde, hem de sol atrium ve pulmoner vendeki düşük basınç baroreseptörleri tarafından algılanır. Bu baroreseptörlerin uyarımı medullar vasomotor merkezi dissinhibe eder. Bu dissinhibisyon vagal tonusun düşmesine ve norepinefrin salınmasına neden olur. Norepinefrin artışı ile kalp hızı ve kardiyak output artar, renin salınımı uyarılır, dakika ventilasyonu artar, özellikle splanik alan ve kaslardaki kan damarlarında belirgin olmak üzere yoğun vazokonstriksiyona oluşur. Ayrıca kan akımında bölgesel bir dirençte gelişir. Deri, kaslar ve bağırsaklara giden kan akımının yeniden dağılımı sağlanarak, beyin, kalp ve böbreklere yönlendirilir (94).

Kanama sırasında, atrial dolum (önyük) azalır ve kardiyak output düşer. Buna rağmen myokardiyal hız ve kontraktilite artar. Ardyük artışının kan basıncının devamını sağladığı düşünülse de, gerçekte bu iddiayı destekleyen çok az kanıt vardır. Daha olası olan, kanamanın erken döneminde, vital organlara giden kan akımını kolaylaştırmak için total sistemik vasküler direncin azalması ya da normale yakın bir seviyede kalmasıdır (95).

Kompanzasyon sırasında oluşan vazokonstriksiyon düzensizdir. Dolaşımdaki akımın dokulara düzensiz dağılımına bağlı olarak lokalize alanlarda, hipoperfüzyon ve doku hipoksemisi meydana gelir. Hipoksik ve zayıf perfüze olan kapillerlerin

endotelyumunda asidoz gelişir. Asidotik endotelyum, makrofaj ve lökositleri aktive ederek, sitokin, trombosit aktive edici faktör ve eikosanoidlerin oluşumu ve salınımını arttırır. Bunun sonucunda intravasküler koagülasyon ve diğer immünokimyasal kaskadlar harekete geçer. Sistemik inflamatuvar cevap sendromu, serbest oksijen radikallerinin yapımı ve lokal doku yıkımından aktive makrofajlar ve beyaz kan hücreleri sorumludur. Hipoksik kapiller dolaşımın resüsitasyonu ve reperfüzyonuyla oluşan doku hasarına reperfüzyon hasarı denir. Reperfüzyon hasarı hücresel ve immünokimyasal kaskadlar aktive ederek sistemik inflamatuvar sendrom gelişimine ve sonuçta organ fonksiyon bozukluğu ve ölüme neden olur.

3.2.1.1.2. Endokrin ve Hümmoral Sistem

Doku yaralanması sonrasında görülen ağrı, korku ve hipovolemi sempatoadrenal aksı aktive eder. Bu aksın aktivasyonu adrenal medulla ve sempatik efektör nöronlardan epinefrin ve norepinefrinin salınımına neden olur. Hipovolemiye cevapta ekstrasellüler sıvılar, intersitisyel alandan, intravasküler kompartmana geçer (96). Kanama esnasında aldosteron ve antidiüretik hormon artışı aracılığı ile sodyum ve su kaybının önlenmesi sağlanır. Hipovolemiye bağlı kan basıncındaki azalma jugstaglomerüler aparatın afferent arteriolün duvarındaki reseptörleri uyarak renin salgılanmasına neden olur. Renin anjiyotensin II' yi salgılatır. Angiotensin II arteriolar düz kaslarda şiddetli vazokonstriksiyon yapar ve aldosteron salınımını uyarır. Ayrıca, aldosteron hem akut kanama sırasında, hem de potasyum artışı ve adrenokortikotropik hormon salınımına bağlı olarak da artar. Aldosteron böbrek distal kıvrımlı tüplerde sodyum tutulumunu ve potasyum atılımını sağlar. Su sodyum ile birlikte pasif olarak geri emilir ve tutulur. Beraberinde hidrojen iyonlarının salınımını uyarak asidozu azaltır.

Hipotalamusta sentezlenen ve arka hipofizde depolanan arginin-vazopressin ya da antidiüretik hormon salınımı ile de osmo ve baroreseptörler uyarılır. Antidiüretik hormon salınımını hem kan basıncında düşme, hem de hücre dışı alanda sodyum konsantrasyonunun azalması uyarır. Antidiüretik hormonun net etkisi sıvı ve tuz retansiyonu olacak şekilde böbreğin distal tüplerindeki toplayıcı kanallarda ve Henle kulpundaki geçirgenliği sodyum klorür ve suya karşı arttırır. Ayrıca yüksek konsantrasyonlarda vazokonstriktör rol oynar (95, 97). Devam eden stres ve sempatoadrenal cevap hipotalamik, hipofizyel ve adrenal aksı aktive eder. Adrenal

medullanın uyarılması ile kortizol salınır. Artan kortizon su ve sodyum tutulumuna neden olur (98).

Şokta, insülin ve bazı karşı düzenleyici hormonların sekresyonu azalır. Bu relatif hipoinsülinemi glukoz ve aminoasitlerin mobilizasyonuna neden olur. Benzer şekilde, yağ depolarının epinefrin, glukagon ve kortizol tarafından uyarılmasına sebep olur (99).

3.2.1.2. Kompansatuar Sınırlama

Kompanzatuvar mekanizma, ciddi akut kanamada kritik organların perfüzyonunun devam ettirilmesinde oldukça önemli bir mekanizma olarak tanımlanmıştır. Kompanzasyon mekanizmalarının ağır bir kanamada bir sınırı vardır ve vital organ perfüzyonunu sürdürmede belirli bir miktar effektivitesi vardır. Hayvan deneyleri müdahale edilmezse maksimum kan volümünün %40'ı kadar bir kan kaybının korunabildiğini göstermiştir (100-102). Bununla beraber, kanama durdurulmaz ya da kontrol altına alınmaz ise kalbin iş yükü daha fazla artar. Bunun sonucunda ise perfüzyon giderek azalır. Kalp hızındaki progresif artış nedeniyle diastol kısalır, kardiyak dolum ve output azalır. Diastoldeki kısalma myokardiyal perfüzyon ve oksijenasyonda azalma ile sonuçlanır. Düşük perfüzyon durumu asidemiye neden olur ve bu da myokardiyal kontraktiliteyi daha da azaltır.

Sonuç olarak, kardiyak output hücresel oksijen dağıtımının devamını sağlamada yetersiz hale gelmeye başlar ve karakteristik değişiklikler oluşur. Hipoperfüzyonda ilk hücresel yanıt, hücre membranında meydana gelir ve hücre içine sodyum akışı artar. Kan akımının düşük olduğu bu periyotta adenosin trifosfat, $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ pompa fonksiyonlarının devamı için kullanılır, ancak normal oksijen bağımlı yollar aracılığıyla etkili miktarda sağlanamaz.

Oksijen desteğine rağmen, yüksek enerjili substratların tükenmesiyle, hücrelerde anaerobik metabolizma ile adenosin trifosfat üretimi başlar ve laktik asit birikimi ile sonuçlanır. Adenosin trifosfat azaldıkça, sodyumun hücre içine girişi devam eder. Bu durumda önce sitoplazma şişer, daha sonra da sırası ile endoplazmik retikulum ve mitokondri şişer. Mitokondri kümeleşmesi ve sonra membran bütünlüğünde bozulma olur. Sonuç olarak hücre bütünlüğü bozularak organ disfonksiyonu ve ölüm gerçekleşir (95).

3.2.2. Hemorajik Şok Kliniği

Şokun klinik tablosu sıklıkla periferik hipoperfüzyon ve artmış adrenerjik aktivite ile karakterizedir. Kanamanın etiyolojisi, süresi ve ağırlığı ile hastanın yaşı ve altta yatan medikal durum gibi parametreler oluşacak klinik cevap üzerinde önemli rol oynamaktadır. Örneğin, daha önceden sağlık problemi olmayan genç hastalar şok başlangıcında kaygılı ve rahatsız görünürler. Apati ve letarji daha sonra ortaya çıkan bulgulardır. Yaşlı ve yatkınlaştırıcı kardiyak hastalığı olanlarda çok daha az kan kaybı ile daha ağır bulguların ortaya çıkmasına neden olabilir. Beta blokör gibi bazı ilaçlar şokun erken bulgularını ve semptomlarını gizleyebilir. Hipotansiyon geliştirebilecek kadar ağır intraabdominal kanaması olan hastaların üçte birinde intraperitonel kavitedeki kanın vagal etkisine bağlı olarak taşikardi gözlenmez. Akut kanama sıklıkla künt yada penetran travmalarda oluşur, dolayısı ile şok genellikle travma hastalarında gözlenir.

Hemorajinin klasik klinik görünümü taşikardi, taşipne, daralmış nabız basıncı, azalmış idrar çıkışı, soğuk nemli deri, azalmış kapiller dolum, düşük santral venöz basınç ve ileri evrede hipotansiyon ve azalmış bilinç düzeyidir (8, 93). Bu bulgular subjektiftir ve gözleme bağlıdır.

Kanama 4 evrede sınıflandırılır (Tablo 1) (8). Genel olarak şokun ağırlığı ve patofizyolojik kanıtlar arasında bağlantı vardır. Kan kaybı %20'den az iken soğuk, soluk ve nemli deri, gecikmiş kapiller dolum ve azalmış nabız basıncı olabilir. Taşikardi bulunabilir, tansiyon genelde normal ve dir. Kanama ilerler ve kan kaybı % 20-40 olursa taşikardi ve taşipne vardır ve postdural hipotansif değişiklikler gözlenir. Hasta konfüze ve ajite olabilir. Hasta resüsite edilmezse ve kanama daha da ilerlerse hipotansiyon ve oligüri gelişir, solunum sık ve derin hale gelir, taşikardi kötüleşir ve deri alacalı hale gelir. Kanama toplam volumun %40'ını aşarsa taşikardi, ağır hipotansiyon, taşipne ya da düzensiz solunum, belirgin azalmış idrar çıkışı, azalmış veya alınamayan periferik nabız, solukluk ve letarji gözlenir. Kanamaya bağlı ölüm ise sirkulator arrestten önce solunum arrestine bağlı olarak ortaya çıkar. Bunun altında da yorulmuş solunum kasları ve bazen de bradisistolik ritimler yatar (93).

Tablo 1. Kanamanın sınıflandırılması

	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4
Kan Kaybı	<750	750-1500	1500-2000	>2000
Vücut Ağırlığı (%)	<15	15-30	30-40	>40
Nabız	<100	100-120	121-140	>140
Kan Basıncı	Normal	Normal	Azalmış	Azalmış
Nabız Basıncı	Normal, Artmış	Azalmış	Azalmış	Azalmış
Solunum Sayısı	14-20	20-30	30-40	>35
Mental Durum	Hafif anksiyöz	Orta anksiyöz	Anksiyöz/konfüze	Konfüze/Letarjik

3.2.3. Hemorajik Şokta Sıvı Tedavisi

Hemorajik şokun tedavisi, kaybedilen kan hacminin yerine konarak perfüzyonun tekrar sağlanması ile dokulardaki iskemi ve dolayısıyla hipoksinin düzeltilmesidir. Tedavinin iki ana noktası vardır. Birincisi kanamayı kontrol etmek ve ikincisi de oksijen ihtiyacının karşılanmasıdır. Kanamanın kontrolü sıklıkla cerrahi müdahale gerektirirken, oksijen ihtiyacının karşılanması için gerekli girişimlere acil serviste ivedilikle başlanmalıdır.

Travma sonrası hemorajik şok tedavisi 3 fazda değerlendirilmektedir. Faz I de hafif hipovolemi belirtileri mevcut olup, öncelikle periferik bir damar yolu açılarak volum kaybının yerine konması esası oluşturur (103). Plazma volumünün yerine konması için kaybedilen kanın her bir litresi için üç litre kristalloid solüsyonu verilmelidir. Kan grubu, cross match ve hemoglobin için yeterli kan alınmalı ve sıvı replasmanı başlanmalıdır.

Ağır hipovolemik şok belirtileri olan faz II de genellikle ekstrasvasküler sıvı genişlemesi tıbbi müdahaleden etkilenmez. Replasman hastanın vital bulgularına göre yapılmakla beraber erişkinlerde önemli kan kaybı sonrası gelişen yerleşmiş şok için başlangıçta ilk 20-30 dakika içinde 2 litre ringerli laktat solüsyonu verilmesi tercih edilir. Çocuklarda 20 ml/kg hesaplanan ringerli laktat aynı süre içinde verilir (103).

Faz III mobilizasyon ve diürez fazıdır. Birçok hastada tedavinin sonraki bölümü başlangıç tedavisine verdiği cevaba göre düzenlenir. Önemli derecede hipotansiyonu olan hastalarda kan verilmesi zorunludur. Hematokrit, kanın akım özelliği ve doku oksijenasyonunun optimal olduğu %30 seviyesine çıkarılmalıdır. Tedavide esasını intravasküler volumün en kısa sürede kristalloid solüsyonlar ve kan ile doldurulması oluşturur (103).

Sıvı kaybı %15-20'den az olan hastalar başlangıç tedavisine genellikle iyi cevap verirler. Kan basıncı hızla normal seviyeye çıkar. Eğer tansiyon arteriyel geçici olarak yükselirse volum tamamlayıcı solüsyonların infüzyonu ve kan transfüzyonu başlanmalıdır. Eğer başlangıç tedavisine cevap sınırlı ise ya da hiç cevap yoksa kan kaybının devam ettiğini, miktarının büyük olduğunu gösterir. Diğer tanılar ekarte edildikten sonra hasta ameliyata alınarak tedavi edilmelidir (8).

Travma hastalarında sıvı tedavisindeki ana hedefler; dolaşan plazma volümünün hızlı düzeltilmesi ile sistemik hemodinaminin ve mikrosirkülasyonun stabil hale getirilmesi, majör asit-baz bozukluğunun düzeltilmesi, inflamatuvar kaskad sisteminin aktivasyonunun engellenmesi, hücrelere oksijen dağılımının sağlanması ile hücre metabolizmasının normalleşmesi ve reperfüzyon hasarının önlenmesidir.

3.2.3.1. Kristaloid Sıvılar

Acil servislerde, travma hastalarında ringer laktat ve/veya normal salin başlangıç sıvı tedavisinde en sık kullanılan kristaloid sıvılardır. Bu tip sıvılar geçici olarak intravasküler genişleme sağlar ve intravasküler sıvı kayıplarını yerine koyar. Hemodinamik olarak stabil olmayan hastanın standart tedavisi 20-40 ml/kg sıvıyı olabildiğince hızlı olarak 10-20 dakikanın üzerinde göndermektir. En iyi şartlarda verilen kristaloid sıvıların %25'i damar yatağında kalır iken %75'i damar dışına kaçar (104, 105). Bu neden ile kanama miktarının yaklaşık üç katı oranda normal salin veya ringer laktat verilmelidir (8). 30 ml/kg izotonik infüzyonu kan volümünü 10 ml/kg genişletir. Plazma proteinlerinin dilüsyonuna ve plazma kolloid onkotik basıncın düşmesine neden olurlar. Azalmış intravasküler onkotik basınç nedeniyle resüsitasyon için geniş volüm gereken durumlarda büyük miktarda yapılan tuz solüsyonu infüzyonlarının pulmoner ödem, solunum yetmezliği ve organ fonksiyon bozukluğuna yol açabileceği belirtilmektedir. Yapılan hayvan çalışmalarında sıvı resüsitasyonunda masif kristaloid solüsyonlarının mikrosirkülatuar kan akımını kolloidlere göre daha az düzelttiği gösterilmiştir (106-108). Sıvı tedavisinin başlangıcında ilk seçenek laktatlı ringer solüsyonudur. İzotonik sodyum klorür ikinci seçenektir. Çünkü normal salin böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda hiperkloremik asidoz oluşturmaktadır (105). Travma ve hemorajik soklu hastalarda hızlı sıvı resüsitasyonu başlangıç tedavisinin en önemli komponentini oluşturmakla beraber yavaş hızla yapılan sıvı resüsitasyonu travma ve hemoraji sonrası deprese olmuş hücresel immunitenin daha

hızlı düzelmesini sağlar, oysa hızlı yapılan sıvı resüsitasyonu sonrası immun cevapta uzamış bir depresyon görülür.

3.2.3.2. Kolloid solüsyonlar

Kolloidler, osmotik aktivitesi olan yüksek molekül ağırlıklı maddelerdir (>30000 mol). Plazma onkotik basıncını artırır. İntravasküler alana sıvı çekilmesine neden olarak dolaşan volümü genişletirler. Vasküler yatakta daha uzun süreli kaldıkları için sirkülatuar volumu kristalloidlerden daha fazla genişletirler (105). Sentetik ve doğal kolloidler olmak üzere iki grupta incelenir. Doğal kolloidler, insan albumini; sentetik kolloidler ise dekstran, hidroksi etil nişasta ve jelatindir. Kolloidler hemodinamiği kristalloid solüsyonlarına göre daha fazla iyileştirir. Fakat kolloid solüsyonları pahalıdır. Ayrıca serum kalsiyumunun iyonize fraksiyonunda azalmaya, immuglobulin seviyesinin dolaşımında azalmasına, tetanoz toksoidine immun reaksiyonun azalmasına ve albumin üretiminin endojen olarak azalmasına yol açarlar. Albuminle yapılan volüm tedavisi diğer volüm replasman stratejileri ile karşılaştırıldığında mortalite üzerine faydası olmadığı görülmüştür (109).

Bu sıvıların kullanımı ile ortaya çıkacak komplikasyonlar, komplikasyonların süresi, kalıcılığı ve mortalite diğer solüsyonların kullanımı ile karşılaştırıldığında fark olmadığı gösterilmiştir. Kolloid ve kristalloid ile resüsitasyon kıyaslandığında, travma sonrası resüsitasyonda kristalloidlerin üstünlüğü olduğu gözlenmiştir. Hemodinamik parametreler gözlenerek yapıldığında dengeli tuz çözeltileri ile yapılan resüsitasyonun akciğer fonksiyonu üzerine zararlı bir etkisi bulunmamaktadır. Kolloid solüsyonların resüsitasyon sonrası akciğer fonksiyonu üzerine koruyucu bir etkisi gösterilememiştir. Ancak kolloid solüsyonları kristalloidlere kıyasla geçici olarak daha büyük intravasküler genişleme yapmaktadırlar. Kolloidlerle volüm genişletilmesi ekstraselüler sıvı volumünü daha fazla tehlikeye atacağı için, şok sırasında böbrek fonksiyonu en iyi şekilde kristalloidler ile yapılan resüsitasyonla sağlanır.

3.2.3.3. Hipertonik Salin

Klinik ve deneysel çalışmalar küçük volümde hipertonik salinin etkili başlangıç solüsyonu olduğunu göstermiştir. Volüm genişletme özelliği iyidir. İnterstisiyel alandan intravasküler alana sıvı hareketini gerçekleştirir. Hipertonik salin solüsyonları %3, %7.5, %10, %20, %30'luk üretilmiştir. Bunların izotonik sıvılara üstünlükleri, çok daha küçük volümlerin yeterli olmasıdır. Örneğin 250 ml %7.5'luk hipertonik salin, 2-3 litre

normal salin eşdeğerdir. %7.5 hipertonic salinin osmolaritesi 2400 Mosml/L'dir. Hipertonic salin 4-5 ml/kg gibi küçük volümler de bile kardiyovasküler fonksiyonları iyileştirir (107, 110). Miyokardiyal kontraktileti ve katekolamin seviyesini arttırır, kan basıncını yükseltir, inflamatuvar cevapta endotelial bütünlüğü sağlar, intrakraniyal basıncı azaltır, hemodilüsyon ve doku ödemi azaltır (105, 106). Bununla birlikte çalışmalarda hipertonic salinin faydalı etkilerinin geçici olduğu kolloidlerle birlikte kullanıldığında bu etkilerini uzadığı görülmüştür (106). Hipertonic salin hiperozmotiktir. Bu nedenle hipertonic sıvılar ile resüsite edilen hastalarda hipernatremik ve hiperosmolar komayı önlemek için elektrolitlerin çok yakın takibi gereklidir. Bununla birlikte hipertonic salin solüsyonunun ideal konsantrasyonu hala belirsizdir. %7.2 ve %7.5'luk solüsyonları sık kullanılmaktadır (106).

3.2.3.4. Oksijen Taşıyan Resüsitasyon Sıvıları

Kristaloid ve kolloid resüsitasyon sıvılarının major limitasyonlarından birisi bunlardan hiçbirisi kaybedilmiş eritrositlerin oksijen taşıma işlevini yerine koyamamalarıdır (93). Bu amaçla oksijen taşıma kapasitesi olan volüm genişletici hücresiz hemoglobin solüsyonları üretilmiştir. İnsan veya sığır, rekombinant veya transjenik olabilir. Yarılanma ömürleri 48–72 saattir. Piyasada var olan şekli ile pyridoxalatedhemoglobin-polyoxyethylene ve perfluorocarbon solüsyonlardır. Raf ömrü 2 yıla kadar dayanabilir.

3.2.3.5. Kan ve Kan Ürünleri

Elektrolitli sıvıların kullanılabileceği üst sınır, hastanın tolere edebileceği anemi derecesiyle, yani kanın oksijen taşıma kapasitesindeki düşüş miktarıyla orantılıdır. Hafif hemodilüsyonun kan viskozitesini azaltması ve kapiller akımı artırması gibi avantajları varsa da hematokritin %30'un altına inmesi kan oksijen taşıma kapasitesini belirgin olarak sınırlar. Hematokritin ve arteriyel oksijen taşıma kapasitesinin azalması özellikle riskli hastalarda tehlikelidir. Ne yazık ki hala güvenli hemoglobin seviyesi bilinmemektedir. Özellikle yaşlı ve kritik hastalarda pulmoner ve kardiyak fonksiyonların zayıflaması oksijen dağılımını bozacaktır. Bununla birlikte kan ve kan ürünleri kullanımı ise şiddetli anemi ve koagülasyon bozukluğu ile sınırlı tutulmalıdır (106).

Taze donmuş plazma ve eritrosit süspansiyonları hemorajik şok resusitasyonunda sık kullanılan kan ürünleridir (111, 112). Tam kan, dondurulmuş eritrosit süspansiyonu, yıkanmış eritrosit süspansiyonu, koagülasyon faktörleri, (Faktör 2, 7, 9, 10, atitrombin 3, protein C ve faktör 8 konsantreleri), trombosit, kriyopresipitat, fibrinojen ve plazma protein fraksiyonları (albümin) diğer travma sonrası kullanılan kan ve kan ürünleridir.

Kan fizyolojik perspektiften bakılınca hala en uygun resusitasyon sıvısı olarak kalmaktadır fakat pratikte rutin kullanımında birtakım sorunlar mevcuttur. Hastalık transferleri modern donör tarama teknikleri ile birhayli azalmıştır fakat tam olarak elimine edilememiştir. Bunun dışında kan ürünlerinin temininin her zaman mümkün olmaması, fiyatları, depolama ve transfüzyon problemleri, yarı ömürlerinin kısa olması ve kan transfüzyonuna karşı dinsel karşı çıkmalar sayılabilecek diğer problemler arasındadır.

3.3. Travmada Koagülopati

Travmayı takip eden kanamalar direkt travmanın etkisi ile mekanik hasar ya da koagülopati sonucunda gelişir. Mekanik hasar cerrahi olarak tamir ya da bası gibi çeşitli kanama kontrolü yapılan yöntemler ile kontrol altına alınabilir. Oysa yaralanmaya bağlı tüm ölümlerin yarısından sorumlu olan koagülopati sinsi bir süreçtir. Yaralanan hastalarda koagülopati; aşırı kanama, koagülasyon faktörleri ve trombositlerin tükenmesi gibi birçok farklı nedenlere bağlı görülür. Yoğun fibrinolizis, dilüsyonel koagülopati (geleneksel iatrojenik acil önlemler ile), hipotermi, masif transfüzyon sendromu, asidoz gibi metabolik değişiklikler ve transfüzyon ilişkili sitrat koagülasyon sisteminin tehlikeye girmesine neden olur. Bu döngü içinde yer alan her bir anormallik ciddi anlamda diğer anormalliğin etkisini artırır ve bu durum hızlıca ölümle sonuçlanır (11-13, 113, 114).

Hemostazis damar yaralanmasını takiben ortaya çıkan kanamayı durduran karmaşık bir süreçtir. Bu sürece vazokonstriksiyon, trombosit plak formasyonu, fibrin oluşumu ve fibrinolizis olmak üzere dört major fizyolojik olay iştirak eder. Bu olaylar birbirlerine bağımlıdır. Bir damar hasarı oluştuğunda subendotelyal dokudan kollajen gibi doku faktörleri salınır. Bu doku faktörleri sırasıyla koagülasyon sürecini başlatırken, yoğun damar içi aktivasyonu önlemek için de fibrinolitik sistemi aktive eder. Damar yaralanması olmadığında ise endotelden salınan nitrik oksit, plazminojen ve trombosit aktivasyonunu engelleyerek trombozisi önler ve fibrini yıkar. Endotel

hücreleri aynı zamanda heparan sülfat, antitrombin 3 için bir kofaktör ve trombini aktive protein C'ye dönüştüren trombomodülin salar. Damar hasarı oluştuğunda ise endotelial hücreleri aktive olur ve prokoagülan plazminojen aktivatör inhibitör 1'i salar.

Ciddi yaralanmalarda koagülasyon faktörlerinin ve trombositlerin azalması, fibrinoliz ve koagülasyon sürecinin aktivasyon belirteçlerinin (trombin-antitrombin kompleksi, D-dimer, fibrin yıkım ürünleri olan fibrinopeptid A ve B, protrombin fragmanları 1 ve 2) artması ile yağın damar içi pıhtılaşmasını andıran bir tablo meydana gelir (14, 113). Oysa bu değişiklikler yaygın damar içi pıhtılaşmasından farklıdır, çünkü intravasküler koagülasyon ve trombus oluşumu meydana gelmez. Ancak travmanın erken döneminde, mikrovasküler kanamanın neden olduğu koagülasyon faktörlerinin tükenmesi olaya hakimdir.

Koagülopatinin başlamasına muhtemelen travmanın kendisi ya da travma ilişkili mediyatörler ve agresif tedavi önlemleri neden olur. Acil serviste vital bulguları normal düzeylere getirmeye çalışırken yapılan agresif sıvı resüstasyonu yeniden kanama, hipotermi ve dilüsyonel koagülopati gelişmesine katkıda bulunur. Bu duruma ölüm triadı adı da verilmiştir. Yine de, akut erken koagülopatinin erkenden tanınması ve uygun yönetimi mortalite ve morbiditenin azalmasını sağlayacaktır.

Travma sonrası koagülopati multifaktoriyeldir ve hemostatik sistemin tüm komponentlerini kapsar. Fibrin üretiminin aktivasyonu ya da disfonksiyonu, trombositler ve endotelyum, antikoagülan ve fibrinolitik yol tarafından oluşturulan stabil pıhtı formasyonunun göreceli inhibisyonu ile birlikte koagülopatide rol oynar. Bu mekanizmaların hangisinin baskın olacağı travmanın ciddiyeti ve doğasına, sirkülasyonun fizyolojisindeki bozukluk ve medikal terapilerin yan etkilerine bağlıdır. Birçok araştırma doğrudan koagülasyon proteazlarındaki kayıp ya da inhibisyona bağlanmıştır. Koagülasyon proteazlarındaki kayıp muhtemelen yaygın aktivasyon ve tükenmeye ya da relatif dilüsyon sonucuna bağlı gelişir. İnhibisyon ise hipotermi, asidoz ya da antikoagülan ve fibrinolitik yolun aktivasyonu gibi fiziksel faktörler neden olur. Travma hastalarında koagülopatinin gelişmesinde doku yaralanması, şok, hemodilüsyon, hipotermi, asidoz ve inflamasyon olmak üzere 6 tetikleyici faktör bulunur.

3.3.3. Fibrinojen

Fibrinojen koagülasyon mekanizması ve trombozda önemli role sahip, kanda miktarı en fazla bulunan pıhtılaşma proteinidir. Kan koagülasyonunun son basamağına

katılır. Başlıca fonksiyonu, kanın pıhtılaşmasına neden olan fibrini oluşturarak gerçekleştirir. Bunun yanı sıra trombosit agregasyonunda görev almaktadır (115). Fibrinojen trombin aracılığı ile fibrine dönüşür (116).

3.3.4.D-Dimer

Fibrinolitik sistemin fibrini yıkması ile D-dimer meydana gelir. Koagülasyon aktivitesinin günümüzde en iyi değerlendirilmesini sağlayan laboratuvar testidir (117). Plazma fibrinojeninin %2-3'ü plazmada fibrine yıkıldığından sağlıklı kişilerde küçük miktarlarda plazmada tespit edilebilir. D-dimer seviyeleri fibrinin olduğu ve plazmin tarafından yıkıldığı her durumda artar (118).

3.3.5. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

İntrinsik ve ortak yolun değerlendirilmesinde kullanılan bir testdir. Faktör VIII ve Faktör IX başta olmak üzere intrinsik ve ortak yoldan fibrin oluşumuna kadar tüm koagülasyon faktörlerinin kalıtsal veya edinsel eksikliklerinin değerlendirilmesi veya inhibitörlerini taramada kullanılır. Bu faktörlerin eksikliklerinde aktive parsiyel tromboplastin zamanı uzayabilir. Bu test sırasında plazmaya fosfolipid, kalsiyum ve bir aktivatör eklenerek intrinsik yoldan pıhtı oluşana kadar geçen zaman ölçülür. Aktive parsiyel tromboplastin zamanının travma sonrası değişiminin kötü prognoz ile ilişkili olduğu bilinmektedir (12).

3.3.6. Protrombin zamanı ve International Normalized Ratio

Protrombin zamanı, ekstrinsik ve ortak yolun değerlendirilmesinde kullanılan bir testtir. Faktör V, Faktör VII ve Faktör X eksikliği başta olmak üzere ekstrinsik ve ortak yolun fibrin oluşumuna kadar olan tüm faktörlerin eksikliğinde uzama görülür. Sitratlı plazma örneğine kalsiyum ve tromboplastin (fosfolipid ve doku faktörü kaynağı) eklenerek ekstrinsik yoldan fibrin pıhtısı oluşana kadar geçen zaman tayin edilir. Test sırasında kullanılan tromboplastinin pıhtılaşmayı aktive etme özelliğine göre test sonuçları laboratuvarlar arasında değişkenlikler gösterebilir. Bu sırada oluşan farklılıklar ortadan kaldırmak için International Normalized Ratio (INR) hesaplanması önerilmektedir.

$$INR = (\text{Hasta Protrombin zamanı} / \text{Ortalama normal Protrombin zamanı})^{ISI}$$

3.3.7. Trombosit

Trombositler kanın pıhtılaşmasını uyarıp, kan damarlarındaki hasarın onarılmasını sağlarlar ve kanın damar dışına çıkmasına engel olurlar.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma İnönü Üniversitesi Deneysel Araştırma Birimi ve Deney Hayvanları Etik Kurulu kararıyla 01.04.2013 tarihinde 2013/104 araştırma protokol numarasıyla onaylanmış olup, 1 Haziran 2013-31 Haziran 2013 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışmada, daha önce herhangi bir deneyde kullanılmamış ağırlıkları 180-210 gram arasında değişen ve en az 12 haftalık, her grupta 8 sıçan olacak şekilde toplam 48 erkek erişkin Spraque-Dawley sıçan kullanıldı. Sıçanlar İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarından temin edildi. Çalışma İnönü Üniversitesi Deneysel Araştırma Birimi Laboratuvarında gerçekleştirildi.

Tüm sıçanlar çalışma öncesinde, çalışma sırasında ve sonrasında her kafeste en fazla dört hayvan bulunacak şekilde sabit oda sıcaklığında, her gün kafes temizliği ve beslenme (standart hayvan yemi ve yeterince su) gereksinimi sağlanmak şartı ile barındırıldı.

4.1. Deney Grupları

Sıçanlar, her grupta eşit sayıda olacak şekilde, altı gruba gelişigüzel olarak ayrıldı. Tüm sıçanlara işlem öncesinde anestezi verildi. Planlanan sakrifikasyon zamanına kadar tüm gruplarda yaşayan sıçan sayısı 48 adettir.

1'inci grup (Shame grubu): Anestezi verildikten sonra sıçanların önce kafası açıldı (kafa travması yapılmadı) sonra laparotomi uygulandı (hemorajik şok yapılmadı). Bu işlemlerden sonra herhangi bir tedavi verilmedi.

2inci grup (Travma grubu): Bu gruptaki sıçanlara önce kafa travması oluşturuldu. Kafa travmasından sonra vena cava inferiordan kan alınarak hemorajik şok oluşturuldu. Bu gruba herhangi bir tedavi uygulanmadı.

3üncü grup (%3 sodyum klorür tedavi grubu): Bu gruptaki sıçanlara kafa travması ve hemorajik şok oluşturulduktan sonra %3 sodyum klorür sıvısı verildi

4üncü grup (poli (O-2-hidroksietil) nişasta ve %7.2 sodyum klorür (Hiperheas) tedavi grubu): Bu gruptaki sıçanlara kafa travması ve hemorajik şok oluşturulduktan sonra hiperheass infüzyon verildi.

5inci grup (%0.9 Serum fizyolojik tedavi grubu): Bu gruptaki sıçanlara kafa travması ve hemorajik şok oluşturulduktan sonra normal salin sıvısı verildi

6ıncı grup (Ringer laktat tedavi grubu): Bu gruptaki sıçanlara kafa travması ve hemorajik şok oluşturulduktan sonra ringer laktat sıvısı verildi.

Her grupta yer alan toplam 48 sıçan travmadan 24 saat sonra yaş-kuru ağırlık, kan biyokimya analizi ve beyin dokusunun patolojik değerlendirme için kurban edildi.

4.2. Anestezi

Cerrahi işlem öncesi tüm sıçanlara 10 mg/kg dozunda xylazin (Bayer Birleşik Alman İlaç Fabrikaları, İstanbul) ve 75 mg/kg dozunda ketamin hidroklorür (Parke Davis, İstanbul) intraperitoneal yol ile uygulandı. Gereksinim duyulması durumunda başlangıçta uygulanan dozların %20'sini aşmayan dozlar aralıklı olarak tekrarlandı.

4.3. Kafa Travma Modeli

Travma modelinde, Marklund ve arkadaşlarının, Feeney ve arkadaşlarının geliştirdiği kafa travmasını modifiye ettiği yüksekten ağırlık düşürme modeli uygulanarak orta düzeyde travmatik beyin hasarı oluşturuldu (119, 120). Bu modelde 10 gr ağırlık 50 cm uzunluğunda 10 mm dış çap, 8 mm iç çapı olan ve 7 mm çaplı hareketli (ağırlık düşünce dışarı çıkan ve yüzeye çarptıktan sonra içeri giren) düz yüzeyi olan metal bir borudan bırakılması şeklinde uygulandı. Silindirin yüksekliği ve düşürülecek ağırlık $E=mgh$ formülü ile hesaplandı. Tüm hayvanlara, uygulanan cerrahi girişim aynı cerrah tarafından kör olarak yapıldı.

Kafa travması öncesi anestezi uygulanan sıçanlar supin pozisyonda düz bir yüzeye yatırılarak bantlar ile sabitlendi. Düz zemin üzerinde yatan sıçanlara orta hatta dikey olacak şekilde bir cilt insizyonu yapıldı. İnsizyondan sonra orta hat ve sol koronal sütür tanındı. Periost, sol tarafta ortaya konan sahada kemikten sıyrıldı. Temporal adale yapışma yerinden kesilerek temporal kemik üzeri serbestleştirildi. Dental tur ve kıvrık uçlu hemostat yardımıyla merkez sağ parietal korteks olacak şekilde bregmadan -3.5 ve 3.5 mm lateralden orta hatta uzanan 6x9 mm çaplı kraniyotomi yapıldı. Dura bütünlüğü

bozulmadı. Bu işlem sırasında beyin dokusunu ısı etkisinden korumak amacıyla uygulama bölgesi kısa aralıklarla serum fizyolojik ile yıkandı. Gereğinde dura kanamaları için oksitlenmiş selüloz (Surgicel, Ethicon, İstanbul), kemik kanamaları için Bone-wax (Ethicon, İstanbul) kullanıldı. Kraniotomiden sonra sıçan prone pozisyonunda köpük bir yatağın üzerine yerleştirildi. Daha sonra cihaz kullanılarak sıçanlara 500 gr/cm kuvvet ile kafa travması oluşturuldu. Kafa travmasından sonra cilt tek kat olarak kapatıldı. Bu işlemler yapılırken asepsi kurallarına uyuldu.

4.4. Hemorajik Şok Modeli ve Sıvı Resüsitasyon Süreci

Kafa travması oluşturulan sıçanlar hemorajik şok oluşturulmak üzere prone pozisyonda termal pede yerleştirildi. Sıçanlara aynı cerrah tarafından kör olarak mini laparotomi uygulanarak vena cava inferior 24 gauge intraket (Introcan-W, Melsungen, Germany) ile kateterize edildi. Sıçanların total kan hacmi 64 ml/kg üzerinden hesaplandı (121). Ağırlıkları 180-210 gr olan sıçanların total kan volümünün %30'luk kısmına karşılık gelen 3.5-4 ml arasındaki kan 60 saniyede içinde enjektöre çekildi. Ortalama 15 dakika sonra resüsitasyona başlandı. 3üncü gruba ringer laktat ve 4üncü gruba normal salin 1/3 oranında (1cc kana karşılık 3 cc sıvı olacak şekilde) verildi. 5inci gruba %3 hipertonic salin 10 ml/kg ve 6ıncı gruba hiperheass 4 ml/kg verildi. Tüm sıvılar tek doz ve yaklaşık 5 dakika süre ile infüzyon olarak verildi. Resüsitasyon sonrasında intraket vena cava inferiordan çekildi ve damar üzerine kanama kontrol altına alınana kadar kompresyon uygulandı. Batın iki kat olarak kapatıldı. Bu işlemler yapılırken asepsi kurallarına uyuldu.

4.5. Ötenazi, Kan ve Doku Örneklerinin Alınması

Tüm gruplar, kafa travması ve hemorajik şok yapıldıktan 24 saat sonra 50 mg/kg dozunda propofol (Propofol, Abbott Laboratuvarı Anonim Şirketi, İstanbul, Türkiye) kullanılarak derin anestezi oluşturuldu. Ötenazi intrakardiyak %0.9 normal salin infüzyonu yolu ile uygulandı. Derin anestezi altındaki sıçanlara torakotomi ile kalp ortaya çıkarıldı. Önce, sağ ventrikülden yaklaşık 5-6 cc kan alındı. Kan alındıktan sonra, sıçanlara serum fizyolojik ile 5-10 dakika süreyle intrakardiyak perfüzyon yapıldı.

Perfüzyondan hemen sonra beyin dokusu hızlı bir şekilde hasarsız olarak çıkarıldı. Travma uygulanan hemisferin hasar merkezi ve periferinden, karşı hemisferden doku örnekleri alındı. Hasar merkezi ve periferinden alınan doku örnekleri

%10 formaldehit solüsyonuna patolojik inceleme için konuldu. Karşı hemisferden alınan doku örnekleri beyin su içeriği değerlendirmek üzere aliminyum folyo içine konarak paket edildi. Buz içerisinde çalışılacağı alana hızla transport edildi.

İntrakardiyak alınan kan örnekleri hızlıca analiz için uygun tüplere konuldu. Aktive parsiyel tromboplastin, D-dimer, fibrinojen ve INR çalışması için 1 ml kan örneği sitratlı tüpe, trombosit analizi için 0.5 ml kan EDTA'lı tüpe (Becton Dickinson Vacutainer Systems, France), sodyum analizi için 1 cc kan düz biyokimya tüpüne konuldu. Laktat analizi için 1 cc kan gri kapaklı tüpe alındı ve soğuk zincir kuralına uyuldu. Laktat ve sodyum 3500 devirde 10 dakika santrifüj edildi ve elde edilen serumlarda düzeyleri hemen çalışıldı. Aldosteron, antidiüretik hormon ve adrenokortikotropik hormon için kanlar EDTA'lı tüpe alındı. Adrenokortikotropik hormon için alınan kan soğuk zincire uyularak hızlıca laboratuvara götürüldü. Kan örnekleri bekletilmeden +2 ile +8 derecede 3500 devirde, 10 dakika santrifüj edilerek plazması ayrıldı. Plazma plastik tüplere konarak analiz aşamasına kadar -80°C'de dondurularak saklandı. Ölçüm aşamasında dondurulmuş plazmalar çalışılırken hızlıca 37°C' de eritilerek işleme hazır hale getirildi.

4.6. Kan Örnekleri Analizi

Trombosit sayımı Beckman Coulter (Kaliforniya, USA) cihazında çalışıldı.

aPTT, INR, fibrinojen ve D-Dimer EDTA'lı tüplere alındı. Hematoloji laboratuvarında +2 ile +8 derecede 10.000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek çalışıldı.

INR değerleri fotometrik yöntemle Type BCS XP System 480908 DADE BEHRİNG NARBURG GMBH D-35041 (Marburg, Germany) cihazında SIEMENS Thromborel S (Marburg, Germany) kit kullanılarak kantitatif ölçüm yapılarak belirlendi.

aPTT değerleri fotometrik yöntemle Type BCS XP System 480908 DADE BEHRİNG NARBURG GMBH D-35041 (Marburg, Germany) cihazında SIEMENS Actin (Marburg, Germany) kit SIEMENS CaCl (Marburg, Germany) sarf ürünleri kullanılarak kantitatif ölçüm yapılarak belirlendi

D-Dimer düzeyleri fotometrik yöntemle Type BCS XP System 480908 DADE BEHRİNG NARBURG GMBH D-35041 (Marburg, Germany) cihazında SIEMENS Reagent (Marburg, Germany), SIEMENS Supplement (Marburg, Germany), SIEMENS Buffer (Marburg, Germany), SIEMENS Diluent (Marburg, Germany) kit kullanılarak kantitatif ölçüm yapılarak belirlendi.

Fibrinojen düzeyleri fotometrik yöntemle Type BCS XP System 480908 DADE BEHRİNG NARBURG GMBH D-35041 (Marburg, Germany) cihazında SIEMENS Multifibrin (Marburg, Germany) kit kullanılarak kantitatif ölçüm yapılarak belirlendi

Laktat düzeyleri fotometrik yöntemle ve sodyum düzeyleri indirekt potentiometrik yöntem Architect C-8000 (Abbott, USA) cihazında çalışıldı.

Aldosteron düzeyleri, Basic Radium Immunoassey Operator (Radim spa, Pomezia, Italy) marka cihaz ve bu yönteme uygun rat aldosteron elisa kiti (Cusabio Biotech, Cat no: CSB-E07025r, Hubei, P.R. China) ile çalışıldı.

ADH düzeyleri, Basic Radium Immunoassey Operator (Radim spa, Pomezia, Italy) marka cihaz ve bu yönteme uygun rat ADH elisa kiti (Cusabio Biotech, Cat no: CSB-E12684r, Hubei, P.R. China) ile çalışıldı.

ACTH düzeyleri, Basic Radium Immunoassey Operator (Radim spa, Pomezia, Italy) marka cihaz ve bu yönteme uygun rat ACTH elisa kiti (Cusabio Biotech, Cat no: CSB-E06875r, Hubei, P.R. China) ile çalışıldı.

4.7. Patolojik Değerlendirme

%10 formaldehit solüsyonunda yaklaşık bir hafta bekletilen, sağ hemisfer (kontüzyon alanının merkezi ve periferini içeren) parafine gömüldü. Her parafin blok horizontal olarak 5 µm kalınlıkta kesitler alındı. Alınan kesitler hematoksilin eosin boyası ile boyandı. Piyeler ışık mikroskobu (BX50, Olympus Corporation, Tokyo, Japonya) ile görüntülendi. Beyin lezyonunun kantitatif histopatolojik değerlendirmesi ışık mikroskobu kullanılarak yapıldı. Beyin örneklerinin fotoğrafları mikroskop altında çekildi. Travmatik beyin hasarı ve hemorajik şokun etkilerini değerlendirmek için inflamasyon, kanama, ödem, nekroz ve red nöron başlıkları altında tek tek yarı kantitatif olarak yapıldı (122). Hiç görülmedi ise 0 puan, minimal ise 1 puan, orta düzeyde ise 2 puan ve şiddetli ise 3 puan olarak değerlendirildi.

4.8. Beyin Su İçeriği

Beyin su içeriği, yaş ve kuru ağırlık göz önünde bulundurularak hesaplandı. Bunun için, önce aliminyum folyoda paketlenen sol hemisfer yaş ağırlıkları tartılarak ölçüldü. Sonra, beyinler 48 saat 105 derece etüvde tutulduktan sonra tekrar ağırlıkları (kuru ağırlık) ölçüldü. Beyin su içeriği aşağıdaki gibi hesaplandı (123, 124).

$$\text{Beyin su içeriği (\%)}: \frac{\text{Yaş beyin ağırlığı (gram)} - \text{Kuru beyin ağırlığı (gram)}}{\text{Yaş beyin ağırlığı (gram)}} \times 100$$

4.9. İstatistiksel Analiz

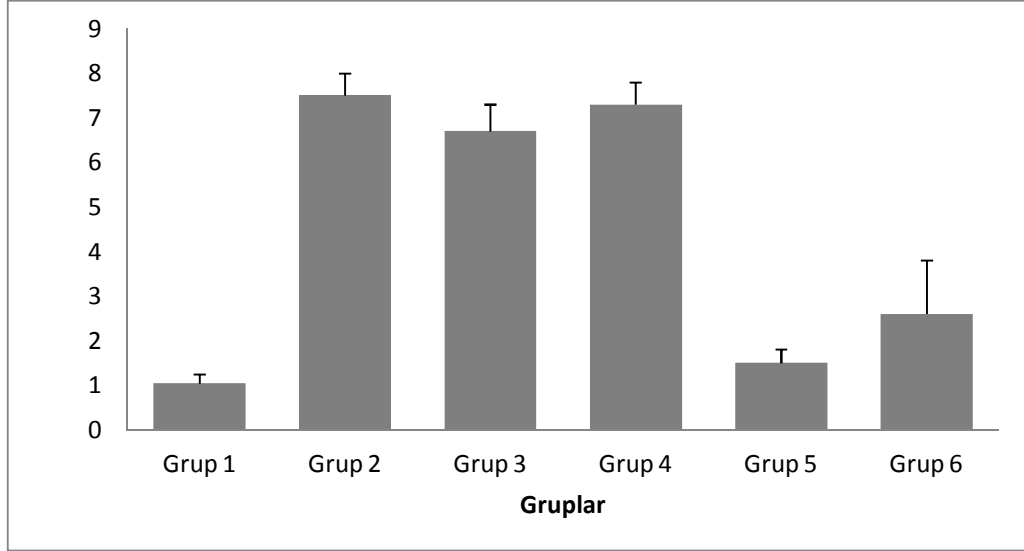
İstatistiksel verilerin analizinde Window için SPSS (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) programının 17.0 nolu versiyonu kullanıldı. Histopatolojik değerlendirme için, grupların ortanca değerleri Kruskal-Wallis testi kullanılarak karşılaştırıldı. Grupların, ortalama aldosteron, antidiüretik hormon, adrenokortikotropik hormon, serum sodyum, fibrinojen, D-dimer ve laktat düzeyleri, trombosit sayısı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı ve INR değerleri Bonferroni doğrulamalı Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

Çalışmamızda, toplam 6 sıçan deney sırasında, bir sıçan ise deneyden sonra ilk 24 saat içinde ölmüştür. Deney yapıldıktan sonra ölen bir sıçan 4üncü gruptaydı. Deney sırasında ölen altı sıçanın tamamı hemorajik şok oluşturulduktan hemen sonra öldüler. Bunların ikisi 2inci grupta, ikisi 6ıncı grupta, birisi 4üncü grupta ve bir tanesinde 5inci gruptaydı. Ölen bu sıçanların yerine yeni sıçanlar ile deney tekrarlandı.

5.1. Beyin Su Oranı

Yaş ve kuru ağırlık modeli ile beyin dokusu su oranları değerlendirildi. Bu modele göre, Grup 1'in beyin dokusu su oranı 1.04 ± 0.2 iken, Grup 2'de bu oran 7.5 ± 0.5 olarak bulundu ($p < 0.0001$). Beyin dokusu su oranı Grup 3'te 6.7 ± 0.6 , Grup 4'de 7.3 ± 0.5 , Grup 5'de 1.5 ± 0.3 ve Grup 6'da 2.6 ± 1.2 olarak bulundu. 1inci grubun beyin dokusu su oranı 2inci, 3üncü, 4üncü ve 6ıncı gruplardan belirgin olarak düşüktü ($p < 0.0001$, $p < 0.0001$, $p = 0.002$ ve $p < 0.0001$, sırasıyla). 2inci grubun beyin dokusu su oranı 5inci ve 6ıncı gruplardan daha yüksek bulundu ($p < 0.0001$ ve $p < 0.0001$, sırasıyla). 2inci grup ile 3üncü ve 4üncü grupların beyin dokusu su oranları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$). 3üncü grubun beyin dokusu su oranı 5inci ve 6ıncı gruplardan daha yüksek bulundu ($p < 0.0001$ ve $p < 0.0001$, sırasıyla). Ancak 3üncü grup ile 4üncü grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p = 0.065$). Benzer şekilde, 4üncü grup ile 5inci ve 6ıncı gruplar karşılaştırıldığında ise 4üncü grubun beyin dokusu su oranı 5inci ve 6ıncı gruplardan daha yüksek bulundu ($p < 0.0001$ ve $p < 0.0001$, sırasıyla). 5inci grubun beyin dokusu su oranı 6ıncı gruptan daha düşük bulundu ($p = 0.007$) (Grafik 1).

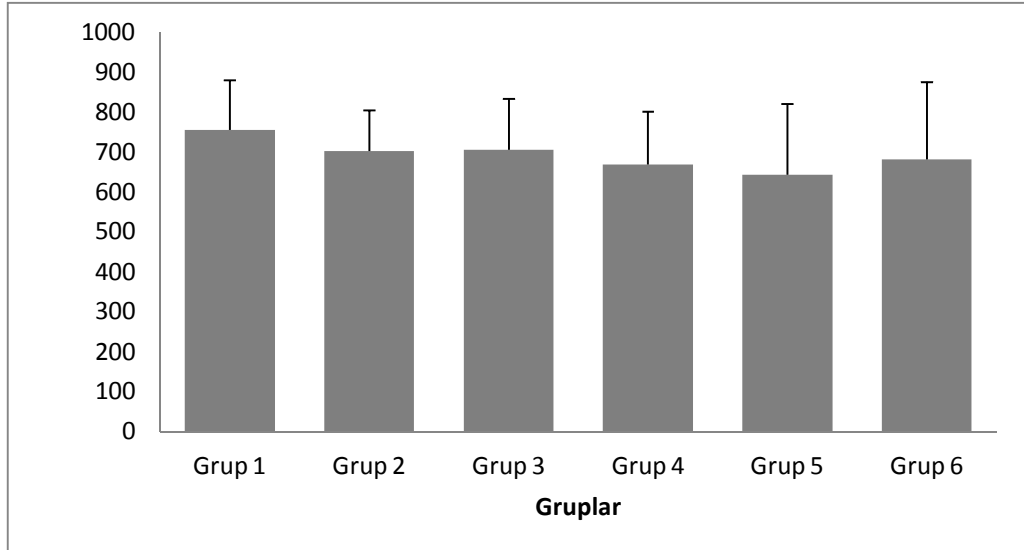


Grafik 1. Deney gruplarının beyin dokusu su oranları

5.2. Kan Örnekleri Analiz Sonuçları

5.2.1. Trombosit

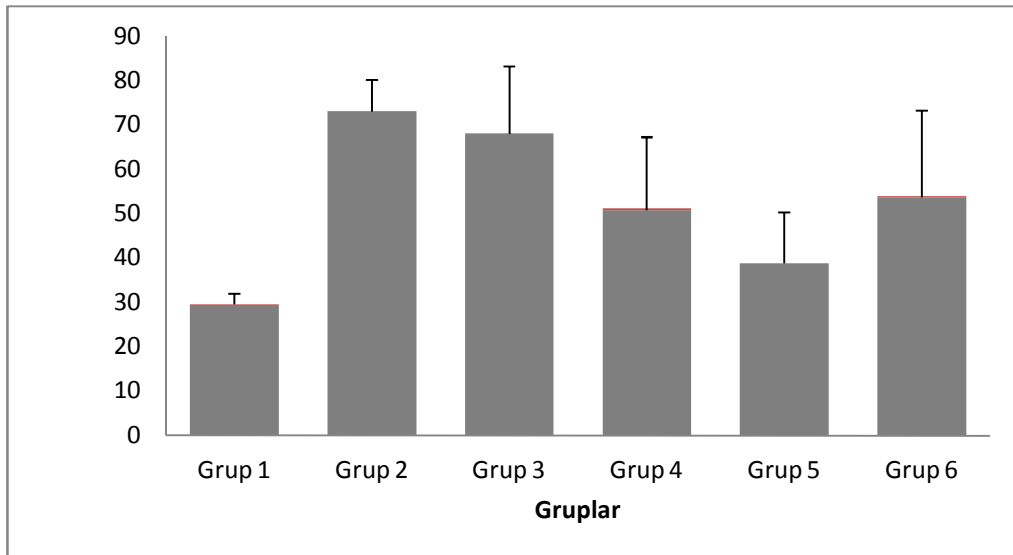
Ortalama trombosit sayıları Grup 1’de 755 ± 125 ($10^3/\text{mm}^3$), Grup 2’de 702 ± 103 ($10^3/\text{mm}^3$), Grup 3’te 706 ± 127 ($10^3/\text{mm}^3$), Grup 4’de 669 ± 125 ($10^3/\text{mm}^3$), Grup 5’de 643 ± 177 ($10^3/\text{mm}^3$) ve Grup 6’da 682 ± 193 ($10^3/\text{mm}^3$) olarak bulundu. Tüm çalışma gruplarının ortalama trombosit sayıları bir biri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Grafik 2).



Grafik 2. Grupların ortalama trombosit sayıları

5.2.2. Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı

Ortalama aktive parsiyel tromboplastin zamanı Grup 1’de $29,5 \pm 2.4$ s, Grup 2’de 73 ± 7.1 s, Grup 3’de 67.9 ± 15.2 s, Grup 4’de 50.8 ± 16.4 s, Grup 5’de 38.7 ± 11.5 s ve Grup 6’da 53.7 ± 19.5 s bulundu. 1inci grubun ortalama aktive parsiyel tromboplastin zamanı 2inci ve 3üncü gruplardan daha kısa bulundu ($p < 0.0001$ ve $p < 0.0001$). 1inci grup ile 4üncü, 5inci ve 6ıncı grupların ortalama aktive parsiyel tromboplastin zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir yoktu ($p > 0.05$). 2inci grubun ortalama aktive parsiyel tromboplastin zamanı 4üncü ve 5inci gruplardan daha uzun bulundu ($p = 0.003$ ve $p < 0.0001$). Yine, 2inci grup ile 3üncü ve 6ıncı grupların ortalama aktive parsiyel tromboplastin zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0.05$). 3üncü grubun ortalama aktive parsiyel tromboplastin zamanı 5inci gruptan daha yüksek bulundu ($p < 0.001$). Ancak 4üncü ve 6ıncı grup ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$) (Grafik 3).

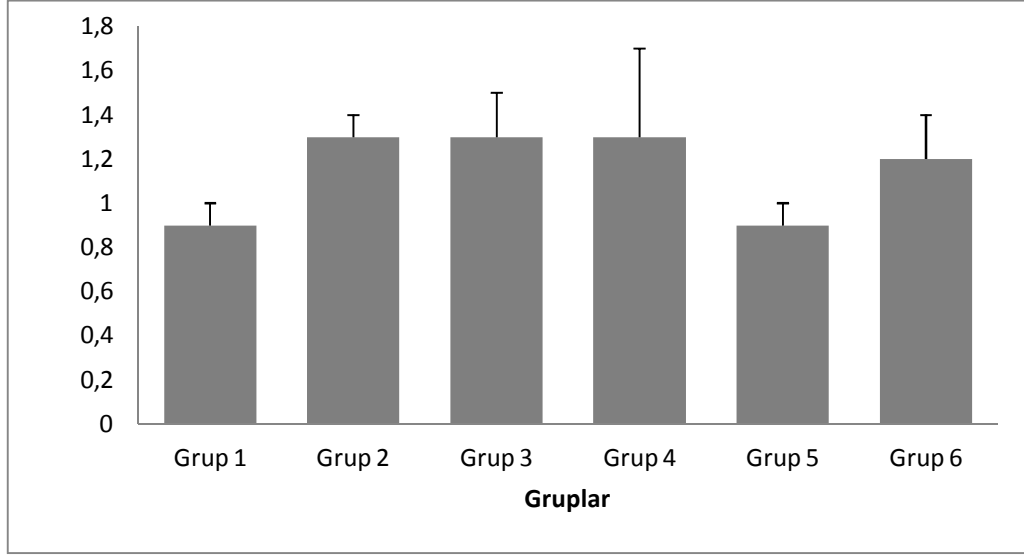


Grafik 3. Grupların ortalama aktive parsiyel tromboplastin zamanları

5.2.3. INR

Ortalama INR düzeyleri Grup 1’de 0.9 ± 0.1 mg/dL, Grup 2’de 1.3 ± 0.1 , Grup 3’de 1.3 ± 0.2 , Grup 4’de 1.3 ± 0.4 , Grup 5’de 0.9 ± 0.1 ve Grup 6’da 1.2 ± 0.2 bulundu. 1inci grup ile 2inci, 3üncü, 4üncü ve 6ıncı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark var iken 5inci grup ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p < 0.0001$, $p < 0.001$, $p = 0.003$, $p = 0.005$ ve $p = 0.798$, sırasıyla). 2inci grubun ortalama INR düzeyleri 5inci gruptan daha yüksek bulundu ($p < 0.0001$). 2inci grubun ortalama INR düzeyleri 3üncü, 4üncü ve 6ıncı gruplar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak

anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). 5inci grubun ortalama INR düzeyleri 3üncü, 4üncü ve 6ıncı gruplardan daha düşük bulundu ($p<0.001$, $p=0.005$ ve $p=0.007$, sırasıyla). 3üncü, 4üncü ve 6ıncı grupların ortalama INR düzeyleri birbiri ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$) (Grafik 4).



Grafik 4. Grupların ortalama INR ölçüm değerleri

5.2.4. D-dimer

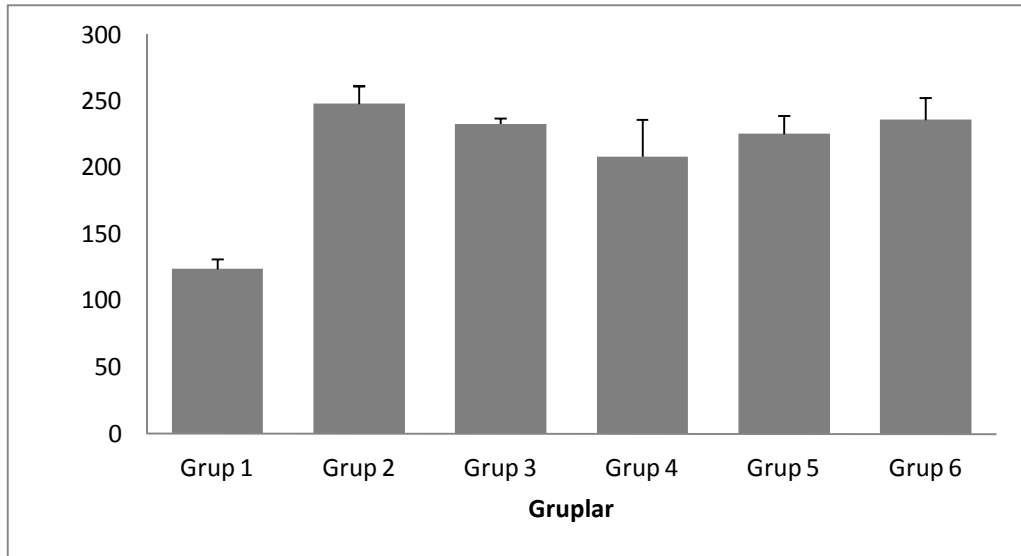
Serum D-dimer düzeylerinin gruplara göre dağılımı Tablo 2’de sunulmuştur. 1inci grupta yer alan hayvanların tümünde D-dimer düzeyleri normal sınırlarda bulundu. Ancak 2inci grupta 4, 3üncü grupta 3, 4üncü grupta 2, 5inci grupta 4 ve 6ıncı grupta 1 sıçanın serum D-dimer düzeyleri yüksek bulundu (Tablo 2)

Tablo 2: Serum D-dimer düzeylerinin gruplara göre dağılımı

	D-Dimer Düzeyleri	
	Yüksek (>0.5 ng/dL)	Normal ($0-0.5$ ng/dL)
Grup 1 (n=8)	0	8
Grup 2 (n=8)	4	4
Grup 3 (n=8)	3	5
Grup 4 (n=8)	2	6
Grup 5 (n=8)	4	4
Grup 6 (n=8)	1	7

5.2.5. Fibrinojen

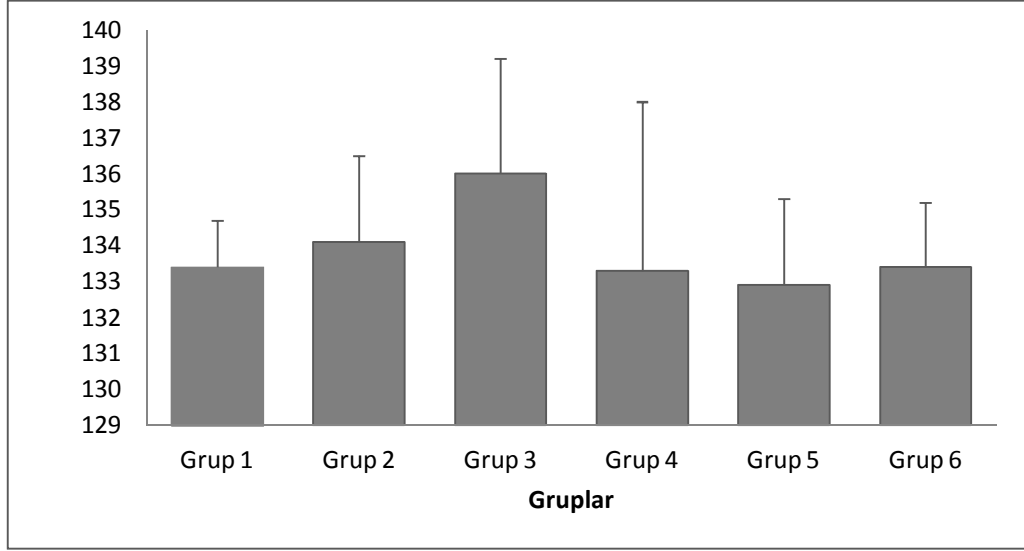
Ortalama plazma fibrinojen düzeyleri Grup 1’de 124 ± 7.4 mg/dL, Grup 2’de 248.1 ± 13.3 mg/dL, Grup 3’de 232.8 ± 4.4 mg/dL, Grup 4’de 208.5 ± 27.5 mg/dL, Grup 5’de 225.5 ± 13.7 mg/dL ve Grup 6’da 236.1 ± 16.5 mg/dL bulundu. 1inci grubun ortalama plazma fibrinojen düzeyleri 2inci, 3üncü, 4üncü, 5inci ve 6ıncı gruplardan düşük bulundu ($p < 0.0001$, $p < 0.0001$, $p < 0.0001$, $p < 0.0001$ ve $p < 0.0001$, sırasıyla). 2inci grubun ortalama plazma fibrinojen düzeyleri 4üncü gruptan daha yüksekti ($p < 0.001$). Ancak, 2inci grup ile 3üncü, 5inci ve 6ıncı grupların ortalama plazma fibrinojen düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcut değildi ($p > 0.05$). 3üncü, 4üncü, 5inci ve 6ıncı grupların ortalama fibrinojen düzeyleri birbiri ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$) (Grafik 5).



Grafik 5. Grupların ortalama serum fibrinojen düzeyleri

5.2.6. Serum Sodyum Düzeyleri

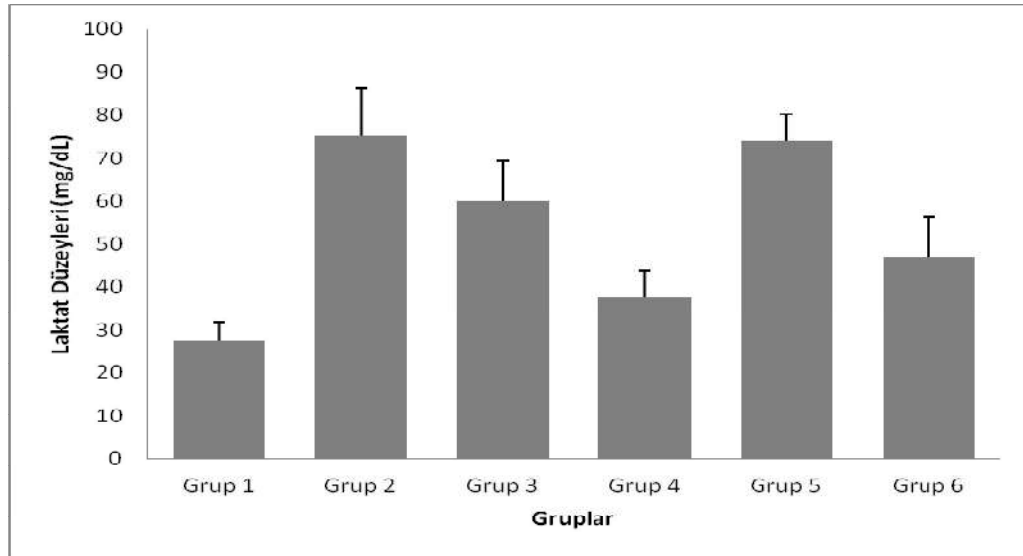
Ortalama serum sodyum düzeyleri Grup 1’de 133.4 ± 1.3 mEq/L, Grup 2’de 134.1 ± 2.4 mEq/L, Grup 3’de 136 ± 3.2 mEq/L, Grup 4’de 133.3 ± 4.7 mEq/L, Grup 5’de 132.9 ± 2.4 mEq/L ve Grup 6’da mEq/L 133.4 ± 1.8 bulundu. 1inci, 2inci, 3üncü, 4üncü, 5inci ve 6ıncı grupların ortalama serum sodyum düzeyleri birbiri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Grafik 6).



Grafik 6. Grupların ortalama serum sodyum düzeyleri

5.2.7. Serum Laktat Düzeyleri

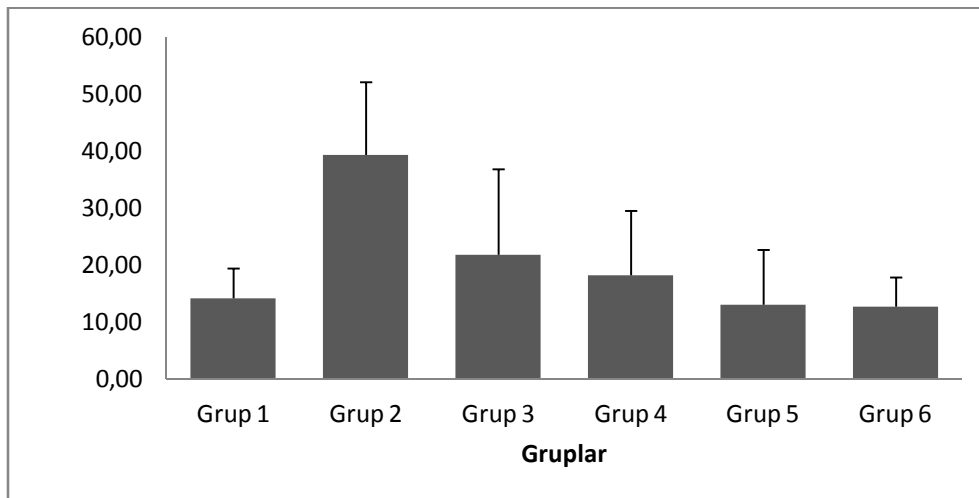
Ortalama serum laktat düzeyleri Grup 1’de 27.8 ± 4.1 mg/dL, Grup 2’de 75.1 ± 11.1 mg/dL, Grup 3’de 60.1 ± 9.3 mg/dL, Grup 4’de 37.5 ± 6.1 mg/dL, Grup 5’de 74 ± 6.3 mg/dL ve Grup 6’da 46.9 ± 9.3 mg/dL bulundu. 1inci grubun ortalama serum laktat düzeyleri ile 2inci, 3üncü, 4üncü, 5inci ve 6ıncı gruplardan daha düşük bulundu ($p < 0.0001$, $p < 0.0001$, $p = 0.002$, $p < 0.0001$ ve $p < 0.0001$, sırasıyla). 2inci grubun ortalama serum laktat düzeyleri 4üncü ve 6ıncı gruplardan daha düşük iken 3üncü ve 5inci gruplar ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcut değildi ($p < 0.0001$, $p < 0.0001$ ve $p > 0.05$, sırasıyla). 3üncü grubun ortalama serum laktat düzeyleri 4üncü gruptan daha düşük iken 5inci gruptan daha yüksek tespit edildi ($p < 0.001$ ve $p = 0.005$). 4üncü grubun ortalama serum laktat düzeyleri 5inci gruptan daha düşük olarak bulundu ($p < 0.0001$). 5inci grubun ortalama serum laktat düzeyi 6ıncı gruptan daha yüksekti ($p < 0.0001$). 3üncü grup ile 6ıncı grubun ortalama serum laktat düzeyleri ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$). Benzer şekilde, 4üncü grup ile 5inci grubun ortalama serum laktat düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$).



Grafik 7. Grupların ortalama serum laktat düzeyleri

5.2.8. Aldosteron

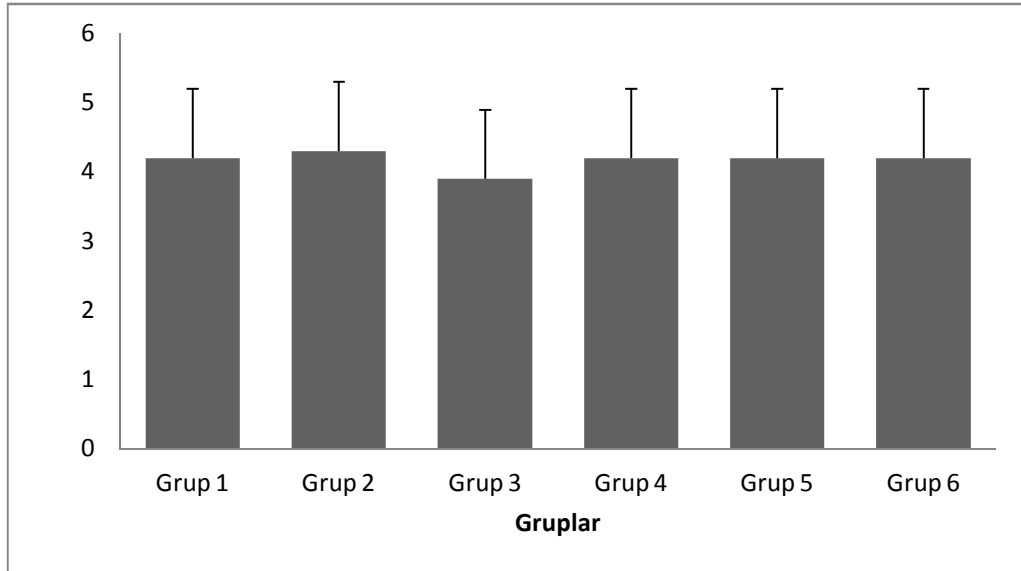
Ortalama plazma aldosteron düzeyleri Grup 1’de 11.8 ± 2.5 pg/mL, Grup 2’de 37.1 ± 12.2 pg/mL, Grup 3’de 20.2 ± 13.2 pg/mL, Grup 4’de 21.3 ± 12.9 pg/mL, Grup 5’de 11.9 ± 8.8 pg/mL ve Grup 6’da 12.8 ± 5.1 pg/mL bulundu. 2inci grubun ortalama plazma aldosteron düzeyleri 1inci gruptan yüksek bulundu ($p < 0.0001$). 1inci grup ile 3üncü, 4üncü, 5inci ve 6ıncı grupların ortalama plazma aldosteron düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcut değildi ($p > 0.05$). 2inci grubun ortalama plazma aldosteron düzeyleri 3üncü, 4üncü, 5inci ve 6ıncı gruplardan daha yüksek bulundu ($p = 0.028$, $p = 0.005$, $p < 0.001$ ve $p < 0.001$, sırasıyla). 3üncü, 4üncü, 5inci ve 6ıncı grupların ortalama plazma aldosteron düzeyleri birbiri ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Grafik 7).



Grafik 8. Grupların ortalama plazma aldosteron düzeyleri

5.2.9. Adrenokortikotropik Hormon

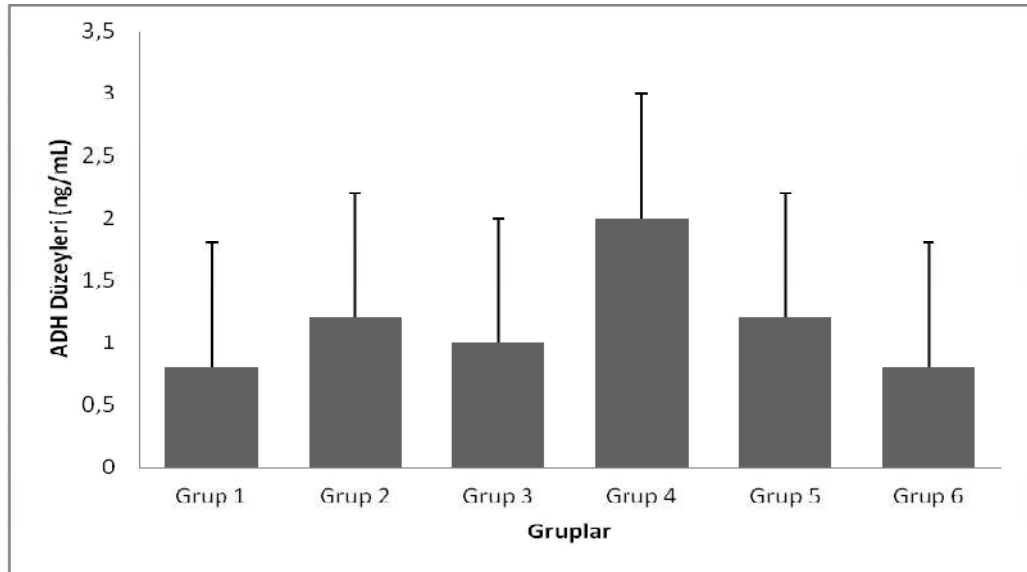
Ortalama plazma ACTH düzeyleri Grup 1’de 4.2 ± 0.3 pg/mL, Grup 2’de 4.3 ± 0.2 pg/mL, Grup 3’de 3.9 ± 0.4 pg/mL, Grup 4’de 4.2 ± 0.4 pg/mL, Grup 5’de 4.2 ± 0.5 pg/mL ve Grup 6’da 4.2 ± 0.2 pg/mL bulundu. Çalışmada yer alan grupların ortalama plazma ACTH düzeyleri birbiri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Grafik 8).



Grafik 9. Grupların ortalama plazma ACTH düzeyleri

5.2.10. Antidiüretik Hormon

Ortalama plazma ADH düzeyleri Grup 1’de 0.8 ± 0.4 ng/mL, Grup 2’de 1.4 ± 0.6 ng/mL, Grup 3’de 0.9 ± 0.9 ng/mL, Grup 4’de 1.7 ± 0.6 ng/mL, Grup 5’de 1.1 ± 0.4 ng/mL ve Grup 6’da 0.7 ± 0.5 ng/mL bulundu. 1inci grubun ortalama plazma ADH düzeyi 4üncü gruptan daha düşük bulundu ($p < 0.002$). 1inci grup ile 2inci, 3üncü, 5inci ve 6ıncı grupların ortalama plazma ADH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$). Benzer şekilde 2inci grup ile 3üncü, 4üncü, 5inci ve 6ıncı grupların ortalama plazma ADH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$). 3üncü, 5inci ve 6ıncı grupların ortalama plazma ADH düzeyleri birbiri ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$). Sadece 4üncü grubun ortalama plazma ADH düzeyi 6ıncı gruptan daha yüksekti ($p < 0.005$).



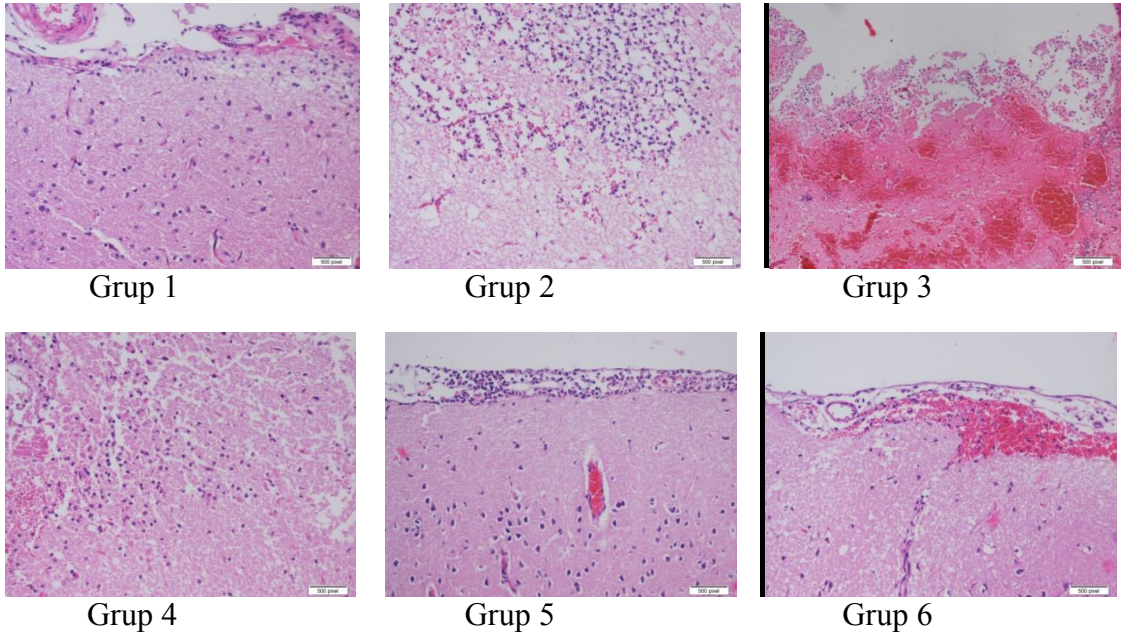
Grafik 10. Grupların ortalama plazma ADH düzeyleri

5.3. Histopatolojik İnceleme

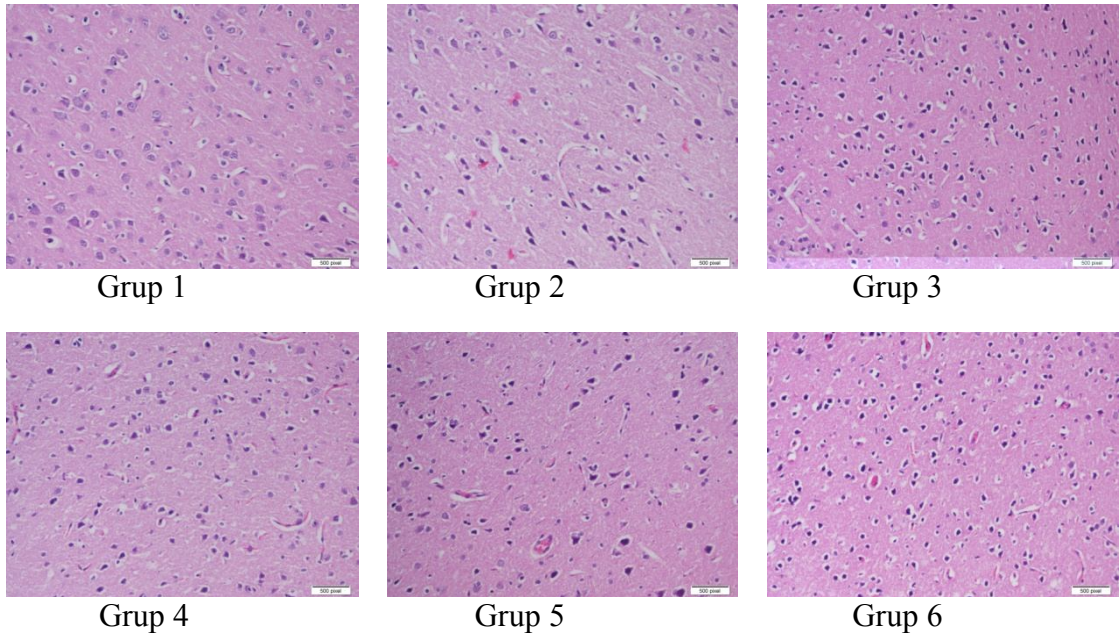
Çalışma gruplarının inflamasyon, red nöron, ödem, kanama ve nekroz ortancaları Tablo 3’te sunulmuştur. Ortanca red nöron değeri 3üncü, 5inci ve 6ıncı gruplarda diğer gruplardan daha yüksek bulundu. Ortanca ödem değerleri 3üncü ve 4üncü grupta diğer gruplardan daha yüksekti. Kanama 3üncü ve 6ıncı grupta belirgin olarak görüldü. Nekroz ise 2inci, 3üncü ve 6ıncı grupta belirgin olarak bulundu. Ayrıca çalışma gruplarının inflamasyonu Resim 1, red nöron Resim 2, ödem Resim 3, kanama resim 4 ve nekroz Resim 5’te sunulmuştur.

Tablo 3. Çalışma gruplarının histopatolojik incelemesi

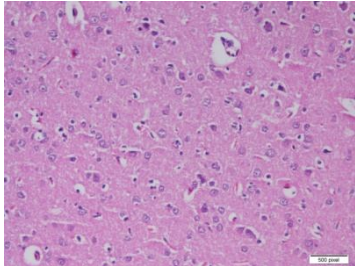
	İnflamasyon (ortanca-IQR)	Red Nöron (ortanca-IQR)	Ödem (ortanca-IQR)	Kanama (ortanca-IQR)	Nekroz (ortanca-IQR)
Grup 1	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
Grup 2	0 (0-3)	2 (2-3)	1 (1-3)	0 (0-3)	2 (0-3)
Grup 3	0 (0-2)	3 (3-3)	2 (1-2)	2 (0-3)	2 (0-3)
Grup 4	0 (0-2)	2 (2-2)	2 (1-2)	0.5 (0-2)	1 (0-2)
Grup 5	0 (0-2)	3 (3-3)	1 (1-2)	0 (0-2)	0 (0-2)
Grup 6	0 (0-2)	3 (2-3)	1 (1-2)	1 (0-3)	2 (1-3)



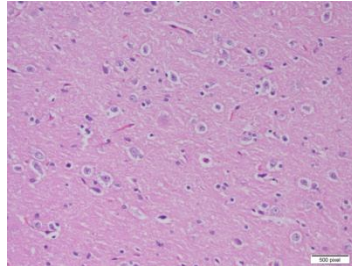
Resim 1. Çalışma gruplarının Hx E ile boyanmış inflamasyon görüntüleri X200



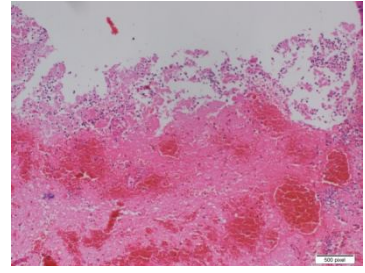
Resim 2. Çalışma gruplarının Hx E ile boyanmış red nöron görüntüleri X200



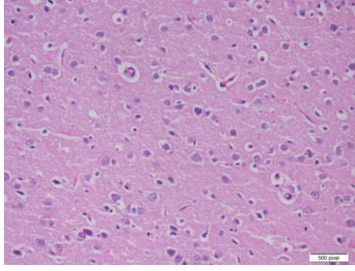
Grup 1



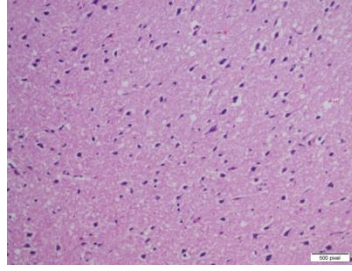
Grup 2



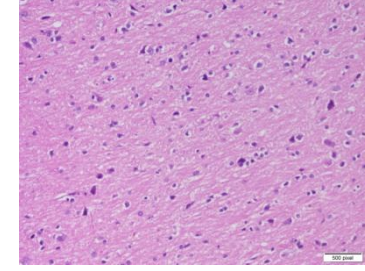
Grup 3



Grup 4

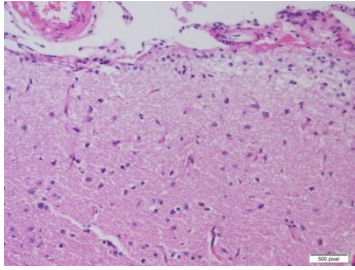


Grup 5

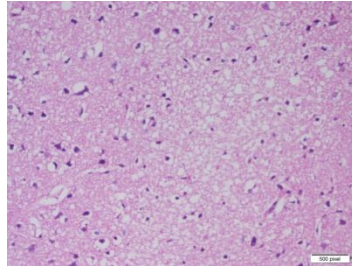


Grup 6

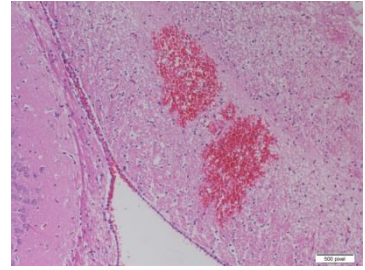
Resim 3. Çalışma gruplarının Hx E ile boyanmış ödem görüntüleri X200



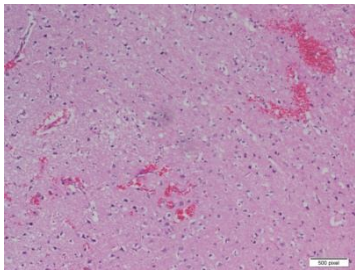
Grup 1



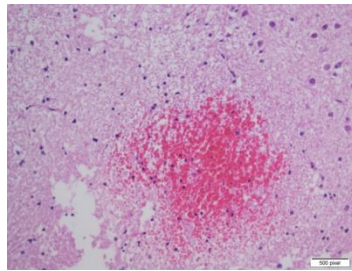
Grup 2



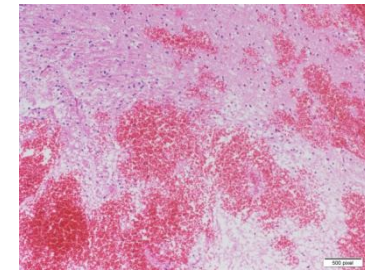
Grup 3



Grup 4

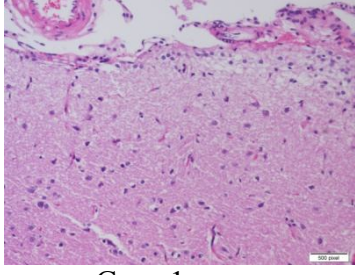


Grup 5

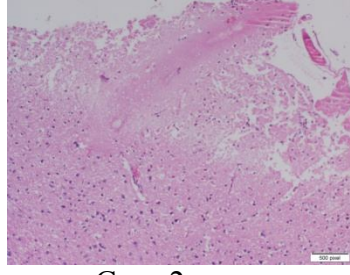


Grup 6

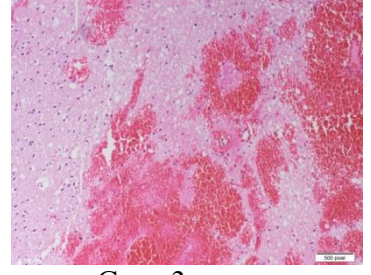
Resim 4. Çalışma gruplarının Hx E ile boyanmış kanama görünüşleri X100



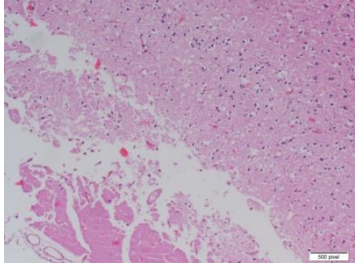
Grup 1



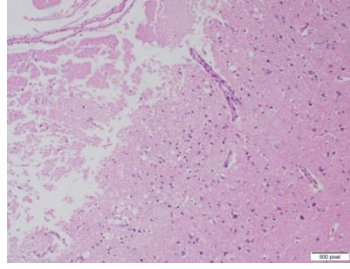
Grup 2



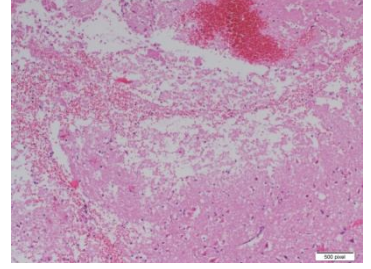
Grup 3



Grup 4



Grup 5



Grup 6

Resim 5. Çalışma gruplarının HxE ile boyanmış nekroz görüntüleri X100

6. TARTIŞMA

Genç yaş grubunda (1-44 yaş) en sık ölüm nedeni travmadır ve buna bağlı ölümler travma sonrası üç dönemde pik yapar (125). İlk pik ölümler travmadan hemen sonra genellikle ciddi beyin hasarına veya üst seviyelerdeki spinal kord travması bağlı apne, veya kalp ve büyük damar yaralanması sonucu birinci dönemde görülür ve ölümlerin %20-30'undan sorumludur. Bu dönemdeki ölümler koruyucu önlemler alınarak azaltılabilir.

İkinci pik ölümler travma sonrası dakikalar ve ilk birkaç saatlik dönem (altın saatler) içerisinde meydana gelir ve ölümlerin %50'sinden sorumludur. Genellikle subdural hematom, epidural hematom, hemopnömotoraks, dalak rüptürü, karaciğer lacerasyonu, pelvik fraktür ve/veya büyük miktarlarda kan kaybı ile giden diğer multiple yaralanmalara bağlı görülür. Bu ölümler hızlı değerlendirme ve zamanında müdahale ile önlenir. Bu gruptaki hastalara erken dönemde etkili bir sıvı tedavisi ve/veya uygun cerrahi girişimlerle kardiyopulmoner-serebral resüsitasyon yapılırsa yeniden hayata döndürülebilmektedir.

Üçüncü pik ölümler travmadan günler ve haftalar sonra (geç dönemde) sıklıkla sepsis ve çoklu organ yetmezliğine bağlı gelişir ve ölümlerin %20-30'u bu dönemde görülür.

Bu çalışmada, travmanın ikinci dönemdeki ölümlerden sorumlu olan ve birlikteliği yüksek oranda ölümle sonuçlanan fakat hızlı değerlendirme ve zamanında müdahale ile önlenir hemorajik şok ve kafa travması modeli sıçanlara uygulandı. Sonra, bu sıçanlara erken dönemde farklı sıvılar vererek beyin ödemi, koagülasyon parametreleri, serum laktat, ADH, ACTH ve aldosteron düzeyleri üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

Travma sonrası meydana gelen ölümlerin yarısından fazlası kafa travmasına bağlıdır (126). Akut (ilk 48 saatlik dönemi) kafa travmasının neden olduğu ölümler daha ziyade, kontrol edilemeyen kafa içi basınç artışı sekonder patolojilere bağlıdır. Bunun en sık nedeni ise beyin ödemi (127). Beyin ödemi tedavi edilmediğinde beyin perfüzyonunu bozarak iskemi, lokal bası ve şift yaparak beyin herniasyonu sonucunda ölüme neden olur (128).

Kafa travmasından kısa süre sonra oluşmaya başlayan ve hızla ilerleyen beyin ödemi, birçok patolojik sürecin başlamasına neden olmaktadır. Bunlardan en önemlilerinden biri de hiç kuşkusuz damarsal yapıların baskı ile daralarak hipooksijenasyona ve sonuçta anoksiye neden olmasıdır. Beyin travmaya maruz kaldığında, serebral otoregülasyon bozulmakta ve küçük serebral arterler genişlemekte, kapiller hidrostatik basınç artışıyla kan plazması intersellüler alana geçerek beyinde dolaşım bozukluğu meydana gelmektedir. Dolayısıyla travma sonrasında ardı sıra meydana gelen olaylar kısmen iskemi tablosuna benzemektedir (129).

Kanama, santral sinir sistemi yaralanmasını takiben tüm ölümlerin nedenleri arasında ikinci sırada yer alır (3). Hastane öncesi ölümlerin %35'inden ve ilk 24 saat içindeki ölümlerinde %40'ından sorumludur (130). Ciddi kanama hayatı tehdit eden ve eş zamanlı ortaya çıkan resüsitasyonun bozulması, şok, inflamasyon ve koagülopati gibi medikal problemleri başlatır. Her bir problemin ciddiyeti kanamanın miktarıyla ve kanamaya bağlı gelişen komplikasyonlar ise kaybedilen kan sonucu gelişen hipotansiyon ile ilişkilidir (131).

Travmatik beyin hasarı ve hemorajik şok ortalama %20 vakada birlikte görülmektedir (132). Bu hastaların önemli bir bölümü travma anında, hastaneye nakil esnasında yada acil servislerde hayatlarını kaybederler. Bu nedenle beyin cerrahisi ve diğer cerrahi kliniklerin etkisi sınırlı sayıda ve acil servislere canlı getirilebilmiş hastalar üzerinde olabilmektedir. Hastanelere ulaşabilmiş hastalarda bile mortalite yalnız başına travmatik beyin hasarından iki kat daha yüksektir (133, 134). Dolayısı ile bu grup hastaların resüsitasyonunda hastane öncesi dönemde müdahale eden sağlık personeli ve acil servis hekimlerine önemli görevler düşmektedir.

Kanamaya bağlı şok geliştiğinde dokuların ihtiyacı olan oksijen karşılanamaz ve sistemik asidozis gelişir. Asit oluşumuna hastada hiperventilasyona neden olur ve sistemik tansiyon yükseltilmeye çalışarak beyin ve kalbe kan yönlendirilir. Oksijen eksikliği sellüler yanıtı başlatır ve hücrelerde hasar ortaya çıkar. Eğer bu problem çözülmez ise sellüler yanıt hücresel disfonksiyonu başlatır, sonuçta vital organlarda

yetmezlik ve hastalar ölür. Bu problem kanamayı durdurularak aşılabılır. Kanamayı durdurmak için sıklıkla cerrahi girişim gerekmektedir. Bu hastalar cerrahiye alınmadan önce hemodinamik olarak stabilenmelidir ve doku perfüzyonu sağlanmalıdır. Hipovolemik şok tedavisinde kullanılmak üzere çok çeşitli intravenöz sıvılar (kristaloidler, kolloidler, kan ve kan ürünleri) bulunmaktadır. Güncel ATLS (Advanced Trauma Life Support) klavuzu hastane öncesi ve acil servislerde travmaya bağlı hemorajik şok tedavisinin yönetiminde kaybedilen kanın yerine büyük miktarlarda ringer laktat ya da normal salin gibi izotonik sıvıları önermektedir (8).

Şoka bağlı gelişen hipotansiyon çok kısa bir periyod bile olsa sekonder beyin hasarına neden olduğu ve prognozun kötüye gitmesine katkıda bulunduğu bilinmektedir. Normal şartlar altında beyin otoregülasyon ile tansiyondaki değişikliklere karşı kendini korur. Ancak travmatik beyin hasarı geliştiğinde otoregülasyon bozulur. Sistemik tansiyondaki en ufak değişiklik beyini etkilemektedir. Bu nedenle erken ve etkili resüsitasyonun mortalite ve morbiditeyi azaltmada esansiyel olduğu kabul edilmektedir (8). Hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda sıvı resüsitasyonu hipotansiyonun düzeltilmesinde köşe taşı olmasına rağmen bu yaklaşım hemorajik şok ile birlikte kafa travması olan hastalarda beyin ödemi ve intrakranial basınç artışına neden olmaktadır (135). Hemorajik şok ile birlikte kafa travması olan hastalarda ideal tedavi kaybedilen kanın yerine intrakranial basıncı artırmadan hızlıca sıvı verilmesidir.

Berger ve arkadaşları, fokal serebral lezyon ve intrakranyal kitleye bağlı intrakranyal hipertansiyonu düşürmede hipertonic dekstran salin ile hipertonic mannitolü karşılaştırmış ve dekstran salin solüsyonunun mannitole göre daha yüksek beyin perfüzyon basıncı sağladığını bildirmişlerdir (69). Ayrıca artmış kafa içi basıncını mannitol kadar etkili bir biçimde azalttığını bildirmişlerdir. Muizelaar ve arkadaşları tarafından yapılmış olan mannitol ile hipertonic dekstran salinin karşılaştırıldığı çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiş (136).

Walsh ve arkadaşlarının kombine kafa travması ve hemorajik şok modelini uyguladıkları çalışmalarında, ilk 6 saatte, intrakraniyal basıncı arttırmadan hipertonic sıvılarla yapılacak hızlı sıvı replasmanının beyin hasarına yol açmadan cerrahi için vakit kazandırdığını belirtmişlerdir (137).

Stern ve arkadaşları, kafa travması ve hemorajik şok oluşturdukları çalışmalarında halen kabul edilen görüşün aksine travma sonrası erken agresif sıvı tedavisinin kanama miktarını arttırdığını ve serebrovasküler parametreleri kontrol altına almada yetersizliklere sebep olduğunu, ılımlı hipotansiyonun (OAB=60mmHg) ise 60

dakikaya kadar iyi tolere edilebildiğini, serebrovasküler hemodinamikleri bozmadığını belirtmişlerdir (138). Bourguignon ve arkadaşları da yaptıkları benzer çalışmada erken dönemde ringer laktat ile yapılan sıvı tedavisinin serebral hemodinamik parametreleri bozduğunu ve serebral otoregülasyon mekanizmasının sıvı tedavisine gereksinim olmaksızın yeterli serebral oksijen akımını sağlayabildiğini göstermişlerdir (139).

Bazı deneysel çalışmalar intrakranial basınç artışının kan kaybı ve hipotansiyona karşı koruyucu bir mekanizma olduğunu göstermişlerdir (140, 141). Aynı zamanda, volüm replasmanı için kullanılan sıvıların intrakranial basınç üzerinde büyük bir etkisi olduğunda raporladılar. Bu nedenle son yıllarda hipertonic sıvılar (%3, %7.5, %23.5 hipertonic salin) çeşitli nedenler ile ortaya çıkan beyin ödemi tedavisinde mannitol yerine kullanılmaya başlandı. Bazı çalışmalar, masif kanamalı hastalarda morbidite, mortalite ve fizyolojik parametrelerin düzeltilmesinde hastane öncesi dönemde (olay yerinde) hipertonic sıvılar ile volüm resüsitasyonu yapılmasının önermektedir (142, 143). Gunner ve arkadaşları normal salin ile %3 hipertonic salini karşılaştırdıkları deneysel hemorajik şok modelinde, normal salin verdikleri grupta intrakranial basıncın olması gereken sınırın üzerine çıktığını %3'lük hipertonic salinde ise olması gereken sınırdan kaldığını bulmuşlardır (144). Benzer sonuçlar, Shackford ve arkadaşları ringer laktat ile %3 hipertonic salini karşılaştırdıkları şok modelinde göstermişlerdir (145).

Anderson ve arkadaşları, kriyojenik hasar ve hemorajik şok modelinde %7.5 hipertonic salin ile ringer laktatın başlangıç bolus dozunun kısa ve uzun süreli etkilerini değerlendirmişlerdir (146). Çalışmalarında, ilk 90 dakikada hipertonic salin alan grupta kafa içi basıncı ringer laktat grubuna göre daha düşük bulmuşlardır. 24 saatlik gözlemde ise aralarında fark bulamamışlardır. Walsh ve arkadaşları, %7.5'lük hipertonic salinin uzun dönem etkilerini araştırdıkları kriyojenik hasar ve hemorajik şok modelinde intrakraniyal basıncı infüzyon ya da bolus verilen ringer laktat sıvısından daha düşük olduğunu raporlamışlardır (137).

Çeşitli nedenlerle gelişmiş beyin ödemi tedavisinde, osmotik tedavi cerrahi olmayan tedavinin köşe taşıdır. Son yıllarda, birçok çalışmada hipertonic salin ile %20'lik mannitol travmatik beyin hasarı ya da çeşitli nedenler ile gelişmiş beyin ödemi tedavisinde karşılaştırılmış ve hipertonic salin intrakranial basınç artışı ve beyin ödemi tedavisinde mannitole üstün bulunmuştur (147-149). Qureshi ve arkadaşları, %3 hipertonic salinin beyin ödemi azalttığını ve serebral perfüzyon basıncını düzelttiğini raporlamışlardır (150). Pinto ve arkadaşları %3 hipertonic salin ile ringer laktatı deneysel kafa travması ve hemorajik şok oluşturdıkları modelde karşılaştırmışlar ve

hipertonik salini beyin ödemi azaltmada ringer laktata üstün bulmuşlardır (132). Bu çalışmada, kısa sürede intravenöz olarak %3 hipertonik salin, hiperheas, normal salin ve ringer laktat karşılaştırılmıştır. Literatürden farklı olarak, beyin su oranı hiperheas ve %3 hipertonik salin verilen gruplarda ringer laktat ve %09 serum fizyolojik verilen gruplardan daha yüksek bulundu. Patolojik değerlendirme de de benzer şekilde lezyon bölgesinin ödem oranca değerleri hiperheas ve %3 hipertonik salin gruplarında daha yüksek bulundu. Histopatolojik incelemede, iskemik hasar göstergesi olan red nöron oranca değerleri %3 hipertonik salin, %09 serum fizyolojik ve ringer laktat gruplarında yüksek iken hiperheas grubunda düşük olduğu görüldü. Hücre ölümünü gösteren nekroz oranca değerleri ise %3 hipertonik ile ringer laktat grubunda daha yüksekti. Bütün bu değerler %09 serum fizyolojik grubunda diğer gruplardan daha iyiydi.

Travma sonucu gelişen doku hipoperfüzyonu organizmanın enerji kaynakları üzerinde inhibe edici etkiye sahiptir. Dokuda oksijenasyon bozukluğu yüksek fosfatlı bileşenlerin kullanılmasını engeller veya dokuda ATP gibi enerji kaynaklarının azalması ya da dokunun enerji kaynaklarını yeterince kullanamaması organizmayı anaerobik metabolizmaya yöneltir. Ayrıca beyin yaralanması sırasında yüksek enerjili fosfatlarda azalır ve laktik asidozise neden olur. Travmalı hastalarda hem direkt doku hasarlanması sonucu oluşan iskemi ve nekroz, hem de kanama, hipotansiyon, hipoperfüzyon veya sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna sekonder olarak asidoz gelişir. Asidozu değerlendirmede ise laktat ve arteriyel kan gazları kullanılmaktadır. Günümüzde, travma hastalarında, sıvının yeterli olarak verildiğini değerlendirmede arteriyel kan gazları ve laktat kullanılmaktadır (107, 151). Yeterli sıvı resüsitasyonu ve kan basıncının düzeltilmesinden sonra devam eden asidoz kötü prognoz göstergesidir (152, 153). Arteriyel baz açığının erişkin travma hastalarında travma ağırlığı, transfüzyon ihtiyacı, komplikasyon gelişimi, çoklu organ yetmezliği ve mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir (154, 155). Ayrıca kanama ve hipotansiyon sonucu gelişen asidoz pıhtılaşma bozukluğuna neden olur (156). Çocuk travma hastalarında yapılan çalışmalarda da başlangıçta baz açığı olan hastalarda mortalitenin belirgin arttığı gösterilmiştir (157). Blow ve arkadaşları başlangıçta laktik asidozisin olması düşük kardiyak performans, yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (158).

Global doku perfüzyonunda, anaerobik metabolizma dominant hale geçer ve laktat düzeyleri kanda yükselir. Bu nedenle klinikte serum laktat düzeyleri travma hastalarının doku hipoperfüzyonunu göstermek için kullanılır. Abrams ve arkadaşlarının

travma hastalarında yapmış oldukları bir çalışmada, başvuru sırasındaki serum laktat düzeyleri doku hipoperfüzyon süresini ve derecesini gösterdiğini raporlamışlardır (159). Nirmalan ve arkadaşları da domuz hemorajik şok modelinde yaptığı bir çalışmada %4 jelatin solüsyonu ile resüsite edildiğinde kan akımının bir göstergesi olan kardiyak debide bir değişiklik yokken, doku iskemisinin klinik ölçümleri olan, karışım venöz oksijen saturasyonunda anlamlı bir düşme ve kan laktat düzeyinde anlamlı bir yükselme bulmuşlardır (160). Bu çalışmada, hiperheas ile ringer laktat solüsyonu verilen gruplarda serum laktat düzeyleri kontrol grubu hariç diğer tüm gruplardan daha düşük bulundu.

Ciddi travmalı hastaların yaklaşık %28'i acil servise vardıklarında koagülasyon süreçlerinde disfonksiyon gelişmektedir (12). Çoğunlukla bunun nedeni resüsitasyon ürünlerinin kullanılmasıyla kanda dilüsyonun gelişmesidir. Koagülopati mortaliteyi 3.5-5 kat arttırmaktadır, hipotermi ve asidoz ile birleştiğinde ise ölüm triadı olarak bilinir (11, 12, 161).

Travmatik beyin hasarından sonra koagülopati gelişimi çok iyi tanımlanmıştır (15, 162). Drake ve arkadaşları korteks parankiminin yüksek miktarlarda doku faktörü içerdiğini gösterdiler (163). Beyin parankiminden doku tromboplastinin salındığını ortaya koydular. Prospektif çalışmalarda travmatik beyin hasarından sonra koagülopati gelişim oranını %8 ile %88 arasında raporladılar (164, 165). Kafa travması sonrası gelişen koagülopati kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (166, 167).

İlk olarak Vietnam çatışması sırasında Simmons ve arkadaşları tarafından kanama ve koagülopati ile ilişkili morbidite tanımlandı (168). Bu dönemde protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanı içeren standart testler ile kanama ile koagülopati arasında zayıf ilişki tespit edildi. Benzer bir çalışma, 1970'li yılların sonlarında massif transfüzyon yapılan hastalarda tekrarlanan protrombin, parsiyel tromboplastin ve kanama zamanı uzamış koagülopatiyi belirlemede faydalı bulunmuştur (169). Ledgerwood ve Lucas hemorajik şoktaki hastalarda koagülasyon profilindeki değişikliği anlamak için hastalar ve hayvanlar üzerinde birçok çalışma yaptılar (170). Bu çalışmalarda hastalarda travmadan 48 saat sonra trombositlerin düştüğünü ve iyileşme döneminde tekrar yükseldiği tespit ettiler. Rossaint ve arkadaşları rutinde INR, aPTT, fibrinojen düzeyi, trombosit değerlerinin ölçülmesini önerdiler (171). Ayrıca koagülopatili hastalarının tanımlanmasında, hemostatik tedavi kılavuzluğunda tromboelastografi kullanılabilirliğini belirtmişlerdir. Travmanın erken döneminde koagülopatiyi gösterip göstermediğini ve rutinde kolay bakılabilecek test olması

nedeni ile çalışmamızda trombosit sayısı, aPTT ve INR düzeyleri çalıştık. Ortalama trombosit sayıları tüm çalışma gruplarında birbirine yakındı. Ortalam aPTT düzeyleri ise hiperheas ve %09 serum fizyolojik grubunda kontrol grubundaki değerlere yakın bulundu. Travma grubu ve diğer gruplardan daha kısaydı. Ortalama INR değerleri ise en iyi %09 serum fizyolojik grubunda bulundu.

Fizyolojik ve psikolojik stresler fibrinolitik sistemi aktive edebildiğinden hasta hastaneye vardığında fibrinolitik sistemin birçok değişkeni aktivasyon gösterir ve fibrin yıkım ürünleri salınır (172). Travma da fibrinolitik sistemi aktive eder. Birçok çalışmada travmada D-dimer düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (161). Plazma D-dimerleri endojen fibrinolitik sistemin fibrini yıkması ile meydana gelir. Fibrinoliziste başlıca D-dimer seviyeleri artar. Koagülasyon aktivitesini günümüzde en iyi değerlendirilmesini sağlayan laboratuvar testlerinden biridir (117). D-dimer seviyeleri fibrinin oluştuğu ve plazmin tarafından yıkıldığı her durumda artar (118). Plazma D-dimer seviyeleri protrombotik durumun belirteci olmasının yanında aynı zamanda tromboembolik riskin belirteci de olabilir. Bu çalışmada, travma ve %09 serum fizyolojik grubunda D-dimer seviyesi yüksek olan hayvan sayısı diğer gruplardan daha fazlaydı. Elde ettiğimiz diğer sonuçlar ile D-dimer yüksekliği travma hastalarında travmanın erken döneminde hem pıhtılaşmanın hem de yıkımın birlikte başladığını düşündürdü.

Fibrinojen koagülasyon mekanizması ve trombozda önemli role sahip, kanda miktarı en fazla bulunan pıhtılaşma proteindir. Başlıca fonksiyonu, kanın pıhtılaşmasına neden olan fibrini oluşturarak gerçekleştirir. Bunun yanı sıra trombosit agregasyonunda görev almaktadır. Ledgerwood ve Lucas çalışmalarında fibrinojen düzeylerinin hemorajik şok döneminde azaldığını ve kanamanın ikinci günü normal düzeyine döndüğünü ve kanamanın dördüncü gününde ise fibrinojenin normalin üst seviyesine çıktığını saptamışlardır (170). Çalışmalarında pıhtılaşma zamanı ile fibrinojen, faktör VII, Faktör VIII düzeyleri arasında bir ilişki bulmuşlardır. Bu çalışmada, tüm çalışma gruplarının ortalama fibrinojen düzeyleri kontrol grubundan daha yüksekti. Sadece hiperheas grubu ile travma grubu arasında istatistiksel bir fark mevcuttu. Kontrol grubundan daha yüksek ortalama fibrinojen düzeyleri kanamayı kontrol altına almak için erken dönemde salındığını göstermektedir.

Kanama ADH ve renin salınımında potent uyarıcıdır. Kanama sırasında renin salınımında en önemli faktör kan basıncının düşmesidir (173). Kan basıncı düşünce lokal renal baroreseptörler uyarılarak renin salınımı başlar. Renin angiotensin salınımını

uyarır. Angiotensin arteriyel basıncı arttırır ve ADH ile ACTH salınımına neden olur (174). Qual ve arkadaşları tavşanlarda yapmış oldukları kanama modelinde plazma ADH ve renin düzeylerde artışa neden olduğunu göstermişlerdir (173). Caraty ve arkadaşlarıda koyunda hemoraji oluşturdıkları çalışmalarında ACTH ve ADH konsantrasyonlarında artış olduğunu göstermişlerdir (175). Travmatik beyin hasarı gibi ciddi anormal ADH düzeyleri tespit edilmiştir. Ancak patofizyolojik mekanizma henüz açık bir şekilde tanımlanamamıştır (176).

Yılmazlar ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ADH ve renin düzeylerini normale getirmede yüksek doz ringer laktat ile şok resüsitasyonunun düşük doz hipertonic asetat dekstrandan daha etkili olduğunu raporlamışlardır (177). Bizim çalışmada ise sadece hiperheas ile resüsite edilen grupta ADH düzeyleri yüksek bulundu. Ancak tüm grupların ortalama ACTH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Aldosteron düzeyleri ise tüm sıvı resüsitasyonu yapılan gruplarda travma grubundan daha düşük bulundu.

7.SONUÇLAR

Travmalar, genç erişkinlerde en sık ölüm nedenidir. Bu hastaların çoğunluğu olay yerinde, nakil sırasında ya da acil servislerde hayatlarını kaybederler. Hastane dışında yada acil servislerde multitravmalı hastaya ilk yaklaşımda, solunum ve dolaşım bozukluğu gibi sekonder hasar oluşumunu tetikleyen faktörleri engelleyici tedavilere acil olarak başlanması yaşam kurtarıcı olacaktır. Travmatik beyin hasarlı ve şoktaki bir hastanın resusitasyonu, beyin ödemi artırılmadan hipotansiyonu tedavi etme gereksinimi nedeniyle biraz zordur. Bundan başka mevcut hipotansiyonun neden olacağı beyin ya da diğer organları sekonder hasarda korumak için erken resüsitasyona başlanmalıdır. İdeal olan tedavi tüm dokuların bozulan perfüzyonunu düzeltirken, kafa içi basıncını artırmadan yeterli serebral kan akımını sağlamak olmalıdır.

Biz de çalışmamızda, deneysel olarak kafa travması ve hemorajik şok modelini çalıştık. Travmanın erken döneminde ATLS'in önerileri doğrultusunda bir grup sıçana ringer laktat ve %09 normal salin verdik. Diğer bir grubada literatürde yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda hemorajik şokta hemodinamik stabiliteyi sağladığı ve travmatik beyin hasarında intrakranial basıncı azalttığı belirtilen hipertonic solüsyon olan %3 serum fizyolojik ile hiperheas verdik. Bu farklı dört sıvının beyin ödemi, koagülasyon parametreleri (trombosit, aPTT, INR, D-dimer ve fibrinojen), doku hipoksisi göstergesi olan laktat, ADH, aldosteron ve ACTH hormonları üzerine olan etkilerini araştırdık. Sahada ve acil serviste böyle bir vaka geldiğinde öncelikle hangi sıvı ile başlanması gerektiğini değerlendirmeye çalıştık. Bunlara ilave olarak kafa travması bölgesinde inflamasyon, red nöron, ödem, kanama ve nekrozu histopatolojik olarak değerlendirdik. Verilen replasman sıvılarını birbiri ile karşılaştırdık.

Çalışmamızda yaş kuru ağırlık metodu ile beyin su oranlarını ringer laktat ve %09 serum fizyolojik gruplarında hipertonic sıvılara daha düşük olarak tespit ettik.

Histopatolojik değerlendirmede bunu destekledi. Koagülopati gelişimini gösteren aPTT süresi ve INR sonuçları değerlendirildiğinde %09 serum fizyolojik grubunda daha kısa bulunurken ilginç olarak D-dimer yüksekliği görülen sıçan sayısı daha fazlaydı. Rringer laktat grubunda ise sadece bir sıçanda D-dimer yüksekliği görüldü. Bu verilerden farklı olarak fibrinojen düzeyi en düşük grup hiperheas resüsitasyon grubunda bulundu.

Doku hipoksisi göstergesi olan laktat düzeyi hiperheas ve ringer laktat grubunda travma grubundan daha düşük olarak bulundu. Hemorajik şokta sıvı kaybına bir yanıt olarak salınan ADH sadece hiperheas grubunda düşük olarak tespit edildi. Grupların ACTH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Travma grubunda aldosteron düzeyi diğer gruplardan daha yüksekti. Histopatolojik olarak iskemik hasar göstergesi olan red nöron ortancası hiperheas grubunda en düşüktü. Ödem en düşük ringer laktat ve %09 serum fizyolojik grubundaydı. Hücre  l m  göstergesi olan nekroz en düşük hiperheas ve %09 serum fizyolojik grubunda görüldü. Kanama en yüksek %3 serum fizyolojik grubunda tespit edildi.

Bu sonuçlar ışığında kafa travması ve hemorajik şok ile gelen hastalarda hangi sıvının diğerine üstün olduğunu belirtmek oldukça zor. Burada çalışılan sıvıların her birinin farklı bir parametrede diğerinden daha iyi sonuçları bulundu. Bununla birlikte sahada ya da acil serviste kafa travması ve hemorajik şok ile gelen hastalara %09 serum fizyolojik yada hiperheas (poli (O-2-hidroksietil) nişasta ve %7.2 sodyum klorür) sıvılarının sıvı resüsitasyonunda ilk olarak verilmesinin hastaya yarar sağlayacağı düşünülmektedir.

8. ÖZET

KAFA TRAVMASI VE HEMORAJİK ŞOK OLUŞTURULAN SIÇANLARDA, FARKLI SIVI TEDAVİLERİNİN BEYİN ÖDEMİ, KOAGÜLASYON PARAMETRELERİ, SERUM ADH, ACTH VE ALDOSTERON DÜZEYLERİ ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRMALI DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Deneysel kafa travması ve hemorajik şok oluşturulan sıçanlarda gelişen beyin ödemi, koagülasyon parametreleri, hipoksiyi gösteren laktat düzeyi, hipotalamik hipofizyel aksı gösteren hormonlar (ADH, Aldosteron ve ACTH) üzerine travmadan hemen sonra verilen sıvıların etkilerinin karşılaştırmalı değerlendirilmesi hedeflenmiştir. Ayrıca bu sıvıların travmatik beyin dokusundaki etkilerini histopatolojik olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmada ağırlıkları 180-210 gram arasında değişen 48 adet Sprague-Dawley cinsi erkek sıçan kullanıldı. Her biri 8 adet sıçan içeren 6 deney grubu oluşturuldu. Bütün sıçanlara kafa travması modeli uygulandıktan hemen sonra vena cava inferior kateterize edilerek hemorajik şok yapıldı. Hemorajik şoktan hemen sonra yine aynı yolla %09 serum fizyolojik, ringer laktat, hiperheas ve %3 serum fizyolojik verildi. Her grupta yer alan toplam 48 sıçan travmadan 24 saat sonra yaş-kuru ağırlık, kan analizi (aPTT, INR, trombosit, fibrinojen, D-dimer, laktat, ADH, ACTH, aldosteron) ve beyin dokusu (hasarsız olarak çıkarıldı) patolojik değerlendirmesi için sakrifiye edildi.

Bulgular: Yaş-kuru ağırlık metodu ile ölçülen beyin su oranı %9 serum fizyolojik ve ringer laktat grubunda diğer gruplarda daha düşük bulundu. Koagülasyon parametrelerinden ortalama trombosit sayıları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Ringer laktat ve %09 serum fizyolojik grubunda ortalama aPTT süresi travma grubundan daha kısaydı. En düşük INR düzeyi %09 serum fizyolojik

grubundaydı. Ringer laktat grubunda sadece bir sıçanda D-dimer yüksekliği görülürken kontrol grubu dışındaki diğer gruplarda birden fazla sıçanda D-dimer yüksekliği tespit edildi. Bu verilerden farklı olarak fibrinojen düzeyi en düşük grup hiperheas resüsitasyon grubunda bulundu.

Doku hipoksisi göstergesi olan laktat düzeyi hiperheas ve ringer laktat grubunda travma grubundan daha düşük olarak bulundu. Hemorajik şokta sıvı kaybına bir yanıt olarak salınan ADH sadece hiperheas grubunda düşük olarak tespit edildi. Grupların ACTH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Travma grubunda aldosteron düzeyi diğer gruplardan daha yüksekti.

Histopatolojik olarak iskemik hasar göstergesi olan red nöron ortancası hiperheas grubunda en düşüktü. Ödem en düşük ringer laktat ve %09 serum fizyolojik grubundaydı. Hücre ölümü göstergesi olan nekroz en düşük hiperheas ve %09 serum fizyolojik grubunda görüldü. Kanama en yüksek %3 serum fizyolojik grubunda tespit edildi.

Sonuç: Bu çalışmada, kafa travması ve hemorajik şok ile gelen hastalarda sahada yada acil serviste %09 serum fizyolojik yada hiperheas (poli (O-2-hidroksietil) nişasta ve %7.2 sodyum klorür) sıvı resüsitasyonunda ilk olarak verilmesinin hastaya yarar sağlayacağı düşünülmektedir. Bununla birlikte, hangi sıvının diğerinden daha üstün olduğunu söylemek pek mümkün değildir.

Anahtar Kelimeler: Hemorajik şok, Hipertonik salin, Kristaloid, Kafa travması

9. SUMMARY

COMPARATIVE EVALUATION OF EFFECT ON ALDOSTERON LEVELS, ACTH, SERUM ADH, KOAGULATION PARAMETERS, DIFFERENT LIQUID TREATMENT BRAIN EDEMA ON RATS WHICH BEING COMPOSED HEAD TRAUMA AND HEMOROLOGICAL SHOCK

Aim: Comparative Evaluation was fixed brain edema on rats which being composed head trauma and hypothalamic hypophiziyal stem (ADH,Aldosteron and ACTH) liquid effects giving after trauma. Moreover these liquids was aimed to evaluate effects on traumatik brain fibre as histopatological.

Material and Method: 48 Spraque-Dawley kind male rats, whose weights were between 180-210 gram, were used on this work. 6 experiment groups were composed, every group had 8 rats. After applying head trauma model right after making hemorological shock by making catheterization vena cava inferior on all rats. After hemorological shock, %9 serum physiological, ringer lactate, hiperheas and %3 serum physiological were given with the same way. 24 hours after trauma, total 48 rats were sacrificize for patological evaluation of wet-dry weight, blood analyse (aPTT, INR, trombositi fibrinogen, D- dimer, lactate, ADH, ACTH, Aldosteron) and brain fibre (taking of free of damage).

Diagnosises: Brain-water rate %9 serum physiological measuring with wet-dry method in ringer group were more low than other group. There were no significant difference from Kaugulation parameters average trombositi numbers in between groups by statistical. Average aPTT time was shorter in Ringer lactate and %9 serum physiological group than trauma group.

Minimum INR level was in %9 serum physiological group. D-dimer gradient was fixed more than one rats at control group, but D-dimer gradient was fixed only one rat in ringer lactate group. Differently from these data, minimum fibrinogen level was found in hiperheas resusitation group.

Lactate level, which is indication of fibre hipoksi, were lower in hiperheas and ringer lactate group than trauma group. ADH, which was excrete as being reply in lose of liquid at hemorogical shock, was only fixed in hiperheas group as being low. There was no significant difference between groups ACTH levels as statistical. Aldosteron levels were higher in trauma group than other groups.

Red nevron hortensia, which was indication of iskemik damage as histopatological, was the lowest in hiperheas group. Edema was the lowest in ringer lactate and %9 serum physiological group. Necrosis which was indication of cell dead, was seen the lowest in hiperheas and %9 serum physiological groups. Hemorrhage was fixed maximum in %3 serum physiological group.

Conclusion: At this work, firstly giving %9 serum physiological or hiperheas (poli(0-2-hidroksietil)) amid and %7.2 sodium chloride in liquid resusitation to patient was thought to be useful. Nonetheless there was no possible to say which liquid was more transcendent than other.

Key Word: Hemorogical shock, Hipertonik salin, Kristabid, Head trauma.

10.KAYNAKLAR

1. Minino AM, Heron MP, Murphy SL, Kochanek KD. Deaths: final data for 2004. National vital statistics reports : from the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System. 2007;55(19):1-119.
2. <http://www.tuik.gov.tr>.
3. Sauaia A, Moore FA, Moore EE, Moser KS, Brennan R, Read RA, et al. Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. The Journal of trauma. 1995;38(2):185-93.
4. Peden M MGK, Krug E, eds. . Injury: A leading cause of the global burden of diseases-2000. . World Health Organization; Geneva 2002.
5. Unterberg AW, Stover J, Kress B, Kiening KL. Edema and brain trauma. Neuroscience. 2004;129(4):1021-9.
6. Jess FK DL, Terry AS, Madhangi J. . Epidemiology of brain injury. In: Narayan RK WJ, Povlishock JT (eds), editor. Neurotrauma: McGraw Hill Companies; 1996. p. 13-30.
7. Sosin DM, Snizek JE, Waxweiler RJ. Trends in death associated with traumatic brain injury, 1979 through 1992. Success and failure. JAMA : the journal of the American Medical Association. 1995;273(22):1778-80.
8. Trauma ACoSCo, editor. Advanced trauma life support program for doctors. 2008; Chicago.
9. Bontke CF BC. Principles of Brain Injury Rehabilitation. In: RL B, editor. Physical Medicine and Rehabilitation: Philadelphia: WB Saunders; 1996. p. 1027-51.
10. Greenwald BD, Burnett DM, Miller MA. Congenital and acquired brain injury. 1. Brain injury: epidemiology and pathophysiology. Archives of physical medicine and rehabilitation. 2003;84(3 Suppl 1):S3-7.
11. Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T. Acute traumatic coagulopathy. The Journal of trauma. 2003;54(6):1127-30.
12. MacLeod JB, Lynn M, McKenney MG, Cohn SM, Murtha M. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. The Journal of trauma. 2003;55(1):39-44.
13. Enderson BL, Chen JP, Robinson R, Maull KI. Fibrinolysis in multisystem trauma patients. The Journal of trauma. 1991;31(9):1240-6.
14. Gando S TI, Kubota M. . Post-trauma coagulation and fibrinolysis. . Crit Care Med 1992;20:594-600.

15. Harhangi BS, Kompanje EJ, Leebeek FW, Maas AI. Coagulation disorders after traumatic brain injury. *Acta neurochirurgica*. 2008;150(2):165-75; discussion 75.
16. DB. H. A clinical review of bleeding dilemmas in trauma. . *Semin Hematol* 2004;41(Suppl 1):40-3.
17. Gomez PA, Lobato RD, Ortega JM, DelaCruz J. Mild head injury: Differences in prognosis among patients with a Glasgow Coma Scale score of 13 to 15 and analysis of factors associated with abnormal CT findings. *Brit J Neurosurg*. 1996;10(5):453-60.
18. Gando S. Disseminated intravascular coagulation in trauma patients. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2001;27(6):585-92.
19. Piek J, Chesnut RM, Marshall LF, van Berkum-Clark M, Klauber MR, Blunt BA, et al. Extracranial complications of severe head injury. *Journal of neurosurgery*. 1992;77(6):901-7.
20. Scherer RU, Spangenberg P. Procoagulant activity in patients with isolated severe head trauma. *Crit Care Med*. 1998;26(1):149-56.
21. Murshid WR, Gader AG. The coagulopathy in acute head injury: comparison of cerebral versus peripheral measurements of haemostatic activation markers. *Br J Neurosurg*. 2002;16(4):362-9.
22. Vavilala MS, Dunbar PJ, Rivara FP, Lam AM. Coagulopathy predicts poor outcome following head injury in children less than 16 years of age. *Journal of neurosurgical anesthesiology*. 2001;13(1):13-8.
23. Martini WZ, Pusateri AE, Uscilowicz JM, Delgado AV, Holcomb JB. Independent contributions of hypothermia and acidosis to coagulopathy in swine. *The Journal of trauma*. 2005;58(5):1002-9; discussion 9-10.
24. Wolberg AS, Meng ZH, Monroe DM, 3rd, Hoffman M. A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function. *The Journal of trauma*. 2004;56(6):1221-8.
25. The Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeons. The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Resuscitation of blood pressure and oxygenation. *Journal of neurotrauma*. 2000;17(6-7):471-8.
26. Bavetta S, Nimmon CC, Britton KE, Greenwood RJ. Brain Injury without Head-Injury after Multiple Trauma. *Brain Injury*. 1995;9(6):635-9.
27. Miller JD, Butterworth JF, Gudeman SK, Faulkner JE, Choi SC, Selhorst JB, et al. Further Experience in the Management of Severe Head-Injury. *Journal of neurosurgery*. 1981;54(3):289-99.

28. Wald SL, Shackford SR, Fenwick J. The Effect of Secondary Insults on Mortality and Long-Term Disability after Severe Head-Injury in a Rural Region without a Trauma System. *Journal of Trauma-Injury Infection and Critical Care*. 1993;34(3):377-82.
29. Beaumont A, Marmarou A, Czigner A, Yamamoto M, Demetriadou K, Shirotani T, et al. The impact-acceleration model of head injury: Injury severity predicts motor and cognitive performance after trauma. *Neurol Res*. 1999;21(8):742-54.
30. Yamamoto M, Marmarou CR, Stiefel MF, Beaumont A, Marmarou A. Neuroprotective effect of hypothermia on neuronal injury in diffuse traumatic brain injury coupled with hypoxia and hypotension. *Journal of neurotrauma*. 1999;16(6):487-500.
31. Holtzer S, Vigue B, Ract C, Samii K, Escourrou P. Hypoxia-hypotension decreases pressor responsiveness to exogenous catecholamines after severe traumatic brain injury in rats. *Crit Care Med*. 2001;29(8):1609-14.
32. DeWitt DS, Prough DS, Taylor CL, Whitley JM, Deal DD, Vines SM. Regional cerebrovascular responses to progressive hypotension after traumatic brain injury in cats. *The American journal of physiology*. 1992;263(4 Pt 2):H1276-84.
33. Matsushita Y, Bramlett HM, Alonso O, Dietrich WD. Posttraumatic hypothermia is neuroprotective in a model of traumatic brain injury complicated by a secondary hypoxic insult. *Crit Care Med*. 2001;29(11):2060-6.
34. Robertson CS. Management of cerebral perfusion pressure after traumatic brain injury. *Anesthesiology*. 2001;95(6):1513-7. Epub 2001/12/19.
35. Moore FA, McKinley BA, Moore EE. The next generation in shock resuscitation. *Lancet*. 2004;363(9425):1988-96.
36. EE. CI. Initial approach to trauma. . In: Tintinalli JE KG, Stapccynski JS, ed. , editor. *Emergency Medicine A Comprehensive Study Guide*. 6th Ed. ed. USA: McGraw-Hill Companies, Inc. ; 2004. p. 1537-41.
37. Park E, Bell JD, Baker AJ. Traumatic brain injury: can the consequences be stopped? *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2008;178(9):1163-70.
38. Gentry LR. Imaging of closed head injury. *Radiology*. 1994;191(1):1-17.
39. Maas AI, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet neurology*. 2008;7(8):728-41.
40. Jennet WB TG. Management of head injury. . Philedelphia Davis1981.

41. Agrawal SK, Fehlings MG. Role of NMDA and non-NMDA ionotropic glutamate receptors in traumatic spinal cord axonal injury. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1997;17(3):1055-63.
42. Dumont RJ, Okonkwo DO, Verma S, Hurlbert RJ, Boulos PT, Ellegala DB, et al. Acute spinal cord injury, part I: pathophysiologic mechanisms. *Clinical neuropharmacology*. 2001;24(5):254-64.
43. Wong CS, Cherng CH, Ho ST. Clinical applications of excitatory amino acid antagonists in pain management. *Acta anaesthesiologica Sinica*. 1995;33(4):227-32.
44. Popp AJ FP, Kimelberg HK. Pathophysiology of traumatic brain injury. In: Wilkins RH RSe, editor. *Neurosurg*. 2 ed. New York: McGraw-Hill; 1996. p. 2623-37.
45. Todd NV, Graham DI. Blood-brain barrier damage in traumatic brain contusions. *Acta neurochirurgica Supplementum*. 1990;51:296-9.
46. Cold GE. Cerebral blood flow in acute head injury. The regulation of cerebral blood flow and metabolism during the acute phase of head injury, and its significance for therapy. *Acta neurochirurgica Supplementum*. 1990;49:1-64.
47. Fessler RD, Diaz FG. The management of cerebral perfusion pressure and intracranial pressure after severe head injury. *Annals of emergency medicine*. 1993;22(6):998-1003.
48. Hickey WF, Hsu BL, Kimura H. T-lymphocyte entry into the central nervous system. *Journal of neuroscience research*. 1991;28(2):254-60.
49. Morganti-Kossmann MC, Rancan M, Otto VI, Stahel PF, Kossmann T. Role of cerebral inflammation after traumatic brain injury: a revisited concept. *Shock*. 2001;16(3):165-77.
50. Fork M, Bartels C, Ebert AD, Grubich C, Synowitz H, Wallesch CW. Neuropsychological sequelae of diffuse traumatic brain injury. *Brain injury : [BI]*. 2005;19(2):101-8.
51. Povlishock JT. Pathobiology of traumatically induced axonal injury in animals and man. *Annals of emergency medicine*. 1993;22(6):980-6.
52. Hatton J. Pharmacological treatment of traumatic brain injury: a review of agents in development. *CNS drugs*. 2001;15(7):553-81.
53. Bouma GJ, Muizelaar JP, Choi SC, Newlon PG, Young HF. Cerebral circulation and metabolism after severe traumatic brain injury: the elusive role of ischemia. *Journal of neurosurgery*. 1991;75(5):685-93.

54. Marmarou A, Anderson RL, Ward JD, Choi SC, Young HF, Eisenberg HM, et al. Impact of Icp Instability and Hypotension on Outcome in Patients with Severe Head Trauma. *Journal of neurosurgery*. 1991;75:S59-S66.
55. Betz AL CA. Brain edema and the blood brain barrier. In: Crockard A HR, Hoff JT, editor. *Neurosurgery: The Scientific Basis of Clinical Practice* 2ed. Oxford: Blackwell Scientific; 1992. p. 353-72.
56. Murr R, Berger S, Schurer L, Kempinski O, Staub F, Baethmann A. Relationship of Cerebral Blood-Flow Disturbances with Brain Edema Formation. *Acta neurochirurgica*. 1993;11-7.
57. RJ. H. Cerebral edema. . *Neurosurg Clin of North America* 1994;5(4): 687-706.
58. Barie PS, Ghajar JB, Firlik AD, Chang VA, Hariri RJ. Contribution of increased cerebral blood volume to posttraumatic intracranial hypertension. *The Journal of trauma*. 1993;35(1):88-95.
59. Klatzo I. Pathophysiological aspects of brain edema. *Acta neuropathologica*. 1987;72(3):236-9.
60. Betz AL CA. Brain edema and the blood brain barrier. . In: Crockard A HR, Hoff JT, eds., editor. *Neurosurgery: The Scientific Basis of Clinical Practice* 2ed. Oxford: Blackwell Scientific; 1992. p. 353-72.
61. Long DM. Traumatic brain edema. *Clinical neurosurgery*. 1982;29:174-202.
62. Hariri RJ. Cerebral edema. *Neurosurgery clinics of North America*. 1994;5(4):687-706.
63. Oruçkaptan H BK. Serebral kan akımı, iskemi ve fizyopatolojisi, serebral korunma. In: K B, editor. *Temel Nörosirurji*. 1 ed. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi 2004. p. 25-48.
64. Batjer HH LC. X.Cranial and Cerebral Trauma Section. *Textbook of Neurological Surgery* 2003. p. 2795-803.
65. Chambers J, Cohen SS, Hemminger L, Prall JA, Nichols JS. Mild traumatic brain injuries in low-risk trauma patients. *The Journal of trauma*. 1996;41(6):976-80.
66. Raslan A, Bhardwaj A. Medical management of cerebral edema. *Neurosurgical focus*. 2007;22(5):E12.
67. Moraine JJ, Berre J, Melot C. Is cerebral perfusion pressure a major determinant of cerebral blood flow during head elevation in comatose patients with severe intracranial lesions? *Journal of neurosurgery*. 2000;92(4):606-14.

68. Schwarz S, Georgiadis D, Aschoff A, Schwab S. Effects of body position on intracranial pressure and cerebral perfusion in patients with large hemispheric stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2002;33(2):497-501.
69. Berger S, Schurer L, Hartl R, Messmer K, Baethmann A. Reduction of post-traumatic intracranial hypertension by hypertonic/hyperoncotic saline/dextran and hypertonic mannitol. *Neurosurgery*. 1995;37(1):98-107.
70. Wade CE, Grady JJ, Kramer GC, Younes RN, Gehlsen K, Holcroft JW. Individual patient cohort analysis of the efficacy of hypertonic saline/dextran in patients with traumatic brain injury and hypotension. *The Journal of trauma*. 1997;42(5 Suppl):S61-5.
71. Cooper DJ, Myles PS, McDermott FT, Murray LJ, Laidlaw J, Cooper G, et al. Prehospital hypertonic saline resuscitation of patients with hypotension and severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2004;291(11):1350-7.
72. Song EC, Chu K, Jeong SW, Jung KH, Kim SH, Kim M, et al. Hyperglycemia exacerbates brain edema and perihematomal cell death after intracerebral hemorrhage. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2003;34(9):2215-20.
73. Rossi S, Zanier ER, Mauri I, Columbo A, Stocchetti N. Brain temperature, body core temperature, and intracranial pressure in acute cerebral damage. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2001;71(4):448-54.
74. Diringner MN, Zazulia AR. Osmotic therapy: fact and fiction. *Neurocritical care*. 2004;1(2):219-33.
75. Manno EM, Adams RE, Derdeyn CP, Powers WJ, Diringner MN. The effects of mannitol on cerebral edema after large hemispheric cerebral infarct. *Neurology*. 1999;52(3):583-7.
76. Schrot RJ, Muizelaar JP. Mannitol in acute traumatic brain injury. *Lancet*. 2002;359(9318):1633-4.
77. Paczynski RP, Venkatesan R, Diringner MN, He YY, Hsu CY, Lin W. Effects of fluid management on edema volume and midline shift in a rat model of ischemic stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2000;31(7):1702-8. Epub 2000/07/08.
78. Suarez JJ. Hypertonic saline for cerebral edema and elevated intracranial pressure. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2004;71 Suppl 1:S9-13.
79. Qureshi AI, Suarez JJ. Use of hypertonic saline solutions in treatment of cerebral edema and intracranial hypertension. *Critical Care Medicine*. 2000;28(9):3301-13.

80. Tseng MY, Al-Rawi PG, Pickard JD, Rasulo FA, Kirkpatrick PJ. Effect of hypertonic saline on cerebral blood flow in poor-grade patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2003;34(6):1389-96.
81. Shackford SR, Schmoker JD, Zhuang J. The Effect of Hypertonic Resuscitation on Pial Arteriolar Tone after Brain Injury and Shock. *Journal of Trauma-Injury Infection and Critical Care*. 1994;37(6):899-908.
82. Munar F, Ferrer AM, de Nadal M, Poca MA, Pedraza S, Sahuquillo J, et al. Cerebral hemodynamic effects of 7.2% hypertonic saline in patients with head injury and raised intracranial pressure. *Journal of neurotrauma*. 2000;17(1):41-51.
83. Toung TJK, Yi C, Lin J, Bhardwaj A. Increases in lung and brain water following experimental stroke: Effect of mannitol and hypertonic saline. *Critical Care Medicine*. 2005;33(1):203-8.
84. Sperry RJ, Bailey PL, Reichman MV, Peterson JC, Petersen PB, Pace NL. Fentanyl and sufentanil increase intracranial pressure in head trauma patients. *Anesthesiology*. 1992;77(3):416-20.
85. Lauer KK CL, Schmeling WT. . Opioid sedation does not disease, 2: a controlled study in acute cerebral infarction. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1973;4:547–55.
86. Juul N, Morris GF, Marshall SB, Marshall LF. Neuromuscular blocking agents in neurointensive care. *Acta Neur S*. 2000;76:467-70.
87. Munch EC, Bauhuf C, Horn P, Roth HR, Schmiedek P, Vajkoczy P. Therapy of malignant intracranial hypertension by controlled lumbar cerebrospinal fluid drainage. *Critical Care Medicine*. 2001;29(5):976-81.
88. Eisenberg HM, Frankowski RF, Contant CF, Marshall LF, Walker MD. High-Dose Barbiturate Control of Elevated Intracranial-Pressure in Patients with Severe Head-Injury. *Journal of neurosurgery*. 1988;69(1):15-23.
89. Coplin WM, Cullen NK, Policherla PN, Vinas FC, Wilseck JM, Zafonte RD, et al. Safety and feasibility of craniectomy with duraplasty as the initial surgical intervention for severe traumatic brain injury. *Journal of Trauma-Injury Infection and Critical Care*. 2001;50(6):1050-9.
90. Gupta R, Connolly ES, Mayer S, Elkind MSV. Hemicraniectomy for massive middle cerebral artery territory infarction - A systematic review. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2004;35(2):539-43.
91. Shock. KJ. Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice. In: Marx, editor. 5 ed: Mosby's; 2002. p. 33-46.

92. Bellamy RF, Maningas PA, Wenger BA. Current Shock-Models and Clinical Correlations. *Annals of emergency medicine*. 1986;15(12):1392-5.
93. EE CI. Initial approach to trauma. In: Tintinalli JE KG, Stapccynski JS editor. *Emergency Medicine A Comprehensive Study Guide*. 6 ed. USA: McGraw-Hill Companies, Inc. ; 2004. p. 1537-41.
94. Wo CC, Shoemaker WC, Appel PL, Bishop MH, Kram HB, Hardin E. Unreliability of blood pressure and heart rate to evaluate cardiac output in emergency resuscitation and critical illness. *Crit Care Med*. 1993;21(2):218-23.
95. Dronen SC BE. Fluid and blood resuscitation. In: Tintinalli J KG, Stapczynski JS editor. *Emergency Medicine*. 5 ed. New York 5th ed. McGraw-Hill, 2000;pp222-228: McGraw-Hill; 2000. p. 222-8.
96. Shoemaker WC SM, Wo CJJ. . Hemodynamic evaluation and mangement of acute illness in the mergency department. *Textbook of Critical Care Medicine* 4ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p. 258-72.
97. Lucas CE, Ledgerwood AM, Rachwal WJ, Grabow D, Saxe JM. Colloid oncotic pressure and body water dynamics in septic and injured patients. *The Journal of trauma*. 1991;31(7):927-31; discussion 31-3.
98. Chiao JJ, Jones WG, 2nd, Shires GT, 3rd, Barber AE, Shires GT. Effect of sepsis on intracellular sodium activity, sodium concentration, and water content in thermal injured rat. *Circulatory shock*. 1992;38(1):42-9.
99. Schwartz SI SG, Daly JM. . *Principles of Surgery* 1999.
100. Burris D, Rhee P, Kaufmann C, Pikoulis E, Austin B, Eror A, et al. Controlled resuscitation for uncontrolled hemorrhagic shock. *The Journal of trauma*. 1999;46(2):216-23.
101. Bickell WH, Wall MJ, Jr., Pepe PE, Martin RR, Ginger VF, Allen MK, et al. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *The New England journal of medicine*. 1994;331(17):1105-9.
102. Haizlip TM, Jr., Poole GV, Falzon AL. Initial resuscitation volume in uncontrolled hemorrhage: effects on organ function. *The American surgeon*. 1999;65(3):215-7.
103. Lucas CE. Update on Trauma Care in Canada .4. Resuscitation through the 3 Phases of Hemorrhagic-Shock after Trauma. *Can J Surg*. 1990;33(6):451-6.
104. Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Db Syst Rev*. 2013(2).

105. Ribeiro MAF, Epstein MG, Alves LDLD. Volume replacement in trauma. *Ulus Travma Acil Cer.* 2009;15(4):311-6.
106. J. B. Fluid choices for resuscitation in trauma. *International Trauma Care (ITACCS).* 2008;18:57-65.
107. Schulman AM, Claridge JA, Carr G, Diesen DL, Young JS. Predictors of patients who will develop prolonged occult hypoperfusion following blunt trauma. *The Journal of trauma.* 2004;57(4):795-800.
108. Bilkovski RN, Rivers EP, Horst HM. Targeted resuscitation strategies after injury. *Current opinion in critical care.* 2004;10(6):529-38.
109. Wilkes MM, Navickis RJ. Patient survival after human albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Annals of internal medicine.* 2001;135(3):149-64.
110. Coimbra R DJ, Bansal V. . Resuscitation strategies in hemorrhagic shock Hypertonic saline revisited. . *Emergency Medicine and Critical Care Review* 2007:1-8.
111. Vincent JL, Gerlach H. Fluid resuscitation in severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med.* 2004;32(11 Suppl):S451-4.
112. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *The New England journal of medicine.* 1999;340(6):409-17.
113. Gando S, Nanzaki S, Sasaki S, Kemmotsu O. Significant correlations between tissue factor and thrombin markers in trauma and septic patients with disseminated intravascular coagulation. *Thrombosis and haemostasis.* 1998;79(6):1111-5.
114. Raum M BB, Rixen D et al. . The prognostic value of prothrombin time in predicting survival after major trauma: a prospective analysis of 1,351 patients from the German Trauma Registry. . *Eur J Trauma* 2001;3:110-6.
115. Lin SY, Hsieh TF, Wei YS, Li MJ. Mechanical compression affecting the thermal-induced conformational stability and denaturation temperature of human fibrinogen. *International journal of biological macromolecules.* 2005;37(3):127-33.
116. Hayes T. Dysfibrinogenemia and thrombosis. *Archives of pathology & laboratory medicine.* 2002;126(11):1387-90.
117. Sie P. The value of laboratory tests in the diagnosis of venous thromboembolism. *Haematologica.* 1995;80(2 Suppl):57-60.

- 118.Hager K, Platt D. Fibrin degeneration product concentrations (D-dimers) in the course of ageing. *Gerontology*. 1995;41(3):159-65.
- 119.Marklund N, Salci K, Lewen A, Hillered L. Glycerol as a marker for post-traumatic membrane phospholipid degradation in rat brain. *Neuroreport*. 1997;8(6):1457-61.
- 120.Feeney DM, Boyeson MG, Linn RT, Murray HM, Dail WG. Responses to cortical injury: I. Methodology and local effects of contusions in the rat. *Brain research*. 1981;211(1):67-77.
- 121.A Compendium of Drugs Used for Laboratory Animal Anesthesia, Analgesia, Tranquilization and Restraint at Drexel University College of Medicine.
- 122.Stern S, Rice J, Philbin N, McGwin G, Arnaud F, Johnson T, et al. Resuscitation with the hemoglobin-based oxygen carrier, HBOC-201, in a swine model of severe uncontrolled hemorrhage and traumatic brain injury. *Shock*. 2009;31(1):64-79.
- 123.Stewart PA, Hayakawa K, Farrell CL, Del Maestro RF. Quantitative study of microvessel ultrastructure in human peritumoral brain tissue. Evidence for a blood-brain barrier defect. *Journal of neurosurgery*. 1987;67(5):697-705.
- 124.Okiyama K, Smith DH, Gennarelli TA, Simon RP, Leach M, McIntosh TK. The sodium channel blocker and glutamate release inhibitor BW1003C87 and magnesium attenuate regional cerebral edema following experimental brain injury in the rat. *Journal of neurochemistry*. 1995;64(2):802-9.
- 125.Trunkey DD. Trauma. Accidental and intentional injuries account for more years of life lost in the U.S. than cancer and heart disease. Among the prescribed remedies are improved preventive efforts, speedier surgery and further research. *Scientific American*. 1983;249(2):28-35.
- 126.Jallo JL NR. Craniocerebral trauma. . In: Bradley WG DR, Fenichel GM, Marsden CD, editor. *Neurology in Clinical Practice* 3ed. Boston: Butterworth Hanymann2000. p. 1055-87.
- 127.Landy HJ LT. Trauma: Closed head trauma. . In: Weiner WJ SL, editor. *Emergent and Urgent Neurology*. 2 ed: Philedelphia: Lipincott Williams and Wilkins; 1999. p. 255-74.
- 128.Bingaman WE, Frank JI. Malignant cerebral edema and intracranial hypertension. *Neurologic clinics*. 1995;13(3):479-509.
- 129.Olanow CW. A radical hypothesis for neurodegeneration. *Trends in neurosciences*. 1993;16(11):439-44.

- 130.**Kauvar DS, Lefering R, Wade CE. Impact of hemorrhage on trauma outcome: an overview of epidemiology, clinical presentations, and therapeutic considerations. *The Journal of trauma*. 2006;60(6 Suppl):S3-11.
- 131.**Heckbert SR, Vedder NB, Hoffman W, Winn RK, Hudson LD, Jurkovich GJ, et al. Outcome after hemorrhagic shock in trauma patients. *The Journal of trauma*. 1998;45(3):545-9.
- 132.**Pinto FC, Capone-Neto A, Prist R, MR ES, Poli-de-Figueiredo LF. Volume replacement with lactated Ringer's or 3% hypertonic saline solution during combined experimental hemorrhagic shock and traumatic brain injury. *The Journal of trauma*. 2006;60(4):758-63; discussion 63-4.
- 133.**Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR, Blunt BA, Baldwin N, Eisenberg HM, et al. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *The Journal of trauma*. 1993;34(2):216-22.
- 134.**Wald SL, Shackford SR, Fenwick J. The effect of secondary insults on mortality and long-term disability after severe head injury in a rural region without a trauma system. *The Journal of trauma*. 1993;34(3):377-81; discussion 81-2.
- 135.**Miller JD, Becker DP, Ward JD, Sullivan HG, Adams WE, Rosner MJ. Significance of intracranial hypertension in severe head injury. *Journal of neurosurgery*. 1977;47(4):503-16.
- 136.**Bouma GJ, Muizelaar JP, Stringer WA, Choi SC, Fatouros P, Young HF. Ultra-early evaluation of regional cerebral blood flow in severely head-injured patients using xenon-enhanced computerized tomography. *Journal of neurosurgery*. 1992;77(3):360-8
- 137.**Walsh JC, Zhuang J, Shackford SR. A comparison of hypertonic to isotonic fluid in the resuscitation of brain injury and hemorrhagic shock. *The Journal of surgical research*. 1991;50(3):284-92.
- 138.**Stern SA, Zink BJ, Mertz M, Wang X, Dronen SC. Effect of initially limited resuscitation in a combined model of fluid-percussion brain injury and severe uncontrolled hemorrhagic shock. *Journal of neurosurgery*. 2000;93(2):305-14.
- 139.**Bourguignon PR, Shackford SR, Shiffer C, Nichols P, Nees AV. Delayed fluid resuscitation of head injury and uncontrolled hemorrhagic shock. *Arch Surg*. 1998;133(4):390-8.
- 140.**Kirkeby OJ, Rise IR, Nordsletten L, Skjeldal S, Risoe C. Cardiovascular response to blood loss during high intracranial pressure. *Journal of neurosurgery*. 1995;83(6):1067-71.

- 141.Czosnyka M, Smielewski P, Piechnik S, Steiner LA, Pickard JD. Cerebral autoregulation following head injury. *Journal of neurosurgery*. 2001;95(5):756-63.
- 142.Zornow MH. Hypertonic saline as a safe and efficacious treatment of intracranial hypertension. *Journal of neurosurgical anesthesiology*. 1996;8(2):175-7.
- 143.Rocha-e-Silva M, Poli de Figueiredo LF. Small volume hypertonic resuscitation of circulatory shock. *Clinics (Sao Paulo)*. 2005;60(2):159-72.
- 144.Gunnar WP, Merlotti GJ, Barrett J, Jonasson O. Resuscitation from hemorrhagic shock. Alterations of the intracranial pressure after normal saline, 3% saline and dextran-40. *Annals of surgery*. 1986;204(6):686-92.
- 145.Shackford SR, Norton CH, Todd MM. Renal, cerebral, and pulmonary effects of hypertonic resuscitation in a porcine model of hemorrhagic shock. *Surgery*. 1988;104(3):553-60.
- 146.Anderson JT, Wisner DH, Sullivan PE, Matteucci M, Freshman S, Hildreth J, et al. Initial small-volume hypertonic resuscitation of shock and brain injury: short- and long-term effects. *The Journal of trauma*. 1997;42(4):592-600.
- 147.Huang SJ, Chang L, Han YY, Lee YC, Tu YK. Efficacy and safety of hypertonic saline solutions in the treatment of severe head injury. *Surgical neurology*. 2006;65(6):539-46.
- 148.Kerwin AJ, Schinco MA, Tepas JJ, 3rd, Renfro WH, Vitarbo EA, Muehlberger M. The use of 23.4% hypertonic saline for the management of elevated intracranial pressure in patients with severe traumatic brain injury: a pilot study. *The Journal of trauma*. 2009;67(2):277-82.
- 149.Battison C, Andrews PJ, Graham C, Petty T. Randomized, controlled trial on the effect of a 20% mannitol solution and a 7.5% saline/6% dextran solution on increased intracranial pressure after brain injury. *Crit Care Med*. 2005;33(1):196-202; discussion 57-8.
- 150.Qureshi AI, Suarez JJ, Bhardwaj A, Mirski M, Schnitzer MS, Hanley DF, et al. Use of hypertonic (3%) saline/acetate infusion in the treatment of cerebral edema: Effect on intracranial pressure and lateral displacement of the brain. *Crit Care Med*. 1998;26(3):440-6.
- 151.Callaway DW, Shapiro NI, Donnino MW, Baker C, Rosen CL. Serum lactate and base deficit as predictors of mortality in normotensive elderly blunt trauma patients. *The Journal of trauma*. 2009;66(4):1040-4.

- 152.**Hoyt DB, Bulger EM, Knudson MM, Morris J, Ierardi R, Sugerman HJ, et al. Death in the operating room: an analysis of a multi-center experience. *The Journal of trauma*. 1994;37(3):426-32.
- 153.**Wetzel RC, Burns RC. Multiple trauma in children: critical care overview. *Crit Care Med*. 2002;30(11 Suppl):S468-77.
- 154.**Davis JW, Parks SN, Kaups KL, Gladen HE, O'Donnell-Nicol S. Admission base deficit predicts transfusion requirements and risk of complications. *The Journal of trauma*. 1996;41(5):769-74.
- 155.**Rutherford EJ, Morris JA, Jr., Reed GW, Hall KS. Base deficit stratifies mortality and determines therapy. *The Journal of trauma*. 1992;33(3):417-23.
- 156.**MacLeod JB. Trauma and coagulopathy: a new paradigm to consider. *Arch Surg*. 2008;143(8):797-801.
- 157.**Kincaid EH, Chang MC, Letton RW, Chen JG, Meredith JW. Admission base deficit in pediatric trauma: a study using the National Trauma Data Bank. *The Journal of trauma*. 2001;51(2):332-5.
- 158.**Blow O, Magliore L, Claridge JA, Butler K, Young JS. The golden hour and the silver day: detection and correction of occult hypoperfusion within 24 hours improves outcome from major trauma. *The Journal of trauma*. 1999;47(5):964-9.
- 159.**Abramson D, Scalea TM, Hitchcock R, Trooskin SZ, Henry SM, Greenspan J. Lactate clearance and survival following injury. *The Journal of trauma*. 1993;35(4):584-8.
- 160.**Nirmalan M, Willard T, Edwards DJ, Dark P, Little RA. Effects of sustained post-traumatic shock and initial fluid resuscitation on extravascular lung water content and pulmonary vascular pressures in a porcine model of shock. *British journal of anaesthesia*. 2003;91(2):224-32.
- 161.**Brohi K, Cohen MJ, Davenport RA. Acute coagulopathy of trauma: mechanism, identification and effect. *Current opinion in critical care*. 2007;13(6):680-5.
- 162.**Stein SC, Smith DH. Coagulopathy in traumatic brain injury. *Neurocritical care*. 2004;1(4):479-88.
- 163.**Drake TA, Morrissey JH, Edgington TS. Selective cellular expression of tissue factor in human tissues. Implications for disorders of hemostasis and thrombosis. *The American journal of pathology*. 1989;134(5):1087-97.
- 164.**Zehtabchi S, Soghoian S, Liu Y, Carmody K, Shah L, Whittaker B, et al. The association of coagulopathy and traumatic brain injury in patients with isolated head injury. *Resuscitation*. 2008;76(1):52-6.

- 165.Kuo JR, Chou TJ, Chio CC. Coagulopathy as a parameter to predict the outcome in head injury patients--analysis of 61 cases. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2004;11(7):710-4.
- 166.Bayir A, Kalkan E, Kocak S, Ak A, Cander B, Bodur S. Fibrinolytic markers and neurologic outcome in traumatic brain injury. *Neurology India*. 2006;54(4):363-5.
- 167.Yadav YR, Basoor A, Jain G, Nelson A. Expanding traumatic intracerebral contusion/hematoma. *Neurology India*. 2006;54(4):377-81.
- 168.Simmons RL, Collins JA, Heisterkamp CA, Mills DE, Andren R, Phillips LL. Coagulation disorders in combat casualties. I. Acute changes after wounding. II. Effects of massive transfusion. 3. Post-resuscitative changes. *Annals of surgery*. 1969;169(4):455-82.
- 169.Counts RB, Haisch C, Simon TL, Maxwell NG, Heimbach DM, Carrico CJ. Hemostasis in massively transfused trauma patients. *Annals of surgery*. 1979;190(1):91-9.
- 170.Ledgerwood AM, Lucas CE. A review of studies on the effects of hemorrhagic shock and resuscitation on the coagulation profile. *The Journal of trauma*. 2003;54(5 Suppl):S68-74.
- 171.Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E, et al. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care*. 2010;14(2):R52.
- 172.Kurokawa Y, Hashi K, Uede T, Matsumura S, Kashiwabara S, Ishiguro M. Enlarging of intracranial hemorrhagic lesions and coagulative-fibrinolytic abnormalities in multiple-injury patients. *No shinkei geka Neurological surgery*. 1989;17(4):335-41.
- 173.Quail AW, Woods RL, Korner PI. Cardiac and arterial baroreceptor influences in release of vasopressin and renin during hemorrhage. *Am J Physiol* 1987;252:H1120-6.
- 174.Klingbeil CK, Keil LC, Chang D, et al. Role of vasopressin in stimulation of ACTH secretion by angiotension II in conscious dogs. *Am J Physiol* 1986;251:E52-E7.
- 175.Caraty A, Grino M, Locatelli A, et al. Secretion of corticotropinreleasing factor (CRF) and vasopressin (VP) into the hypophysial portal blood of conscious unrestrained rams. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;155:841-9.
- 176.Kamoi K, Toyama M, Takagi M, et al. Osmoregulation of vasopressin secretion in patients with the syndrome of inappropriate antidiuresis associated with central nervous system disorders. *Endocr J* 1999; 46:269-277.

- 177.Yılmazlar A, Yılmazlar T, Ozcan B, Kutlay O. Vasopressin, renin, and adrenocorticotrophic hormone levels during the resuscitation of hemorrhagic shock in dogs. J Emerg Med 2000;18:405-408.