

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**POLİTRAVMA GEÇİREN HASTALARDA
TNF- α , IL-1 β , IL-6 DÜZEYLERİNİN AKUT FAZ REAKTANLARI
DÜZEYLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Ayşegül TETİK

**Tez Yöneticisi
Yrd. Doç. Dr. Zeynep GÖKCAN ÇAKIR**

**Uzmanlık Tezi
ERZURUM 2008**

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)	iv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kaza ve Yaralanma Epidemiyolojisi	3
2.2. Travmaya Organizmanın Yanıtı	5
2.3. İnflamasyon Oluşumu	7
2.4. Travmaya Organizmanın İmmün Yanıtı	19
2.5. Proinflamatuvar Mediyatörler	23
2.6. Antiinflamatuvar Mediyatörler	24
2.7. Şiddetli Travmada Nonspesifik İmmün Fonksiyonlardaki Değişiklikler	27
2.8. İnflamatuvar Yanıtta Akut Faz Proteinleri	29
2.9. Akut Faz Değişikliklerinin Düzenlenmesi	33
2.9.1. Akut Faz Proteinleri	35
2.9.1.1. α_1 -asitglkoprotein (α_1 -ACG, Orosomukoid)	35
2.9.1.2. α_1 -antitripsin: (α_1 -proteaz inhibitör, ANT)	35
2.9.1.3. C-Reaktif protein (CRP, hs-CRP)	36
2.9.1.4. Kompleman 3 (C3), Kompleman 4 (C4)	38
2.9.1.5. Seruloplazmin (CER)	39
2.9.1.6. Haptoglobin (HAP)	39
2.9.1.7. Transferin (Siderofilin)	41
2.9.1.8. Albümin (ALB)	42
2.9.1.9. Prealbümin (Transthyretin)	43
2.9.2. Sitokinler	44
2.9.2.1. TNF α (Tümör Nekroz Faktör α)	46
2.9.2.2. İnterlökin-1 β (IL-1 β)	48
2.9.2.3. İnterlökin-6	51
2.10. Travma Skorlaması	53
2.10.1. Travma Skoru (TS), Revize Travma Skoru (RTS) ve Pediyatrik Travma Skoru (PTS), Yaralanma Ağırlık Skoru (YAS)	53
3. YÖNTEM VE GEREÇLER	59
3.1. İstatistiksel analiz ve değerlendirme	61
4. BULGULAR	63
5. TARTIŞMA	96
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	115
7. KAYNAKLAR	116

ONAY

Acil Tıp Anabilim Dalı Araştırma görevlisi Dr. Ayşegül TETİK'in hazırlamış olduğu "Politravma Geçiren Hastalarda TNF- α , IL-1 β , IL-6 Düzeylerinin Akut Faz Reaktanları Düzeyleri İle Karşılaştırılması" başlıklı tez çalışması, Etik Kurul'un 14.04.2006 tarih, 4 sayılı oturum ve 13 no'lu kararı ile uygun görülmüştür.

TEŞEKKÜR

İlk ve Acil Yardım Ana Bilim Dalı Başkanı değerli hocam Doç. Dr. Şahin ASLAN'a, tez oluşumunun her aşamasında yanımda olan tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Zeynep GÖKCAN ÇAKIR'a, eğitimime katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Mücahit EMET'e, tüm asistan arkadaşlarıma, Biyokimya Ana Bilim Dalı'ndan Doç. Dr. Sait KELEŞ ve Dr. Nurinisa ÖZTÜRK ile biyokimya çalışanlarına, istatistiksel değerlendirmede büyük katkıları olan Hacettepe Üniversitesi İstatistik Bölümüne tüm acil personeline ve her zaman yanımda olan sevgili aileme sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Trafik kazalarının da neden olduğu travma, ülkemizde ve dünyada 1-44 yaş arasında gerçekleşen ölüm sebepleri arasında ilk sıradadır. Travmaya karşı organizmanın verdiği sistemik, metabolik ve endokrin cevap travmanın şiddetine bağlıdır. Travmaya karşı organizma iki şekilde cevap verir. Birincisi travma bölgesindeki lokal cevap ve diğeri ise organizmanın tamamında olan ve sistemik değişikliklere sebep olan cevaptır. Bu çalışmada amaç; politravmaya bağlı inflamatuvar serum belirteçleri ve akut faz proteinlerinin kan seviyelerinde ilk altı gün içinde meydana gelen değişiklikleri takip ederek, hasar derecesi ve prognoz ilişkisini saptamaktır.

Ağustos 2006 ile Mayıs 2007 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Acil Servisine (AS) politravma nedeniyle travmanın ilk dört saati içinde gelen 17-80 yaş arası, 11 kadın, 31 erkek toplam 42 hasta çalışmaya alınmıştır.

Proinflamatuvar serum belirteçleri (TNF- α , IL-1 β , IL-6) ile travma ve travma skoru ağırlık derecesi arasında pozitif yönde korelasyon tespit edilmiştir.

Travma, pozitif akut faz proteinlerinden C3 ve C4 dışında α_1 -asitglikoprotein, α_1 -antitripsin, hs-CRP, seruloplazmin, haptoglobin değerlerinde artışa neden olmuştur. Travma skoru ağırlığı ile α_1 -antitripsin, prealbümin ve hs-CRP arasında istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki olmadığı halde diğer akut faz proteinleri ile pozitif yönde ilişki saptanmıştır.

Negatif akut faz proteinleri (albümin, prealbümin, transferin) mekanik travmaya cevap olarak azalmış, travma skoru ağırlığı ile albümin arasında istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir.

Hastalarımızı takip ettiğimiz altı gün içinde proinflamatuvar serum belirteçleri ve akut faz proteinlerinde değişiklikler saptanmış olmakla beraber ARDS, MOY, sepsis gibi komplikasyonların gelişimini ve mortaliteyi ön görmede yetersiz kalmıştır. Bu konuda daha fazla hasta sayısı ve seri serum ölçümlerini içeren, uzun süreli çalışmaların yapılması gerektiğini söylemek doğru olacaktır.

Anahtar kelimeler: İnflamatuvar serum belirteçleri, pozitif akut faz proteinleri, negatif akut faz proteinleri, travma, travma skoru.

SUMMARY

The Comparison of Acute Phase Reactant and TNF- α , IL-1 β , IL-6 Levels at Politraumatic Patients.

Traffic accidents are the leading cause of death among individuals age ranging between 1 and 44 in our country and the rest of the world. The severity of the trauma is closely linked to the extent of the body's systemic, metabolic and endocrine response to the trauma. There are two types of responses to trauma. One is the local response and the other is the systemic response. This study aims to determine the changes in the levels of the inflammatory serum markers and acute phase proteins in the first six days following polytrauma, and to evaluate the relation between these changes and the severity of the trauma and the prognosis.

Forty two polytrauma patients (11 female, 31 male) aged between 17 and 80 years presenting to the emergency department of Atatürk University Medical School in the first 4 hours of the incident, between August 2006 and May 2007, were included in the study.

Results of the study demonstrated a significant correlation between the levels of the proinflammatory serum markers (TNF- α , IL-1 β , IL-6) with trauma and trauma score severity.

Trauma increased the levels of positive acute phase proteins except C3 and C4, as well as the levels of α_1 -acidglycoprotein, α_1 -antitrypsin, hs-CRP, ceruloplasmin and haptoglobin. There was a significant correlation between the trauma score severity and the levels of acute phase reactants, except α_1 -antitrypsin, prealbumin and hs-CRP.

Additionally, we observed that the levels of negative acute phase proteins (albumin, prealbumin and transferrin) were decreased and that there was a statistically significant relation between the trauma score severity and the levels of the albumin.

Although our results demonstrate significant alterations in the levels of pro-inflammatory serum markers and acute phase proteins in the first six days of the trauma, these changes were not helpful in predicting the development of complications such as ARDS, MOF, sepsis and mortality. Further studies with larger cohorts and longer follow up periods are required.

Key Words: inflammatory serum markers, positive acute phase proteins, negative acute phase proteins, trauma, trauma score.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

21. yüzyılın her türlü ileri teknolojisi ve medeniyet koşullarına rağmen tüm dünyada meydana gelen yaralanmalar, tüm yaşlardaki ölüm nedenleri arasında üçüncü sırada yer almaktadır.^{1,2} Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) Ulusal Bilim Akademisi yaralanmaları, “modern toplumun ihmal edilmiş hastalığı” olarak tanımlamaktadır.^{1,3} Her yıl ABD’de 120.000 insan travma nedeniyle ölmektedir ve travma gençlerin hastalığı olup 1-44 yaş arasında gerçekleşen ölümlerin arasında ilk sırayı almaktadır.^{1,3} 1990 istatistiklerine göre, ülkemiz nüfusunun 0-44 yaş kesiminin %81,8’lik bir oranı oluşturduğunu göstermiştir.^{1,4} Ülkemizde travma nedeniyle olan ölümlerde trafik kazaları birinci sırada yer alırken iş kazaları ikinci sırada yer almaktadır.^{11,16}

Çoklu sistem yaralanması (politravma) ise birden fazla büyük organ sistemini ilgilendiren travmalardır.

Her türlü travmada travmanın şiddetine bağlı olarak değişik derecelerde metabolik ve endokrin değişiklikler olmaktadır. Travma sonrası akut faz cevabı olarak adlandırılan hematolojik, endokrinolojik, immunolojik, nörolojik değişiklikler olur ve karaciğer (KC) protein sentezinde farklılıklar ortaya çıkar.^{5,6} Bu cevabın amacı; hasarı sınırlamak, olası enfektif ajanı izole ve yok etmek, organizmayı normal fonksiyonlarına döndüren onarım mekanizmalarını aktive etmektir.^{5,6}

. Travma sonrası bazı mediyatörlerin kanda erken olarak tespit edilmesi, proçesin başlangıcı için bunların gerekli olduğunu düşündürür.^{17,18} Travma ya da hasarı takiben ortaya çıkan sitokin cevabı, hem akut faz cevabını düzenlemesi hemde majör cerrahi sonrası gözlenen immünolojik depresyonla ilgili olması açısından önemlidir.^{5,6}

Çeşitli hücre grupları özellikle monosit ve makrofajlar tarafından sentezlenen ve salgılanan sitokinler; konağın inflamatuvar cevabı ile süresini kontrol edebilen hücresel sinyalleri düzenleyen peptid yapıda moleküllerdir.^{5,11} Bu sitokinler lokal olarak dokuda etki gösterirken, dolaşıma geçip taşıyıcı protein ve özgül reseptörlerine bağlanarak, sistemik etkide de bulunmaktadır.^{5,11}

Sitokinler travma sonrası, immünolojik depresyon nedeniyle ortaya çıkabilen sepsisin patogeneğinde de önemli rol oynarlar.^{5,11}

Travma ve enfeksiyona karşı oluşan akut faz cevabında rol oynayan başlıca sitokinler tümör nekroz faktör- α (TNF- α), interlökin-1- β (IL-1 β), interlökin-6 (IL-6)'dır. TNF- α ve IL-1 β hasara karşı akut faz cevabının özellikle nonhepatik komponentinden sorumlu iken, IL-6 hepatik komponentinden sorumludur.^{5,8} IL-1 β ve TNF- α akut faz cevabında direkt etkinin yanı sıra fibroblastlar, düz kas hücreleri, endotel hücreleri, kreatinositler ve monositlerden IL-6 üretimini artırarak indirekt olarak da etkilidirler.^{5,9} Bu yüzden IL-1 β , TNF- α erken ya da alarm sitokinler olarak bilinir ve sekonder sitokin dalgasına neden olarak akut faz cevabını başlatırlar.^{5,9}

Akut faz cevabında en önemli olay, KC'de biyosentez profilinin değişmesidir. Akut faz proteinlerinin büyük çoğunluğu hepatositlerde, bazıları da monosit, fibroblast, endotel hücreleri ve adiposit gibi hücrelerde sentezlenir. Negatif akut faz proteini olarak adlandırılanlar ise, KC'in artmış akut faz proteini kapasitesine izin vermek üzere azalır, bu değişiklikler transkripsiyonel ve bazende posttranskripsiyonel düzeyde olur.^{5,10} Bunlar konakçı defensasına katkıda bulunurlar. İnflamatuvar ajanların nötralizasyonu, doku hasarının sınırlandırılması, doku onarım ve rejenerasyonu, enfeksiyöz ajanların öldürülmesi, yabancı ve konakçı hücresel yıkım ürünlerinin temizlenmesi işlevlerine katılırlar.^{5,10}

Bu çalışmanın amacı proinflamatuvar sitokinler (TNF- α , IL-1 β , IL-6) ile pozitif akut faz proteinleri (α_1 -asitglikoprotein, α_1 -antitripsin, CRP, C3, C4, seruloplazmin, haptoglobülin) ve negatif akut faz proteinleri (albümin, prealbümin, transferin) ilişkisinin ortaya konmasıdır.

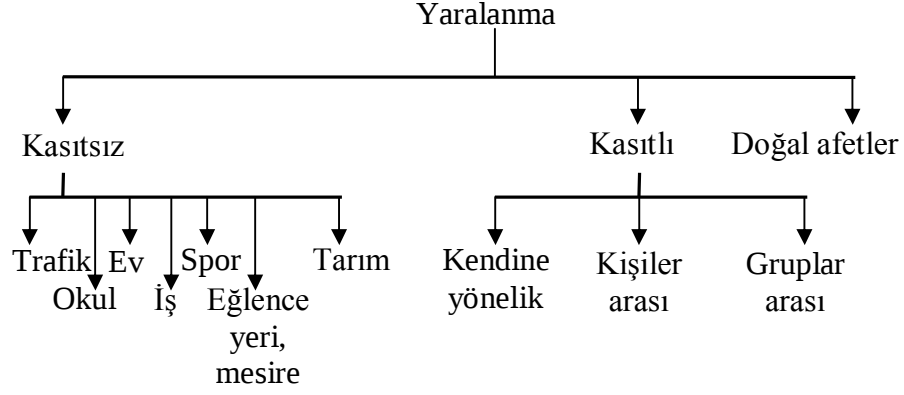
Ayrıca bu parametrelerin travma skorundan etkilenip, etkilenmediği ve hastanın prognozuna ne yönde etki yaptığının gösterilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kaza ve Yaralanma Epidemiyolojisi

Kazalar bütün ülkelerde önemli halk sağlığı sorunları arasında yer almaktadır.^{11,12} Gelişmekte olan ülkelerde insan davranışları ve çevre olumsuzlukları kazaların sık görülmesine neden olmaktadır. Gelişmiş ülkelerde teknolojiye gelişmeler ve endüstrileşme toplumun refah düzeyini artırırken kaza görülme sıklığının artmasına neden olmaktadır. Sağlık boyutunun yanı sıra kaza nedeniyle meydana gelen ekonomik kayıplar ve kazanın toplumda yol açtığı psikososyal sorunlar da dikkate alındığında kazaların halk sağlığı yönünden önemi daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır.

Kaza, planlı olmayan, beklenmedik bir olaydır. Bu beklenmedik ve planlanmamış olay insan sağlığı ya da mal yönünden herhangi bir olumsuz etki yaratmadan sonlanabilir veya yaralanma, ölüm veya mal ve eşyaya yönelik bir zarar şeklinde istenmeyen bir duruma da yol açabilir.^{11,13} Yaralanma, insan vücudunun “kasıtlı” ya da “kasıtsız” olarak termal, mekanik, elektriksel veya kimyasal enerjiye akut maruziyeti veya oksijen ve ısı gibi yaşamsal unsurlardan uzaklaştırılması nedeniyle ortaya çıkan durumdur.^{11,14} Yaralanma yaklaşımı hem kasıtsız hem de kasıtlı olan yaralanmaların tümünü içine almaktadır. Bu durum ise kazadan ziyade yaralanma terminolojisinin kullanımı yaklaşımını gündeme getirmektedir (Şekil-1). Kasıtsız yaralanmalar “kaza” olarak tanımlanırken, kasıtlı olan yaralanmaların temelinde kişilerin şiddete maruz kalmaları yer almaktadır. Kendine yönelik şiddet kavramı içinde intihar, intihar girişimi ve kasıtlı uygulanan yaralanma davranışları girmektedir. Bir diğer yaralanma nedeni ise doğal afetler nedeniyle olan yaralanmalardır. Deprem, sel baskını, fırtına vb. doğal afetler sonucunda dünya ve Türkiye’de bir çok insan yaralanmakta ya da yaşamını kaybetmektedir.



Şekil-1. Yaralanmaların sınıflandırılması.

Trafik kazaları Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) trafik kaza yaralanmasını, “kara yolunda seyreden bir aracın çarpması ile oluşan her türlü yaralanma” şeklinde tanımlamaktadır. Trafik kazası yaralanmaları, 2002 yılında bütün dünyada görülen ölüm nedenleri arasında 11. sırada ve yaralanmaya neden olan kazalar arasında birinci sırada yer almaktadır. Trafik kazalarına bağlı ölümler, 2002 yılında 5-29 yaş grubunda ikinci, 30-44 yaş grubunda ise 3. sırada yer almaktadır. DSÖ’nün tahminlerine göre, trafik kazaları, 2020 yılında dünyada hastalık yükü en fazla üçüncü hastalık olacaktır. Son yıllarda gelişmiş ülkelerde harcanan çabaların sonucunda trafik kazalarının sayısı azalmakla beraber gelişmekte olan ülkelerde halen en önemli halk sağlığı sorunları arasında yer almaktadır.^{11,15}

Trafik kazaları görülme sıklığı ev kazalarına göre daha az olmakla birlikte sonuçları bakımından daha ciddi sağlık sorunu yaratan ve çok sayıda ölüme neden olan kaza türleridir. Bu kazalar araçlar arasında meydana gelebildiği gibi, araç-insan arasında da meydana gelebilir. Bir çalışmada hastanelerin acil servislerine yapılan başvurularda caddede meydana gelmiş olan kazaların, bütün kazaların %43,4’ünü oluşturmakta olduğu bulunmuştur.

Türkiye’de kayıtlara geçen trafik kazalarının sayısı, 1990’da yaklaşık 115.000’den 1999’de 466.000’e yükselmiştir (bu da yıllık ortalama yüzde 17’lik bir artışa karşılık gelmektedir). 2000’de bu rakam 501.000’dir. Kayıtlara geçen yaralanmaların sayısı, 1990’da 88.000’den 1999’de 126.000’e yükselmiştir (bu da yılda yüzde 4’lük bir artışa karşılık gelmektedir). 2000’de bu rakam 135.000’dir. Söz konusu süre içinde kayıtlara geçen ölenlerin sayısı, 1990’da 6.300 iken 1999’de

6.100 olmuştur (bu da yıllık 0,4'lük bir düşüşe karşılık gelmektedir). 2000'de bu rakam 5.600 olmuştur.^{11,16}

Türkiye'de 2001 yılında toplam 409.407 trafik kazasında 2.954 ölüm (7 ölüm/1.000 trafik kazası) ve 94.497 yaralanma (23 yaralanma/1.000 trafik kazası) olmuştur.

Trafik kazalarının %88,8'i, ölümlerin %65,8'i ve yaralanmaların %58,9'u yerleşim yerlerinin dışındadır. Trafik kazalarına karışan sürücülerin %1,3'ü ölmüş ve %41,2'si yaralanmış, yayaların %3,9'u ölmüş ve %95,1'i yaralanmıştır. Trafik kazalarına bağlı ölümler ve yaralanmalar haziran, temmuz ve ağustos aylarında artmaktadır. Devlet İstatistik Enstitüsü (DİE) verilerine göre, haftanın ilk günü olan pazartesi günü trafik kazalarının sayısı artmaktadır. Trafik kazaları içinde ölümlü ve yaralanmalı kazalar, özellikle 16:00-20:00 saatleri arasında artmaktadır.^{11,16}

2.2. Travmaya Organizmanın Yanıtı

Travma mekanik, termal veya kimyasal dış etkenlerin oluşturduğu enerji sonucu, doku bütünlüğünde fiziksel ayrılma olarak da tarif edilebilir. Bu esnada hızlı bir kan kaybı, ağrı, organların ve dokuların masif hasarı, yaralanması ve hipoperfüzyonu olacaktır. Hastanın normal yollardan sıvı ve gıda alabilmesi kesilecektir. Organizmaya karşı fiziksel bir darbe söz konusudur. Normal bir insanın geçireceği major cerrahi müdahalelerin de aynı etki yaratan bir travma olduğu unutulmamalıdır. Tüm bunlara karşı organizmanın bir yanıtı olacaktır. Bu yanıt çeşitli organ ve dokuları etkileyen, nörotransmitterler, hormonlar ve sitokinlerin oluşturduğu kompleks reaksiyonlar zinciridir. Bir biyokimyasal yaşam yanıtıdır. Moleküler biyoloji ve biyoteknolojideki gelişmeler bu olayı anlamamıza yardımcı olmaktadır.^{17,19,20} Travma sonrası vücut, lokal olarak bir inflamasyon, genel olarak da su ve enerji depolayıcı sistemik bir cevap oluşturarak zararını tamir etmeye çalışır.

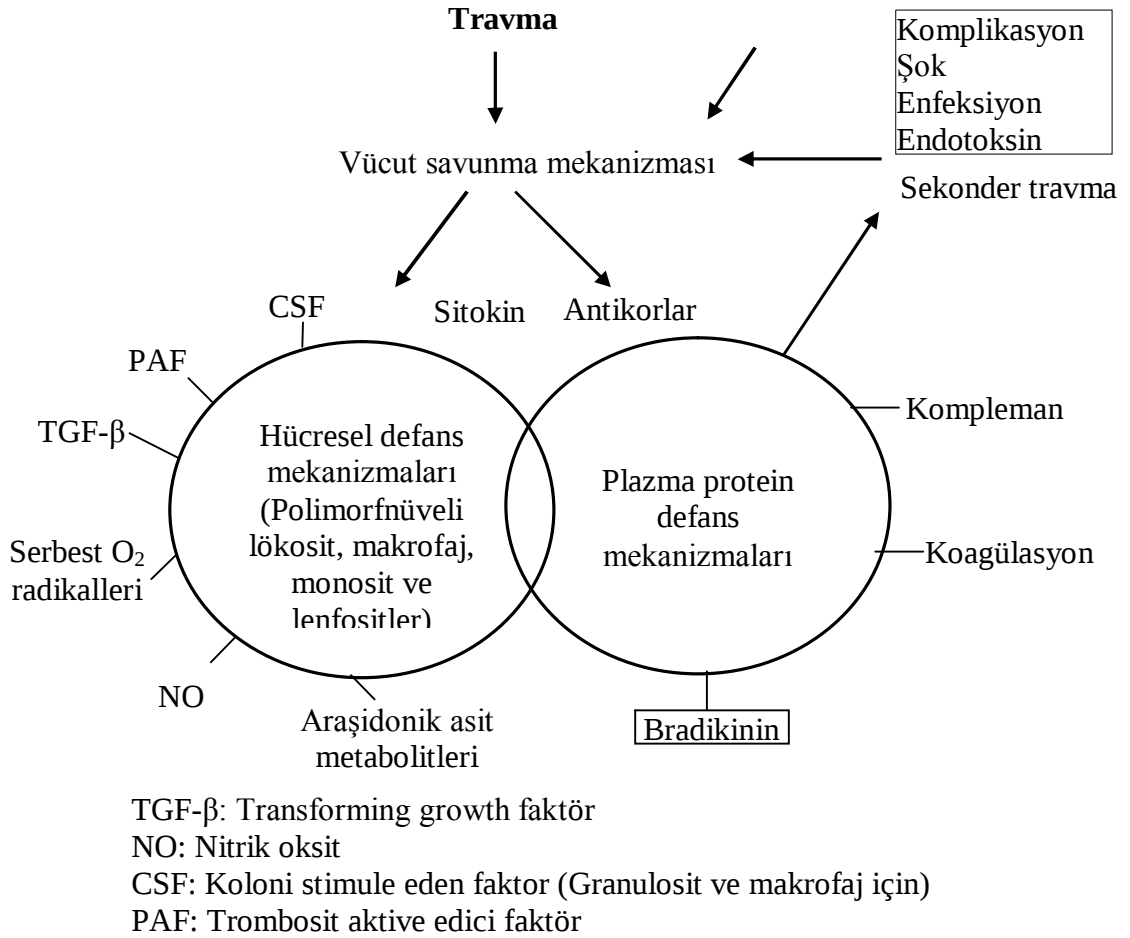
Travmaya organizmanın lokal yanıtı şöyle gelişir: Doku bütünlüğü bozulunca, vasküler yapılarda yırtılma ve kanamalar olur. Organizma önce kanamayı kontrol etmeye ve kan kaybını önlemeye çalışır. Damarların retraksiyonu, lokal vazospazm, koagülasyon mekanizmalarının aktifleşmesi ve pıhtı retraksiyonu ile yara içinde sağlam bir pıhtı oluşturmaya çalışılır. Böylece oluşan fibrin yapı, hem

defekti doldurmaya, hemde çevre dokulardan buraya gelen sellüler yapılar ve kan elemanları ile enfeksiyonu önlemeye ve dokuyu tamir etmeye yoğunlaşır.

Travma sonucu gelişen lokal inflamasyon, travmaya karşı vücudun bir yanıtıdır ve yara iyileşmesi işlemi de başlatır. İnflamasyonun vasküler ve sellüler iki komponenti vardır: vasküler kısmı, bölgeye kan akımın artmasını sağlar. Buna kapiller permiabilite artışı da eşlik eder. Böylece doku ödemi, lokal vasküler staz ve lenf akımının çoğalması sağlanır. Sellüler kısımda ise, kan ve doku makrofajlarının aktivasyonu ve migrasyonu, endotelial ve fibroblastik aktivite artışı ve proliferasyon vardır. Böylece travma bölgesindeki yabancı cisimler temizlenir, enfeksiyonla mücadele edilir ve yara iyileşmesi sağlanmaya çalışılır.^{17,19,21} Şekil-2’de lokal inflamasyon yanıtında rol oynayan mediyatörler gösterilmektedir. Ayrıca komplikasyon, şok ve enfeksiyonda travma gibi etki oluşturur. Tüm bunlar için organizmanın güçlü bir metabolik ve endokrin desteğe ihtiyacı vardır. Bunu da travmaya karşı vücudun sistemik yanıtı oluşturacaktır. Travmaya metabolik ve endokrin yanıt, stres reaksiyonunun en önemli parçasıdır ve kötü koşullarda bile organizmanın yaşama şansını iyileştirir. Travma veya major cerrahi girişim sonrası organizma aynı patofizyolojik yanıtı vermektedir. Yanıtın derecesi ise yaralanmanın veya cerrahinin cinsi, süresi ve şiddeti ile orantılıdır. Ayrıca kişisel farklılıklar da olabilir. Kişinin yaşı, mevcut olan kronik hastalıkları bu yanıtta etkili olabilmektedir.

Ağrı, endişe, anksiyete, immobilizasyon, doku hasarı, kan ve sıvı kayıpları, enfeksiyon, yanıklar bu yanıt mekanizmasını başlatan sitimuluslardır. Vücut boşluklarının açılması ile yapılan majör bir cerrahi de aynı etkiyi yaparken, laparoskopik ve torakoskopik girişimlerde bu yanıt çok daha az olmaktadır. Eğer olaya şiddetli bir enfeksiyon eklenirse, immün yanıtla birlikte travmaya metabolik ve endokrin yanıt oldukça yoğunlaşır.^{17,19,22,23} Sağlıklı bir erişkin 1000 cc kan kaybını tolere edebilir. Daha fazla kan kaybında kardiyovasküler kompensasyon yetmez, şok gelişir. 1500 cc den fazla kan kaybı ise tedavi edilmezse ölümle sonuçlanır. Vücut ağırlığının %8-10’nunu kaybeden normal erişkin bir insan, fizyolojik fonksiyonlarını normal olarak sürdürebilir. Bunun üstünde bir kayıp ise fizyolojiyi zorlayacaktır.^{17,22} Travmaya konakçı yanıtı yetersiz olabileceği gibi aşırı da olabilir ve ciddi problem oluşturabilir. Özellikle yanıklardan sonra görülen yoğun metabolik, endokrin ve

immün yanıt, hiperkatabolizma, bol miktarda sıvı sekestrasyonu ve immün yetmezlikle birlikte seyredebilir ve ciddi resusitasyon gerekebilir.^{17,20,22}



Şekil-2. Lokal inflamasyon yanıtında etkili mediyatörler.

2.3. İnflamasyon Oluşumu

İnflamasyon çok basit olarak lokalize lökosit akümüasyonu şeklinde tanımlanabilirse de, gerçekte çeşitli endojen ve egzojen uyarıların vaskülarize dokularda oluşturduğu kompleks savunma reaksiyonudur. Vasküler sistem olmazsa inflamatuvar cevap da gelişmez, çünkü lökositler ve plazma proteinleri zedelenen bölgeye damar yolu ile taşınarak çeşitli antijen ve mikroorganizmalar vücuttan elimine edilmeye çalışılır. Yani inflamatuvar süreçte kan damarları, reaksiyonun merkezini oluşturur.^{24,25}

İnflamasyon olayının sergilendiği lokal bölge klinik olarak da bazı özellikleri ile fark edilir. Bölge şişer (tumor), kızarır (rubor), ısısı artar (kalor) ve ağrır (dolor). Bu bulgulara inflamasyonun kardinal bulguları adı verilir. Genelde bu tabloya fonksiyon kaybı olarak adlandırdığımız beşinci bir bulgu da eklenir.^{24,25}

İnflamatuvar cevabın oluştuğu vaskülerize bağ dokusu içinde intravasküler lokalizasyonlu plazma ve kan elemanları ile damar dışındaki bağ dokusu içinde hücresel komponent ile ekstrasellüler matriks bulunur. İnvasküler hücresel elemanları, polimorf nüveli lökosit, lenfositler, monositler, trombositler ve bazofiller oluşturur. Damar duvarını döşeyen endotel hücresi de inflamatuvar sürecin önemli bir hücresel elemanıdır. Buna karşılık ekstrasellüler bağ doku hücreleri olarak mast hücreleri, fibroblastlar ve makrofajlar izlenir. Ekstrasellüler matriksi yapısal fibröz proteinler olan kollojen, elastin, adeziv glikoproteinlerden fibronektin, laminin, nörofibriller kollojen, entaktin, tenosin ile diğer proteoglikanlar oluşturur. Damar duvarında endotel hücrelerinin komşuluğundaki bazal membranın yapısında adeziv glikoproteinler ile proteoglikanlar gözlenir.^{24,25}

Eğer olay, birkaç dakika veya saat olarak devam ediyorsa “akut”, birkaç gün ile birkaç hafta devam ediyorsa “subakut” daha uzun süre, örneğin aylarca devam ediyorsa “kronik” olarak adlandırılır. Akut ve kronik inflamasyon örnekleri sadece süreleri ile değil, histopatolojik özellikleri ile de birbirlerinden ayrılırlar. Akut inflamasyon eksudasyon ve lökosit akümüasyonu (süpürasyon) ile karakterize olmasına karşın, kronik tip bağ dokusu proliferasyonu ile mononükleer hücre infiltrasyonunu içerir. Kronik inflamasyonda bağ doku proliferasyonundan anlaşılacağı üzere doku yapımı ve yıkımı sahneye egemendir.^{24,25}

Organizmada bu sellüler ve vasküler olaylar çeşitli kimyasal faktörler tarafından organize edilir. İnflamasyon mediyatörleri olarak adlandırılan bu kimyasallar plazma veya hücre kökenli olabilirler. Tek başlarına, birlikte veya birbirlerini izleyerek oluşur ve inflamatuvar cevabı bir düzen içinde gerçekleştirirler. İnflamasyon süreci zedeleyici etken ortadan kaldırıldığı ve mediyatörler inhibe olduğu zaman sonlanır.^{24,25}

Akut inflamasyon

Vasküler olayların temel rol oynadığı akut inflamasyon zedeleyici etkene karşı dokuda ilk oluşan cevaptır. Akut inflamasyonun üç komponenti Tablo-1’de özetlenmiştir.

Tablo-1. Akut inflamasyonun komponentleri

Vasküler çap değişikliği (vazodilatasyon) → kan akımında artış (konjesyon staz).
Mikrovasküler sahada yapısal değişiklikler → permeabilite artışı, buna bağlı plazma proteinleri ve lökositlerin damar dışına çıkışı.
Lökositlerin endoteli geçerek (transmigrasyon) zedelenen bölgede toplanması.

Akut inflamasyonu tanımlayan eksudasyon sözcüğü, kan hücreleri, proteinler ve kanın sıvı kısmının vasküler sistemden vücut boşlukları veya interstitiyel alana çıkışını anlatır. Eksudasyonun ödemden farkı yüksek yoğunluklu, hücreli artıklar ve proteinden zengin sıvı niteliğinde olmasıdır. Genelde ödem sözcüğü noninflamatuvar sıvı birikimi ile eş anlamlı kullanılır. Eğer inflamasyondaki sıvı birikimi ödem niteliğinde özellikler taşıyorsa o zaman transüda olarak isimlendirilir.^{24,25}

Vasküler çap değişiklikleri, zedelenmeden hemen sonra oluşan geçici vazokonstriksiyon ile başlar. Hemen ardından arteriyol, kapiller yatak ve venülden oluşan mikrosirkülatuvar sahada vazodilatasyon gelişir. Böylece zedelenme bölgesinde kan akımı artar bunu izleyerek staz ortaya çıkar. Staz, hem lökosit hareketlerine zemin hazırlar, hem de bu sırada vasküler sistemdeki permeabilite artışına bağlı ekstravasküler alana sıvı çıkışını sağlar. Lökosit hareketlerinin başında staz sırasında hücrelerin damar içinde periferi doğru yer değiştirmesi ilk adımı oluşturur. Marginasyon adı verilen bu olay sonrasında lökositler vasküler endotel ile karşı karşıya gelir. Lökositlerin damar periferinde yuvarlanmaları sırasında önce endotelle olan geçici yapışıklıklar (rolling) daha sonra ise sık yapışıklık yani (adezyon) süreci gerçekleşir. Lökositleri ilgilendiren bu olaylar dizisi gerçekleşirken eş zamanlı olarak mikrosirkülatuvar sahada yapısal değişikliklere bağlı permeabilite artışı olur ve lökositlerle birlikte proteinden zengin bir sıvıda interstitiyel bölgeye sızar. Eksudasyon adı verilen bu olay akut inflamasyonun karakteristik özelliğidir. Vasküler sızıntı farklı mekanizmalarla gerçekleşebilir. En yaygın mekanizma histamin, bradikinin, lökotrienler ve bir dizi farklı mediyatörlerle

oluşan endotel hücre kontraksiyonudur. Sızıntı venül ağırlıklı olup, zedelenmeden hemen sonra gelişir, kısa süreli ve geri dönüşümlüdür. Ağır derecelerde zedelenmeye yol açan travmalarda ise endotel nekrozu gelişir. Sızıntı mikrosirküler sahanın tüm komponentlerinde görülür, intravasküler trombus gelişimi ile sonuçlanır. Endotelial retraksiyon, lökosit kümülasyonuna bağlı zedelenme ve yeni oluşan kapillerden sızıntı da damar dışına sıvı çıkışına yol açan diğer mekanizmalardır.²⁴⁻²⁶

Ancak inflamasyonun en kritik olayı lökosit hareketleridir (Tablo-2). Bu olaylar dizisinde lümen içinde gördüğümüz marginasyon, rolling ve adezyon hareketleri, transmigrasyon-emigrasyon olarak adlandırılan lökositlerin endoteli geçişi ile devam eder. Ardından bir kemotaktik sitimülüsü izleyerek zedelenen bölgeye geçiş yani migrasyon hareketi gelişir.²⁷

Tablo-2. Lökosit hareketleri

Marginasyon: Damar içinde periferde doğru yer değiştirme
Rolling: Damar içinde yuvarlanırken endotel ile geçici yapışıklıklar
Adezyon: Damar endoteli ile kalıcı yapışıklık
Emigrasyon (transmigrasyon) Endotelden geçerek ekstravasküler alana çıkış
Kemotaksi: Zedelenen bölgeye doğru ilerleme
Fagositoz, zedeleyici etkenin ortadan kaldırılması.

Lökosit adezyon ve transmigrasyonu lökosit hareketlerinin en önemli bölümünü oluşturur. Adezyon olayı, lökosit ve endotel yüzeyindeki adezyon molekülleri ile gerçekleşir (Tablo-3). Bu hareketler sırasında çeşitli kimyasal mediyatörler süreci yönlendirir. En iyi bilinen adezyon molekülleri kimyasal yapılarına göre selektinler, immünglobülin süperailisi, integrinler ve kaderinler olmak üzere dört molekül aileden oluşur.^{24,27}

Selektinler, E-selektin, P-selektin ve L-selektin'den oluşur.

- E-selektin ELAM-1 olarak da bilinir, endotelden sentezlenir, lökosit adezyonunu sağlar.^{27,28}

- P-selektin (trombosit selektini, GMP-140 veya PADGEM) endotelde ve trombositlerde bulunur, lökosit, trombosit ve endotel adezyonunda rol alır.

- L-selektin (lökosit selektini, LAM-1) ise birçok lökosit tipinde bulunur, lenfosit ve lökosit toplanmasında rolü vardır.

Selektinler, lökositler ve endotel hücrelerince bulunan karbonhidrat ligandlarına bağlanarak lökositlerin endotele yapışıp yuvarlanmasında rol alırlar.²⁷

- İntegrinler

Transmembran proteinleridir. Dolaşımdaki lökositlerin damar endoteline tutunup, yapıştıktan sonra, inflamatuvar reaksiyonun bulunduğu alana göç etmelerinde rol alırlar.^{27,30} Hücre dışı sinyaller aracılığıyla haberleşmeyi sağlarlar.^{27,31,32}

- İmmunglobülin süperailisi, ICAM-1 ve ICAM-2 (intersellüler adezyon molekülü), VCAM-1 (vasküler hücre adezyon molekülü) ve PECAM (platelet-endotelial hücre adezyon molekülü) olmak üzere üç adezyon molekülünü içerir.²⁷

ICAM-1 in TNF, IL-1 β , lipopolisakkarid (LPS) uyarısını takiben 24 saat içinde ekspresyonları artar ve 72 saat yüksek seviyede eksprese olur.

ICAM-1 ve VCAM-1 lökositlerde bulunan integrinlerle etkileşime girer, immün yanıt ve iltihap durumlarında hayati rol oynarlar. PECAM-1 ise endotelial hücrelerde ve intersellüler bağlantı yerlerinde bulunması nedeniyle tip-1 transmembran glikoproteini olarak bilinir ve lökositlerin endotel içinden göçünde rol oynar.

- Kaderinler ise eski adı desmosom olarak da bilinen Ca⁺²,ye bağımlı transmembran proteinleridir. Organizmada birbirine benzeyen beş tip kaderin tariflenmiştir. Kaderinler homolog etkileşim gösterirler.^{27,29}

Lökosit hareketlerinde endotele geçici yapışıklıklar şeklinde açıkladığımız rolling olayı sırasında selektinler görev alır. Lökosit aktivasyonu ve transmigrasyonun başlaması ile de integrinler (özellikle β_2 integrin ICAM-1 etkileşimi) devreye girer. Nötrofiller, monositler, eozinofiller çeşitli tipteki lenfositler farklı adezyon moleküllerini kullanırlar. Lökosit adezyonu inflamasyonda en önemli aşamayı oluşturduğundan adezyon proteinlerinin genetik eksikliği, defektif lökosit hareketleri ve mikrobiyolojik zedelenmeye eksik yanıt oluşturarak klinikte tekrar eden bakteriyel enfeksiyonlar şeklinde karşımıza çıkar.²⁴

Tablo-3. Adezyon molekülleri

<u>Selektinler</u> : Lökositlerin endotele yapışarak yuvarlanmasında rol alırlar.
E-selektin (ELAM-1): Endotel yüzeyindedir. Nötrofil, T lenfosit, monositlerde bulunan oligosakkarid yapıdaki glikoprotein ile etkileşir.
P.Selektin (GMP-140): Endotel yüzeyindedir. Lökosit yüzeyindeki glikoprotein ile etkileşir.
L. Selektin (LAM-1): Lökosit yüzeyindedir. LAM-1 ligandları ile etkileşir.
<u>İmmünglobülin süperailisi</u> : (intersellüler adezyon molekülleri)
ICAM-1: Endotel yüzeyindedir. β_2 integrin ile etkileşir.
VCAM-1: Endotel yüzeyindedir β_1 integrin ile etkileşir.
PECAM-1: Endotelial intersellüler bölgededir. Transmigrasyonda görev alır.
<u>İNTEGRİNLER</u> : Dolaşımdaki lökositlerin damar endoteline tutunup, yapıştıktan sonra inflamatuvar alana göç etmesinde rol alırlar.
β_2 integrin (LFA-1, MAC-1): ICAM-1 ile interaksiyona girer. Bütün lökositlerde bulunur.
β_1 integrin (VLA-4): VCAM-1 ile etkileşir. Lenfosit, monosit, eozinofillerde bulunur.
<u>KADERİNLER</u> : Yanyana hücrelerarası moleküler bağlantıyı sağlarlar.)
E.kaderinler: Epitel hücrelerinde bulunur. Epitel bütünlüğünün sağlanması, hücre ile dokuların şekillenmesinden sorumludur.
N.kaderinler: Nöritogenezisde rol oynar. Nöral doku ve kas hücrelerinde bulunurlar.
P.kaderinler: Plesentada bulunurlar.
V.kaderinler: Endotel hücreleri üzerinde bulunurlar.
H.kaderinler: Kalp kasında bulunurlar.

Akut inflamasyonda lökosit göçü ilk 24 saat içinde devam eder, daha sonra monosit göçü tabloya eklenir. Bu olay inflamasyonun farklı zamanlarında aktive olan adezyon molekülü çiftlerinin ve kemotaktik faktörlerin varlığı ile açıklanabilir.^{24,26}

Damar dışına çıkan lökosit, zedelenmenin olduğu bölgeye doğru ilerlemeye başlar. Kemotaksi olarak adlandırdığımız bu süreç kemotaktik faktörlerin varlığı ile gerçekleşir. Kemotaktik faktörler endojen ya da eksojen kökenli olabilir. Eksojen ajanların en sık örneği bakteriyel ürünlerdir. Endojen mediyatörler olarak da

kompleman sistem komponentlerinden, özellikle C5a, lipooksijenaz yol ürünlerinden lökotrienB4 (LTB4) iyi bilinen örnekleri oluşturur. Kemotaktik faktörlerin yoğunluğu zedelenen bölgede en fazladır ve periferde doğru yoğunluk azalır. Lökosit periferden, yani az yoğun bölgeden hareketle merkeze ulaşmaya çalışır. Bu süreçte reseptörler aracılığı ile gerçekleşir. Kemotakside migrasyon belli yönde, yani direksiyoneldir. Eğer lökosit hareketi rastgele, yani nondireksiyonel ise kemokinezis olarak isimlendirilir.^{24,26} Kemotaktik ajanın spesifik reseptöre bağlanması ile lökosit aktivasyonu dediğimiz biyokimyasal süreç başlar. Önce fosfolipaz C aktivasyonu, ikincil olarak intrasellüler Ca^{+2} artışı ve sonra proteinkinaz C aktivasyonu oluşur. Hücre içi kalsiyumun artışı, hücre hareketlerini sağlayacak kontraktıl elemanların çalışmasını tetikler ve kemotaksi gerçekleşir. Aktivasyonun sonunda, fosfolipidlerin yıkımı ile araşidonik asit metabolitleri salınır. Ek olarak proteinkinaz C'nin aktivasyonu ile protein fosforilasyonu ve bunun sonucunda da lökositte sekresyon ile degranülasyon olayları gelişir. Degranülasyon lökositik granüllerdeki zengin içeriğin ortama boşalması demektir.^{24,25} Kemotaksi ile zedelenen bölgeye ulaşan lökositin amacı zedeleyici etkeni ortadan kaldırmaktır. Bu olay fagositozis olarak tanımlanır^{24,25}. Lökositin fagositoz yapması da birkaç aşamada gerçekleşir. Önce, etkeni tanıyarak yapışır, daha sonra içine alır ve öldürerek parçalar. Lökosit ya da makrofajın, mikroorganizmaları tanımlamasında serumda bulunan ve opsonin olarak isimlendirilen faktörler çok önem taşır. Bu maddelerle kaplanan mikroorganizmalar kolayca fagosit edilebilir. İki major opsonin olarak, immünglobülin G'nin Fc parçası ve bir kompleman komponenti olan C3b söylenebilir. Lökositlerin yüzeylerinde her opsonin için özel reseptör bulunmaktadır. Opsonize partiküle yapışmasının sonrasında fagosit edilecek materyal hücre içine alınır. Psödopod denen sitoplazma uzantıları partikülü çevreleyerek oluşturduğu cebin içine alır. Bu cebin kapanması ile hücre membranı ile çevrelenen fagositik vakuol lökositte bulunan lizozomal granülle birleşir (fagolizozom) lizozomdaki yoğun enzimatik aktivite içeren granüllerin içeriklerinin salınması ile de öldürme ve parçalama işlemi başlamış olur. Bakterilerin öldürülmesi, oksijen bağımlı mekanizmalarla gerçekleşen fagositoz esnasında hücre içinde aşırı oksijen tüketimi, glikojenoliz, hegzoz monofosfat şantı ile artmış glukoz oksidasyonu oluşur ve reaktif oksijen metabolitleri ortaya çıkar. İlk oluşan oksijen metaboliti superoksid (O_2^-) iyonu olup, hücre

membranında bulunan nikotinamidadenindinükleotidfosfat (NADPH)'ın oksitlenmesi ile ortaya çıkar. Superoksid, spontan dismutasyonla lizozom içinde hidrojen peroksit (H_2O_2)'ye dönüşür. Bu metabolit etkin bir bakterisid değildir. Ancak klor gibi bir halojenin varlığı ve miyeloperoksidaz enziminin yardımı ile hidrojen peroksit, hipokloride döner. Hipoklorid oldukça kuvvetli bir antimikrobiyal ajandır. Hatırlanacağı üzere suların dezenfeksiyonunda da kullanılan bu madde, ya halojenizasyon ya da lipid peroksidasyonu ile bakterileri öldürür. Hidrojen peroksit katalaz enzimi ile parçalanır.^{24,25}

Myeloperoksidaz enzim defekti olan lökositler, superoksid, oksijen ve hidroksil radikalleri gibi metabolitlerle bakterileri öldürülebilirler. Ancak NADPH'ı oksitleyen NADPH'oksidaz enzim eksikliği genetik olarak söz konusu ise (çocukluk çağıının kronik granüloamatöz hastalığı) tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar görülür. Oksidatif yanma olmadan da bakteriler öldürülür. Lökositik granüllerde bulunan bakterisidal ve permeabiliteyi artıran protein, lizozim, laktoferrin, defensin gibi maddeler çeşitli yollarla mikroorganizmaları ortadan kaldırır. Öldürme olayından sonra salınan asid hidrolazlar fagolizozomun içinde bakterileri parçalar. Ancak kemotaksi ve fagositoz sırasında aktive lökositlerden salınan toksik metabolitler ve proteazlar sadece intrasellüler olarak değil ekstrasellüler olarak da yayılarak çevredeki sağlam dokuları zedeler, endotel nekrozuna yol açarlar. O nedenledir ki inflamatuvar sürecin amacı savunma olmasına karşın, istenmeyen sonuçla da karşımıza sıklıkla çıkmakta ve zedelenen bölgedeki doku travmasının boyutlarını artırmaktadır.^{24,25}

Akut inflamasyonun kimyasal mediyatörleri

İnflamasyonun her aşamasında görev alan mediyatörler (Tablo-4), plazma veya hücre kökenlidir. Plazma kökenli olanlar, aktive edilmesi gereken prekürsörler şeklinde bulunurlar. Hücre kökenli olanlar ise ya hücre içinde intrasellüler granüllerde hazır halde depolanırlar ya da gerektiğinde yeniden yapılırlar. Trombositler, nötrofiller, monosit-makrofajlar ve mast hücreleri en çok köken oluşturan hücrelerdir. Mediyatörler hedef hücrelerdeki spesifik reseptörlere

bağlanarak etki gösterirler. Bir mediyatör, sekonder mediyatör salımına da yol açabilir. Aktive olduktan sonra genellikle kısa sürede inaktive olurlar.

Tablo-4. Akut inflamasyon mediyatörleri

A. Vazoaktif aminler: Histamin ve serotonin
B. Plazma proteazları: Kompleman sistemi, kinin sistemi, pıhtılaşma sistemi
C. Lipid kökenli mediyatörler: (Araşidonik asit mediyatörleri) prostaglandinler ve lökotrienler
D. Trombositler (plateletleri) aktive eden faktör. PAF
E. Sitokinler
F. Nitrik oksid
G. Nötrofil kökenli lizozomal içerikler (Lökostatik enzimler)
H. Serbest oksijen radikalleri
J. Polipeptid mediyatörler

A. Vazoaktif aminler (Histamin, Serotonin)

Histamin özellikle mast hücrelerinden daha az oranda da bazofil ve trombositlerden salınır. Fizik zedelenme, immün reaksiyonlar, kompleman parçacıkları (C3a,C5a), sitokinler gibi uyarılarla granüller halinde depo edilen histamin salgılanır. Arteriyal dilatasyona ve venülerde geçirgenlik artışına yol açar.^{24,25}

Serotonin (5-Hidroksitriptamin) Histamine benzer etkisi olan vazoaktif amindir.^{24,25}

B. Plazma Proteazları

1. Kompleman sistemi: Hem immünite hemde inflamasyonda önemli rolleri olan plazma proteinlerinin döngüsünden ibaret yirmi protein komponentinden oluşur. C1'den C9'a kadar sıralanan komponentler normalde plazmada inaktif halde bulunur. Aktivasyon klasik ve alternatif yol olmak üzere iki yol üzerinden gerçekleşir. C3'ün ayrışması en kritik yol olup, her iki yol da bu noktadan sonra

ortak aktivasyon şekli izler. Antijen-antikor kompleksleri klasik yolu, mikrobiyal yüzeyler ve polisakkaridler ise alternatif yolu aktive ederler. C3a ve C5a (anaflatoksinler olarak bilinirler) histamin aracılığı ile vasküler geçirgenliği artırır, vazodilatasyona neden olurlar. C5a aynı zamanda nötrofil ve diğer hücreler için oldukça kuvvetli kemotaktik ajan olup, lökositlerin endotele adezyonunda da görev alır. C3b ve C3i ise opsonin olarak bilinir ve fagositozu kolaylaştırır.^{24,25}

2. Kinin Sistemi: Hageman faktörün aktivasyonu ile tetiklenen bir sistemdir. Kinin sisteminin en iyi bilinen mediyatörü bradikinin'dir. Bu mediyatör vasküler permeabiliteyi artırır, düz kas kontraksiyonu yapar, kan damarlarını dilate eder ve inflamasyonda ağrı duyusundan sorumludur.^{24,25}

3. Pıhtılaşma sistemi: Hageman faktörün aktivasyonu sonrası ortaya çıkan bir dizi plazma proteininden oluşur. Ayrışma süreci sonunda fibrinojenden fibrin oluşur, bu sırada fibrinopeptidler de ortaya çıkar. Fibrinopeptidler, vasküler permeabiliteyi artırır, lökositler için kemotaktiktir. Fibrinolitik sistemin çalışması sonrasında plazmin aracılığı ile oluşan fibrin yıkım ürünleri (FYÜ)'de permeabiliteyi artırıcı etkiye sahiptir.^{24,25}

C. Lipid kökenli mediyatörler (Araşidonik asit metabolitleri): Otokoidler kısa süreli lokal hormonlar olarak da bilinirler. Hücre membran fosfolipidlerinin, fosfolipazlarla parçalanması sonrasında bir poliansatüre yağ asiti olan araşidonik asit oluşur. Araşidonik asit metabolizması lipooksijenaz ve siklooksijenaz olmak üzere iki yol izler. Lipooksijenaz yol ürünleri lökotrienlerdir. Siklooksijenaz yol ise prostaglandinleri oluşturur. Lökotrienlerden LTB₄ kemotakside görev alır. LTC₄, LTD₄, LTE₄ ise vazokonstriksiyon, bronkospazm ve permeabilite artışına yol açar. Bu mediyatörlerin rol aldığı en klasik hastalık örneği bronşiyal astımdır. Prostaglandinlerden, prostosiklin (PG-I₂) vazodilatasyon yapar, trombosit kümelenmesini inhibe eder. Tromboksan (TX-A₂) ise vazokonstriksiyon yapar, trombosit kümelenmesini indükler. PGD₂, PGE₂, PGF₂ ortak etki içerir ve vazodilatasyon ile ödeme neden olur. Bu sistemin çalışmasında steroidler,

fosfolipazları inhibe eder. Aspirin, indometazin gibi non-steroid antiinflatuvar ajanlar ise siklooksijenaz yolunu bloke ederler. Sözü edilen kemoterapötikler kontrolsüz inflamatuvar reaksiyonların özellikle otoimmün hastalıkların önlenmesinde sıkça kullanılan ilaçlardır.^{24,25}

D. Trombositleri aktive eden faktör (PAF): Fosfolipid kökenli bir mediyatördür. Mast hücresi ve bazofil başta olmak üzere birçok hücreden salınır. Vasküler permeabiliteyi artırır, lökosit agresyonu, adezyonu ve kemotaksisini sağlar. Trombositleri aktive eder, diğer mediyatörlerin salınımını stimüle eder.^{24,25}

E. Sitokinler: Sitokinler, hedef hücre fonksiyonlarını otokrin, parakrin ve endokrin şekillerde değiştirebilen sellüler ürünlerdir. Özellikle aktive lenfosit ve makrofajlardan, ek olarak birçok hücreden salgılanırlar. Belli başlı grupları; IL-1, TNF, IL-6, IL-8 ailesidir. TNF enfeksiyon, yanıklar, travma, hemorajik şok ve pankreatite sekonder sistemik inflamatuvar cevapta major rol oynar. Bakteriyel ürünler, immün kompleksler, toksinler, fizik zedelenme ve diğer sitokinlerle aktive olan makrofajlardan salınan IL-1 ve TNF öncelikle akut faz reaksiyonlarından sorumludurlar. Bu reaksiyonlar akut inflamasyonda hastanın semptom tablosunu oluşturan ateş, uykuya meyil, iştah kaybı, lökositosis, akut faz proteinlerinin artışı gibi bulguları içerir. Ayrıca endotel hücrelerinde aktivasyona yol açarak fibroblastlar üzerinde de proliferatif etki gösterirler. IL-8'in kaynağı ise makrofaj ve endotel hücresi olup, kemotaksi ve nötrofil aktivasyonu etkileri vardır.^{24,25}

F. Nitrik oksit (NO): Çözünen, serbest radikal gaz olan nitrik oksit, endotel kökenli gevşetici faktör (EDRF) benzeri etki gösterir. Sadece endotelden değil, makrofajlardan ve beyindeki spesifik nöronlardan da salınır. L-arginin, moleküler oksijen ve NADPH'dan nitrik oksit sentaz enzimi (NOS) ile sentezlenir.^{24,25}

İki tip NOS vardır. Endotel hücreleri ve nöronlarda stoplazmik kalsiyum artışı ile NOS hızlı bir şekilde sentezlenir. Makrofaj NOS'ı ise hücrenin aktive olması ile sentezlenebilir. NO damar duvarındaki düz kasları gevşetme yanı sıra, trombositlerde

agregasyona ve adezyona neden olur. Ek olarak makrofajlarda sentez edilen formu, serbest radikal olarak davranır ve bazı mikroorganizmalar ve tümör hücreleri üzerinde sitotoksik etki gösterir. Septik şokta kontrolsüz NO salınımı periferde vazodilatasyon ve ağır şok tablosuna yol açar.^{24,25}

G. Lökositik lizozomal içerikler (Lökositik enzimler): Nötrofil ve monositler lizozomal granüller içerir. Nötrofillerde üç tip granül vardır. Küçük olan sekonder ya da spesifik granüller; laktoferrin, lizozim, alkalen fosfataz, kollagenaz gibi enzimleri içerir. Daha büyük boyuttaki azurofil veya primer granüllerde miyeloperoksidaz, lizozim, defensin, asit hidrolaz ve nötral proteazlar mevcuttur. C partikülü olarak adlandırılan tersiyer granüllerde ise asit hidrolazlar ve jelatinaz bulunur. Bu enzimler ya sekrete edilir ya da hücre ölümünden sonra salınırlar. Bunlardan asit proteazlar asit pH'da proteinleri, nötral proteazlar ise çeşitli ekstrasellüler komponentleri parçalar. Elbetteki bu kuvvetli enzimatik reaksiyonları önlemede vücudun da karşı savunma sistemleri vardır. Antiproteazlar olarak isimlendirilen bu sistemler serumda ve doku sıvılarında bulunur. Özellikle α_1 -antitripsin nötrofil elastazının en belli başlı inhibitörüdür.^{24,25}

H. Oksijen kökenli serbest radikaller: Lökositlerin kemotaktik ajan, immün kompleksler gibi uyaranlar karşısında ekstrasellüler sahaya saldıdığı, superoksid iyonu, hidroksil iyonu, hidrojen peroksit, oksijen gibi metabolitlerdir. Bu metabolitler, endotel zedelenmesi oluşturarak vasküler permeabilite artışına yol açar. Endotele ek olarak diğer hücre tiplerini de zedeler ve antiproteazları inaktive ederek lökositik kökenli proteaz aktivitesinin artışına neden olurlar. Bir serum proteini olan seruloplazmin, transferin, superoksid dismutaz enzimi, katalaz enzimi ve glutatyon peroksidaz bu mekanizmaların örneklerini oluşturur.^{24,25}

I. Polipeptid mediyatörler: İnterferonlar, interlökin subgrupları, koloni stimüle edici faktörler ve büyüme faktörleri bu gruba girer. İnterferon- α (IFN- α), interferon- β (IFN- β) miyeloid ve stromal hücrelerden salgılanır, antiviral etkiye sahip olup, fagositleri aktive eder. İnterferon- γ (IFN- γ) lenfoid hücre kökenlidir. İnterlökin

ailesi genellikle lenfosit kökenli olup, lenfoid seri hücreleri üzerine yoğunlaşan etkililer gösterirler. Koloni stimüle edici faktörler primer olarak hematopoezisi stimüle ederler. Büyüme faktörlerinden trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) ve transforme edici büyüme faktörü (TGF) kemotaksisde görev alır. TGF, T ve B lenfosit proliferasyonunu, B hücrelerinin IgM ve IgG yapımını suprese eder.^{24,25}

2.4. Travmaya Organizmanın İmmün Yanıtı

Yaralı, ameliyatlı hastalarda inflamatuvar ve infeksiyöz komplikasyonlarda artış olmakta, sistemik inflamatuvar sendrom (SIRS), multi-organ yetmezliği (MOY) gelişebilmektedir. Bunun nedeni sadece geniş doku hasarı, doku nekrozu, kesiler veya yaralar değil, aynı zamanda konak savunma sisteminde ortaya çıkan düzen bozukluğudur. Gelişen sistemik süreçte sepsis ve travmadan direkt etkilenmeyen organ veya organlarda yetmezlikler gelişir. Bu süreç sonunda mortalite ileri derecede artmakta, %80'lere ulaşmaktadır.^{33,34}

Travmaya fizyolojik yanıtın kompleks hücresel ve moleküler boyutları vardır. Geniş doku nekrozu, hemorajik şok ve bakteriyel translokasyonun posttravmatik komplikasyonların en önemli nedenleri olduğu kabul edilir. Ayrıca dolaşımdaki sitokinler, prostaglandinler gibi mediyatörler ve bazı hormonlardaki anlamlı değişiklikler travma sonrası konak immünitesinin etkilendiğini göstermektedir. İmmün sistem hafif bir yaralanmanın üstesinden gelebilir. Ancak ciddi bir yaralanma bölgesinde lokal kalması gereken ve iyileşme için gerekli olan immün yanıt sistemik hale gelecek olursa uzak organ hasarlarına yol açar.³³⁻³⁵ Özgül olmayan doğal direnç mekanizmalarının akvite olması, özgül direnç mekanizmalarında paralizi sonucu gelişen olaylar kendi kendini tahrip edici bir sürece neden olmaktadır.^{33,34,36-38}

İmmün yanıt hücrelerin tepkimeleri şeklinde oluşur. Genellikle hücresel ve humoral immünite şeklinde sınıflandırılır. Organizmanın birinci hat savunması doğal immün mekanizmalar, ikinci hat savunması da kazanılmış immün mekanizmaların harekete geçmesi ile oluşur.

Doğal immünite: Doğal immünite, canlılarda doğal olarak bulunan ve onu mikroorganizmaların hastalıklarından koruyan, organizmanın yapısal ve genetik özelliklerine bağlı direnç mekanizmalarıdır.³³

Doğal immünite antijenlerin organizmaya girmesi ile başlar ve birçok probleme karşı çalışır. Problemler üzerindeki ortak moleküllerle tetiklenir. Belirli bir antijene karşı spesifik değildir. Hızı ve büyüklüğü antijenle önceden karşılaşmış olmaktan etkilenmez. Doku ve dolaşımdaki patojenlere karşı organizmayı koruyan doğal immünite fagositler ve doğal öldürücü hücreler (NK) aracılığı ile sağlanır. Hücre zarındaki reseptörlerin sıra ile hedef parçacığının yüzeyine yapışarak onu çevrelemeleri, hücrenin içine çekmeleri ve kapatılarak hücre içinde oluşan boşluğa alınmalarına fagositoz denir.

a. Fagositik hücreler iki tip lökosit içerir. Bunlar;³³

1. Parçalı çekirdekli lökositler (PNL): Nötrofil, eozinofil, bazofiller

2. Monositler: Monositler dolaşımı terk edip dokuya yerleştiği zaman makrofaj ismini alırlar. Bunlardan çeşitli organların boşluk ve aralıklarında sıralanmış ve sabit fagositoz görevi yapan hücrelerin oluşturduğu sisteme retiküloendoteliyal sistem (RES) denir. Makrofajlar ve PNL'ler proteolitik enzimler, kuvvetli oksidanlar ve bazı bakterisidal moleküller salgılar. Aynı zamanda dolaşımdan doku içine sıvı hareketini sağlayan vazoaktif bileşikler ve lökositleri çeken kemotaktik moleküllerin etkisi ile inflamasyonu stimule ederler. Kapsüllü bakterilerin çoğu dahil bir çok parçacıklar ancak opsonin denilen proteinler ile çevrelendirildiklerinde fagosit olurlar. Bunlardan kompleman, litik ya da fagositozu hızlandırıcı (opsonik) etki gösteren globülin yapısındaki yaklaşık 20 serum proteininin oluşturduğu bir sistemdir.

b. Doğal öldürücü hücreler (NK): Sitoplazmalarında bol ve büyük azurofil granülasyonlar içeren lenfositlerdir. Yüzeylerinde ne immünglobülin (İg), ne de antijen reseptörleri bulunmaz. Yabancı ya da virüslerle enfekte olmuş hücreleri tanıyarak fagositoz yapmadan öldürürler. Kanda, dalakta, daha az miktarda da lenf bezleri ve kemik iliğinde bulunurlar.³³

Edinsel immünite: Antijene spesifiktir ve antijene maruz kaldıktan günler veya haftalar sonra gelişir.³³ Belli bir antijenle her karşılaşma o antijene karşı immün hafıza denilen daha hızlı ve daha büyük bir immün yanıtı açar. Lenfositler edinsel immüniteden sorumlu antijene spesifik lökositlerdir. T lenfositleri timusta olgunlaşırlar ve immünolojik olarak yeni yetenekler kazanırlar. Spesifik antijenlerle uygun koşullarda aktive olanlar mitojenik başkalaşım ile çoğalırlar. Dolaşıma katılan T Lenfositlerin yüzeyinde bazı yüzeysel antijenleri (protein molekülleri) bulunur. Bu proteinlerden CD4 ve CD8 antijenlerinin T lenfositlerinin diğer hücrelerle olan ilişkilerinde lenfositlerin fonksiyonlarında önemli rolü vardır. CD4 proteini, antijen sunucu hücrelerdeki major histokompatibilite kompleks (MHC)-sınıf-2, CD8 proteini de sunucu ve hedef hücrelerdeki MHC-sınıf-1 molekülleri ile ilişki kurarak hücre tanınmasını gerçekleştirir. Olgunlaşan T lenfositleri ayrıca ileride karşılaşacakları yabancı antijenleri tanımada rol oynayacak özgül reseptörler (T cell reseptor) kazanırlar. T lenfositlerin bir kısmı düzenleyici olarak görev yapar. Bunlardan yardımcı T lenfositleri (TH) yüzeyinde CD4 membran proteinleri bulunur ve kendileri antikor oluşturmazlar. Timüse bağımlı antijenlerin uyarımı karşısında salgıladıkları lenfokinlerle (Sitokin) B lenfositlerine yardım ederek onların plazma hücresine dönüşmesine, antikor oluşturmalarına yardım eder ve diğer T lenfositlerine uyarıcı etki yapar. Baskılayıcı lenfositler (TS) üzerinde CD8 membran proteini bulunur ve gerek T, gerek B lenfositleri üzerine baskılayıcı etki yaparlar. Sonuç olarak bağışık cevabın düzenli çalışabilmesi için TH/TS veya CD4/CD8 lenfositleri arasındaki oranın dengeli olması gereklidir. Normalde 1,7 civarında olan bu oranın artması otoimmünizasyonlara, azalması immün yanıt eksikliğine yol açar. T lenfositlerin bir grubu da sitotoksik T lenfositleri (Tc) dir ve yabancı tanınan antijen ve hücreleri öldürürler.³³

Kemik iliğinde lenfoid kök hücrelerinden doğan bir kısım hücreler timüse uğramadan kemik iliğindeki hematopoetik adacıklar ve fetal karaciğer gibi organlarda olgunlaşırlar. B prekürsörleri niteliğindeki bu hücrelerden humoral immün cevaptan yani antikor oluşmasından sorumlu B lenfositleri ortaya çıkacaktır. Bunlar oluştukları organlarda ve çevre kanında, dalakta ve lenf dokusundaki folliküllerin germinal merkezlerinde bulunurlar. Yüzeylerinde çok sayıda antijenlere karşı spesifik reseptör olan immünglobülin (çoğu IgM) molekülleri taşırlar.

B lenfositleri antijen uyarımı karşısında antikor oluşmasında görev alan plazma hücrelerine dönerler. Antikorlar ekstrasellüler patojenleri, bakteriyel toksinleri bağlayarak inaktive ederler, ayrıca fagositoz için opsonizasyon yaparlar. B lenfositler saldıkları lenfokinlerle başka immünolojik hücreleride etkilerler. Bağışık serumla nakledilebilen humoral immünitedir (Plasenta veya anne sütü ile çocuğa nakledilen immünite, gamma globülin preparatları gibi). Hücresel immünite ise sadece T lenfositleri ile nakledilebilir.³³

İmmün cevap bir yandan iki hücrenin doğrudan doğruya birbirleri ile ilişki kurmaları bir yandan da oluşturdıkları hormon benzeri maddelerle oluşturulur.

İmmün cevabın düzenlenmesinde ilgili hücrelerce salınan hormon benzeri aracı maddelere sitokin adı verilir. Sitokinler B, T lenfositleri, makrofajlar, monositler ve diğer bazı hücrelerce sentezlenip salınan peptid veya glikoprotein yapısında aracı maddelerdir^{10,33,39-42} (Tablo-5)

O halde sonuç olarak;

Organizma, travma karşısında bir yanıt hazırlar. Bu yanıt, immün, inflamatuvar, kardiyovasküler ve sinir sistemlerinin işbirliği ile oluşturulur. Hafif travmalarda, genellikle normal inflamatuvar yanıtla iyileşme sağlanır. Ancak özellikle şiddetli travmalarda inflamasyon yaralanma bölgesinde sınırlı kalmaz, sistemik inflamasyon halini alır, organları etkileyerek sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS) ve multiorgan yetmezliği (MOY) gelişmesine yol açar.^{33,34,36}

Travmaya immün yanıt dakikalar içinde başlar ve birçok hücresel ve moleküler olayları içerir. Yaralanmaya cevabın hipodinamik şok (EBB) fazı, yeterli sıvı ve uygun sıvı resüsitasyonu ile tamamen geri dönüşümlüdür. Genellikle 24 saat içinde sonlanır. Yeterli sıvı resüsitasyonunun sağlanması sonrası hipermetabolizma ile karakterize kompensatuvar (FLOW) fazı başlar. Bu fazda hedef, yaralanmış dokunun tamiridir. PNL, makrofaj ve lenfositler bu fazda sitokin gibi inflamatuvar mediyatörleri, nitrik oksit (NO) ve trombosit aktive edici faktör (PAF) gibi molekülleri salgılamak üzere aktive olurlar. PNL'ler yaralanma bölgesindeki ilk inflamatuvar hücrelerdir.

Sitokinler hipermetabolik fazın en önemli mediyatörleridir. Canlıda etkileri zamana ve lokalizasyona göre farklılık gösterdiğinden proinflamatuvar ve

antiinflamatuvar olarak iki grupta incelenir (Tablo-5). Proinflamatuvar sitokinlerin fazla olması sonucu SIRS, buna bağlı hedef organlardaki programlanmış hücre ölümü (APOPTOZ) takiben MOY gelişir.^{33,34,43,44}

2.5. Proinflamatuvar Mediyatörler

Bunların en önemlileri TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-8'dir. Bunlardan TNF- α ve IL-1 β ilk salgılanan mediyatörlerdir ve diğer sitokinlerin salgılanmasını sağlarlar.

TNF- α : Aktive olmuş makrofajlar, T ve B lenfositleri, fibroblast gibi hücreler tarafından sentez edilir. Akut faz proteinlerinin salınımını uyarır. Fagositoz yapıcı hücreleri aktive eder. Antiviral ve antiparazitik aktivite sağlar, lökosit-endotelial hücre adezyonunu artırır. Hayvan modellerinde yüksek doz TNF- α verilmesi hipotansiyon, taşikardi, takipne, laktik asidoz, hemokonsantrasyon, hiperkalemi ve hipoglisemi ile devam eden hiperglisemiye neden olur. İnsanlarda düşük doz TNF- α infüzyonu hipotansiyon, ateş, halsizlik, anoreksi, titreme ve baş ağrısı gibi sepsis bulguları ortaya çıkarır.^{24,26}

IL-1: Makrofaj ve fibroblastlardan sekrete edilir. IL-1 α ve IL-1 β olmak üzere iki yapı göstermekte ise de biyolojik etkinlikleri aynıdır. Aktive olmuş T ve B lenfositlerin proliferasyonu, prostaglandinE₂ (PGE₂), sitokinlerin, nötrofil ve T adezyon moleküllerinin uyarılması, IL-6, IFN- β , granülosit makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF) ve akut faz proteinlerinin uyarılması, ateş, osteoklastlar üzerinden kemik rezorpsiyonu etkileri vardır. IL-1 β veya TNF- α 'nın blokajı inflamasyonu azaltır.^{33,37,41,42}

IL-6: Makrofajlar, fibroblastlar, mast hücreleri, CD4-T ve B lenfositlerinden salınır. TNF- α , IL-1, lipopolisakkarid, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), IFN- α , GM-CSF, PGE₂ ve bradikinin ile uyarılır. B ve T lenfositlerin ve hematopoetik prekürsörlerin çoğalma ve değişimini sağlar. Akut faz proteinlerini uyarır. Yaralanmanın şiddetinin belirlenmesinde ve özellikle sepsiste prognozu

gösterecek kabul edilebilir bir parametredir. İnflamatuvar yanıtta rolü kesin bilinmemektedir. Antiinflamatuvar aktiviteleri başlattığına dair bulgular vardır.^{33,37,41,42,45,46}

IL-8: Monositler, makrofajlar, nötrofiller ve endotel hücrelerinden salınır. TNF- α , IL-1 β ve IL-2 tarafından uyarılır. Kemotaksi (inflamatuvar hücrelerin yaralanma bölgesine toplanması) ve nötrofil aktivasyonu etkileri vardır. MOY gelişecek hastaların serumunda anlamlı derecede yüksek bulunmaktadır. Bu nedenle MOY riski olan hastaların belirlenmesinde kullanılabilir.^{33,37,42,47}

2.6. Antiinflamatuvar Mediyatörler

IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, transforme edici büyüme faktörü (TGF) en önemlileridir.

IL-4: CD4-T lenfositleri, mast hücreleri ve kemik iliği stromasında sentez edilir. Aktive B ve T lenfositleri, mast hücreleri ve hematopoetik prekürsörlerin proliferasyonunu sağlar. Aktive olmamış B lenfositlerin diferansiyasyonunu başlatır. Makrofaj migrasyonunu inhibe eder. Hedef hücrelerde TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 ve koloni stimüle edici faktörler (CSF)'nin sentezini inhibe eder. Sepsisli hastalarda mortaliteyi artırdığı belirlenmiştir.^{33,37,44,48}

IL-10: CD4-T lenfositleri, B lenfositleri ve makrofajlarda sentez edilir. IFN- γ sekresyonunu, mononükleer hücre inflamasyonunu inhibe eder. Travma hastalarında genellikle yüksek bulunur ve kan seviyeleri şokun varlığı ile korelasyon gösterir. Hayvan sepsis modellerinde IL-10 verilmesi sürviyi, anti IL-10 verilmesi mortaliteyi artırmaktadır.^{33,37,48}

IL-11: Kemik iliği stroma hücrelerinden sentez edilir. Akut faz proteinlerini uyarır.

IL-13: T lenfositlerinden sentez edilir. Mononükleer fagositer inflamasyonu inhibe eder. Ayrıca B hücrelerinin çoğalması ve değişimini uyarır.^{10,33,37}

Fizyolojik durumlarda proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasında hassas bir denge vardır. Travmanın şiddeti ve hipotansiyon süresinin uzaması gibi elverişsiz durumlarda bu denge kolayca bozulur.

Tablo-5. Bazı sitokinler ve özellikleri

Sitokin	Başlıca kaynakları	Başlıca etkileri
IL-1	Makrofaj, fibroblast	Ateş, akut faz proteinleri, osteoklastlar tarafından kemik rezorpsiyonu indüksiyonu, aktive B ve T hücre çoğalması; makrofajlarla PGE ₂ ve sitokin indüksiyonu, endotelial hücrelerdeki nötrofil ve T-adezyon moleküllerinin indüksiyonu, IL-6, IFN- β ve GM-CSF indüksiyonu
IL-2	T lenfositleri	Aktive T ve B hücre çoğalması; doğal öldürücü (NK) hücre aktivasyonu
IL-3	T lenfositleri, mast hücreleri	Mast hücre gelişmesi, hematopoetik prekürsörlerin çoğalma ve değişimi
IL-4	CD4-T mast hücreleri, kemik iliği stroma hücreleri	Aktive B ve T çoğalması; mast ve hematopoetik hücre prekürsörü, migrasyon inhibisyonu; IgE ve IgG1 oluşumu; MHC sınıf 2 ekspresyonu
IL-5	CD4-T lenfositleri, mast hücreleri	Aktive B hücre çoğalması, IgM ve IgA üretimi, eozinofil çoğalması, P55 IL-2R ekspresyonu
IL-6	CD4-T lenfositleri, makrofaj, fibroblast, mast hücreleri	B ve T hücre stimulatorlerinin ve hematopoetik prekürsörlerin çoğalma ve değişimi, akut faz proteinlerinin indüksiyonu
IL-7	Kemik iliği stroma hücreleri	CD4-T, CD8-T hücreleri, pre B hücreleri ve aktive olgun T hücrelerinin çoğalması
IL-8	Monositler	Kemotaksi ve nötrofil aktivasyonu
IL-9	T lenfositleri	T hücrelerinin çoğalma ve gelişmesi
IL-10	CD4-T ve B lenfositleri, makrofajlar	IFN- γ sekresyonu inhibisyonu, mononükleer hücre inflamasyonu inhibisyonu; IL-12 üretimi inhibisyonu; B hücre çoğalması
IL-11	Kemik iliği stroma hücreleri	Akut faz proteini inhibisyonu
IL-12	Monosit, makrofaj	TH1 hücre indüksiyonu, IFN- γ Sentezi
IL-13	T hücreleri	Mononükleer fagosit inflamasyonu ve inhibisyonu; B hücre çoğalma ve değişimi
IL-15	Makrofaj	Lenfosit aktivasyonu ve çoğalması, IL-8 üretimi
IL-16	CD8T, CD4-T	CD4-T ve eozinofil kemotaksisi
IL-18	Makrofaj	IFN- γ Sentezi

Koloni sitimüle edici faktörler (CSF)

GM-CSF	T lenfositleri, makrofaj, fibroblast, mast hücreleri, endotel	Granülosit ve makrofaj koloni gelişimi; makrofaj, nötrofil, eozinofil aktivasyonu
G-CSF	Fibroblast, endotel	Olgun granülosit gelişmesi
M-CSF	Fibroblast, endotel, epitelyum	Makrofaj, koloni gelişmesi
Steel faktör	Kemik iliği stroma hücreleri	Stem hücre bölünmesi

Tümör Nekroz Faktör (TNF)

TNF- α	Makrofaj, T lenfositleri	Tümör sitotoksitesi; kaşeksi, akut faz proteinleri indüksiyonu, antiviral, anti paraziter aktivite, fagosit aktivasyonu, İF γ IL-1, GM-CSF, IL-6 indüksiyonu, endotoksik şok
LT- α	T lenfositleri	

İnterferon (IFN)

IFN- α	Lökosit	Antiviral; MHC 1 ekspresyonu
IFN- β	Fibroblast	Antiviral; MHC 1 ekspresyonu
IFN- γ	T lenfosit	Antiviral, makrofaj aktivasyonu, MHC-I ve II ekspresyonu. Sitotoksik T hücre değişimi, Aktive B hücresinden İgG2a sentezi, IL-4'ün çoğu etkisine antagonist etki

Kemokin

Kemokin- α IL-8 NAP2	Makrofaj, T lenfositleri	Nötrofil kemotaksisi
Kemokin- β MCP, MIP, RANTES	Makrofaj, T lenfositleri	T hücre kemotaksisi

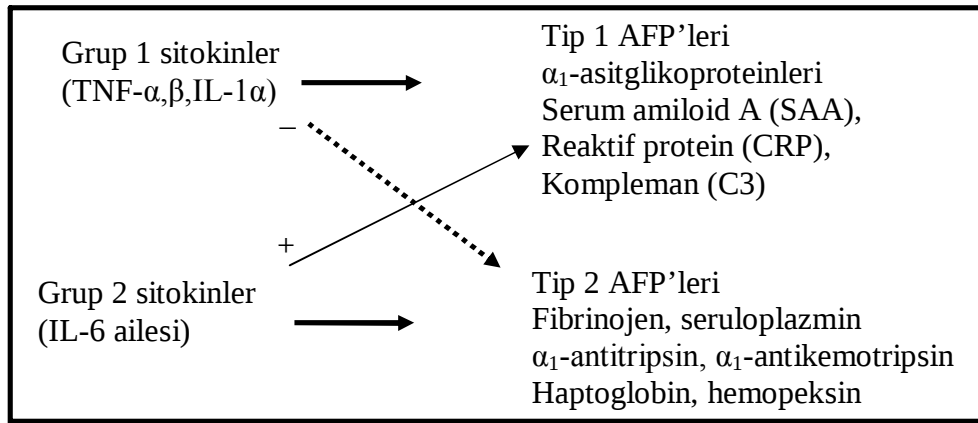
Diğer

TGF- β	T lenfositler, B lenfositler	Kemotaksi, yara iyileşmesi (fibroblast kemotaksisi); anjiyogenez; IL-1 sentezi, bazı normal hücrelerin neoplastik transformasyonu, embriyonik stem hücre çoğalması; İgA sentezi
LIF	T lenfositler	Eozinofil kemoatraksiyon ve aktivasyonu

(Steel faktör: stem hücre faktörü; LT- α : Lenfotoksin. NAP2: Nötrofil aktive edici peptid, MCP: Membran kofaktör protein; MIP: Membran inhibitör peptid; RANTES. Regulated upon activation normal T cell expressed and secreted; TGF- β : Transforme edici büyüme faktörü; LIF: Lösemi inhibitör faktör.)

2.7. Şiddetli Travmada Nonspesifik İmmun Fonksiyonlardaki Değişiklikler

Şok, travma ve yanık, bakteriyemi ve endotoksemiye benzer şekilde monosit ve makrofaj aktivasyonuna yol açar. Bu durumda inflamatuvar mediyatörlerin sentezi ve sekresyonu SIRS'e neden olur. Önemli doku travması olmadan gelişmiş hemorajik şok, septik durumlarda görülene benzer şekilde TNF düzeylerini artırır. Peritoneal makrofajlardan TNF- α ve IL-6 sekresyonunda artış görülür. Major cerrahiden sonra hastaların makrofaj kültürlerinde bu mediyatörlerin salınımının arttığı tespit edilmiştir. TNF- α sekresyonu ve IL-6 plazma seviyelerinin artışı posttravmatik enfeksiyonla bağlantılı görülmektedir.^{33,36,42,49,50} Yaralanmaya yanıt olarak homeostazisi sağlamak üzere karaciğer bir grup akut faz reaktanı sentez eder. Bu proteinler opsonin, proteaz inhibitörü, hemostatik ajan ve taşıyıcı etki gösterirler. Albümin bir negatif akut faz reaktanıdır ve inflamasyonda sentezi azalır. CRP, serum amiloid A, kompleman C3, α_2 -asitglikoprotein gibi tip 1 akut faz proteinleri TNF- α ve IL-1 β etkisi ile salınır. Fibrinojen, haptoglobin, α_1 -antitripsin, α_1 -antikemotripsin gibi tip 2 akut faz proteinleri IL-6 etkisi ile salınır.^{33,51}(Şekil-3)



Şekil-3. Sitokinler ve Akut Faz Proteinleri Arasındaki İlişki

Travma ve elektif cerrahi sonrası TNF- α , IFN- γ , IL-6 ve CRP düzeylerinin incelendiği klinik çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda CRP ile paralel olarak IL-6 konsantrasyonlarında yüksek oranda artış tespit edilmiştir. MOY'lu travma hastalarında IL-6 ve IL-8 düzeylerinde yükseklik kötü prognozu göstermektedir. TNF- α düzeylerinde bazı çalışmalarda artma kaydedilirken bazı araştırmalarda bir

farklılık kaydedilmemiştir. Gaitzsek ve arkadaşları çoklu travmalı, ortalama Anatomik Travma Skoru (ISS)'sı 28 olan 40 hastada yaptıkları çalışmada CRP'nin IL-6 ve TNF- α ile birlikte yüksek bulunmasının sepsis gelişmeden 24 saat önce tespit edilen en duyarlı prediktör olduğunu bildirmiştir.^{33,42,52}

Travmanın immünolojik parametreler üzerindeki etkileri son zamanlarda dolaşımdaki sitokin seviyelerine veya invitro dolaşımdaki monositlerin sitokin salınımına bakılarak da incelendi. Elektif cerrahi veya travma sonrası TNF seviyelerinde değişiklik gözlenmezken akut faz proteinlerinden CRP'de, IL-6 yükselmesiyle orantılı bir artış olmaktadır. Ayrıca ameliyat süresi ile IL-6 seviyesi arasındaki ilişkiyi doğrulayan çalışmalar vardır.^{33,42,46,52,53}

Bu çalışmalara zıt olarak bazı travma hastalarında endotoksin stimülasyonuna bağlı proinflatuvar sitokinlerin sentez ve salınımında makrofaj supresyonunu tespit eden çalışmalar da vardır. Yaralanmadan sonra uzun süre IL-1 ve IL-8 sentezinde azalma olması hastaların immün yetmezliğe girdiğini göstermektedir. Çünkü bu sitokinlerin düşük konsantrasyonda bile tüm hücrel ve humoral immün fonksiyonları düzenlediği bilinmektedir. Travma sonrası IL-1 sentezindeki yetersizlik IL-2 sentezinde bozulmaya neden olur. Travma sonrası makrofajlardan PG-E₂ salınımı, IL-2 sentezini azaltır. PG-E₂, IL-4 ve IL-10 ile beraber yardımcı T-lenfositlerin (TH) TH2 tipine farklılaşmasını indükler.^{33,36-38} TH2 klonlarının esas itibarıyla humoral immün cevabın, TH1 klonlarının ise sellüler immün cevabın oluşmasında etkin rol oynadıkları tespit edilmiştir.³³

Ciddi travma fagositozda artışa neden olurken travmaya sepsisin ilave olması fagositozda azalmaya yol açmaktadır. Proteolitik lizozomal bir enzim olan PNL elastazının ekstrasellüler salınımı organ disfonksiyonuna yol açar. Major travma sonrası plazma elastaz seviyelerinde anlamlı yükselme olmakta ve bu organ yetmezliği ile ilişkili görülmektedir. Travma hastalarında neopterin artışı olanlarda mortalite yüksek bulunmuştur. Elastaz yükselmesi makrofaj aktivasyonunu gösteren neopterin seviyelerinde artma ile birlikte ise organ yetmezliği ile ilişkisi daha da kuvvetlenmektedir.³³

Antitrombin III (AT-III); trombin ve koagülasyonda rol alan diğer proteazların doğal bir inhibitörüdür. Sepsisli hastalarda AT-III seviyesi düşer ve

düşük seviyeler kötü prognoz ile ilgilidir. Plazma AT-III azalması ile MOY gelişmesi korelasyon göstermektedir. Ancak ağır sepsisli hastalara AT-III verilmesinin mortalite üzerine etkisi olmadığını gösteren çalışmalar vardır.^{33,36-38,42,45}

2.8. İnflamatuvar Yanıtta Akut Faz Proteinleri

Akut faz yanıtı, organizmanın bütünlüğüne yönelik olarak gösterdiği bir savunma tepkimesidir. Yaşamsal işlevlerin sürdürülmesi ve savunma mekanizmalarının kontrolü için gerekli olan bu tepkimede, hasarı belirli bir bölgede tutarak, yayılımını engellemek, hasar veren ajanı uzaklaştırmak ya da en azından izole etmek amaçlanmaktadır.^{54,55} Akut faz yanıtı, akut faz proteini (AFP) olarak adlandırılan çeşitli plazma proteinlerindeki konsantrasyon değişikliklerini ve çok sayıda fizyolojik, biyokimyasal, davranışsal ve beslenme değişikliklerini kapsamaktadır.^{54,56}

AFP'leri, inflamasyona bağlı olarak plazmadaki düzeyleri en az %25 oranında yükselen (pozitif akut faz proteinleri), ya da düşen proteinler (negatif akut faz proteinleri) olarak tanımlanmaktadır.^{54,56} (Tablo-6)

Tablo-6. İnsanda Bulunan Akut Faz Proteinleri

Plazma düzeyi yükselenler	
<u>Kompleman sistem:</u> C3,C4, C9 Faktör B C1 inhibitör C4b bağlayıcı protein Mannoz bağlayıcı lektin (MBL)	<u>Koagülasyon ve fibrinolitik sistem</u> Fibrinojen Plazminojen Doku plazminojen aktivatorü (TPA) Ürokinaz Protein S Vitronektin Plazminojen aktivatör inhibitörü I
<u>Antiproteazlar</u> α_1 -proteaz inhibitörü α_1 -antikemotripsin Pankreatik sekretuvar tripsin inhibitörü α_1 -tripsin inhibitörleri	<u>Transport proteinleri</u> Seruloplazmin (Cp) Haptoglobin (Hp) Hemopeksin (Hx)
<u>İnflamatuvar yanıt katılanlar</u> Sekretuvar fosfalipaz A2 Lipopolisakkarid bağlayıcı protein (LBP) IL-1 reseptör antagonisti Granülosit koloni stimüle edici faktör	<u>Diğerleri</u> C-reaktif protein Serum amiloid A α_1 -asitglikoprotein Fibronektin Ferritin Angiotensinojen
Plazma düzeyi düşenler	
Albümin Transferin Transtiretrin (Prealbümin) α_2 -HS glikoprotein α -fetoprotein Tiroksin bağlayıcı globulin (TBG) İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) Faktör XII	

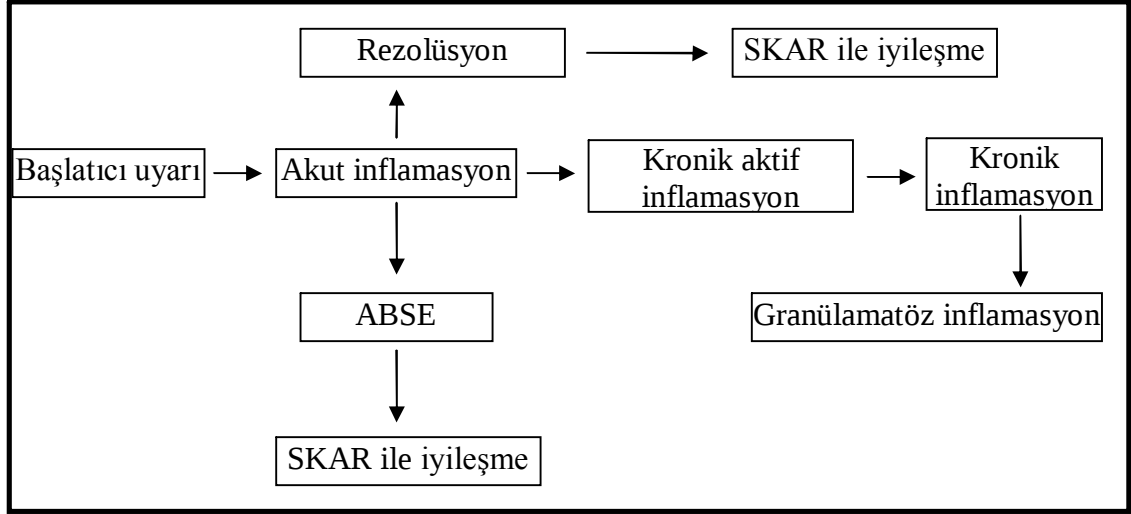
Yükselme CRP de olduğu gibi 1000 katına varan oranlarda olabilmektedir. Akut faz proteinlerinin plazma düzeylerini değiştiren olaylar, enfeksiyon, travma, cerrahi, yanık, doku infarktı, çeşitli immünolojik, inflamatuvar durumlar ve kanserdir. Şiddetli egzersiz, sıcak çarpması ve doğum, ılımlı derecede yükselmelere neden olurken, psikolojik stres sonrasında ve çeşitli psikiyatrik hastalıklarda hafif yükselmeler gözlenebilmektedir.^{54,56}

Fibrinojen, CRP, mannoz bağlayıcı lektin (MBL), lipopolisakkarid bağlayıcı protein (LBP) gibi bazı AFP'lerin akut faz yanıtında savunma işlevinde rol alırken, bir bölümü serin proteaz inhibitörü olarak rol almakta, pıhtılaşma ve doku tamirini düzenlemektedir.^{54,57,58} α_1 -antikemotripsin (ACT), C1 esteraz inhibitörü (C1 inh.) bu gruba dahil olan akut faz proteinleridir. Bazı AFP'leri ise transport işlemi ve antioksidan aktivitede rol almaktadır. Seruloplazmin (CER), haptogloblin (HAP), hemopeksin (Hx) bu gruba dahil olan AFP'lerini oluşturmaktadır.^{54,57}

AFP'leri inflamatuvar olayları inflamatuvar olmayanlardan ayırmada, tedavi takibinde, prognoz belirleyici olarak (Örn: Romatoid Artrit) kullanılmaktadır.^{54,59} Günümüzde en çok kullanılan AFP'leri, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve CRP'dir. Serum amiloid A (SAA)'nın daha sensitif olduğu söylene de henüz yaygın olarak kullanılmamaktadır.

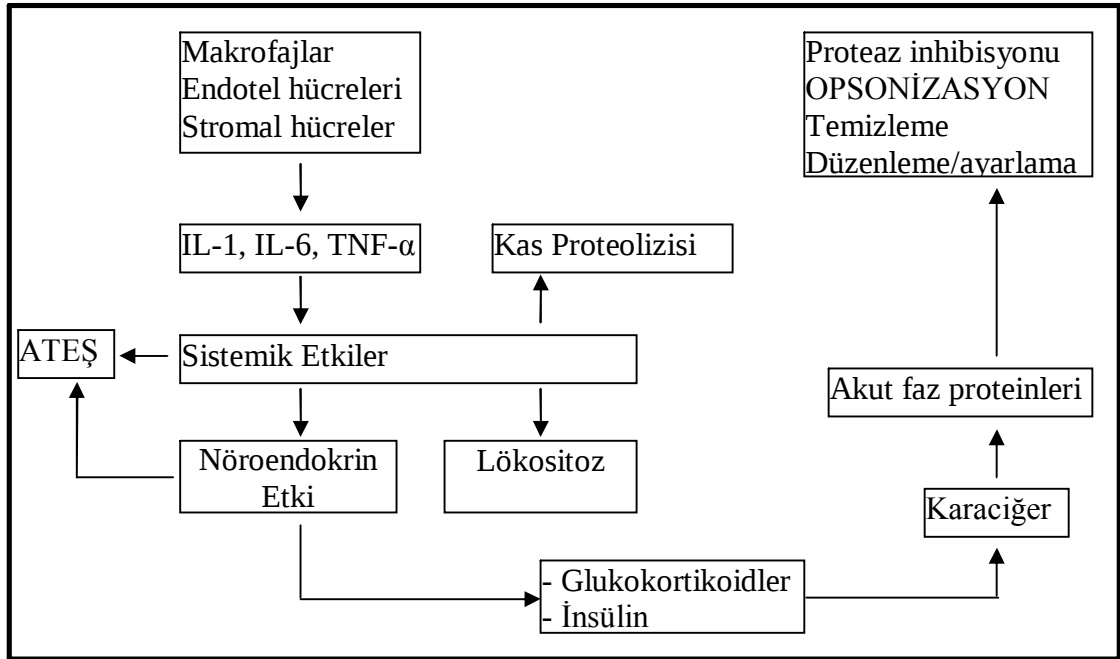
ESR, AFP'lerini indirekt olarak belirlerken, büyük oranda plazma fibrinojen düzeylerini yansıtmaktadır. Eritrosit sayısı, boyutu ve şeklinden, ayrıca immün globülinlerden önemli derecede etkilenen ESR yaşa bağlı olarak yükselirken, CRP düzeyleri, hastadaki değişiklikleri hızla yansıtmakta ve yaşa bağlı değişim göstermemektedir.^{54,56}

Akut faz terimine rağmen ortaya çıkan değişiklikler hem akut hemde kronik inflamasyon durumlarında meydana gelmektedir (Şekil-4).



Şekil-4. İnflamasyon ve Sonuçları

İnflamasyon süreci içinde ortaya çıkan akut faz cevabı (AFC), organizmayı koruyucu, inflamasyonu kolaylaştırıcı, doku debris ve yabancı organizmaları uzaklaştırıcı, doku tamirinde önemli rol oynayan süreçtir. Diğer taraftan sistemik ve lokal inflamasyon sonucu ortaya çıkan akut faz cevabı (AFC) kendini; ateş, nöroendokrin değişiklikler, lökositoz, kas proteolizisi, akut faz proteini sentezinde değişiklikler şeklinde gösterir (Şekil-5).



Şekil-5. İnflamasyon ve Akut Faz Cevabı

2.9. Akut Faz Değişikliklerinin Düzenlenmesi

Sitokinler aktive olan hücreler tarafından sentezlenen sinyal polipeptidlerdir. Bir çoğunun birden fazla kaynağı, hedefi ve işlevi bulunmaktadır. İnflamatuvar olay sırasında üretilen ve olaya katılan sitokinler AFP'nin temel uyarıcılarıdır. İnflamasyon ile ilişkili bu sitokinler interlekin-6 (IL-6), interlekin-1 β (IL-1 β), Tümör nekroz faktör α (TNF- α), interferon- γ (IFN- γ), transforme edici büyüme faktörü β (TGF- β) ve muhtemelen interlekin-8 (IL-8)'dir. En önemli kaynakları inflamasyon bölgesindeki monosit ve makrofajlardır. IL-6 endotel hücreleri ve fibroblastlarda da sentez edilebilmektedir, yağ hücrelerinde de sentez edildiği bildirilmiştir.^{54,55} Proinflamatuvar mediyatörlerin üretiminde bir transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör – kappa B (NF-kB)'nin aktivasyonu önemli rol oynamaktadır.^{54,60} IL-6, IL-1 β , TNF- α karaciğerde AFP'lerinin gen ekspresyonunu uyarırken, diğer sitokinler ekspresyonu düzenlemektedir.

Akut faz proteinlerinin sentezini sağlayan genler iki grupta toplanmaktadır. Tip 1 AFP genleri; insanlarda CRP'yi kodlayan geni içermekte, IL-1 tipi sitokinler (IL-1 β , TNF- α) tarafından uyarılmaktadır. Tip 2 AFP genleri ise, IL-6 tipi sitokinler ile uyarılmaktadırlar. Haptoglobin ve hemopeksin bu grup içinde yer almaktadır. IL-1 tipi sitokinler ile sinerjistik olarak, IL-6 tipi sitokinler de Tip 1 AFP'lerinin sentezini uyarmaktadırlar.^{54,55,57,63,64}

Ateş, akut faz değişimini karakterize eden nöroendokrin değişikliklerin bir sonucudur. Bir çok sitokin tarafından indüklense de, beyin sapında üretilen IL-6'ya gereksinim vardır.^{54,65} İnflamasyon ile ilişkili sitokinler, kortikotropin salınımını uyarıcı hormonu, sonuç olarak kortikotropin ve kortizol üretimini artırmaktadır. IL-6'nın arginin-vazopressin üretimini uyarması ise bazı inflamatuvar hastalıklarda ortaya çıkan hiponatremiyi açıklayabilmektedir.^{54,56} Anoreksi, somnolans, letarji gibi inflamasyonu takip eden davranış değişiklikleri de sitokinler tarafından uyarılmaktadır. İnflamasyonda muhtemelen yağ hücrelerinin sitokinlerle uyarılmasına bağlı olarak leptin düzeyleri artmakta ve iştahsızlığa katkıda bulunmaktadır.^{54,66} Yine iki leptin reseptöründen uzun form olan (OB-Rb)'nin insan karaciğer hücrelerinde, AFP ekspresyonunda, IL-6 reseptörüne eşdeğer olduğu ve leptinin karaciğerde akut faz yanıtının düzenlenmesinde rolü olduğu kabul

edilmektedir.^{54,61} İnflamasyon ile ilişkili sitokinler, eritropoetin sentezini ve yanıtını azaltarak, demirin makrofajlardan mobilizasyonunu bozarak, kronik hastalıklarda görülen aneminin patogeneğinde de rol almaktadır. İnflamatuvar olaylarda gözlenen trombositoz ise IL-6'ya bağlıdır.

İnflamasyonla ilişkili sitokinler, ayrıca nitrik oksit sentaz, süperoksit dismutaz (MnSOD), mikrozomal hem oksijenaz'ı indüklenmekte, böylece oksidanlara bağlı doku hasarını azaltabilmektedir.^{54,56} IL-6 metal bağlayıcı metalotionein üretimini ve ona bağlı çinko bağlanışını artırmaktadır. IL-1 β ve TNF- α ise karaciğer hücrelerinde büyüme hormon reseptörlerinin ekspresyonunu azaltarak büyüme hormonuna yanıtı azaltmakta, plazma IGF-1 düzeylerini düşürmektedir.^{54,56,67} Bu bulgular, kronik inflamatuvar hastalığı olan çocuklarda büyüme geriliğini kısmen de olsa açıklayabilmektedir.^{54,56}

Akut faz yanıtına bağlı olarak AFP'lerinin patlama tarzında artan sentezleri, amino asit ve nükleotid gereksinimini artırmaktadır. Aminoasit ihtiyacının bir bölümü, sitokinlere bağlı olarak artan kas proteolizisinden sağlanırken, nükleotid ihtiyacı sadece karaciğer içi kaynaklardan sağlanabilmektedir. Son görüşlere göre, bu ihtiyaç, negatif AFP'lerinden karşılanmaktadır, ancak, yeterli olmayıp, nükleotid ihtiyacını karşılamak üzere metabolik enzimlerin ekspresyonu da azalmaktadır. Bu etki akut faz yanıtının başlangıcında yararlı olmakla beraber, uzaması vücudun glukoz homeostazisini bozabilmektedir.^{54,55}

Sitokinlerin hedef hücrelerdeki etkileri, diğer sitokinler, hormonlar, sitokin reseptör antagonistleri ve dolaşımdaki reseptörler tarafından uyarılmakta ya da inhibe edilmektedir.^{54,56} Glukokortikoidler, genelde AFP'lerinin sentezinde, sitokinlerin uyarıcı etkisini güçlendirirken, insülin, bazı akut faz proteinlerinin üretiminde sitokinlerin etkisini azaltıcı role sahiptir.^{54,62} Bir çok plazma proteininin karaciğerdeki sentezi hastanın endokrin durumu ile de ilişkili olup, özellikle kortikosteroid tedavisi gören olgularda sonuçların yorumunda dikkatli olunması gerekmektedir.

Klinik uygulamada sık kullanılan ve bu çalışmada araştırılan parametreler aşağıda özetlenmektedir.

2.9.1. Akut Faz Proteinleri

2.9.1.1. α_1 -asitglikoprotein (α_1 -ACG, Orosomukoid)

Yüksek miktarda karbonhidrat ve çok sayıda siyalik asit artığı içermektedir. Bu nedenle suda çözünürlüğü ve negatif yükü oldukça fazladır. α_1 -asitglikoprotein temel olarak hepatik parankim hücrelerinde sentezlenir. α_1 -ACG için ileri sürülen işlevler; immün yanıtın ve nötrofillerde fagositozun baskılanması, trombosit agregasyonunun inhibisyonu ve mitoz inhibisyonu ile virüs ve parazitlerin baskılanmasıdır. Ayrıca kollagen yapımını etkilediği ve lipoprotein lipaz için bir kofaktör olduğu bilinmektedir.

Plazma düzeyleri inflamasyon ve doku nekrozu ile giden durumlarda 3-4 kat artış göstermekte, 3-5 gün içinde en üst düzeye ulaşmaktadır.^{54,68,69} Klinik olarak, α_1 -ACG'nin aktif ülseratif kolitin en hassas göstergelerinden biri olduğu kabul edilmektedir. Eskiden sadece karaciğer tarafından sentezlendiği ifade edilmesine rağmen, bugün bazı tümör hücreleri tarafından da sentezlendiği bilinmektedir. Erişkin için referans değeri; 50-120 mgr/dl'dir. Ortalama yarı ömrü üç gündür.^{76,80}

2.9.1.2. α_1 -antitripsin: (α_1 -proteaz inhibitör, ANT)

Tripsin dışında pek çok proteazı inhibe etmesi nedeni ile son yıllarda α_1 -proteaz inhibitör olarak adlandırılmaktadır. ANT, α_2 -makroglobülininden (AMG), sonra plazmada en fazla bulunan serin proteaz inhibitörüdür. Antiinflamatuvar etki gösteren bir AFP'nidir.^{54,56} Küçük molekül yapısı ile tüm vücut sıvılarına geçebilen ANT'nin, fizyolojik olarak en önemli işlevi, lökosit elastazı inhibe etmesidir. Bu enzim fagositoz esnasında polimorf nüveli lökositlerden açığa çıkmakta, vasküler endotel ve trakeobronşiyal ağaçta elastin ile tepkimeye girmektedir. ANT ufak bir molekül olması nedeni ile bu bölgelere rahatça ulaşarak, elastik yapının korunmasında büyük bir önem taşımaktadır. ANT aynı zamanda lökosit nötral proteaz, kallikrein, renin, ürokinaz, plazmin ve trombin gibi pıhtılaşma sisteminde rol alan diğer enzimleri de inhibe etmektedir.

ANT'nin başlıca sentez yeri karaciğerdeki parankim hücreleri olmakla beraber monosit ve makrofajlarda sentezlenebilmektedir. İnflamatuvar ve nekrotik

olaylarda yükselme 24 saat kadar sonra başlamakta ve 3-4 günde en üst düzeylere ulaşmaktadır. Östrojenler ANT sentezini uyarmakta, özellikle gebeliğin son dönemleri ve östrojen tedavisi uygulanan durumlarda, ANT düzeyleri yüksek olarak saptanmaktadır.

Erişkin için referans aralığı ortalama 1,3 gr/lt'dır. Normal plazma yarı ömrü 6-7 gündür. Özellikle IL-6 ailesi olmak üzere sitokinler tarafından stimüle edilir.^{76,80}

2.9.1.3. C-Reaktif Protein (CRP, hs-CRP)

CRP 5 çeşit alt birimden oluşan polimerik yapıda bir proteindir. İnsan CRP'si fosfokoline bağlanma spesifitesi olan, Ca^{+2} bağlayıcı bir akut faz proteinidir.^{54,70} Hastaların serumunda bulunan streptokokküs Pnömonia hücre duvarındaki C-polisakkaridine bağlanma özelliği vardır. Protein elektroforezinde yavaş γ ile orta β arasında bir bölgeye göç etmektedir. Sentez yeri karaciğerdir. Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar etkilere sahip olan bir AFP'nidir.^{54,71} CRP sadece çeşitli bakteri, mantar, protozal parazitlerde bulunan polisakkaride değil, kalsiyum iyonlarının varlığında fosforilkolin, lesitin gibi fosfatidilkolinler ve nükleik asitler gibi polianyonlara da bağlanabilmektedir. Bu şekilde bazı yabancı patojenleri ve hasar gören hücredeki fosfolipid bileşenlerini tanıyabilmektedir.^{54,56} CRP fosfokolin içeren polisakkaridlere de bağlanabilmektedir.^{54,70} CRP polivalan bir ligand ile kompleksleştiği zaman, C1q ile başlayan klasik kompleman yolunu uyarmaktadır.^{54,70} Son yıllarda yapılan çalışmalar, kompleman sisteminde yer alan faktör H'nin CRP'ye bağlandığını ve bu bağlanmanın alternatif yolu ve C5 konvertazları güçlendirdiğini göstermektedir.^{54,72} CRP antikorlar gibi opsonizasyonu, fagositozu, inflamatuvar tepkimenin bir yanıtı olarak invaze olan hücrelerin lizisini başlatabilmektedir.^{54,70} Monositlerde ise inflamatuvar sitokinleri ve koagülasyon mekanizmasının başlamasında önemli bir role sahip doku faktörünü indüklemektedir.^{54,56,63,66,73}

Son olarak CRP'nin yüksek afinite ile Fc reseptörüne bağlandığı gösterilmiştir. Bu bağlanmanın CRP bağımlı fagositozda rol aldığı sanılmaktadır.^{54,70} CRP'nin temel işlevi, muhtemelen hasarlı dokudan açığa çıkan, potansiyel olarak

toksik, otojen substansları tanımak, onlara bağlanmak, zehirsizleştirmek ya da kandan uzaklaştırmaktır. CRP opsonizasyon işlemi sırasında metabolize olmaktadır.

CRP'nin antiinflamatuvar etkileri, nötrofillerin endotel hücrelerine adezyonunu ve nötrofillerde süperoksid oluşumunu engellemesi, mononükleer hücrelerde IL-1 reseptör antagonistinin sentezini uyarması gibi mekanizmalarla açıklanmaktadır.^{54,74}

CRP düzeyleri AMI, stres, travma, enfeksiyon, inflamasyon, cerrahi sonrası ya da neoplastik proliferasyonda dramatik bir artış göstermektedir. Yükselme 6-8 saat içinde başlamakta, 24-48 saat içinde en üst düzeylere ulaşmakta ve normal değerlerin 2000 katına kadar çıkabilmektedir. Klinikte CRP tayini, organik bir hastalığın varlığını taramak, romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıkların aktivitesini saptamak, SLE'e karışabilen enfeksiyonları tanımak, böbrek dokusu alıcılarında doku reddini saptamak, yeni doğanda sepsis ve menenjit takip etmek amacı ile kullanılmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar CRP'nin indirekt bir kardiyovasküler risk faktörü olduğunu da göstermektedir.^{54,71,75} Aterosklerozda CRP için öne sürülen ligandlar lipoproteinler iken, iskemik miyokardiyumda, fosfolipaz A₂ (PLA₂) ile açığa çıkan lizofosfolipidler olduğu ileri sürülmektedir. Liganda bağlanan CRP, klasik kompleman yolunu aktive etmekte, inflamasyonun güçlenmesine yol açmakta ve miyokardiyumdaki doku hasarına katkıda bulunmaktadır.^{54,71} Nötrofillerin agregasyon ve degranülasyonu uyarılmakta, doku faktörünün ekspresyonu uyarılarak pıhtılaşma artmakta, prokoagülan özellikle mikroveziküller ya da hücre membranında porlar oluşması ile endotel hücrelerinde direkt hasar meydana gelmektedir.

Klinik laboratuvarlarda kullanılan CRP metodları 3-5 mgr/lt ölçüm limitlerine sahiptir. Bu metodlar CRP'nin akut faz reaktanı olarak ölçümüne cevap vermektedir. CRP'yi daha düşük konsantrasyonlarda daha sensitif ve spesifik olarak ölçen yüksek sensitiviteli (hs-CRP) ölçüm metodları geliştirilmiştir. hs-CRP için sınır değeri bu çalışmada 1 mgr/lt olarak alınmıştır.^{76,80}

2.9.1.4. Kompleman(3) C3, Kompleman(4) C4

Hem immünite hem inflamasyonda rol oynarlar. C3 aktivasyonu diğer kompleman birimleri ile etkileşimde olduğu için en kritik olaydır. Kompleman sisteminin etkileri aşağıdaki olaylarla özetlenebilir;⁷⁷

- Vasküler etki: C3a ve C5a (aynı zamanda anaflatoksinler olarak adlandırılırlar) mast hücrelerinden histamin salınımını ve vasküler permeabilityi artırır.

- Kemotaksis: C5a nötrofillerin endotele adezyonunu sağlar. Nötrofiller ve monositler için kemotaktiktir.

- Fagositoz: C3b bakteriyel hücre duvarına yapıştığında opsonin olarak (lökosit ve makrofaj üzerindeki reseptörleri tanıyan moleküller) hareket eder ve fagositozu sağlar.

- Lizis: C5b-9 membran atak kompleksidir. Kompleks lipid çift tabakaya tutunarak membran iyon kanalları geçirgenliğini artırır ve lizise neden olur.^{77,78}

β globülinin ayrı bir fraksiyonu komplemanın C3 komponentini oluşturur. C3 azalması kompleman sisteminin aktive olduğu otoimmün hastalıklarda görülür. Klasik yolun aktivasyonu genellikle IgG, IgM ya da CRP'nin antijene bağlanması ile başlar.^{85,99}

C3 ve C4 akut faz reaktandır. İkiside klasik yolun birer parçasını oluşturur, yalnızca C3 alternatif yola katılır.^{85,87} . Hem C3 ve hem de C4 primer olarak karaciğerde sentezlenir ancak ekstrahepatik dokularda da sentezlendiği bilinmektedir. C3 sentezi IL-1, IL-6 ve TNF- α tarafından indüklenir. C3 ya da C4'ün travma ya da cerrahi sonrası ve inflamatuvar süreç sonrasında değerleri önemsiz miktarda artar.^{76,79} Travma ya da cerrahi sonrası ve inflamatuvar süreç sırasında değerleri önemsiz oranlarda artar. C3'ün erişkinlerde referans değeri 90-180 mgr/dl'dir.^{76,80} C4'ün erişkinlerde erişkinde referans aralığı 0,1-0,4 gr/lt'dir.^{76,80}

2.9.1.5. Seruloplazmin (CER)

Tek bir polipeptid zincirinden oluşan α_2 -globülinidir. Molekül ağırlığı 132.000 civarındadır.^{85,99} Molekül başına altı bakır atomu bağlamaktadır. Seruloplazminin polipeptid zincirine bağlı siyalik asit kısmı %10 karbonhidrat içermektedir.

Temel olarak karaciğer parankim hücrelerinde, az miktarda makrofaj ve lenfositlerde sentez edilmektedir. Birincil işlemi redoks tepkimelerinde rol almasıdır. Demirin transferine bağlanması ilk aşama olan Fe^{+2} yapısının Fe^{+3} şekline yükseltgenmesinde seruloplazmin ferooksidaz aktivitesinin gerekli olduğu gösterilmiştir. Bir akut faz proteini olan ve akut faz cevabı esnasında konsantrasyonu artan seruloplazminin, lipid peroksidasyonunu ve serbest radikal oluşumunu önlediği düşünülmektedir. CER akut faz yanıtında ılımlı bir artış göstermekte ve olaydan 4-20 gün sonra en üst düzeye ulaşmaktadır. Seruloplazminin aterosklerotik inflamatuvar olaylarda da rol aldığı ve AMI gelişme riskini belirlemek amacı ile kullanılabileceği ileri sürülmektedir.^{54,81} Serum seruloplazmin seviyeleri doğumda düşükken normal yetişkinlerde 20-60 mgr/dl arasında.^{76,80} Oral kontraseptif tedavi, gebelik ve akut faz reaktanı olduğu durumlarda iki kat yükselme görülür.^{85,99}

Lenfosit endojen mediyatör denilen maddelerin seruloplazminin sentezine aracılık ettiği gösterilmiştir. Hastalıklarda seruloplazmin konsantrasyonunun artmasının karaciğerdeki depolardan plazmaya bakır verilmesine bağlı olduğu bilinmektedir.^{77,86} Enfeksiyon, malignite, travma, safra yollarının tıkanma ve enfeksiyonlarında plazma düzeyleri artar, artış Hodgkin lenfoma gibi retikuloendotelial sistem (RES) hastalıklarında daha belirgindir.^{77,87}

2.9.1.6. Haptoglobin (HP)

Haptoglobin, iki α , iki β - polipeptid zincirinin oluşturduğu 4 alt üniteye sahip, total moleküler ağırlığı 104.000 dalton olan bir poliformik α_2 -glikoproteindir.⁸⁵

Hemoglobine geri dönüşümsüz olarak bağlanan bir α_2 -glikoproteindir. Karaciğer parankim hücrelerinde sentez edilmekte, akciğer ve yağ dokusunda da lokal olarak sentez edildiği bildirilmektedir.^{54,83} İnsanda Haptoglobin1-1 (Hp1-1), Haptoglobin2-1 (Hp2-1), Haptoglobin2-2 (Hp2-2) olmak üzere üç fenotipi vardır.

Araştırmalar fenotipler arasında işlevsel farklılıklar olduğunu ortaya koymuştur.^{54,82,83}

Dolaşımdaki eritrositlerde günlük yıkımın %2'ye çıkması dolaşımdaki haptoglobini tamamen tüketmektedir. Haptoglobin (Hp), KC parankim hücrelerinde yıkılmaktadır. Hb'ni bağlayan diğer bir protein olan hemopeksin de bir akut faz proteindir, ancak etkisi zayıftır, antiinflamatuvar özellikleri vardır.^{54,56} Hp düzeylerindeki artış, genellikle olayın başlangıcından 4-6 gün sonra olmakta ve uyarıcı faktörlerin ortadan kalkmasından sonra, normal düzeylere dönmesi genellikle iki hafta kadar sürmektedir. Zaman içinde Haptoglobin.Hemoglobin kompleksleri (Hp.Hb) oluşumunun Hp'nin lokal inflamatuvar yanıtın kontrolünde belirgin derecede rol aldığı ve bunun Hp'nin birincil görevi olduğu ortaya çıkmıştır. Hp.Hb kompleksi güçlü bir peroksidazdır, fagositoz sırasında ve inflamasyon bölgesinde ölmekte olan lökositlerden açığa çıkan peroksitleri hidroliz etme kapasitesi vardır. Bu nedenle antiinflamatuvar etkisi olan bir akut faz proteini (AFP)'dir.^{54,56,82,83} Hp, fagositlerden açığa çıkan lizozomal bir proteaz olan katepsinB'yi de inhibe etmektedir.^{54,56,82} Muhtemelen integrinlere bağlanma yolu ile lenfosit, monosit ve granülositlere bağlanarak proliferasyon ve aktivitelerini düzenlemektedir. Haptoglobin, demire ihtiyaç duyan bakterilerde, demirin bu organizmalar tarafından kullanımını engellemektedir. Hp ya da Hp.Hb kompleksi için ileri sürülen diğer işlevler; demiri bağlayarak serbest radikallere karşı koruyucu etki göstermesi, lokal olarak sentezlenen Hp'nin akciğerde önemli bir antioksidan olması ve antimikrobiyal aktivite göstermesidir.^{54,83}

Fagositik hücrelerin fagolizozomlarında bağlı olan Hb.Hp kompleksi, direkt mikrobisidal etki gösteren reaktif oksijen ürünlerini sentez edebilmektedir.^{54,83} Serbest hemoglobin, nitrikoksit (NO), endotelden türeyen relakse edici faktör (EDRF) ile kimyasal etkileşime girerek endotel bağımlı vazodilatasyonu engeller. Haptoglobin (Hp), hemoglobin-haptoglobin kompleksi (Hb.Hp) oluşturarak vazodilatasyonu önlemektedir.^{54,82,83} Hp'nin Hb'i bağlaması sonucu araşidonik asitin prostoglandin sentaz ile oksidasyonunu katalize eden hemoglobinin oksijen taşıyan pigment bileşikleri (HEM) de ortamdan uzaklaştırılmaktadır. Bu etki Hp'nin antiinflamatuvar özelliği açısından oldukça önemlidir.^{54,56,82} Hp yeni kan damarlarının endotel hücrelerinin proliferasyonu ve diferansiyasyonu için ihtiyaç

duyulan angiogenik faktörlerden biridir.^{54,83,84} Bu özellik, Hp 2-2 de daha belirgindir. Kronik inflamatuvar ve iskemik durumlarda Hp doku büyümesi ve kolleteral kan damarlarının gelişimi için önem taşımaktadır. Hp ayrıca antikor benzeri özellikler göstermekte, lenfosit-nötrofil işlevlerinin kontrolünde yer almaktadır.^{54,82} Hp'nın, nötrofillere spesifik şekilde bağlanmasının respiratuvar burst aktivitesini inhibe edeceği bildirilmektedir.^{54,82,83} Hp'nın granülosit ve monositlerde konsantre olduğunu ve nötrofil aktivasyonundan sonra açığa çıktığını ispatlayan son gözlemler, Hp sentezinin granülosit aktivitesini düzenlemek üzere inflamasyon bölgesinde lokal olarak arttığını göstermektedir.^{54,82} Ayrıca safrada bulunan Hp, kolesterol kristalizasyonunun güçlü bir uyarıcı olup, safra taşı oluşumunda rol alabilmektedir.^{54,82,83}

Son olarak, Hp.Hb kompleksinin karaciğerdeki kanseröz Hep 3B hücrelerinde apoptozisi indüklediği de bildirilmiştir.^{54,83} Haptoglobin için ileri sürülen bu işlevlerin tümü inflamasyonu önlemeye yönelik iken, anjiyogenezin uyarılması yara iyileşmesinde önem taşımaktadır.^{54,56}

Haptoglobinin yarı ömrü ortalama 5,4 gündür. Sentezin stimülasyonu özellikle IL-6 olmak üzere sitokinler tarafından yürütülür. Referans aralığı 30-200 mgr/dl (0,3-2 gr/l)dir.^{76,80}

2.9.1.7. Transferin (Siderofilin)

Demir transportu için temel proteindir. Negatif akut faz proteindir.^{85,87}

Major bir β -globülin olan transferin, demir iyonlarını mukozal ve intrasellüler demir depolarından, üzerlerinde iyonların reseptörleri bulunan eritrosit ve diğer hücre prekürsörlerini ihtiva eden kemik iliğine nakleder.^{85,86} Demirin transferinden hücreye aktarılabilmesi için demir yüklü transferinin membrandaki reseptörüne bağlanması gerekir ve bu bağlanma için PH'nın nötral olması lazımdır. Bağlanmayı takiben transferin-reseptör kompleksi vezikül şeklinde hücreye alınır. Bu vezikül içerisinde demir ayrıldıktan sonra, egzozitoz yolu ile vezikül membrana bağlanır ve demirsiz transferin reseptörden ayrılır.

Transferin seviyesi beslenme durumunun göstergesi olarak kullanılabilir. Transferin seviyesi, negatif bir akut faz reaktanı olarak enflamasyonda ve tümörlerde albümin, prealbümin ve β lipoproteinlerle birlikte azalır.^{85,87,88}

Transferin karaciğerde sentezlenir ve az miktarda RES, testis ve over gibi endokrin bezlerde de sentez edilmektedir. Transferin travmayı takiben ilk beş günde düşük seyrederek, yarı ömrü yaklaşık 7 gündür. Erişkinlerde referans aralığı 200-360 mgr/dl dir.^{76,80}

2.9.1.8. Albümin (ALB)

Albüminin molekül ağırlığı 66,3 kD'dur. Küresel şekilli rölatif olarak küçük bir proteindir. Bu sayede vasküler ve glomeruler bazal membranlar arasında dengelenebilir. Albüminin toplam %60'ı damar dışı alandadır.^{76,89,90} Böylece albümin BOS, interstitiyel sıvı, idrar ve gebelik sırasında amniotik sıvıyla damar dışı sıvıların önemli bir bileşenidir.

Albüminin primer fonksiyonu genellikle vasküler ve ekstrasvasküler alanda kolloid osmotik basıncın sürdürülmesidir.

Albüminin diğer önemli fonksiyonları şunlardır;

1. Primer olarak serbest yağ asitleri, +2 yüklü katyonlar, hipoklorozasit (OHCl) ve bilirubine bağlanarak plazma antioksidan aktivitesinin önemli bir bileşenini oluşturur.^{76,92}

2. Fizyolojik olmayan durumlarda tampon gibi davranır. Plazma PH'sı normale göre arttıkça ya da düştükçe albüminin serbest iyonlara ve diğer yüklü moleküllere bağlanma yeteneği artar.^{76,93}

3. Albüminin endotel membran ilişkili glikoproteinlere bağlanması ekstrasvasküler alanda metabolizma için önemli küçük proteinlere karşı kapiller geçirgenliği artırır.^{76,91}

4. Lökotrien ve aktin üretimini engelleyerek trombosit ve nötrofillerin inflamatuvar yanıtını azaltır.^{76,94,95} TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin varlığında azalan albümin negatif akut faz reaktanı olmasından ilginçtir.

Albüminin düşük plazma değerlerinin en sık iki nedeni akut faz yanıtı gibi inflamatuvar süreçler ve romatizmal hastalıklar gibi kronik inflamatuvar bozukluklardır. Bu düşüşlerden en az dört faktör sorumludur.

1- Hemodilüsyon

2- Ekstravasküler alana kayıplar (inflamasyon alanlarında vasküler geçirgenlik arttığı için.)

3- Lokal hücre tüketiminde artma.

4- TNF- α , IL-1, IL-6 gibi sitokinler ile artmış koloidal osmotik basıncın direkt inhibisyonu sonucu sentezde azalma.

Plazma koloidal osmotik basıncın artması akut olarak α_1 -antitripsin (α_1 -ANT) ve α_1 -asitglikoprotein (α_1 -ACG) gibi pozitif akut faz reaktan seviyelerinin, hormonlar ve metabolitlerinin artmasından, kronik olarak en sık immünglobülin değerlerinin artmasından kaynaklanır.^{76,89,90,96-98} Albüminin referans değerleri 3,5-5,2 gr/dl olup, yarılanma süresi 17-19 gündür.^{76,80}

2.9.1.9. Prealbümin (Transthyretin)

Negatif bir akut faz proteinidir. Yarı ömrü 12 saatten kısadır.^{85,87} Karaciğerde sentezlenir. Prealbüminin referans değerleri yetişkinler için 20-40 mgr/dl, çocuklarda ise bu değerlerin yarısıdır.^{76,80} Östrojen replasmanı gibi yüksek östrojen seviyelerinin bulunduğu hallerde, akut inflamatuvar durumlarda, malignitede, karaciğer sirozunda, barsak hastalıklarında ve böbreğin protein kaybettiren hastalıklarında plazma seviyeleri düşer.^{85,87} Bu tetramer yapının her bir monomeri bir molekül tiroksine bağlar. Her ne kadar bu molekül tiroksine bağlayıcı prealbümin (TBPA) diye adlandırılırsa da tiroksinin çok az bir kısmı TBPA'ya bağlanır. Çünkü tiroksine bağlayıcı globülinin tiroksine bağlanma ilgisi TBPA'ya göre 100 kat fazladır.^{85,99}

Prealbümin A vitamini ile kompleks yapmış retinol bağlayıcı proteine bağlanır, böylece A vitamininin taşınması ve metabolizmasında etkili olur.

Prealbümin küçük bir molekül olduğu için diğer serum proteinlerine oranla beyin omurilik sıvısına (BOS) kolayca geçer. BOS'da konsantre olduğu için

elektroforezde ilk önce belirgin bir bant şeklinde görülür. Serum elektroforezinde ise 8,6 pH'da albümin fraksiyonunun önünde mobilite gösteren bir proteindir. Prealbümin, albümine göre anoda daha hızlı göç eder.^{85,100}

İmmün elektroforezde bütün proteinlerin %0,2-0,5 kadarını oluşturur. Yine immün elektroforezde, β_1 ve β_2 grubunda, ultrasantrifujla α -lipoprotein yani yüksek dansiteli lipoprotein grubunda lokalize olur.

2.9.2. Sitokinler

Çeşitli hücre tipleri tarafından üretilen ve salgılanan polipeptidler olan sitokinler, enflamasyon, hücre büyümesi, iyileşmesi ve yaralanmaya karşı sistemik yanıtı da içine alan bağışıklık ve enflamatuvar olayları düzenlerler. Sitokinler hormona benzemekle beraber tam hormon değildirler.^{101,102}

Sitokine başlangıçta, sadece lenfositlerin sitokinlerin kaynağı olduğu sanıldığından Lenfokin adı verilmiştir. Daha sonra monositlerin de bu faktörleri ürettiği anlaşılmış ve monokin ismi kullanılmıştır. Bugün bu mediyatörlerin sadece lenfoid hücreler tarafından salgılanmadığı görülmüş ve sitokin ismi daha çok kullanılmaya başlanmıştır.

Sitokinlerin Genel Özellikleri

Sitokinler çok geniş bir protein grubu olmakla birlikte bu moleküllerin ortak birçok özellikleri vardır^{101,102,103,104}

1. Sitokinler naturel ve spesifik immunitenin efektör fazında üretilirler ve bağışıklık ve inflamatuvar yanıtların oluşmasını ve düzenlenmesini sağlarlar. Doğal bağışıklıkta lipopolisakkarid gibi mikrobik ürünler mononükleer fagositleri direkt olarak uyarak kendi sitokinlerini salgılatırlar. T hücrelerinden türeyen sitokinler yabancı antijenlerin özel olarak tanınmasına yanıt sonucu meydana gelirler.

2. Sitokin salınımı kısa, kendini sınırlayan bir olgudur. Genel olarak sitokinler öncül moleküller olarak depolanmazlar ve sentezleri yeni gen transkripsiyonu ile başlatılır. Bu transkripsiyonel aktivasyon genellikle geçici olup,

sitokinleri kodlayan mRNA'lar stabil değildir. Bu nedenle sitokin salınımı geçicidir ve bir kez sentezlendiğinde, sitokinler hızla salınırlar.

3. Sitokinler çeşitli hücreler tarafından üretilir. Yani bu moleküllere toptan sitokin demek ve lenfokin ya da monokin gibi sellüler kökenlerini belirtmemek daha uygundur.

4. Sitokinler birçok farklı hücre tiplerine etki ederler. Bu özelliğe pleiotropizm denir.

5. Sitokinlerin aynı hedef hücrede farklı bir çok etkileri vardır. Bazı etkiler aynı anda meydana gelirken, bazı etkiler farklı zaman aralıklarıyla oluşabilir (dakikalar, saatler, günler).

6. Sitokin etkinliği genellikle gerektiğinden fazladır.

7. Sitokinler diğer sitokinlerin sentezini etkiler; şöyle ki, ikinci, üçüncü sitokin, birinci sitokinin biyolojik etkisine ortam hazırlayabilir.

8. Sitokinler genellikle diğer sitokinlerin fonksiyonlarını etkilerler. İki sitokin birbirini antagonize eder veya additif etki gösterebilir. Ya da bazı durumlarda sinerjik etki gösterebilirler.

9. Sitokinler, diğer polipeptid hormonlarda olduğu gibi hedef hücrenin yüzeyindeki özel membran reseptörlerine bağlanarak etkilerini başlatırlar. Bu reseptörler transmembran proteinler olup, ekstrasellüler bölgeleri vardır ve özel olarak sitokinleri ve büyüme faktörlerini tanır ve bağlarlar.

Söz konusu hücre sitokini salgılayan hücrenin kendisi olabilir (Otokrin etki) veya komşu hücre olabilir (parakrin etki) veya diğer gerçek hormonlarda olduğu gibi dolaşıma salınan sitokinler tarafından uyarılan uzaktaki bir hücre olabilir (Endokrin etki).

Sitokin reseptörleri, ligandlarına karşı aşırı affinite gösterirler. Dissosiasyon katsayıları (Kd) 10^{-10} - 10^{-12} M arasındadır. Biyolojik etki oluşturabilmek için çok küçük miktarlarda sitokin yeterlidir.

10. Birçok sitokin reseptörünün ekspresyonu özel sinyaller tarafından üretilir.

11. Sitokinlere verilen hücresel yanıtların çoğu yeni mRNA ve protein sentezini gerektirmektedir.

12. Bir çokhedef hücre için sitokinler hücre bölünmesini düzenlerler yani büyüme faktörü gibi etki ederler.

2.9.2.1. TNF- α (Tümör Nekroz Faktör- α)

Ev sahibi hücrelerin gr(-) bakterilere karşı esas mediyatörüdür. Diğer enfeksiyonlarda mikroorganizmalara karşı yanıtta da rol oynar. TNF nin hücresel kaynağı lipopolisakkarid (LPS) ile aktive olan mononükleer fagositlerdir. T hücreleri, aktive doğal öldürücü hücreleri (NK) ve aktive mast hücreleri de bu proteini salgılar. İnsan TNF'si nonglikolize bir transmembran protein olup, mol ağırlığı 17 kD'dur. İki çeşit TNF vardır. Bunlar genellikle aktif makrofajlardan salgılanır. TNF- α ; (kaşektin) ile aktif T hücrelerinden salınan TNF- β (lenfotoksin)dir.¹⁰¹⁻¹⁰⁵ İki tip TNF reseptörü vardır. Bunlar sitotoksik aktiviteyi ve fibroblast proliferasyonunu artıran TNFR tip1 (76-80 KDa) ile T hücre proliferasyonuna neden olan TNFR tipII (55-60 KDa)'dır. Buna ek olarak TNF reseptörlerinin çözülebilen formları (sTNFR) da mevcuttur, bunlar hücre yüzeyindeki TNF reseptörlerinin yıkımı sonucu proteinlerden kaynaklanırlar. sTNFR'lerin biyolojik önemi TNF ile yarışıp onun etkilerini bloke etmesidir.¹⁰¹⁻¹⁰⁵ TNF düşük yoğunluklarda lökosit ve endotel hücreleri için lokal olarak parakrin ve otokrin düzenleyicidir.

TNF'nin Düşük yoğunlukda biyolojik etkileri şunlardır;

1. TNF, lökositlere karşı endotel hücre yüzeyini adezyon molekülleri [intersellüler adezyon molekülü (ICAM-1), nöronal hücre adezyon molekülü (NCAM-1), endoteliyal adezyon molekülü (ELAM-1) gibi] aracılığı ile daha yapışkan hale getirerek damar endotel reseptörlerini ekspresse etmelerine neden olur. TNF aynı zamanda nötrofillere de etki ederek endotel hücrelerinin yapışkan özelliklerini artırır.

2. TNF, inflamatuvar lökositlerden özellikle nötrofilleri mikropları öldürecek şekilde aktive eder.

3. TNF, IL-1 ve IL-6, kemokinler ve TNF- α 'nın kendisini üretmek üzere mononükleer fagositlerin diğer hücre tiplerini uyarır. IL-6 ile sinerjistik etki gösterir.

4. TNF, virüslere karşı interferon benzeri koruyucu etki gösterir.

TNF- α 'nın bu etkileri mikropalara karşı verilen inflamatuvar yanıtta önemlidir.

TNF- α 'nın enfeksiyonlara karşı temel sistemik etkileri aşağıdaki gibidir:

1. TNF, endojen pirojen olarak etki ederek ateşi yükseltir. Bu etkiyi IL-1 ile yapar. Ateşin TNF ve IL-1'e yanıt olarak yükselmesi sitokinle uyarılmış hipotalamus hücreleri tarafından artırılan PGE₂ sentezi ile olur. Aspirin gibi PG inhibitörleri TNF ya da IL-1'in bu etkilerini bloke ederek ateş düşürürler.^{101,103,105}

2. TNF, mononükleer fagositler ve vasküler endotel hücrelerine etki ederek IL-1 ve IL-6'nın dolaşıma salınmasını uyarır.

3. TNF, hepatositlere etki ederek serum amyloid A ve P proteini, CRP, haptoglobin, C-reaktif protein, α_1 -asitglikoprotein, faktor B gibi bazı akut faz proteinlerinin sentezini artırır.^{101,103,104}

4. TNF, damar endotelinin prokoagülan ve antikoagülan aktiviteleri arasındaki dengeyi değiştirerek pıhtılaşma sistemini aktive eder.

5. TNF, kemik iliğini baskılayarak ana hücre bölünmesini engeller. Sürekli TNF verilmesi lenfopeni ve immün yetmezlik nedenidir.

6. TNF deney hayvanlarına uzun süre verildiğinde kaşektik metabolik değişikliklere neden olur. Kaşeksi, TNF ile uyarılan iştah azalması sonucu olur. TNF, lipoprotein lipaz aktivitesini artırır. TNF' nin bizzat kendisi deney hayvanlarında kaşeksiye neden olurken, IL-1 gibi sitokinler tüberküloz ve kanser gibi kronik hastalıklarda kaşektik duruma katkıda bulunurlar.

Gram negatif bakteriyel sepsis durumlarında çok yüksek miktarda TNF üretilir ve serum yoğunluğu artar. Bu yoğunlukdaki TNF, dolaşımda kollaps ve dissemine intravasküler koagülasyon (DİC)'a neden olur. Yani TNF, septik ve endotoksik şokun önemli mediyatörüdür. Yüksek düzeyde infüzyonu ölümcüldür ve şok benzeri bir sendrom oluşturur.

TNF- α 'nın bir çok özel etkileri, aşırı yüksek konsantrasyonlarda ortaya çıkar ve öldürücü etkilerine katkıda bulunmaktadır. Bunlar;

1. TNF, miyokard kasılabilirliğini azaltarak doku perfüzyonunu azaltır. Bu etki kardiyak miyositteki nitrik oksid sentaz (NOS) adlı enzimin etkisiyle argininin sitriline dönüşmesi esnasında NO oluşumu ve NO'nun miyokard kasılabilirliğini azaltması ile oluşur.

2. TNF damar düz kaslarını gevşeterek kan basıncını ve doku perfüzyonunu azaltır. TNF bu etkileri düz kas hücrelerine direkt etki ile ve damar endotel hücreleri tarafından salgılanan prostasiklin ve NO gibi damar genişleticileri uyarak indirekt yoldan yapar.

3. TNF, intravasküler koagülasyona neden olarak doku perfüzyonunu azaltır.

4. TNF, ağır metabolik bozukluklara neden olabilir. (Örn: yaşamı sonlandıracak düşük glukoz düzeyi oluşması. Bu etki glukozun kas tarafından aşırı kullanımına ve karaciğer tarafından glukozun yerine konulamamasına bağlıdır.)

TNF- α 'nın birçok fizyolojik etkisi IFN γ tarafından artırılır. Bu etki TNF reseptör sayısının IFN γ ile uyarılarak artırılması ile sağlanabilir.^{101,102,104,106,107} IFN γ travmadan sonra altı saat içinde belirlenebilir ve yükseklik sekiz gün sürebilir. Sonuç olarak TNF- α travma sonrasındaki immünoinflamatuvar yanıtın merkezi bir düzenleyicisidir ve monositler, lenfositler, kuffer hücreleri, makrofajlar, endotel hücreleri ve gliyal hücreler tarafından üretilir.

Konak yanıtının en erken ve en güçlü mediyatörü olan TNF- α çoklu travma hastasında en yüksek konsantrasyonlara bir, iki saat içinde ulaşır ve dört, altı saat arasında anlamlı olarak azalmış olur. Plazmada 14-18 dakikalık kısa bir yarı ömrü vardır ve çözünebilir. Referans değeri 0-10 pg/ml'dir.¹⁰⁸

2.9.2.2. İnterlökin-1 β (IL-1 β)

Timosit yanıtını yükseltgeyen, poliklonal aktivatör olarak mononükleer fagositlerden türeyen bir polipeptiddir.^{101,109-111}

IL-1'in temel kaynağı aktive mononükleer fagositlerdir. TNF gibi IL-1'de endokrin hormon gibi etki ederek gram (-) bakteriyel sepsisten sonra dolaşımda görülür.

IL-1, mononükleer fagositlerden salgılanan 2 temel polipeptidden oluşur. Bunlardan biri IL-1 α diğeri IL-1 β 'dir. Bu ikisi iki farklı genin ürünüdür. Fakat her ikisi de aynı hücre yüzey reseptörlerine bağlanırlar ve biyolojik etkileri temelde özdeştir. IL-1 ailesinin 3.cü üyesine IL-1 reseptör antagonisti denir. IL-1 moleküllerinin çeşitli şekillerdeki fibroblast büyüme faktörü ile de yapısal ilişkisi vardır.

Dolaşımdaki IL-1 aktivitesinin çoğu IL- β 'dir. İnterlökin-1 için iki farklı reseptör belirlenmiştir. Bunların her ikisi de immunglobulin üst familyasının üyeleridir.^{101,102-104,112}

IL-1'in biyolojik etkileri TNF ile benzerdir ve serbestleşen sitokin miktarına bağlıdır. Düşük yoğunlukta bölgesel inflamatuvar olaylara aracılık eder. Özel olarak IL-1, mononükleer fagositler ve damar endoteline etkiyle IL-1'in daha sonraki sentezini artırır ve IL-6'nın sentezini tetikler. IL-1 aynı zamanda TNF'nin bir çok inflamatuvar özelliğini de paylaşır. Örneğin; IL-1 endotel hücrelerine etkiyle pıhtılaşmayı artırır. Lökositlerin bir araya yapışmasına aracılık eden yüzey moleküllerinin ekspresyonunu artırır. IL-1 direkt olarak nötrofil gibi inflamatuvar lökositleri aktive etmez. Mononükleer ve endotel hücrelerine etki ederek lökositleri aktive eden kemokinlerin sentezine neden olur.

IL-1 daha yüksek miktarlarda salgılandığında, kan dolaşımına girer ve endokrin etkiler gösterir. Sistemik IL-1 TNF ile birlikte ateşin oluşumuna neden olur. Karaciğer tarafından akut faz proteinlerinin sentezini artırır ve metabolik zayıflamanın başlatılmasına neden olur.^{101,103,104}

IL-1, hipotalamusa etki ederek kortikotropin salgılatıcı faktörün (CRF) salınmasına neden olur. CRF'de adrenal kortekse etki ederek steroidlerin salınımını artırır. Kortikosteroidler de IL-1 ve TNF nin salınımını inhibe eder. Bu özellik TNF ve IL-6 da da mevcuttur.

IL-1, kollagen doku üzerine etki ederek osteoklastik aktiviteyi artırır ve böylece kemik turnoverinin artmasına neden olur. Osteoblastlarda ise alkalin

fosfataz aktivitesini arttırır. Fibroblastların ve sinovial hücrelerin proliferasyonunu sağlar. IL-1, kemik iliğinde hemopoetik hücelere etki ederek yüksek proliferatif kapasite gösteren kolonilerin oluşumunu sağlar. TNF ile birlikte nötrofiliye neden olur. IL-1 etkileri ile TNF etkileri büyük benzerlik gösterir.

Yine de bu iki sitokin arasında bir çok önemli farklar vardır:

1. IL-1'in kendisi doku hasarı oluşturmaz. TNF'nin neden olduğu doku hasarını potansiyalize eder. Çok yüksek sistemik yoğunlukta ölümcül değildir.
2. IL-1, TNF- α 'nın inflamatuvar ve prokoagulan özelliklerini taklit etse de Schwartz reaksiyonunda mediyatör olarak TNF'nin yerini alamaz ve tümörlerin hemorajik nekrozuna yol açmaz.
3. Birçok tümör hücresi IL-1 tarafından invitro olarak eritilemez.
4. IL-1'in major doku uygunluğu (MHC) moleküllerinin ekspresyonunu artırıcı yeteneği yoktur.
5. IL-1, CSF'lerin kemik iliği hücrelerine etkilerini engellemekten çok güçlendirir.

IL-1, doğal olarak var olan inhibitörler içinde günümüzde bilinen tek sitokindir. İnhibitörlerin iyi tanımlanmasının nedeni insan mononükleer fagositleri tarafından üretilmeleridir. Doğal olarak var olan inhibitörler, yapısal olarak IL-1'e benzerler ve reseptörlerine bağlanırlar. Biyolojik olarak inaktiftirler. Bu şekilde IL-1'i kompetitif olarak engelleyici etkileri vardır ve bu nedenle IL-1 reseptör antagonisti (IL-1ra) olarak adlandırılırlar.

Septik şok gibi sitokinlerin aşırı ve düzensiz üretildiği durumlarda, sitokin inhibitörleri biyolojik yanıt düzenleyici olarak kullanılabilirler.

Birçok hücre kültürü çalışması, mezenşiyal ve glomerüler epitel hücrelerinin IL-1 ve TNF ürettiğini göstermiştir. Bu sitokinler parakrin ve otokrin etkiyle glomerül hücrelerinde uygun etki yaparak ve mezenşiyal hücreleri uyarak prostaglandin E₂ üretimini ve tip IV kollagen üretimini sağlarlar. IL-1 ve TNF mezanşiyal hücelere etkiyle IL-6, IL-8 ve kollagen sentezini başlatırlar. IL-1 böbrek epitel hücrelerine etkisiyle hücre kültürlerinde tip IV kollagen üretimine etki eder.

Bu invitro veriler IL-1 ve TNF- α 'nın yaralanma sonrası glomerul inflamasyonunun patogeneziindeki olası rollerine işaret etmektedir.^{101,102,113}

IL-1'in yükselmesi travmadan bir saat sonra başlar ve üç dört saatte maksimum olup dolaşımdaki yarı ömrü altı dakikadır. Bu durum yaralanmadan sonra saptanmasını TNF- α 'dan daha az olası hale getirmektedir. Norma referans değeri 0-20 pg/ml'dir.¹⁰⁸

2.9.2.3. İnterlökin-6

IL-6 yaklaşık 26 kD'luk sitokin olup, mononükleer fagositler, damar endotel hücreleri, fibroblastlar epitel hücreleri ve bazı aktive T hücreleri tarafından sentez edilir.^{101,104} IL-6'nın reseptörü 60 kD'luk bağlayıcı bir protein ile 130 kD'luk sinyal ileten bir asit birimden oluşur. IL-6'nın en iyi tanımlanan etkileri hepatositler ve B lenfositleri üzerinedir. Şekil-6 da IL-6'nın pleotropik etkileri gösterilmiştir.

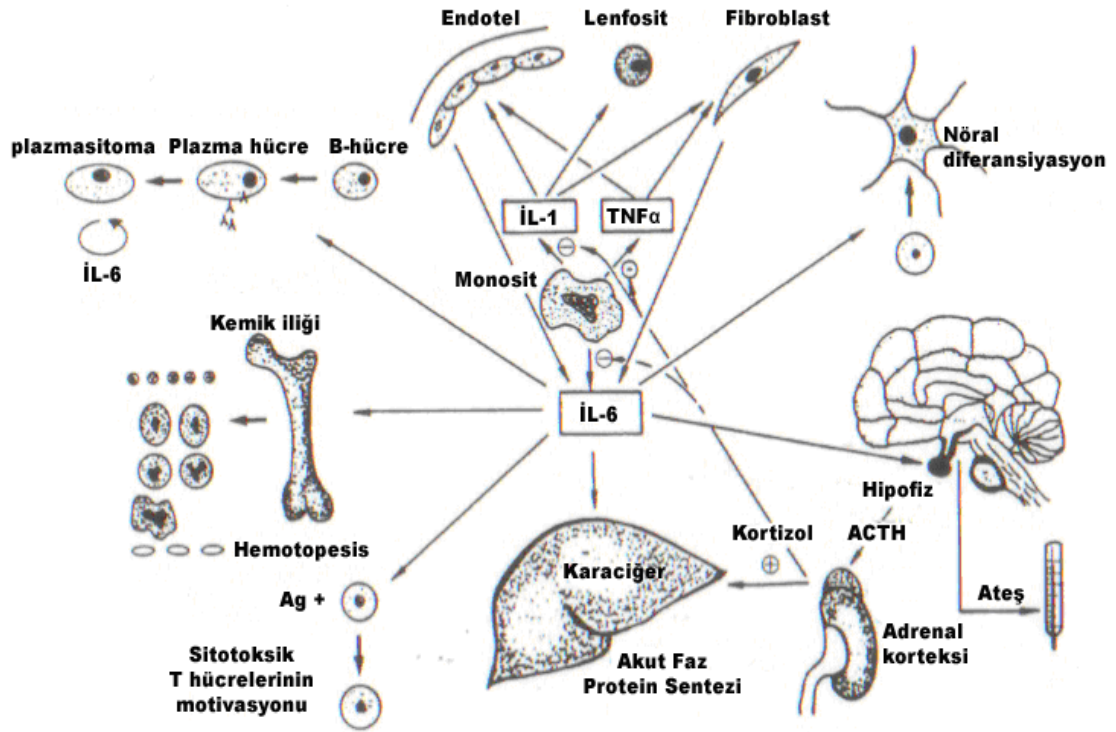
1- IL-6 fibrinojen, hemopeksin, sistein proteinaz inhibitörü, α_1 -antikimotripsin, α_2 -makroglobülin gibi akut faz yanıtına katkıda bulunan birçok plazma proteininin hepatositler tarafından sentezine neden olur.^{101,102,114}

2. IL-6 B lenfositlerinin immünoglobülin salınımı için bir kofaktor olarak rol oynar. Yani B lenfositleri için büyüme faktörüdür. Benzer şekilde malign plazma hücreleri için de (Plazmositoma ya da miyelom) büyüme hücresi rolü oynar ve kendi, kendine büyüyen plazmositom hücreleri otokrin büyüme faktörü olarak IL-6'yı salgılar.^{101,115,116}

Bunlara ilaveten yapılan invitro çalışmalarda IL-6'nın T hücreleri ve timosit kostimulatörü olarak görev yaptığı gösterilmiştir. IL-6 diğer sitokinlerle birlikte kemik iliği hemapoetik ana hücreleri için erken dönemde büyüme faktörü olarak etki gösterir.^{101,115}

IL-6'nın ana etkisi CRP, fibrinojen, α_1 -antitripsin veya kompleman faktörleri gibi akut faz proteinlerinin hepatik sentezini uyarmaktır.^{117,118}

Tüm sitokinler arasında IL-6 sonucunun en güvenilir prognostik gösterge olduğu kabul edilir.¹¹⁷



Şekil-6. IL-6 Pleotropik etkileri.

Plazma IL-6 konsantrasyonlarının artışının değerlendirilmesi; kolay bir belirteç olan ve yangısal bir işlemin rutin değerlendirilmesinde belirgin değeri olan C reaktif proteinde belirgin bir artış ile ilişkilidir.¹²⁴ IL-6'nın yarı ömrü bir saat daha kısadır. Tipik olarak IL-6'nın yüksek düzeyleri travma gününde 60 dakikada yükselip ilk piki dört, altı saatte görülür. Komplike olmayan vakalarda iki, üç gün yüksek kalır ve hızla düşerek bir haftada normale iner. İkinci bir olay ortaya çıkarsa üç gün içinde rebound artış görülür.^{125,126} IL-6 serumda daha uzun süreli yüksek kaldığından IL-1 veya TNF- α 'dan daha kolay bir şekilde ölçülebilir. IL-6'da belirgin ve erken bir yükselme (>500 pg/dl) daha sonra MOY gelişecek hastaların belirlenmesine yardımcı olacaktır.^{117,120} Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), sepsis, çoklu organ yetmezliği sendromu (MOY)'daki hastaların gidişi ile ilişkili en iyi prognostik belirteç gibi görünmektedir.^{117,119-121} Hack ve arkadaşları^{117,122} septik şokta IL-6 ve laktat düzeyleri arasında doğrudan bir korelasyon belirlemişlerdir ve IL-6'nın yaşayanları ölenlerden ayırmada prognostik anlamı olabileceğini ($p=0,0003$) ifade etmişlerdir.^{117,123} BAL da artmış IL-6 konsantrasyonları ARDS li hastalarda kötü prognoz ile ilgilidir.^{117,123}

Travma hastalarında IL-6 septik komplikasyonların belirteci olmaktan ziyade hasarın büyüklüğü hastalığın şiddetiyle koreledir.^{117,124}

Elektif cerrahi dolaşan IL-6 düzeylerinde bir, üç saatte içinde artışa yol açar ve komplike olmayan olgularda bu artış 48-72 saat sürer. Artışın şiddeti doku yaralanma derecesi ile yakından ilgilidir. IL-6 bazen barsaklardan kaynaklanabilir ve cilt yaraları da potansiyel bir kaynak olabilmektedir.^{125,126} Referans değeri 0-20 pg/ml dir.¹⁰⁸

2.10.Travma Skorlaması

Yaralanma ciddiyetinin ortaya konabilmesi için değişik puanlama sistemleri geliştirilmiştir. Bu sistemler, birçok bağımsız faktöre bağlı komplike ve değişken hasta verilerini kategorize ederek, tek bir puanda birleştirmeyi hedefler. Ciddi bir travma ile karşı karşıya kalmış hastada, tedavinin ilk amacı yaşamı devam ettirmek, hızlı ve etkili bir bakım ile multipl organ yetmezliği ve diğer komplikasyonların gelişimini önlemektir.^{127,140}

2.10.1. Travma Skoru (TS), Revize Travma Skoru (RTS) ve Pediyatrik Travma Skoru (PTS), Yaralanma Ağırlık Skoru (YAS)

Travma skoru 1981 yılında Champion tarafından geliştirilmiştir.^{127,128} Bu sistemde kapiller dolum, göğüs ekspansiyonu, glasgow koma skalası (Tablo-7), sistemik kan basıncı ve solunum sayısı değerlendirilir. En iyi skor 16 en kötü skor 0'dır (Tablo-8). Skorun 13 ve altında olması ciddi bir yaralanma olarak kabul edilir ve yaralının bir travma merkezine transferini gerektirir.

Travma skoru; kapiller dolum ve göğüs ekspansiyonu ile ilgili parametrelerin puanlanmasında, özellikle kafa travmalı hastalarda ve gece olay yerinde gerçekleştirilen değerlendirmelerde güçlüklerle karşılaşılması ve değerlendirmelerin yoruma açık olması nedeniyle 1989'da Champion tarafından modifiye edilmiştir. Travma skorunda mevcut olan bu parametreler revize travma skorunda çıkarılmış, Glasgow koma skalası, sistemik kan basıncı ve solunum sayısı olarak üç spesifik parametre kullanılmıştır (Tablo-9). Travma skoruna göre daha az veri kullanılmasına

karşın revize travma skorunda en az travma skoru kadar güvenilir sağkalım tahmini yapılabildiği belirtilmiştir.^{127,129,130} Bugün yaralının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan fizyolojik travma skorlarının en sık kullanılanlarından biri revize travma skorudur. Revize travma skoru iki şekilde kullanılabilir. Olay yerinde yapılacak değerlendirmelerde her parametre 0-4 arası puanlanır ve 0'dan 12'ye kadar bir toplam puan elde edilir. RTS'nin 11'den düşük değerde olması, olgunun bir travma merkezine transportunu gerektirir.

Normal solunum hızı, kalp atım hızı, sistolik kan basıncı çocukluk çağında değişkenlik gösterebileceği göz önüne alınarak 1987'de pediatrik travma skoru geliştirilmiştir (Tablo-10). PTS'nin yaralanmanın şiddeti ve sonuçlarının belirlenmesinde güvenilir bir sistem olduğu ileri sürülmüş^{127,131} ve pediatrik travma skorunun 8'den düşük olmasının artmış mortalite riski ile beraber olduğu belirtilmiştir.^{127,132} Ancak daha sonraki çalışmalarda RTS'nin pediatrik yaş grubunda en az PTS kadar efektif bir triaj klavuzu olduğu^{127,133} ve PTS ile RTS veya TS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadığı bildirilmiştir.^{127,134,135}

Fizyolojik travma skorları triyajda rahatlıkla kullanılabilen skorlamalardır. Vital bulgulara görülecek sapmalar ile yaralanma şiddeti bağlantılı olarak değerlendirilir. Ancak fizyolojik yanıtta değişikliklerin zaman ile ilişkili olması, özellikle genç ve sağlıklı erişkinlerde kompensasyon mekanizmalarının erken dönemde ciddi yaralanmaları maskeleyebilmesi, bu skorlamalarda problem oluşturmaktadır.^{127,136}

Tablo-7. Glasgow koma skalası

Adult glasgow koma skoru			Pediatrik glasgow koma skoru		
		Puan			Puan
Gözlerin açıklığı	SPONTAN	4	Gözlerin açıklığı	SPONTAN	4
	sesli uyaranla	3		sesli uyaranla	3
	ağrılı uyaranla	2		ağrılı uyaranla	2
	yanıt yok	1		yanıt yok	1
Sözlü yanıt	Oryante	5	Sözlü yanıt	Gülüyor, seslere oryante,	5
	Konfüze	4		objeleri izliyor, etkilerine giriyor	
	Anlamsız sözcükler	3		Sakinleştirilebilen ağlama ve uygun olmayan hareketler	4
	Anlamsız sesler	2		Zaman, zaman	
	Yanıt yok	1		sakinleştirilebilen ağlama ve inleme	3
Motor yanıt	Sözlü emirlere uyma	6		Kontrol edilemez, ajite	2
	Ağrının lokalize edilmesi	5		Yanıt yok	1
	Ağrıya çekerek yanıt	4		Spontan hareket	6
	Ağrıya flexor yanıt	3		Dokunmaya çekerek yanıt	5
	Ağrıya extensor yanıt	2		Ağrıya çekerek yanıt	4
	Yanıt yok	1		Anormal flexion	3
				Anormal extensiyon	2
Total glasgow koma skoru		3-15	Total glasgow koma skoru		3-15

Tablo-8. Adult ve pediyatrik travma skoru

Adult glasgow koma skoru			Pediatrik glasgow koma skoru		
Parametre	Puan		Parametre		Puan
Glasgow koma skoru	14-15	5	CNS	Uyanık	+2
	11-13	4		Letarjik	+1
	8-10	3		Koma/deserebre	-1
	5-7	2			
	3-4	1			
Sistolik kan basıncı	>89 mmHg	4	Sistolik kan basıncı	>90	+2
	76-89mmHg	3		50-90	+1
	50-75mmHg	2		<50	-1
	1-49 mmHg	1			
	None mmHg	0			
Solunum sayısı	10-29/dak	4	Hava yolu	Açık	+2
	>29/dak	3		Açık tutulabilen	+1
	6-9/dak	2		Açık tutulamayan	-1
	1-5/dak	1			
	Solunum yok	0			
Göğüs ekspansiyonu	Normal	1	Kilo	>20 kg	+2
	Reaktif, yok	0		10-20 kg	+1
				>10 kg	-1
Kapiller dolum	Normal	2	Açık Yara	Yok	+2
	Gecikmiş	1		Minor	+1
	Yok	0		Major/penetre	-1
			Kas iskelet sistemi	Patoloji yok	+2
				Kapalı fraktur	+1
				Açık multipl fraktur	-1
Total travma skoru		0-16	Total travma skoru		-6-+12

Tablo-9. Revize travma skoru

Parametre		Puan
Glasgow koma skoru	13-15	4
	9-12	3
	6-8	2
	4-5	1
	3	0
Sistolik kan basıncı	>89 mmHg	4
	76-89 mmHg	3
	50-75 mmHg	2
	1-49 mmHg	1
	None	0
Solunum sayısı	10-29/dak	4
	>29/dak	3
	6-9/dak	2
	1-5/dak	1
	Solunum yok	0
		0-12

Kısaltılmış yaralanma skalası (AIS) bir anatomik skor sistemidir ve 1971’de bir uzmanlar kurulu tarafından geliştirilmiştir.^{127,137} Bir puan minor yaralanmayı ifade ederken 5 puan kritik, 6 puan yaşamla bağdaşmayan travmayı gösterir (Tablo-10). Yaralanma düzeyi beş anatomik bölgede (genel, baş-boyun, toraks, abdomen, ekstremité-pelvis) değerlendirilmiştir. Daha sonra buna altıncı bölge olarak fasiyal bölge eklenmiştir. Ancak AIS yaralanma şiddeti her anatomik bölge için ayrı ayrı hesaplandığından kapsamlı bir bilgi vermez.

Tablo-10. Kısaltılmış yaralanma skalasında puanlama tablosu

Yaralanma	AIS skoru
1	Minor
2	Orta
3	Ciddi (fakat yaşamı tehdit etmeyen yaralanma)
4	Şiddetli (yaşamı tehdit eden ciddi yaralanma)
5	Kritik (yaşam şansı kesin olmayan)
6	Fatal

Yaralanma ağırlık skoru YAS (ISS) 1974’de Baker tarafından geliştirilmiş bir yöntemdir. Skor farklı sistemlerdeki en yüksek üç AIS değerinin karelerinin toplamı ile elde edilir ve 1-75 arasında değişir.

$$ISS=(AIS1)^2 + (AIS2)^2 + (AIS3)^2$$

Karelerinin alınmasının nedeni, çoğul yaralanmaların etkisinin tek başlarına etkilerinin toplamından daha fazla olmasıdır. Çoklu sistem yaralanması olan hastalarda sadece en ciddi yaralanmanın olduğu üç sistemdeki en yüksek AIS’nun dikkate alınması nedeniyle, diğer sistem veya aynı sistemde farklı organ yaralanmalarının göz ardı edilmesi ISS’nin handikaplarının başında gelir. Bir diğer sorun tüm sistem yaralanmalarının skorlamadaki ağırlığının eşit kabul edilmesidir ki, bu özellikle kafa travmalarının mortalite üzerindeki öneminin dikkate alınmamasına neden olmaktadır.^{127,139} Aynı skora sahip hemodinamik durumları farklı hastaların ayırımında yetersizdir. Bir diğer kısıtlılık ise doğru bir ISS değeri için hastanın tüm tetkiklerinin yapılmış olması gerekliliği ve bu nedenle triaj amaçlı kullanımının olmamasıdır.^{127,138} Son olarak ISS, yaralının daha önceki hastalıklarını ve yaşını

dikkate almaz. Tüm bu handikaplarına rağmen YAS (ISS); mortalite, morbidite, hastane kalış süresi ve yaralanma şiddetinin diğer ölçütleri ile lineer bir korelasyon gösterdiğinden en yaygın kullanılan travma skorlarından biridir.^{127,140}

YAS puanı 0-14 arasında olanlar minor travmalı,

YAS puanı 16-66 arasında olanlar major travmalı,

YAS puanı 75 olanlar yaşaması imkansız hastalar olarak ayrılmıştır.

Sonuç olarak diyebiliriz ki AIS ve YAS (ISS) anatomik travma skorlarıdır. Özellikle künt toraks ve batin travmalarında iç yaralanmaların, saptanabilecek açık fizik muayene bulguları vermemesi, ilk muayenede tanısallık oranını düşürür. Diğer gözden kaçabilecek önemli yaralanmalar servikal ve pelvik yaralanmalardır. Yaralanmaların tam değerlendirilebilmesi travmalı hastanın kooperasyonuna bağlıdır ki kafa travması, ilaç veya alkol kullanımı nedeniyle bu çoğunlukla mümkün olmaz. Yine penetran yaralanmalarda da yaralanma bölgesinin saptanabilmesine karşın penetrasyonun doğrultusu, derinliği ve iç organlarda yapmış olduğu hasarı fizik muayene ile değerlendirmek hemen hemen imkansızdır. Dolayısıyla anatomik travma skorlamaları daha çok hastane verilerine dayanan ileri tetkikler sonrası yaralanmanın şiddetinin ve öneminin belirlenebildiği, dolayısıyla triaj amaçlı kullanımları kısıtlı olan, daha çok araştırma amaçlı kullanılan skorlamalardır.^{127,136}

TRISS(travma ve yaralanma şiddeti skoru)Boyd 1987' de ISS ve RTS' ye yaş faktörünü ve yaralanma mekanizmasını(künt veya penetre) ekleyerek TRISS sistemini tanımlamıştır. ISS ve RTS handikaplarını içermesi ve hastanın daha önceki rahatsızlıklarını göz önüne almaması nedeniyle TRISS sağkalım tahminlerinin doğruluk oranını ancak orta derecede artırmıştır.Tüm handikaplarına karşın TRISS ile birçok ülkeden değişik çalışmalar bildirilmiş ve TRISS, orijinal katsayılar kullanılarak veya lokal adaptasyonlar ile sık kullanılan bir yöntem olmuştur.^{127,140}

3. YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışmanın yapılabilmesi için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan izin alındı ve tüm çalışma boyunca etik kurul kararlarına uyuldu. Çalışma Ağustos 2006 ile Mayıs 2007 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine (AS) çoklu travma ile başvuran 17-80 yaş grubundan hastalarla yapıldı. Çalışmaya travmayı takiben ilk dört saat içinde gelen çoklu travma hastaları alınmıştır.

Gebe, kanser, kronik böbrek yetmezliği, kronik inflamatuvar barsak hastalığı, kronik romatizmal hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, transplantasyon yapılmış ve diabetes mellitusu, akut koroner sendromu olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmaya alınan 42 çoklu travma hastasının ad-soyad, yaş, cinsiyet, travmanın türü ve oluş saati, acil servise başvuru tarihi ve saati, kan basıncı, nabız, solunum sayısı, oksijen saturasyonu serum örneğinin alınış saati ile tespit edilen yaralanmalar kaydedildi. GKS, TS skorları hesaplandı.

AS'de ilk değerlendirmeden sonra tüm olgulardan venöz kan örneği alındı. Venöz kan örneği ikiye bölündü. Birinci kısmından akut faz reaktanları α_1 -asitglikoprotein, α_1 -antitripsin, CRP, C3, C4, seruloplazmin, haptoglobin, albümin, prealbümin ve transferin çalışılmak üzere oda ısısında 20 dakika bekletildikten sonra 5 dk 3000 devirde santrifuj edilerek serum elde edildi. İkinci venöz kan örneği ise interlökinler (TNF- α , IL-1 β , IL-6) çalışılmak üzere oda ısısında 20 dakika bekletildikten sonra 5 dk 3.000 devirde santrifuj edilerek serumu ayrıldı. Serumlar analiz yapılncaya kadar -20 °C'deki deep freezde korunmaya alındı. Akut faz reaktanları için kan örnekleri; 4. saat 1.2.3.4.5.6. günlerde alındı. İnterlökinler için ise 4. saat, 1. gün ve 3. günde kan örnekleri alındı.

α_1 -asitglikoprotein Olympus analiz cihazı (A4600) ile immünoturbidimetrik olarak çalışılmıştır. Yetişkin için referans aralığı 0,5-1,2 gr/lt (50-120 mgr/dl) olup, bu cihazla saptanabilen en düşük değer 0,047 gr/lt olarak hesaplanmıştır.

α_1 -antitripsin: Olympus analiz cihazı (AU600) ile immünoturbidimetrik olarak çalışılmıştır. Yetişkin için referans aralığı 0,9-2,0 gr/lt (90-200 mgr/dl) olup, bu cihazla test edilebilen en düşük değer 0,01 gr/lt olarak hesaplanmıştır.

hs-CRP: Olmpus analiz cihazı (AU600) ile immünoturbidimetrik olarak çalışılmıştır. Yetişkinler için referans aralığı <1 mgr/lt kabul edilmiştir.

C3: Olympus analiz cihazı (AU600) ile immünoturbidimetrik olarak çalışılmıştır. Yetişkin ve çocuklar için referans aralığı 0,9-1,8 gr/lt (90-180 mgr/dl) dir. Bu cihaz ile saptanabilen en düşük değer 0,011 gr/lt'dir.

C4: Olympus analiz cihazı (AU600) ile immünoturbidimetrik olarak çalışılmıştır. Referans aralığı yetişkin ve çocuklar için 0,1-0,4 gr/lt (10-40 mgr/dl) olarak kabul edilmiştir. Test edilebilen en düşük düzey 0,002 gr/lt olarak tahmin edilmiştir.

Albümin: Olympus analiz cihazı (AU600) ile immünoturbidimetrik olarak çalışılmıştır. Yetişkinler için referans aralığı 3,5-5,2 gr/dl'dir. Bu cihazla ölçülebilen en düşük değer 0,001 gr/lt olarak tahmin edilmiştir.

Prealbümin: Olympus analiz cihazı (AU600) ile immünoturbidimetrik olarak çalışılmıştır. Yetişkinler için referans aralığı 0,2-0,4 gr/lt (20-40 mgr/dl) dir. Bu cihazla test edilebilen en düşük miktar 0,004 gr/lt olarak tahmin edilmiştir.

Seruloplazmin: Olympus analiz cihazı (AU600) ile immünoturbidimetrik olarak test edilmiştir. Yetişkinler için referans aralıkları 200-600 mgr/lt (20-60 mgr/dl) dir. Bu cihaz ile test edilebilen en düşük değer 4 mgr/dl olarak tahmin edilmiştir.

Haptogloblin: Olympus analiz cihazı (AU600) ile immünoturbidimetrik olarak test edilmiştir. Bu cihaz ile referans aralığı yetişkinler için 0,3-2 gr/lt (30-200 mgr/dl) dir. Bu cihaz ile ölçülebilen en düşük değer 0,01 gr/lt olarak tahmin edilmiştir.

Transferin: Olympus analiz cihazı (AU600) ile immünoturbidimetrik olarak test edilmiştir. Bu cihaz ile referans aralığı yetişkinler için 2-3,6 gr/lt (200-360 mgr/dl) olarak kabul edilmiştir. Bu cihaz ile ölçülebilen en düşük değer 0,01 gr/lt olarak tahmin edilmiştir.

TNF- α : (Elisa, Brossource international, California, USA) Elisa yöntemi ile saptanabilen en düşük Hu-TNF- α değeri 1,7 pg/ml'dir. Referans aralığı 0-10 pg/ml'dir.

IL-1 β : (Elisa, Biosource international, California, USA) Elisa yöntemi ile saptanabilen en düşük IL-1 β değeri 1 pg/ml dir. Referans aralığı 0-20 pg/ml'dir.

IL-6: (Elisa, Biosource international, California, USA) Elisa yöntemi ile saptanabilen en düşük değer <2 pg/ml'dir. Referans aralığı 0-20 pg/ml'dir.

3.1. İstatistiksel analiz ve değerlendirme

Araştırma verileri kodlanarak, bilgisayarda değerlendirildi. İstatistiksel analizlerde SPSS Windows Versiyon 9.0 paket programı kullanıldı. Sürekli değerler alan veriler ortalama ($\pm$ standart hata) olarak sunuldu. Sürekli değerler alan değişkenler için grupların karşılaştırılmasında Normallik Testi (Shapiro-Wilk normallik testi), Küresellik Testi, bağımlı örneklem için t-testi ve parametrik olmayan Friedman İki Yönlü Varyans Analizi, bağımsız örneklem için t-testi ve parametrik olmayan Mann Whitney U Testi kullanıldı. Değişken grupların dağılımlarının karşılaştırılmasında Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Değişkenlerin birlikte değişimlerini incelemek için ilişki katsayısı Pearson korelasyon analizleriyle hesaplandı. Yanılma düzeyi (α) 0,05 (%5) olarak kabul edildi.

Operasyon gününün hastaların değerleri üzerindeki etkisinin araştırılmasında bağımsız grupların karşılaştırılması parametrik testlerden Tek Yönlü Varyans Analizi, parametrik olmayan testlerden Kruskal Wallis Testi ile 0,05 (%5) yanılma düzeyinde uygulandı.

Tabloda yapılan kısaltmaların açıklaması:

AKUT FAZ REKTANLARI

Pozitif Akut Faz Rektanları

α_1 -asitglikoprotein (α_1 -ACG)

(4. saat, 1. gün, 2. gün, 3. gün, 4. gün, 5. gün, 6. gün)

α_1 -antitripsin (α_1 -ANT)

(4. saat, 1. gün, 2. gün, 3. gün, 4. gün, 5. gün, 6. gün)

Sensitif C reaktif protein (hs-CRP)

(4. saat, 1. gün, 2. gün, 3. gün, 4. gün, 5. gün, 6. gün)

Kompleman (3) (C3)

(4. saat, 1. gün, 2. gün, 3. gün, 4. gün, 5. gün, 6. gün)

Kompleman (4) (C4)

(4. saat, 1. gün, 2. gün, 3. gün, 4. gün, 5. gün, 6. gün)

Seruloplazmin (CER)

(4. saat, 1. gün, 2. gün, 3. gün, 4. gün, 5. gün, 6. gün)

Haptoglobin (HAP)

(4. saat, 1. gün, 2. gün, 3. gün, 4. gün, 5. gün, 6. gün)

Negatif Akut Faz Rektanları

Albümin (ALB)

(4. saat, 1. gün, 2. gün, 3. gün, 4. gün, 5. gün, 6. gün)

Prealbümin (PALB)

(4. saat, 1. gün, 2. gün, 3. gün, 4. gün, 5. gün, 6. gün)

Transferin (TRANS)

(4. saat, 1. gün, 2. gün, 3. gün, 4. gün, 5. gün, 6. gün)

İnterlökinler

Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α)

(4. saat, 1. gün, 3. gün)

İnterlökin-6 (IL-6)

(4. saat, 1. gün, 3. gün)

İnterlökin-1 β (IL-1 β)

(4. saat, 1. gün, 3. gün)

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 42 kişinin %73,80'i (n=31) erkek, %26,20'si (n=11) kadın hastalardı. Çalışmaya alınan olguların yaşları 17-80 arasında olup 44 ve altı yaş grubunda %52,4'ü (n=22), 45-55 yaş grubunda %19'u (n=8), 56 ve üstü yaş grubunda ise %27,6'sı (n=12) bulunmaktadır.

Hastalarımızın %11,9'u (n=5) penetran travma (PT), %54,8'i (n=23) trafik kazası (TK) ve %33,3'ü (n=14) yüksekten düşme (YD) nedeniyle acil servise müracaat etmiştir.

Penetran travmalı hastaların yaş ortalaması $33,6 \pm 3,83$, trafik kazası geçirmiş hastaların yaş ortalaması $43,91 \pm 4,2$ ve yüksekten düşen hastaların yaş ortalaması ise $45,64 \pm 4,67$ olarak belirlenmiştir. Tüm yaş gruplarının yaş ortalaması ise $43,26 \pm 2,82$ olmuştur.

Olgularımız travma skoruna göre 13 ve altı (ciddi yaralanma) ve 13 üstü olmak üzere iki gruba ayrılmıştır.

Gruplarımızdan %28,6'sı (n=12) travma skoru (TS) 13 ve altında, %71,4'ü (n=30) 13 üstünde olan hastalar tarafından meydana getirilmiştir. Travma skoru 13 ve altında olan hastaların %11,9'u (n=5) kadın, %11,7'si (n=7) erkek, travma skoru 13 üstü olan grupta ise %13,3'ü (n=11) kadın, %57,1'i (n=31) erkek hastalar idi.

Hastalarımızın %47,6'sı (n=20) müracaat ettikten sonraki ilk altı saat içinde, %28,6'sı (n=12) altı ile yirmi dört saat içinde operasyona alınmış, %23,8'i (n=10) ise ilgili kliniklerde elektif şartlarda operasyona alınana kadar takip edilmişlerdir.

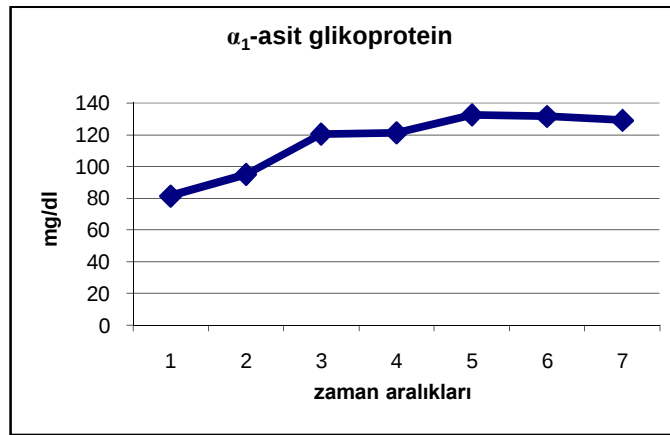
Olgularımızın %7,1'i (n=3) Anestezi ve Reanimasyon, %7,1'i (n=3) Genel Cerrahi, %21,4'ü (n=9) Göğüs Cerrahisi, %21,4'ü (n=9) Nöroşirürji, %42,9'u (n=18) Ortopedi kliniklerine yatırılarak tedavi edilmişlerdir.

Hastalarımızın altı gün boyunca α_1 -asitglikoprotein değişkeni Tablo-11'de gösterilmiştir. Buna göre α_1 -asitglikoprotein değişkeni dördüncü günde pik yapmış ve daha sonra giderek azalmıştır. Dört, beş ve altıncı günlerde α_1 -asitglikoprotein değeri normal seviyeden yüksek kalmıştır. Fridman testine göre p değeri $=0<0,05$ olduğundan hastalarımızın belli zaman aralıklarında ölçülen α_1 -asitglikoprotein (α_1 -ACG) değerleri arasındaki farkın istatistiki açıdan önemli olduğu bulunmuştur.

Tablo-11. α_1 -asitglikoprotein (α_1 -ACG) değişkenine ait istatistik değerleri

	α_1 -ACG_4h	α_1 -ACG_1	α_1 -ACG_2	α_1 -ACG_3	α_1 -ACG_4	α_1 -ACG_5	α_1 -ACG_6
N	42	42	42	42	42	42	42
Ortalama	81,64524	95,14762	120,57381	121,35952	132,5	131,55952	129,13333
Standart Hata	5,13508	4,14974	3,78276	4,86608	5,53528	4,71542	6,12097
En Düşük Değer	22,1	58	68	18	76,3	76,3	43,7
En Yüksek Değer	222,7	179,9	177	193	266	231,8	241

α_1 -asitglikoprotein (α_1 -ACG)'nin zamana göre değişimi Grafik-1.1'de verilmiştir.

Grafik-1.1: α_1 -asitglikoprotein(α_1 -ACG) değişkeninin zamanla değişimi

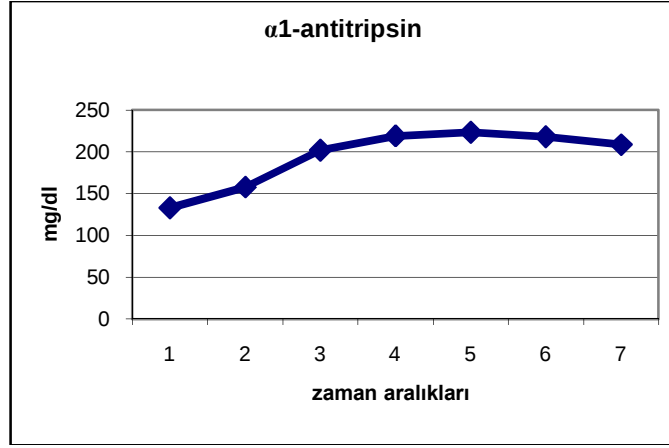
α_1 -antitripsin (α_1 -ANT)'e ait değişim Tablo-12'de gösterilmiştir. Bu tabloya göre α_1 -antitripsinin dördüncü günde en yüksek değere ulaştığını ve takiben azaldığını, ancak dört, beş ve altıncı günlerde normalin üstünde kaldığını gördük. Fridman testine göre p değeri=0<0,05 olduğundan hastalarımızın altı gün boyunca ölçülen α_1 -antitripsin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark vardır.

Tablo-12. α_1 -antitripsin (α_1 -ANT) değişkenine ait istatistik değerleri

	α_1 -ANT_4h	α_1 -ANT_1	α_1 -ANT_2	α_1 -ANT_3	α_1 -ANT_4	α_1 -ANT_5	α_1 -ANT_6
N	42	42	42	42	42	42	42
Ortalama	132,95	157,74524	202,16048	219,20476	223,52857	218,28095	208,7881
Standart Hata	8,20774	7,4969	9,23034	7,88532	7,41542	7,57071	8,03664
En Düşük Değer	31,8	13,6	2,44	97,9	128	134,5	74,5
En Yüksek Değer	368,4	270,2	354,2	347,6	349	372,2	304,3

α_1 -antitripsin (α_1 -ANT)'nin zamana göre değişimi Grafik-1.2'de verilmiştir.

Grafik-1.2: α_1 -antitripsin(α_1 -ANT) değişkeninin zamanla değişimi



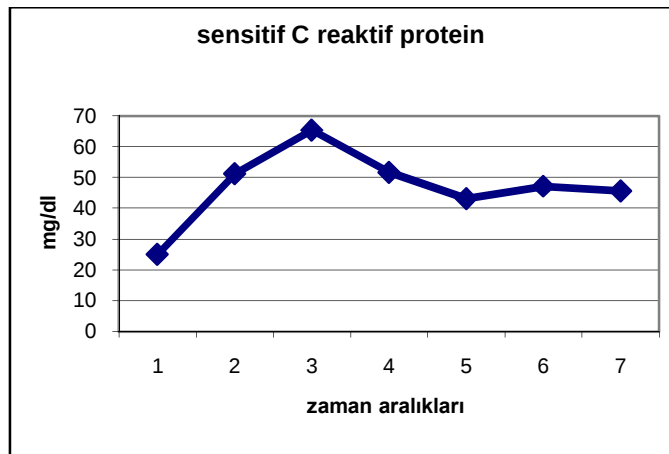
Sensitif C reaktif Protein(hs-CRP) değişkeni için zamana göre değişim Tablo-13'de verilmiştir. Bu tabloya göre hs-CRP dördüncü saat, bir, iki, üç, dört, beş ve altıncı günlerde yüksek olarak ölçülmüş, en düşük değerin dördüncü saatte ve en yüksek değerin ise ikinci günde olduğu görülmüştür. Fridman testine göre bu değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. ($P=0<0,05$)

Tablo-13. Sensitif C reaktif Protein(hs-CRP) değişkenine ait istatistik değerleri

	hs-CRP_4h	hs-CRP_1	hs-CRP_2	hs-CRP_3	hs-CRP_4	hs-CRP_5	hs-CRP_6
N	42	42	42	42	42	42	42
Ortalama	25,00619	51,22833	65,39976	51,64381	43,14167	47,16024	45,60905
Standart Hata	5,58902	6,39232	7,64037	6,90996	5,66119	7,42146	5,77165
En Düşük Değer	0,04	0,47	0,9	3,61	0,22	1,43	1,5
En Yüksek Değer	141,6	148,6	178,1	170,9	119,8	241,6	131,29

hs-CRP'nin zamana göre değişimi ise Grafik-1.3'de verilmiştir.

Grafik-1.3: Sensitif C reaktif protein(hs-CRP) değişkeninin zamanla değişimi



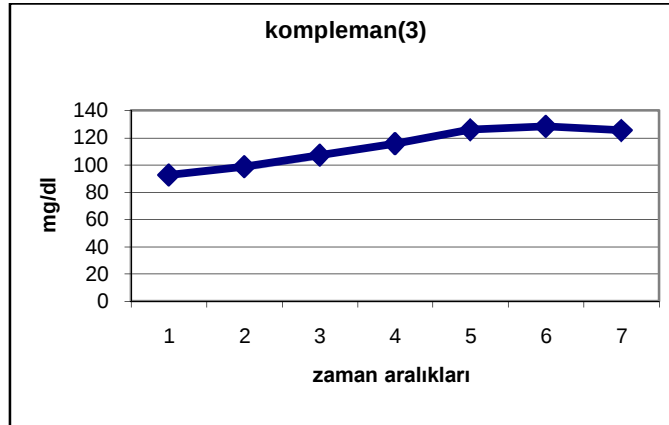
Kompleman(3) (C3) değişkeni bakımından olgularımızın dördüncü saat, bir, iki, üç, dört, beş ve altıncı günlerde normal seviyede seyrettiği ancak beşinci gündeki değerin normalin üst sınırında olduğu tespit edilmiştir. Belli zaman aralıklarında ölçülen kompleman(3) (C3) değerleri Tablo-14’de gösterilmiştir. Fridman testine göre $p=0,01<0,05$ olduğundan farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır.

Tablo-14. Kompleman(3) (C3) değişkenine ait istatistik değerleri

	C3_4h	C3_1	C3_2	C3_3	C3_4	C3_5	C3_6
N	42	42	42	42	42	42	42
Ortalama	92,79048	98,84048	107,1881	115,70952	125,7381	128,15476	125,24524
Standart Hata	4,13147	4,32234	5,04198	4,62556	4,58984	4,37756	4,27623
En Düşük Değer	34,7	45	8,9	55,1	49,6	71,3	47,1
En Yüksek Değer	166,6	152,2	156	191,7	179,3	183,6	201,7

Kompleman(3) (C3) ile ilgili zaman göre değişimi Grafik-1.4’de verilmiştir.

Grafik-1.4: Kompleman(3) (C3) değişkeninin zamanla değişimi

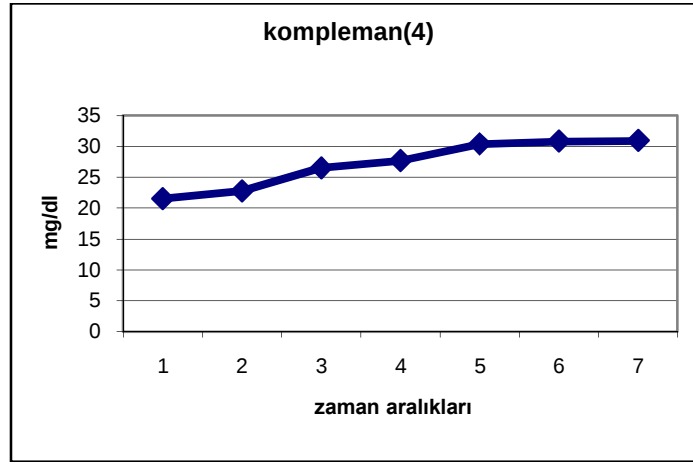


Kompleman(4) (C4) değişkeni için istatistiki değerler Tablo-15’de verilmiştir. Buna göre dördüncü saat, bir, iki, üç, dört, beş ve altıncı günlerde C4 normal seviyede seyretmiş ancak beş ve altıncı günlerde normal seviyenin üstünde olduğu görülmüştür. Fridman testine göre p değeri $=0<0,05$ olduğundan belli zaman aralıklarında ölçülen C4 değerleri arasındaki farkın istatistiki açıdan önemli olduğu sonucuna varılmıştır.

Tablo-15. Kompleman(4) (C4) değişkenine ait istatistik değerleri

	C4_4h	C4_1	C4_2	C4_3	C4_4	C4_5	C4_6
N	42	42	42	42	42	42	42
Ortalama	21,57381	22,77381	26,51905	27,70476	30,40238	30,87143	30,94048
Standart Hata	1,30543	1,31358	1,29879	1,42451	1,51622	1,58636	1,87484
En Düşük Değer	3,5	7	12	6	10,1	7,4	1,6
En Yüksek Değer	36,3	44,6	46	47,3	48,5	60,1	65

C4'ün zamana göre değişimi ise Grafik-1.5'de verilmiştir.

Grafik-1.5: Kompleman(4) (C4) değişkeninin zamanla değişimi

Seruloplazminin altı gün boyunca gösterdiği değişiklik Tablo-16'da gösterilmiştir.

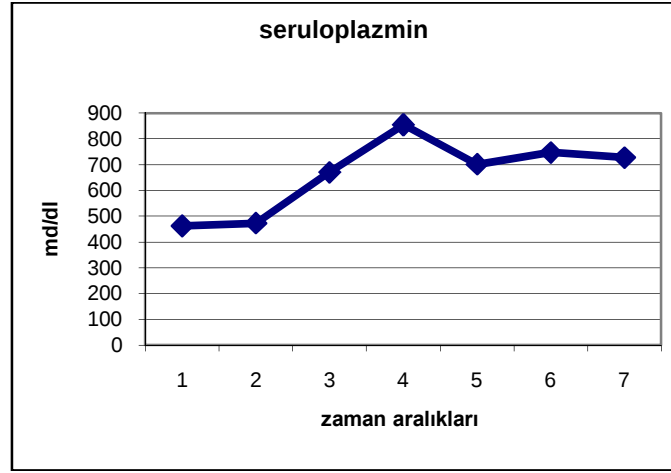
Seruloplazmin(CER) değişkeninin altı gün boyunca normal değerlerin üstünde seyrettiği dördüncü saatte en düşük ve üçüncü günde en yüksek değere ulaştığı görülmüştür. Fridman testine göre p değeri=0<0,05 olduğundan bu değişimin istatistiki açıdan anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır.

Tablo-16. Seruloplazmin(CER) değişkenine ait istatistik değerleri

	CER_4h	CER_1	CER_2	CER_3	CER_4	CER_5	CER_6
N	42	42	42	42	42	42	42
Ortalama	462,44524	473,0769	670,0881	854,89524	701,73571	747,33333	727,24048
Standart Hata	64,76996	69,96251	98,35765	187,97951	89,67465	91,90909	92,83
En Düşük Değer	57,4	11,93	70,2	26,5	113,1	38	91,9
En Yüksek Değer	1895,8	1746	3447,7	7620	2484,4	2131,9	2503,9

Seruloplazminin zamanla göre değişimi Grafik-1.6'da gösterilmiştir.

Grafik-1.6: Seruloplazmin(CER) değişkeninin zamanla değişimi



Haptoglobinin (HAP) zamana göre değişimi Tablo-17'de gösterilmiştir.

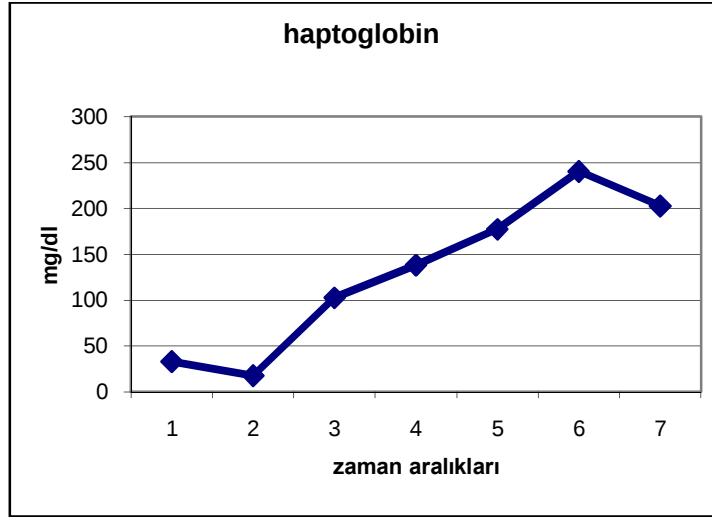
Haptogloblin birinci günde en düşük ve beşinci günde en yüksek değerde ölçülmüştür. Altıncı günde de yüksek seyreden haptogloblin beş ve altıncı günler dışında normal sınırlar içerisinde bulunmuştur. Fridman testine göre p değeri $=0<0,05$ olarak tespit edildiğinden haptogloblin ile ilgili değişimin istatistiki açıdan anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır.

Tablo-17. Haptogloblin (HAP) değişkenine ait istatistik değerleri

	HAP_4h	HAP_1	HAP_2	HAP_3	HAP_4	HAP_5	HAP_6
N	42	42	42	42	42	42	42
Ortalama	32,67662	17,45248	102,43264	138,10467	177,19386	240,31769	202,65593
Standart Hata	1,42359	1,17918	5,82279	5,5889	5,29019	7,85879	5,28422
En Düşük Değer	15,338	4	50	65	97,434	147,628	123,328
En Yüksek Değer	47	31,341	222,307	239,66	248,109	406,045	274,857

Haptoglobin ile ilgili zaman değişimi ise Grafik-1.7’de gösterilmiştir.

Grafik-1.7: Haptoglobin(HAP) değişkeninin zamanla değişimi



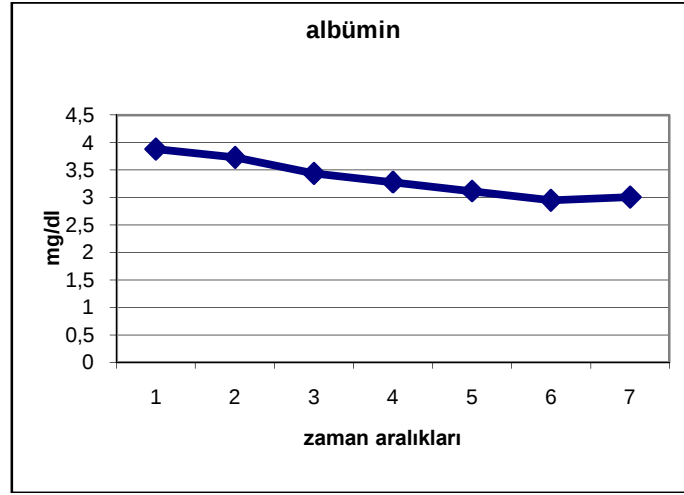
Albüminin (ALB) altı gün boyunca değişimi Tablo-18’de verilmiştir. Buna göre dördüncü saat ve birinci günde ortalama albümin değerleri normal sınırlarda ikinci, üçüncü, dördüncü, beşinci ve altıncı günlerde ise normal seviyenin altında seyretmiştir. Fridman testine göre p değeri $=0<0,05$ olduğundan bu değişimin istatistiki açıdan anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır.

Tablo 18. Albümin (ALB) değişkenine ait istatistik değerleri

	ALB_4h	ALB_1	ALB_2	ALB_3	ALB_4	ALB_5	ALB_6
N	42	42	42	42	42	42	42
Ortalama	3,88048	3,73	3,43643	3,27619	3,11429	2,9481	3,00452
Standart Hata	0,0564	0,1589	0,0554	0,0535	0,0523	0,0494	0,0485
En Düşük Değer	3,26	3,02	2,91	2,83	2,64	2,32	2,37
En Yüksek Değer	4,81	9,8	4,46	4,27	4,09	3,8	3,87

Albüminin zamana göre değişimi Grafik-2.1’de verilmiştir.

Grafik-2.1: Albümin(ALB) değişkeninin zamanla değişimi



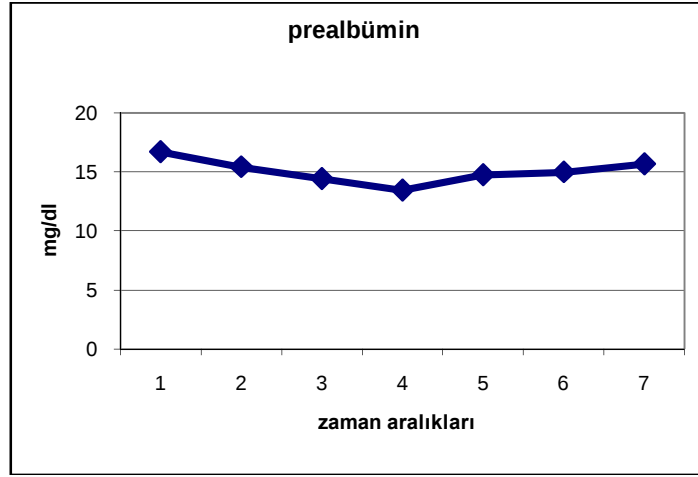
Prealbüminde (PALB) meydana gelen değişim Tablo-19’da gösterilmiştir. Buna göre prealbüminin altı gün boyunca izleminde dördüncü saatte normal sınırlarda olduğu ve zamanla azalarak birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü, beş ve altıncı günlerde normal sınırların altına indiği tespit edilmiştir. Fridman testine göre $p=0,014<0,05$ olarak bulunduğu altı gün boyunca seyrinde meydana gelen değişikliğin istatistiki açıdan anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır.

Tablo-19. Prealbümin (PALB) değişkenine ait istatistik değerleri

	PALB_4h	PALB_1	PALB_2	PALB_3	PALB_4	PALB_5	PALB_6
N	42	42	42	42	42	42	42
Ortalama	16,72619	15,44524	14,43571	13,46098	14,76429	15,00476	15,6881
Standart Hata	0,88493	0,74117	0,82746	0,99304	1,08403	1,10495	1,00689
En Düşük Değer	6,2	6,7	1,3	2,4	1,3	4,8	1,4
En Yüksek Değer	26,1	25	24,5	30	32,9	34,4	27,9

Prealbümin zamana göre değişimi Grafik-2.2’de verilmiştir.

Grafik-2.2: Prealbümin(PALB) değişkeninin zamanla değişimi



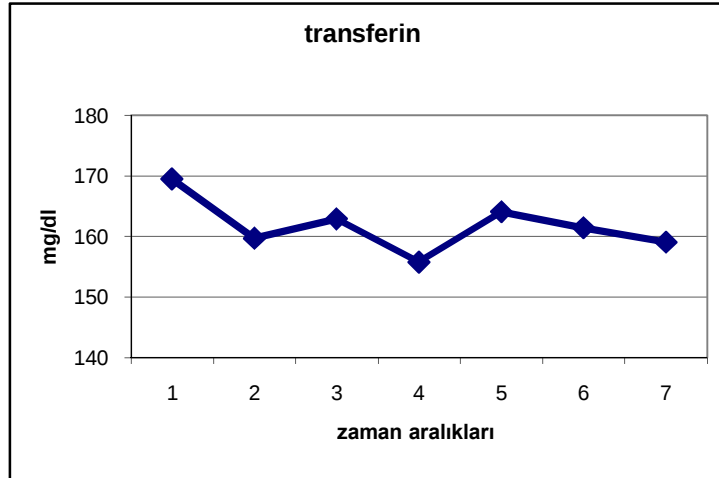
Transferin (TRANS) ile ilgili değişim Tablo-20’de gösterilmiştir. Transferin altı gün boyunca normal değerlerin altında seyretmiştir. Fridman testine göre p değeri $=0,827 > 0,05$ olduğundan altı gün boyunca ölçülen transferin değerleri arasında istatistiki açıdan önemli sayılabilecek fark tespit edilmemiştir.

Tablo-20. Transferin(TRANS) değişkenine ait istatistik değerleri

	TRANS_4h	TRANS_1	TRANS_2	TRANS_3	TRANS_4	TRANS_5	TRANS_6
N	42	42	42	42	42	42	42
Ortalama	169,48333	159,73095	162,92857	155,8119	164,09524	161,45714	159,0881
Standart Hata	8,76834	7,85993	7,82067	7,66174	7,64531	7,99985	7,83209
En Düşük Değer	69,7	14,5	87,5	84,5	81,5	91,6	76,1
En Yüksek Değer	307,3	273,3	317,5	295,3	282,3	263,9	267,6

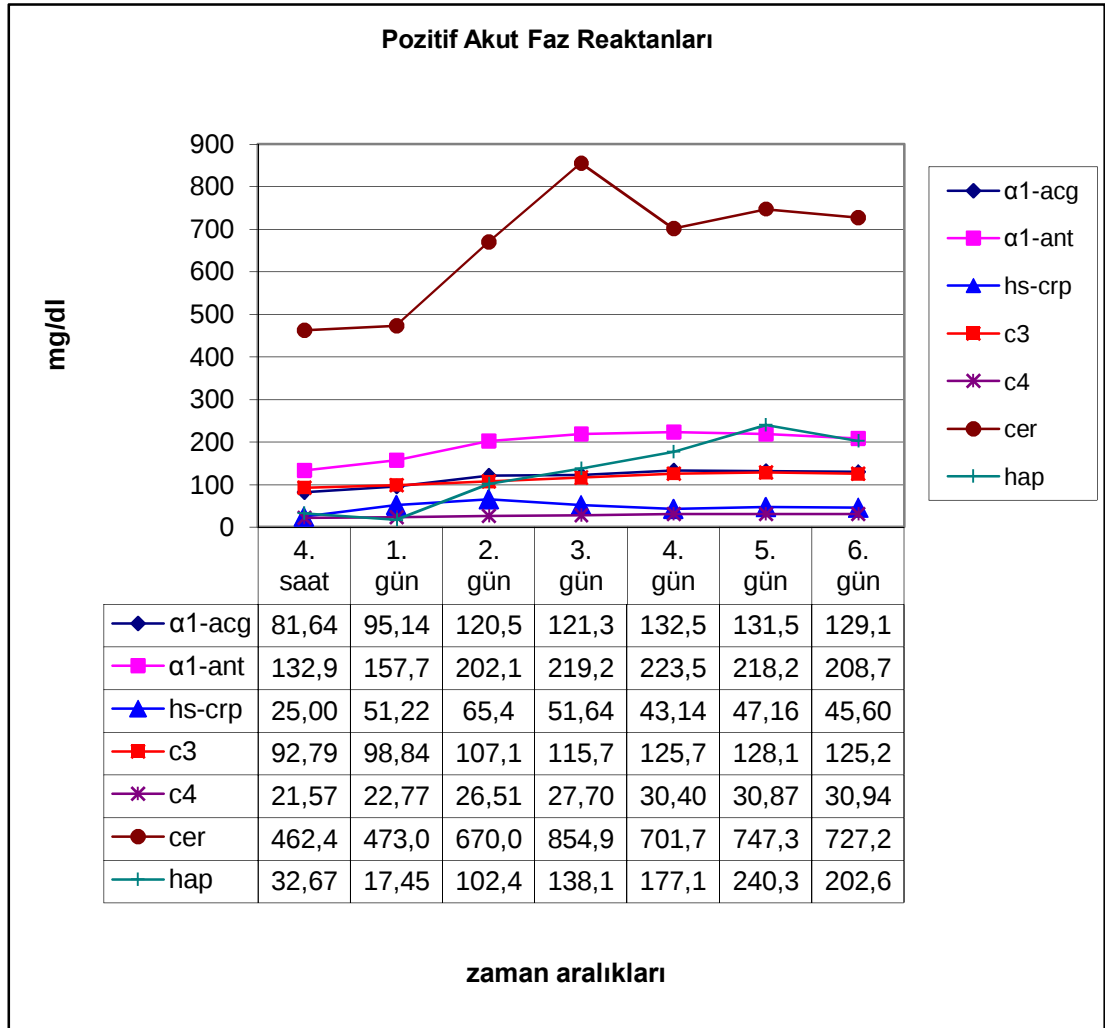
Transferinin zamana göre değişimi Grafik-2.3’de gösterilmiştir.

Grafik-2.3: Transferin(TRANS) değişkeninin zamanla değişimi



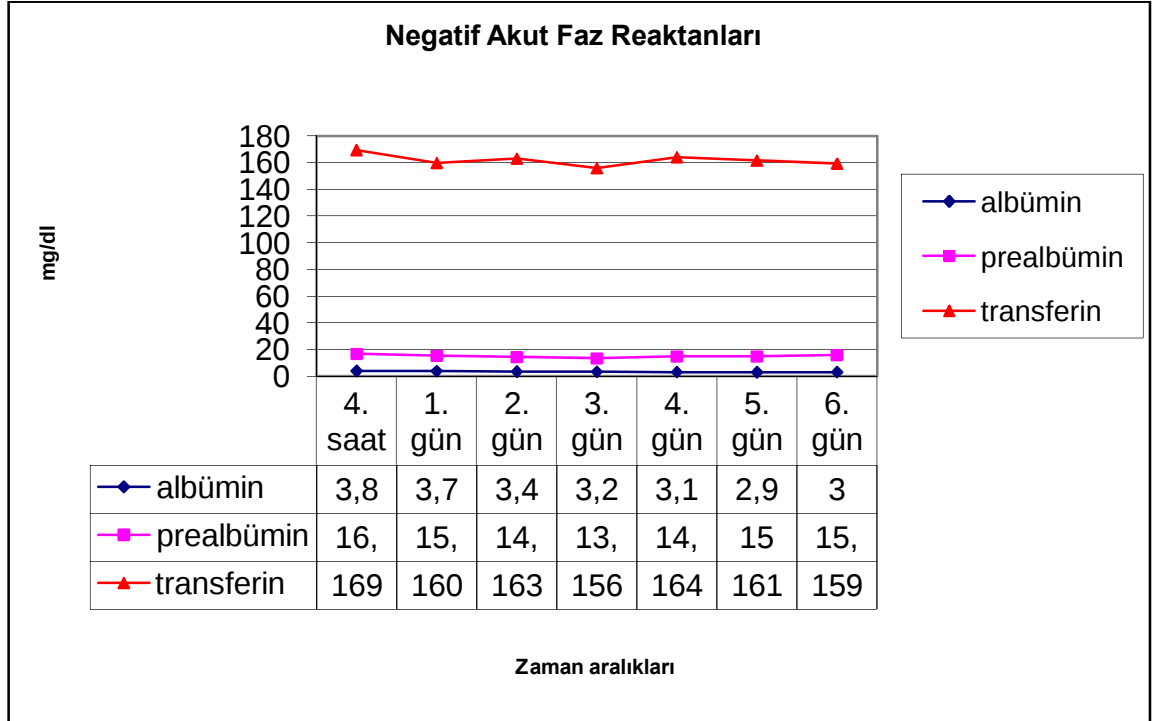
Pozitif akut faz reaktanları Grafik-2.4'de gösterilmiştir.

Grafik-2.4: Pozitif akut faz reaktanların toplu grafiği



Negatif akut faz reaktanlarının zamana göre değişimi Grafik-2.5’de toplu olarak gösterilmiştir.

Grafik-2.5: Negatif akut faz reaktanların toplu grafiği



Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) ile ilgili zamana göre değişiklik Tablo-21’de gösterilmiştir. Bu tabloya göre dördüncü saatte normalden fazla olan değer birinci günde azalarak üçüncü günde en düşük seviyeye indiği görülmüştür. Bağımlı örneklemede varyans analiziyle hesaplanan p değeri=0,915>0,05 olduğundan istatistiki açıdan farkın önemli olmadığı sonucuna varılmıştır.

Tablo-21. Tümör Nekroz Faktör Alfa (TNF- α) değişkenine ait istatistik değerleri

	TNF- α _4h	TNF- α _1	TNF- α _3
N	42	42	42
Ortalama	15,99793	9,61253	8,25741
Standart Hata	1,34067	1,36968	1,40936
En Düşük Değer	2,896	0,963	0,963
En Yüksek Değer	36,251	43,172	41,096

TNF- α 'nın zamana göre değişimi Grafik-3.1'de gösterilmiştir.

Grafik-3.1: Tümör nekroz faktör alfa(TNF- α) değişkeninin zamanla değişimi



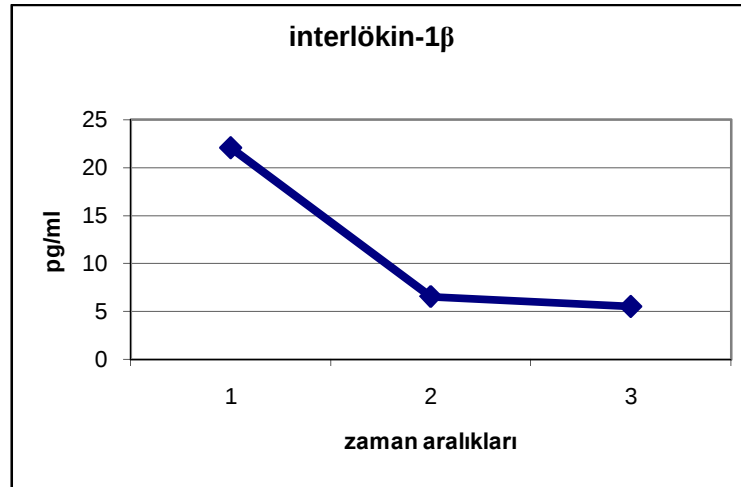
İnterlökin-1 β (IL-1 β) değişkeninin zamana göre değişimi Tablo-22'de gösterilmiştir. Bu tabloya göre IL-1 β dördüncü saatte en yüksek seviyeye ulaşmış, birinci günde azalıp üçüncü günde en düşük değerine inmiştir. Hastalarımızın belli zaman aralıklarında ölçülen IL-1 β ölçüleri arasında Fridman testine göre istatistiki bakımdan önemli sayılabilecek fark saptanmıştır. (p değeri=0,014<0,05)

Tablo-22. İnterlökin-1 β (IL-1 β) değişkenine ait istatistik değerleri

	IL-1 β _4h	IL-1 β _1	IL-1 β 3
N	42	42	42
Ortalama	22,0678	6,53421	5,50153
Standart Hata	1,01305	1,42698	1,04736
En Düşük Değer	0,059	0,059	0,1
En Yüksek Değer	33,306	56,339	40,822

IL-1 β 'nın zamana göre değişimi Grafik-3.2'de gösterilmiştir.

Grafik-3.2: İnterlökin-1 β (IL-1 β) değişkeninin zamanla değişimi



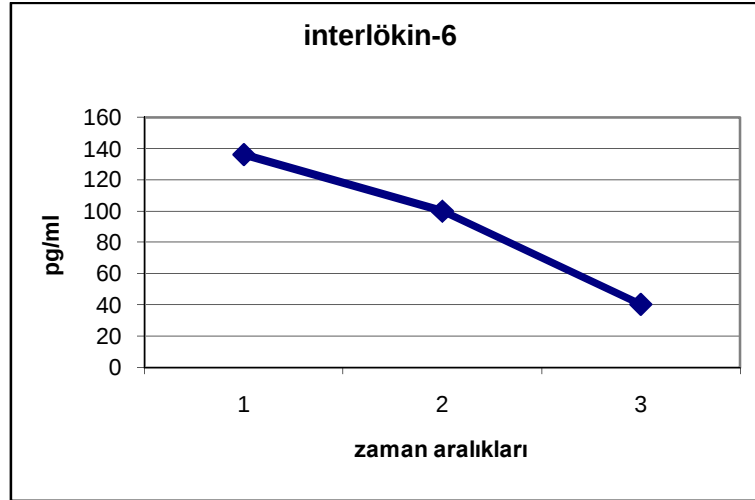
İnterlökin-6 (IL-6) değişkenine ait zamana göre değişim Tablo-23’de gösterilmiştir. IL-6 değişkeni dördüncü saatte pik yapmış, azalarak bir ve üçüncü günlerde en düşük seviyeye ulaşmıştır. Ancak bir ve üçüncü günlerde IL-6 değerinin normal değerlerden daha yüksek olduğu görülmüştür. Fridman testine göre $p\text{değeri}=0,003<0,05$ olduğundan belli zaman aralıklarında ölçülen farkın istatistiki açıdan önemli olduğu sonucuna varılmıştır.

Tablo-23. İnterlökin 6 (IL-6) değişkenine ait istatistik değerleri

	IL-6_4h	IL-6_1	IL-6_3
N	42	42	42
Ortalama	136,07631	99,9149	40,39867
Standart Hata	28,72174	25,90188	13,4939
En Düşük Değer	2,36	3,701	3,453
En Yüksek Değer	966,57	837,727	442,545

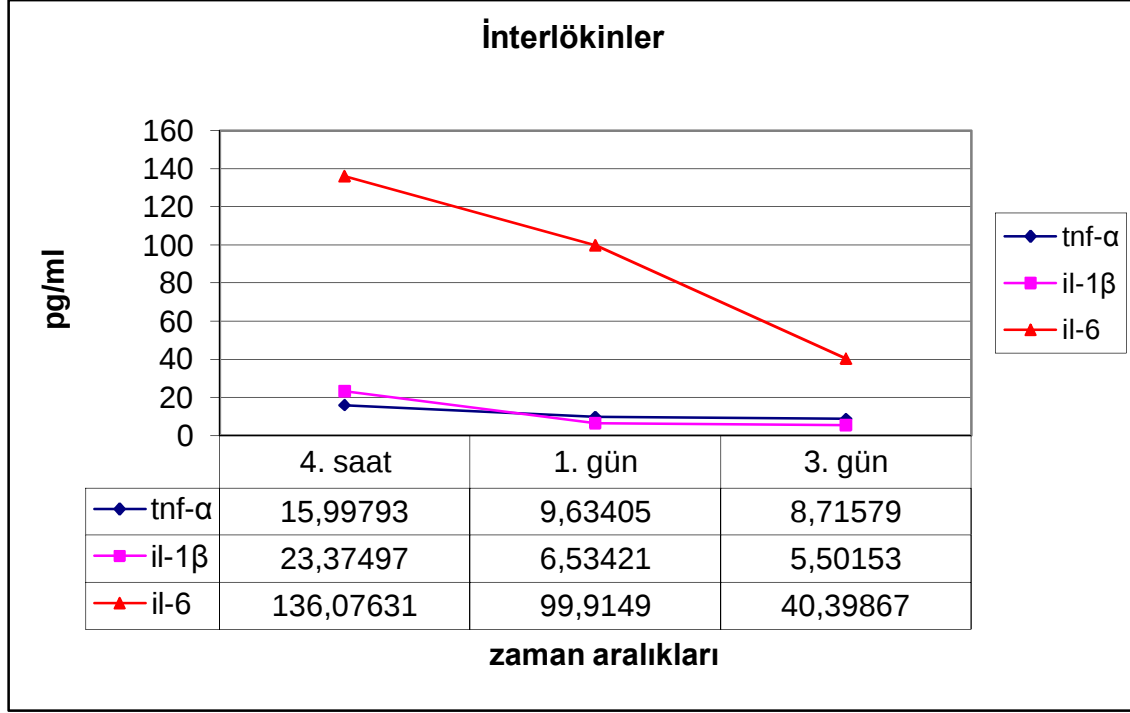
IL-6’nın zamana göre değişimi Grafik-3.3’de gösterilmiştir.

Grafik-3.3: İnterlökin-6 (IL-6) değişkeninin zamanla değişimi



İnterlökinlerin zamana göre değişimi Grafik-3.4’de toplu şekilde gösterilmiştir.

Grafik-3.4: İnterlökinlerin toplu grafiği



Travma skorlarına göre değişimin gösterilmesinde önce normallik testi (Shapiro-Wilk) uygulanmıştır. Verilerin dağılımının normal olmadığı durumda Mann-Whitney U-testi normal dağılımın sağlandığı durumda t-testi uygulanmıştır.

Tablo-24’de travma skor gruplarına göre α_1 -asitglikoprotein (α_1 -ACG) değişimi gösterilmiştir.

Tablo-24. α_1 -asitglikoprotein (α_1 -ACG) değişkeninin travma skor gruplarına göre değişimi

		α_1 -ACG _4h	α_1 -ACG _1	α_1 -ACG _2	α_1 -ACG _3	α_1 -ACG _4	α_1 -ACG _5	α_1 -ACG _6
13 ve altı	N	12	12	12	12	12	12	12
	Ortalama	74,03333	86,80833	127,15	130,675	137,16667	133,49167	143,3
	Standart Hata	6,57507	5,22706	3,58472	2,96083	7,41577	8,11422	8,3012
	En Düşük Değer	37	62	107	110	90	98	78,3
	En Yüksek Değer	105,2	120,6	148,7	151	173	196,8	196
13 üstü	N	30	30	30	30	30	30	30
	Ortalama	84,69	98,48333	117,94333	117,63333	130,63333	130,78667	123,46667
	Standart Hata	6,67191	5,34753	5,05348	6,62282	7,2028	5,82654	7,73477
	En Düşük Değer	22,1	58	68	18	76,3	76,3	43,7
	En Yüksek Değer	222,7	179,9	177	193	266	231,8	241

Travma skoru 13 ve altı ile 13 üstü olan grupların α_1 -asitglikoprotein değerleri arasındaki farkın Mann-Whitney U-testi ile dördüncü saat, birinci, ikinci, dördüncü, beşinci günlerde ve t-testi ile altıncı günde istatistiksel açıdan önemli olmadığı ancak Mann-Whitney U-testi ile üçüncü gündeki değeri $p=0,032<0,05$ bulunduğundan önemli olduğu sonucuna varılmıştır.

Tablo-25’de α_1 -antitripsin (α_1 -ANT) travma skor gruplarına göre değişimi gösterilmiştir.

Tablo-25. α_1 -antitripsinin (α_1 -ANT) travma skor gruplarına göre değişimi

		α_1 -ANT _4h	α_1 -ANT _1	α_1 -ANT _2	α_1 -ANT _3	α_1 -ANT _4	α_1 -ANT _5	α_1 -ANT _6
13 ve altı	N	12	12	12	12	12	12	12
	Ortalama	116,175	138,9	211,27833	243,275	241,175	224,925	228,425
	Standart Hata	11,82866	17,7525	26,13593	12,96551	15,7649	19,84661	13,71925
	En Düşük Değer	51	13,6	2,44	186	128	137	151,8
	En Yüksek Değer	204,9	269,6	354,2	329	349	372,2	302
13 üstü	N	30	30	30	30	30	30	30
	Ortalama	139,66	165,28333	198,51333	209,57667	216,47	215,62333	200,93333
	Standart Hata	10,32847	7,52131	7,96174	9,2939	8,06955	7,26848	9,58308
	En Düşük Değer	31,8	96	106,6	97,9	139	134,5	74,5
	En Yüksek Değer	368,4	270,2	276,6	347,6	299	313,5	304,3

Bu tabloya göre travma skoru 13 ve altı olan grup ile travma skoru 13 üstü olan grup arasında α_1 -antitripsin değişkeni bakımından t-testi ile istatistiksel olarak anlamlı derecede fark tespit edilmemiştir. ($p\geq 0,05$)

Sensitif C reaktif proteinin (hs-CRP) travma skor gruplarına göre değerlendirilmesi Tablo-26’da verilmiştir.

Tablo-26. Sensitif C reaktif protein(hs-CRP) değişkeninin travma skor gruplarına göre değişimi

		hs-CRP _4h	hs-CRP _1	hs-CRP _2	hs-CRP _3	hs-CRP _4	hs-CRP _5	hs-CRP _6
13 ve altı	N	12	12	12	12	12	12	12
	Ortalama	21,57583	54,0525	84,7975	60,875	41,82417	47,71667	55,72333
	Standart Hata	11,29491	11,18558	15,41225	12,33446	9,84509	18,94914	13,2062
	En Düşük Değer	0,2	0,47	14,3	9,3	0,22	5,2	5,1
	En Yüksek Değer	141,6	143,5	175,87	126,32	119,8	241,6	131,29
13 üstü	N	30	30	30	30	30	30	30
	Ortalama	26,37833	50,09867	57,64067	47,95133	43,66867	46,93767	41,56333
	Standart Hata	6,49958	7,85753	8,49921	8,35336	6,97822	7,38451	6,12356
	En Düşük Değer	0,04	1,6	0,9	3,61	2	1,43	1,5
	En Yüksek Değer	117,5	148,6	178,1	170,9	119,65	165,1	117,17

Bu tabloya göre travma skoru 13 ve altında olan ve 13 üstü olan gruplarda Mann-Whitney U-testi ile dördüncü saat, birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü, beş ve altıncı günlerde p değeri $\geq 0,05$ olduğundan değişimin istatistiki olarak anlamlı olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

Tablo-27’de Kompleman(3) (C3) değişkeninin travma skoru gruplarına göre değişimi verilmiştir.

Tablo-27. Kompleman(3) (C3) değişkeninin travma skor gruplarına göre değişimi

		C3_4h	C3_1	C3_2	C3_3	C3_4	C3_5	C3_6
13 ve altı	N	12	12	12	12	12	12	12
	Ortalama	97,69667	107,26333	112,33333	119,56333	129,17333	133,17667	127,36667
	Standart Hata	4,76742	4,64858	5,26173	5,05321	4,68069	4,64099	5,29353
	En Düşük Değer	34,7	53	10,2	55,1	84,7	79,5	47,1
	En Yüksek Değer	166,6	152,2	153,3	191,7	179,3	183,6	201,7
13 üstü	N	30	30	30	30	30	30	30
	Ortalama	80,525	77,78333	94,325	106,075	117,15	115,6	119,94167
	Standart Hata	7,32985	6,69812	11,31826	9,95016	11,00169	9,37918	7,09115
	En Düşük Değer	36	45	8,9	62,6	49,6	71,3	85,2
	En Yüksek Değer	113,6	120,4	156	169,3	169,8	176,5	152,4

Bu tabloya göre travma skoru 13 ve altı ile 13 üstü olan grupların ortalama Kompleman(3) (C3) değişkeni bakımından karşılaştırılmasında t-testi ile birinci günde p değeri $=0,01 < 0,05$ tespit edildiğinden istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tablo-28’de travma skor gruplarına göre Kompleman(4) (C4) değişimi gösterilmiştir.

Tablo-28. Kompleman(4) (C4) değişkeninin travma skor gruplarına göre değişimi

		C4_4h	C4_1	C4_2	C4_3	C4_4	C4_5	C4_6
13 ve altı	N	12	12	12	12	12	12	12
	Ortalama	19,33333	18,05833	24,46667	27,08333	30,48333	30,725	32,85
	Standart Hata	2,31049	2,09763	2,21819	2,2341	2,85832	2,53548	4,42247
	En Düşük Değer	5	7	12	15	16	17	1,6
	En Yüksek Değer	28	29,3	37,9	40,6	46,8	47	65
13 üstü	N	30	30	30	30	30	30	30
	Ortalama	22,47	24,66	27,34	27,95333	30,37	30,93	30,17667
	Standart Hata	1,57039	1,5226	1,5846	1,80326	1,8195	2,00131	1,97976
	En Düşük Değer	3,5	12	14,4	6	10,1	7,4	9
	En Yüksek Değer	36,3	44,6	46	47,3	48,5	60,1	60,5

Bu tabloya göre travma skoru 13 ve altında olan grup ile 13 üstü olan grubun ortalama C4 değerlerinin karşılaştırılmasında t-testi ile birinci günde p değeri $=0,021 < 0,05$ olarak bulunduğundan istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur.

Tablo-29'da travma skor gruplarına göre Seruloplazmin(CER) değişimi gösterilmiştir.

Tablo-29. Seruloplazmin(CER) değişkeninin travma skor gruplarına göre değişimi

		CER_4h	CER_1	CER_2	CER_3	CER_4	CER_5	CER_6
13 ve altı	N	12	12	12	12	12	12	12
	Ortalama	523,66667	473,6275	1044,7	1469,358	953,35833	1028,317	1126,492
	Standart Hata	119,87709	138,85363	263,64867	578,36491	183,90095	170,1729	187,80196
	En Düşük Değer	57,4	11,93	70,2	184,9	122,1	38	215,8
	En Yüksek Değer	1498,9	1643,2	3447,7	7620	2484,4	2050,2	2503,9
13 üstü	N	30	30	30	30	30	30	30
	Ortalama	437,95667	472,85667	520,24333	609,11	601,08667	634,94	567,54
	Standart Hata	77,78668	82,23709	76,7591	109,07776	97,78983	103,93005	92,88263
	En Düşük Değer	71	68,2	180	26,5	113,1	76,6	91,9
	En Yüksek Değer	1895,8	1746	1766,7	2520,7	2135,1	2131,9	1729,7

Bu tabloya göre travma skoru 13 ve altında olan grubun 13 üstü olan grupla karşılaştırılmasında Mann-Whitney U-testi ile ikinci günde $p=0,021 < 0,05$, üçüncü günde $p=0,03 < 0,05$, beşinci günde $p=0,037 < 0,05$ ve altıncı günde $p=0,09 < 0,05$ olarak saptanmıştır. Bu sonuçlara göre iki grup arasında travma skoru açısından iki, üç, beş ve altıncı günlerdeki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır.

Haptogloblin(HAP) değişkeninin travma skoru gruplarına göre değişimi Tablo-30'da gösterilmiştir.

Tablo-30. Haptogloblin(HAP) değişkeninin travma skor gruplarına göre değişimi

		HAP_4h	HAP_1	HAP_2	HAP_3	HAP_4	HAP_5	HAP_6
13 ve altı	N	12	12	12	12	12	12	12
	Ortalama	33,75967	15,93425	113,59617	156,54725	197,62592	234,8245	203,06617
	Standart Hata	2,52271	1,92178	16,43812	12,93526	8,78211	9,76833	9,35921
	En Düşük Değer	19,8	4	50	94	167	191	137
	En Yüksek Değer	47	24	222,307	239,66	248,109	298,514	257
13 üstü	N	30	30	30	30	30	30	30
	Ortalama	32,2434	18,05977	97,96723	130,72763	169,02103	242,51497	202,49183
	Standart Hata	1,7387	1,46537	4,86869	5,4654	5,96908	10,35292	6,4788
	En Düşük Değer	15,338	5	51	65	97,434	147,628	123,328
	En Yüksek Değer	46,307	31,341	158	182	233	406,045	274,857

Bu tabloya göre travma skoru 13 ve altında olan grubun t-testi ile üçüncü ve dördüncü günlerde ortalama haptoglobin değerlerinin üçüncü günde p değeri=0,035<0,05 ve dördüncü günde p =0,013<0,05 olduğundan istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur.

Albüminin (ALB) travma skoru gruplarına göre değişimi Tablo-31’de gösterilmiştir.

Tablo-31. Albümin(ALB) değişkeninin travma skor gruplarına göre değişimi

		ALB_4h	ALB_1	ALB_2	ALB_3	ALB_4	ALB_5	ALB_6
13 ve altı	N	12	12	12	12	12	12	12
	Ortalama	4,04833	4,25917	3,5725	3,4175	3,2575	3,11	3,15833
	Standart Hata	0,10784	0,51355	0,10993	0,0934	0,0827	0,0709	0,0705
	En Düşük Değer	3,47	3,18	3,04	2,99	2,94	2,81	2,87
	En Yüksek Değer	4,7	9,8	4,42	4,09	3,9	3,6	3,64
13 üstü	N	30	30	30	30	30	30	30
	Ortalama	3,81333	3,51833	3,382	3,21967	3,057	2,88333	2,943
	Standart Hata	0,0631	0,0675	0,0622	0,0628	0,063	0,0596	0,0587
	En Düşük Değer	3,26	3,02	2,91	2,83	2,64	2,32	2,37
	En Yüksek Değer	4,81	4,68	4,46	4,27	4,09	3,8	3,87

Bu tabloya göre travma skoru 13 ve altı olan grubun travma skoru 13 üstü olan grupla karşılaştırılmasında t-testi ile albümin değerinin beşinci günde p değeri=0,036<0,05 ve altıncı günde p değeri=0,043<0,5 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre her iki grubun ortalama albümin değerlerinin beş ve altıncı günlerde istatistiki olarak anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır.

Prealbümin (PALB) değişkeninin travma skoru gruplarına göre Tablo-32’de gösterilmiştir.

Tablo-32. Prealbümin(PALB) değişkeninin travma skor gruplarına göre değişimi

		PALB_4h	PALB_1	PALB_2	PALB_3	PALB_4	PALB_5	PALB_6
13 ve altı	N	12	12	12	12	12	12	12
	Ortalama	16,23333	14,85833	12,66667	12,24167	13,69167	16,16667	17,425
	Standart Hata	1,5764	1,18938	1,88749	1,89806	2,41421	2,24298	2,04336
	En Düşük Değer	8,3	7,8	1,3	2,4	1,3	5,5	1,4
	En Yüksek Değer	24,5	21,7	22,5	22,5	26	31,4	27,9
13 üstü	N	30	30	30	30	30	30	30
	Ortalama	16,92333	15,68	15,14333	13,9487	15,19333	14,54	14,99333
	Standart Hata	1,08086	0,9306	0,86847	1,17325	1,19139	1,2756	1,1467
	En Düşük Değer	6,2	6,7	7,3	2,7	6	4,8	6
	En Yüksek Değer	26,1	25	24,5	30	32,9	34,4	26,6

Bu tabloya göre iki grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U-testinde dördüncü saat ve beşinci günde, t-testi ile birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü ve altıncı günlerde p değeri $\geq 0,05$ olduğundan prealbümin değişkeninin travma skoru 13 ve altı olan grup ile 13 üstü olan grup arasında istatistiki olarak anlamlı bir farkın bulunmadığı sonucuna varılmıştır.

Transferin (TRANS) değişkeninin travma skoru gruplarına göre değişimi Tablo-33'de gösterilmiştir.

Tablo-33. Transferin(TRANS) değişkeninin travma skor gruplarına göre değişimi

		TRANS_4h	TRANS_1	TRANS_2	TRANS_3	TRANS_4	TRANS_5	TRANS_6
13 ve altı	N	12	12	12	12	12	12	12
	Ortalama	157,825	136,775	148,46667	142,80833	160,98333	146,08333	149,81667
	Standart Hata	18,21532	19,15601	19,68608	18,62255	19,31994	16,30959	16,00198
	En Düşük Değer	69,7	14,5	87,5	84,5	81,5	92,1	76,1
	En Yüksek Değer	307,3	270,3	317,5	295,3	282,3	255,2	246,6
13 üstü	N	30	30	30	30	30	30	30
	Ortalama	174,14667	168,91333	168,71333	161,01333	165,34	167,60667	162,79667
	Standart Hata	9,96045	7,5118	7,63035	7,76575	7,67285	9,04146	8,99461
	En Düşük Değer	73	103,7	103,4	97,7	97	91,6	86,8
	En Yüksek Değer	265,4	273,3	244,4	229,5	246	263,9	267,6

Bu tabloya göre travma skoru 13 ve altı olan grup ile 13 üstü olan grubun ortalama transferin değerlerinin karşılaştırılmasında t-testi ile dördüncü saat, bir, iki, dört, altıncı günlerde ve Mann-Whitney U-testi ile üçüncü, beşinci günlerde p değeri $> 0,05$ olduğundan aralarında istatistiki olarak anlamlı kabul edilebilecek değişiklik saptanmamıştır.

Tablo-34’de Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) değişkeninin travma skoru gruplarına göre değişimi verilmiştir.

Tablo-34. Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) değişkeninin travma skor gruplarına göre değişimi

		TNF- α _4h	TNF- α _1	TNF- α _3
13 ve altı	N	12	12	12
	Ortalama	18,1186	10,0393	9,2202
	Standart Hata	1,63804	0,4703	0,3819
	En Düşük Değer	2,896	0,963	0,963
	En Yüksek Değer	36,251	13,72	13,09
13 üstü	N	30	30	30
	Ortalama	10,69625	8,621	7,4548
	Standart Hata	1,47847	0,8643	0,7017
	En Düşük Değer	3,53	2,9	2,26
	En Yüksek Değer	17,941	13,81	10,65

Bu tabloya göre TNF- α ’nın grup ortalamalarının karşılaştırılmasında t-testi ile dördüncü saatte p değeri=0,011<0,05, birinci günde p değeri=0,037<0,05 bulunduğundan istatistiki olarak anlamlı olduğu, üçüncü günde Mann-Whitney U-testi ile p değeri=0,079>0,05 olarak bulunduğundan istatistiksel olarak anlamlı olmadığı sonucuna varılmıştır.

Tablo-35’de İnterlökin-1 β değişkeninin travma skoru gruplarına göre değişimi gösterilmiştir.

Tablo-35. İnterlökin-1 β değişkeninin travma skor gruplarına göre değişimi

		IL-1 β _4h	IL-1 β _1	IL-1 β _3
13 ve altı	N	12	12	12
	Ortalama	23,137	8,12749	6,89811
	Standart Hata	0,9148	1,90105	1,34581
	En Düşük Değer	12,36	0,059	0,1
	En Yüksek Değer	33,306	56,339	40,822
13 üstü	N	30	30	30
	Ortalama	23,97	2,551	2,01007
	Standart Hata	1,5842	0,85166	0,90623
	En Düşük Değer	10,1	0,133	0,1
	En Yüksek Değer	31,06	10,207	11,485

Bu tabloya göre travma skoru 13 ve altı olan grup ile 13 üstü olan grubun IL-1 β değişkeni bakımından karşılaştırılmasında Mann-Whitney U-testine göre dördüncü saatte p değeri=0,026<0,05, birinci günde p değeri=0,017<0,05 ve üçüncü

günde p değeri=0,008<0,05 olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlar itibariyle dördüncü saat, birinci ve üçüncü günlerde grup ortalamaları arasındaki farkın önemli olduğu sonucuna varılmıştır.

Tablo-36'da İnterlökin-6 değişkeninin travma skoru gruplarına göre değişimi gösterilmiştir.

Tablo-36. İnterlökin-6 değişkeninin travma skor gruplarına göre değişimi.

		IL-6_4h	IL-6_1	IL-6_3
13 ve altı	N	12	12	12
	Ortalama	221,10783	180,67225	16,14375
	Standart Hata	82,16302	81,49141	3,72039
	En Düşük Değer	2,36	5,404	4,205
	En Yüksek Değer	966,57	837,727	53,992
13 üstü	N	30	30	30
	Ortalama	102,0637	67,61197	50,10063
	Standart Hata	21,6549	13,94345	18,62641
	En Düşük Değer	4,23	3,701	3,453
	En Yüksek Değer	465,633	313,175	442,545

Bu tabloya göre travma skoru 13 ve altı olan grup ile 13 üstü olan grubun IL-6 değişkeni bakımından karşılaştırılmasında bu iki grubun ortalama IL-6 değerleri arasında büyük farklar olduğu görülmüştür. İki grubun Mann-Whitney U-testine göre karşılaştırılmasında p değeri $\geq$ 0,05 olarak bulunmasına rağmen dördüncü saat, birinci, üçüncü günlerde ortalama IL-6 değerleri arasında farklılık tespit edilmiştir.

Hastalarımızın dördüncü saatte pozitif akut faz reaktanları ile interlökinler arasındaki ilişkisi Tablo-37’de gösterilmiştir.

Tablo-37. Dördüncü saatte pozitif akut faz reaktanları ile interlökinler arasındaki ilişki

		Korelasyon									
		α_1 ACG_4H	α_1 ANT_4H	hsCRP_4H	C3_4H	C4_4H	CER_4H	HAP_4H	TNF- α _4H	IL-6_4H	IL-1 β _4H
α_1 ACG_4H	Pearson Korelasyon	1,000	,840**	,548**	,488**	,566**	,135	,095	,141	,124	-,004
	p degeri	,	,000	,000	,001	,000	,394	,550	,374	,435	,978
	N	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42
α_1 ANT_4H	Pearson Korelasyon	,840**	1,000	,670**	,537**	,576**	,004	,058	,287	,067	,066
	p degeri	,000	,	,000	,000	,000	,980	,716	,065	,672	,678
	N	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42
hsCRP_4H	Pearson Korelasyon	,548**	,670**	1,000	,094	,104	-,186	,036	,240	0,421*	,039
	p degeri	,000	,000	,	,556	,511	,237	,821	,126	,023	,807
	N	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42
C3_4H	Pearson Korelasyon	,488**	,537**	,094	1,000	,764**	,274	,129	,251	-,186	,068
	p degeri	,001	,000	,556	,	,000	,079	,415	,109	,238	,667
	N	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42
C4_4H	Pearson Korelasyon	,566**	,576**	,104	,764**	1,000	,399**	,016	,096	-,124	-,056
	p degeri	,000	,000	,511	,000	,	,009	,922	,545	,432	,726
	N	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42
CER_4H	Pearson Korelasyon	,135	,004	-,186	,274	,399**	1,000	,282	,486**	-,044	-,215
	p degeri	,394	,980	,237	,079	,009	,	,070	,001	,781	,172
	N	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42
HAP_4H	Pearson Korelasyon	,095	,058	,036	,129	,016	,282	1,000	-,135	-,069	-,033
	p degeri	,550	,716	,821	,415	,922	,070	,	,395	,666	,835
	N	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42
TNF- α _4H	Pearson Korelasyon	,141	,287	,240	,251	,096	,486**	-,135	1,000	,009	,154
	p degeri	,374	,065	,126	,109	,545	,001	,395	,	,954	,331
	N	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42
IL-6_4H	Pearson Korelasyon	,124	0,421*	,116	-,186	-,124	-,044	-,069	,009	1,000	,072
	p degeri	,435	,023	,464	,238	,432	,781	,666	,954	,	,651
	N	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42
IL-1 β _4H	Pearson Korelasyon	-,004	,066	,039	,068	-,056	-,215	-,033	,154	,072	1,000
	p degeri	,978	,678	,807	,667	,726	,172	,835	,331	,651	,
	N	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42

**-. Korelasyon p degeri 0,01 (2 yonlu)

Tablo-37’ye göre dördüncü saatte en büyük ilişki pozitif yönde %48,6’lık oranla CER ile TNF- α arasında tespit edilmiştir. Yine dördüncü saatte hs-CRP ile IL-6 arasında da %42,1 oranında pozitif yönde ilişki vardır.

Birinci günde pozitif akut faz reaktanları ile interlökinler arasındaki ilişki Tablo-38’de gösterilmiştir.

Tablo-38. Birinci günde pozitif akut faz reaktanları ile interlökinler arasındaki ilişki.

Korelasyon										
	α_1 -ACG 1	α_1 -ANT 1	hsCRP 1	C3 1	C4 1	CER 1	HAP 1	TNF- α 1	IL-6 1	IL-1 β 1
α_1 -ACG_1 Pearson Korelasyon	1,000	,623**	,178	,564**	,661**	,211	-,029	-,344*	-,164	,027
p degeri	,	,000	,258	,000	,000	,180	,854	,026	,299	,863
N	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42
α_1 -ANT_1 Pearson Korelasyon	,623**	1,000	,327*	,622**	,661**	-,011	,169	-,464**	-,025	-,013
p degeri	,000	,	,034	,000	,000	,944	,286	,002	,874	,937
N	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42
hs-CRP_1 Pearson Korelasyon	,178	,327*	1,000	,042	,039	-,067	,065	,278	,385*	-,072
p degeri	,258	,034	,	,794	,807	,674	,683	,075	,033	,649
N	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42
C3_1 Pearson Korelasyon	,564**	,622**	,042	1,000	,739**	,177	,146	-,308*	-,312*	,241
p degeri	,000	,000	,794	,	,000	,262	,357	,047	,044	,125
N	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42
C4_1 Pearson Korelasyon	,661**	,661**	,039	,739**	1,000	,174	,042	-,367*	-,218	,059
p degeri	,000	,000	,807	,000	,	,269	,790	,017	,165	,710
N	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42
CER_1 Pearson Korelasyon	,211	-,011	-,067	,177	,174	1,000	-,071	,002	,019	-,001
p degeri	,180	,944	,674	,262	,269	,	,654	,991	,904	,996
N	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42
HAP_1 Pearson Korelasyon	-,029	,169	,065	,146	,042	-,071	1,000	-,319*	-,093	,215
p degeri	,854	,286	,683	,357	,790	,654	,	,039	,557	,171
N	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42
TNF- α _1 Pearson Korelasyon	-,344*	-,464**	,278	-,308*	-,367*	,002	-,319*	1,000	-,025	,229
p degeri	,026	,002	,075	,047	,017	,991	,039	,	,878	,144
N	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42
IL-6_1 Pearson Korelasyon	-,164	-,025	0,385*	-,312*	-,218	,019	-,093	-,025	1,000	-,085
p degeri	,299	,874	,033	,044	,165	,904	,557	,878	,	,593
N	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42
IL-1 β _1 Pearson Korelasyon	,027	-,013	-,072	,241	,059	-,001	,215	,229	-,085	1,000
p degeri	,863	,937	,649	,125	,710	,996	,171	,144	,593	,
N	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42

** . Korelasyon p degeri 0,01 (2 yonlu)

* . Korelasyon p degeri 0,05 (2 yonlu)

Tablo-38’e göre birinci günde en yüksek ilişki α_1 -ANT ile TNF- α arasındaki %46,4’lük negatif yönde olan ilişkidir. hs-CRP ile IL-6 arasındaki ilişki ise pozitif yönde %38,5 oranındadır. Ayrıca birinci günde α_1 -ACG ile TNF- α arasında negatif yönde %34,5, HAP ile TNF- α arasında pozitif yönde %31,9 oranında, C3 ile TNF- α arasında negatif yönde %30,8, C3 ile IL-6 arasında negatif yönde %31,2, C4 ile TNF- α arasında negatif yönde %36,7’lik ilişki tespit edilmiştir.

Üçüncü günde pozitif akut faz reaktanları ile interlökinler arasındaki ilişki Tablo-39’da gösterilmiştir.

Tablo-39. Üçüncü günde pozitif akut faz reaktanları ile interlökinler arasındaki ilişki

Korelasyon											
		α_1 -ACG 3	α_1 -ANT 3	hsCRP 3	C3 3	C4 3	CER 3	HAP 3	TNF- α 3	IL-6 3	IL-1 β 3
α_1 -ACG_3	Pearson Korelasyon	1,000	,580**	,395**	,056	,151	,141	,036	-,021	,011	-,186
	p degeri	,	,000	,010	,724	,339	,373	,821	,897	,947	,239
	N	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42
α_1 -ANT_3	Pearson Korelasyon	,580**	1,000	,624**	,037	,144	,178	,043	-,032	,055	-,337*
	p degeri	,000	,	,000	,814	,364	,259	,785	,841	,732	,029
	N	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42
hsCRP_3	Pearson Korelasyon	,395**	,624**	1,000	-,245	-,248	,125	,000	,015	,483**	-,056
	p degeri	,010	,000	,	,119	,114	,429	,998	,924	,001	,727
	N	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42
C3_3	Pearson Korelasyon	,056	,037	-,245	1,000	,658**	,129	,333*	,106	-,172	-,103
	p degeri	,724	,814	,119	,	,000	,414	,031	,503	,276	,516
	N	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42
C4_3	Pearson Korelasyon	,151	,144	-,248	,658**	1,000	,111	,318*	-,009	-,301	-,257
	p degeri	,339	,364	,114	,000	,	,483	,040	,954	,053	,101
	N	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42
CER_3	Pearson Korelasyon	,141	,178	,125	,129	,111	1,000	,296	-,018	-,067	-,303
	p degeri	,373	,259	,429	,414	,483	,	,057	,908	,672	,051
	N	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42
HAP_3	Pearson Korelasyon	,036	,043	,000	,333*	,318*	,296	1,000	-,140	-,135	-,063
	p degeri	,821	,785	,998	,031	,040	,057	,	,377	,395	,691
	N	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42
TNF- α _3	Pearson Korelasyon	-,021	-,032	,015	,106	-,009	-,018	-,140	1,000	,051	,141
	p degeri	,897	,841	,924	,503	,954	,908	,377	,	,747	,372
	N	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42
IL-6_3	Pearson Korelasyon	,011	,055	,483**	-,172	-,301	-,067	-,135	,051	1,000	,029
	p degeri	,947	,732	,001	,276	,053	,672	,395	,747	,	,856
	N	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42
IL-1 β _3	Pearson Korelasyon	-,186	-,337*	-,056	-,103	-,257	-,303	-,063	,141	,029	1,000
	p degeri	,239	,029	,727	,516	,101	,051	,691	,372	,856	,
	N	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42

** . Korelasyon p degeri 0,01 (2 yonlu)

* . Korelasyon p degeri 0,05 (2 yonlu)

Tablo-39’a göre üçüncü günde en yüksek ilişki hs-CRP ile IL-6 arasındadır ve %48,3 oranında olup pozitif yöndedir. Ayrıca α_1 -ANT ile IL-1 β arasında negatif yönde %33,7, CER ile IL-1 β arasında negatif yönde %30,3, C4 ile IL-6 arasında negatif yönde %30,1’lik ilişki tespit edilmiştir.

Dördüncü saatte negatif akut faz reaktanları ile interlökinler arasındaki ilişki Tablo-40'da gösterilmiştir.

Tablo-40. Dördüncü saatte negatif akut faz reaktanları ile interlökinler arasındaki ilişki

		Korelasyon					
		ALB_4H	PALB_4H	TRANS_4H	TNF- α _4H	IL-6_4H	IL-1 β _4H
ALB_4H	Pearson korelasyon	1,000	,086	,026	-,345*	-,026	,083
	p değeri	,	,589	,868	,025	,870	,602
	N	42	42	42	42	42	42
PALB_4H	Pearson korelasyon	,086	1,000	,617**	,033	-,324*	,195
	p değeri	,589	,	,000	,836	,036	,216
	N	42	42	42	42	42	42
TRANS_4H	Pearson korelasyon	,026	,617**	1,000	,245	-,175	,178
	p değeri	,868	,000	,	,118	,267	,261
	N	42	42	42	42	42	42
TNF- α _4H	Pearson korelasyon	-,345*	,033	,245	1,000	,009	,154
	p değeri	,025	,836	,118	,	,954	,331
	N	42	42	42	42	42	42
IL-6_4H	Pearson korelasyon	-,026	-,324*	-,175	,009	1,000	,072
	p değeri	,870	,036	,267	,954	,	,651
	N	42	42	42	42	42	42
IL-1 β _H	Pearson korelasyon	,083	,195	,178	,154	,072	1,000
	p değeri	,602	,216	,261	,331	,651	,
	N	42	42	42	42	42	42

*. Korelasyon p değeri 0,05 (2 yonlu)

**. Korelasyon p değeri 0,01 (2 yonlu)

Bu tabloya göre ALB ile TNF- α arasında %34,5'lik negatif yönde, PALB ile IL-6 arasında da %32,5'lik negatif yönde ilişki vardır.

Birinci günde negatif akut faz reaktanları ile interlökinler arasındaki ilişki Tablo-41’de gösterilmiştir.

Tablo-41. Birinci günde negatif akut faz reaktanları ile interlökinler arasındaki ilişki

		Korelasyon					
		ALB_1	PALB_1	TRANS_1	TNF- α _1	IL-6_1	IL-1 β _1
ALB_1	Pearson Korelasyon	1,000	-,208	,057	,165	,183	-,126
	p değeri	,	,185	,719	,297	,246	,426
	N	42	42	42	42	42	42
PALB_1	Pearson Korelasyon	-,208	1,000	,279	,432**	-,176	,088
	p değeri	,185	,	,074	,004	,264	,581
	N	42	42	42	42	42	42
TRANS_1	Pearson Korelasyon	,057	,279	1,000	,412**	-,081	,147
	p değeri	,719	,074	,	,007	,608	,352
	N	42	42	42	42	42	42
TNF- α _1	Pearson Korelasyon	,165	,432**	,412**	1,000	-,025	,229
	p değeri	,297	,004	,007	,	,878	,144
	N	42	42	42	42	42	42
IL-6_1	Pearson Korelasyon	,183	-,176	-,081	-,025	1,000	-,085
	p değeri	,246	,264	,608	,878	,	,593
	N	42	42	42	42	42	42
IL-1 β _1	Pearson Korelasyon	-,126	,088	,147	,229	-,085	1,000
	p değeri	,426	,581	,352	,144	,593	,
	N	42	42	42	42	42	42

** Korelasyon p değeri 0,01 (2 yonlu)

Tablo-41’e göre birinci günde PALB ile TNF- α arasında pozitif yönde %43,2’lik ve TRANS ile TNF- α arasında pozitif yönde %41,2’lik ilişki tespit edilmiştir.

Üçüncü günde negatif akut faz reaktanları ile interlökinler arasındaki ilişki Tablo-42’de gösterilmiştir.

Tablo-42. Üçüncü günde negatif akut faz reaktanları ile interlökinler arasındaki ilişki

		Korelasyon					
		ALB_3	PALB_3	TRANS_3	TNF- α _3	IL-6_3	IL-1 β _3
ALB_3	Pearson Korelasyon	1,000	,098	-,101	-,158	-,284	-,208
	p değeri	,	,538	,526	,317	,068	,187
	N	42	42	42	42	42	42
PALB_3	Pearson Korelasyon	,098	1,000	,456**	-,056	-,111	,072
	p değeri	,538	,	,002	,724	,482	,648
	N	42	42	42	42	42	42
TRANS_3	Pearson Korelasyon	-,101	,456**	1,000	,060	-,050	,126
	p değeri	,526	,002	,	,704	,752	,428
	N	42	42	42	42	42	42
TNF- α _3	Pearson Korelasyon	-,158	-,056	,060	1,000	,051	,141
	p değeri	,317	,724	,704	,	,747	,372
	N	42	42	42	42	42	42
IL-6_3	Pearson Korelasyon	-,284	-,111	-,050	,051	1,000	,029
	p değeri	,068	,482	,752	,747	,	,856
	N	42	42	42	42	42	42
IL-1 β _3	Pearson Korelasyon	-,208	,072	,126	,141	,029	1,000
	p değeri	,187	,648	,428	,372	,856	,
	N	42	42	42	42	42	42

**· Korelasyon p değeri 0,01 (2 yonlu)

Üçüncü günde negatif akut faz reaktanları ile interlökinler arasında istatistiki açıdan anlamlı kabul edilebilecek ilişki tespit edilmemiştir.

Operasyon günü değişkenine göre grup ortalama değerlerinin karşılaştırılmasında hastalar operasyon gününe göre üç grupta toplanmıştır:

1. grup : Operasyon günü ilk 6 saat
2. grup : Operasyon günü 6 ile 24 saat arası
3. grup : Takip

α_1 -asitglikoprotein operasyon günü gruplarına göre değişimi Tablo-43'de verilmiştir. α_1 -asitglikoprotein (α_1 -ACG) değişkenine altıncı gün için parametrik test (tek yönlü varyans analizi) ve dördüncü saat ,bir, iki, üç, dört ve beşinci günlerde parametrik olmayan test (Kruskal Wallis) uygulanmış ve takiben SPSS programında en küçük önemli fark testi(LSD) ile değerlendirilmiştir.

Tablo-43. α_1 -asitglikoprotein (α_1 -ACG) değişkeninin operasyon günü gruplarına göre değişimi.

Operasyon Günü	Hasta Sayısı	Ortalama α_1 acg-6
A (ilk 6 saat)	20	133,505
B (6-24 saat)	12	150,525
C (takip)	10	94,72

Operasyon Günü(i)	Operasyon Günü(j)	Ortalama Farkı(i-j)	Standart Hata	Sig.
A (ilk 6 saat)	B (6-24 saat)	-17,02	12,6492	0,186
A (ilk 6 saat)	C (takip)	38,785	13,41651	0,006
B (6-24 saat)	C (takip)	55,805	14,83251	0,001

Tablo-43'e göre altıncı günde operasyon gruplarının ortalama α_1 -asitglikoprotein değerlerinin benzer olduğu ve takip hastalarının ortalama α_1 -asitglikoprotein değerlerinden yüksek olduğu tespit edilmiştir.

α_1 -antitripsin (α_1 -ANT) değişkeninin operasyon günü gruplarına göre parametrik ve parametrik olmayan testler ile değerlendirilmesi sonucu oepre edilen gruplarla takip edilen grupların arasında α_1 -antitripsin değerlerinin benzer olduğu görülmüştür.

Tablo-44'de hs-CRP'nin operasyon günü gruplarına göre değişimi gösterilmiştir. hs-CRP değişkeninin operasyon günü gruplarına göre değerlendirilmesinde parametrik olmayan (Kruskal Wallis) testi uygulanmış, birinci günde p değeri $0,028 < 0,05$, ikinci günde p değeri $0,014 < 0,05$ olduğundan anlamlı çıkmıştır.

Tablo-44. hs-CRP değişkeninin operasyon günü gruplarına göre değişkeni.

	Operasyon Günü	Hasta Sayısı	Ortalama HCRP
1. gün	A (ilk 6 saat)	20	65,5435
	B (6-24 saat)	12	51,785
	C (takip)	10	26,90583
2. gün	A (ilk 6 saat)	20	86,721
	B (6-24 saat)	12	60,333
	C (takip)	10	34,08667

Tablo-44'e göre ilk altı saat içerisinde operasyona alınan hastaların ortalama hs-CRP değeri diğer gruplar arasında en yüksek değerde tespit edilmiştir.

Kompleman(3) (C3) değişkeninin operasyongn gruplarına göre değişimi dördüncü saat, bir,  ve altıncı günlerde parametrik test ile ve iki, dört, beşinci günlerde parametrik olmayan test ile değerlendirilmiştir.  operasyon grubu arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Kompleman(4) (C4) değişkeni dördüncü saat, bir, iki, , dört, beş ve altıncı günlerde parametrik test ile değerlendirilmiş ve  operasyon grubu arasında istatistiki açıdan önemli bir fark tespit edilmemiştir.

Seruloplazmin (CER) değişkeninin operasyon günü gruplarına göre değişimi Tablo-45'de gösterilmiştir. CER değişkeninin operasyon günü gruplarına göre değişimi parametrik olmayan (Kruskal Wallis) test ile değerlendirilmiş ve altı gün boyunca llen p değerinin 0,05'ten küçük olduğu grlmştir.

Tablo-45. Seruloplazmin (CER) değişkeninin operasyon günü gruplarına göre değişimi.

	Operasyon Günü	Hasta Sayısı	Ortalama HCRP
4. saat	A (ilk 6 saat)	20	336,75
	B (6-24 saat)	12	792,60833
	C (takip)	10	317,64
1. gün	A (ilk 6 saat)	20	341,7965
	B (6-24 saat)	12	849,76667
	C (takip)	10	283,61
2. gün	A (ilk 6 saat)	20	754,245
	B (6-24 saat)	12	762,925
	C (takip)	10	390,37
3. gün	A (ilk 6 saat)	20	913,87
	B (6-24 saat)	12	1097,742
	C (takip)	10	445,53
4. gün	A (ilk 6 saat)	20	639,93
	B (6-24 saat)	12	1059,3
	C (takip)	10	396,27
5. gün	A (ilk 6 saat)	20	751,455
	B (6-24 saat)	12	1058,008
	C (takip)	10	366,28
6. gün	A (ilk 6 saat)	20	651,745
	B (6-24 saat)	12	1085,85
	C (takip)	10	447,9

Tablo-45'e göre tüm zaman aralıkları incelendiğinde operasyon günü altı saat ile yirmi dört saat arasında olan grubun ortalama seruloplazmin (CER) değerlerinin diğer gruplardan daha yüksek olduğu görölmüştür.

Tablo-46'da Haptoglobin (HAP) değişkeninin operasyon günü gruplarına göre değişimi gösterilmiştir. HAP değişkeni için dördüncü saat, bir, dört, beş ve altıncı günler için parametrik test, iki ve üçüncü günler için parametrik olmayan test kullanılmıştır. Dördüncü saatte p değeri 0,017, beşinci günde 0,047 ve altıncı günde 0,015 olarak çıktığından anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo-46. Haptogloblin (HAP) değişkeninin operasyon günü gruplarına göre değişimi.

	Operasyon Günü	Hasta Sayısı	Ortalama HAP
5. gün	A (ilk 6 saat)	20	260,55735
	B (6-24 saat)	12	218,88675
	C (takip)	10	225,5555
6. gün	A (ilk 6 saat)	20	216,2719
	B (6-24 saat)	12	199,58475
	C (takip)	10	179,1094

Tablo-46'ya göre operasyon günü ilk altı saat olan hastaların ortalama HAP değeri beş ve altıncı günlerde diğer gruplardan daha yüksek tespit edilmiştir.

Negatif akut faz reaktanlarından albümin (ALB) değişkeni dördüncü saat, beş ve altıncı günlerde parametrik test ile bir, iki, üç ve dördüncü günlerde parametrik olmayan test ile değerlendirilmiş ve p değeri $>0,05$ olduğundan üç operasyon grubu arasında ortalama albümin değeri bakımından önemli bir değişim tespit edilmemiştir.

Prealbümin (PALB) değişkeninin operasyon günü gruplarına göre değişimi bir, iki, üç, dört ve altıncı günlerde parametrik test ile ve dördüncü saat ile beşinci günde parametrik olmayan testle değerlendirilmiş, sig $>0,05$ olduğundan gruplar arasında ortalama prealbümin değişkeni açısından fark tespit edilmemiştir.

Transferin (TRANS) değişkeni dördüncü saat, dört, altıncı günlerde parametrik test ve bir, iki, üç, beşinci günlerde parametrik olmayan test ile değerlendirilmiş, sig $>0,05$ olduğundan üç operasyon günü grubunda ortalama transferin değeri bakımından farkın olmadığı kabul edilmiştir.

Tablo-47'de Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) değişkeninin operasyon günü gruplarına göre değişimi gösterilmiştir. Bu değişim için dördüncü saatte parametrik ve bir, üçüncü günlerde parametrik olmayan test uygulanmıştır. Dördüncü saatte ölçülen ortalama TNF- α değeri bakımından en az iki grubun ortalamaları arasındaki farkın önemli olduğu görülmüş ve çoklu karşılaştırma testlerinden en küçük önemli fark testi (LSD) kullanılarak dördüncü saatte hangi gruplar arasında ortalama TNF- α değeri bakımından farklılık olduğu araştırılmıştır.

Tablo-47. Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) değişkeni operasyon günü gruplarına göre değişimi.

Operasyon Günü(i)	Operasyon Günü(j)	Ortalama Farkı(i-j)	Standart Hata	Sig.
A (ilk 6 saat)	B (6-24 saat)	6,52197	2,96497	0,034
A (ilk 6 saat)	C (takip)	-2,73755	3,14483	0,389
B (6-24 saat)	C (takip)	-9,25952	3,47674	0,011

Operasyon Günü	Hasta Sayısı	Ortalama tnfa
A (ilk 6 saat)	20	17,20955
B (6-24 saat)	12	10,68758
C (takip)	10	19,9471

Tablo-47'ye göre operasyon günü ilk altı saat ve takip olan hastaların dördüncü saatteki ortalama TNF- α değerlerinin benzer olduğu, operasyon günü altı ile yirmi dört saat olan grubun ortalama TNF- α değerlerinin diğer gruplardan düşük olduğu tespit edilmiştir.

Tablo-48'de IL-1 β değişkeninin operasyon günü gruplarına göre değişimi verilmiştir. IL-1 β değişkeni için dördüncü saatte parametrik test ve bir, üçüncü günlerde parametrik olmayan test uygulanmıştır. Bu testlere göre operasyon günü grupları arasında bir ve üçüncü günlerde ölçülen ortalama IL-1 β değeri bakımından en az iki grubun ortalamaları arasında önemli fark olduğu sonucuna varılmıştır.

Tablo-48. İnterlökin-1 β (IL-1 β) değişkeninin operasyon günü gruplarına göre değişimi.

	Parametrik Olmayan Testler		
	Kruskal Wallis Testi (Bağımsız Grupların Karşılaştırılması)		
	Ki-Kare Değeri	Serbestlik Derecesi	Sig
1. gün	7,438	2	0,024
3. gün	7,901	2	0,019

Operasyon Günü	Hasta Sayısı	1. gün Ortalama IL-1 β	3. gün Ortalama IL-1 β
A (ilk 6 saat)	20	6,98342	6,18314
B (6-24 saat)	12	6,36043	5,16971
C (takip)	10	5,84431	4,53649

Tablo-48'e göre operasyon günü takip olan hastaların bir ve üçüncü günde ölçülen ortalama IL-1 β değerinin diğer gruplardan daha düşük olduğu görülmüştür. Operasyon günü altı ile yirmi dört saat olan hastaların dördüncü saatte ölçülen ortalama TNF- α değeri diğer grupların ortalamalarından daha düşüktür.

Tablo-49’da İnterlökin-6 (IL-6) değişkeninin operasyon günü gruplarına göre değişimi verilmiştir. IL-6 değişkeni bakımından dördüncü saat, bir ve üçüncü gün için parametrik olmayan test yapılmış, p değeri $>0,05$ olduğundan operasyon günü grupları arasında aynı zamanda ölçülen ortalama IL-6 değeri bakımından önemli derecede farkın olmadığı görülmüştür.

Tablo-49. İnterlökin-6 (IL-6) değişkeninin operasyon günü gruplarına göre değişimi.

Paremetrik Olmayan Testler			
Kruskal Wallis Testi (Bağımsız Grupların Karşılaştırılması)			
	Ki-Kare Değeri	Serbestlik Derecesi	Sig
4. saat	1,882	2	0,39
1. gün	0,552	2	0,759
3. gün	1,539	2	0,463

Operasyon Günü Grupları Bakımından Ortalama IL-6 Değerleri			
Operasyon Günü	Hasta Sayısı	1. gün Ortalama IL-6	3. gün Ortalama IL-6
A (ilk 6 saat)	20	129,75965	46,3379
B (6-24 saat)	12	105,10008	45,1165
C (takip)	10	64,00321	22,8588

Tablo-49’a göre hastalarımızın aynı zamanda ölçülen ortalama IL-6 değerlerinin, operasyon günü grupları bakımından incelendiğinde operasyona alınan hastalarda bir ve üçüncü günlerde en yüksek, takip hastalarının ise en düşük değerde olduğu görülmüştür.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada ölçümleri etkileyebilecek travma dışında nedenler olabildiğince dışlanmaya çalışılmıştır. Verilen ilaçların incelenen parametreler üzerine etkisi olabilir. Ancak çalışmaya alınan hastalara analjezik ve antibiyotik dışında ilaç verilmemiştir. Bu ilaçlarında akut faz reaktanlarına etkisi olmadığı bilinmektedir. Antibiyotik profilaktik olarak başlanmıştır. Septik komplikasyonların akut faz reaktanlarını artırdığı bilinmektedir.¹⁴²

Araştırmamıza 42 çoklu organ yaralanması (politravma) olan hasta alınmıştır. Bunların %26,2'si (n=11) kadın ve %73,8'ü (n=31) erkekti. Literatüre göre de erkekler kadınlara göre daha fazla travmaya maruz kalmaktadırlar.^{1,4}

Bu çalışmaya giren politravma hastalarının %54,8'i (n=23) trafik kazasına bağlı olarak yaralanmıştır. Trafik kazası sonucu yaralananların %65'i (n=15) erkek ve %35'i (n=8) kadın olup yaş ortalaması $43,9 \pm 4,2$ idi. Bu sonuç, trafik kazalarının yaralanmaya neden olan kazalar arasında birinci sırayı teşkil ettiğini ve trafik kazalarından en çok erkeklerin etkilendiğini ifade eden Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) istatistikleri ile örtüşmektedir.¹³⁻¹⁵ Kazalar bütün ülkelerde önemli halk sağlığı sorunları arasında yer almaktadır.^{11,12} Ev kazalarına bağlı yüksekten düşmelerin %92'si (n=13) ağaçtan düşme ve %7'si (n=1) intihar girişimi nedeniyle gerçekleşmiş ve %33,3 (n=14) ile ikinci sıklıkta yer almıştır. Yüksekten düşen hastaların da %79,6'sı (n=11) erkek ve %21,6'sı (n=3) kadınlar tarafından oluşturulmuş ve yaş ortalamaları $45,64 \pm 4,67$ olarak hesaplanmıştır. Araştırmamızda üçüncü sıklıkta rastlanılan penetran travmaların %60'ı (n=3) delici kesici alet ve %40'ı (n=2) ateşli silah yaralanmasına bağlı olmuştur. Bu grubun %80'i (n=4) erkeklere, %20'si (n=1) kadın hastalara aitti. Bu grubun yaş ortalaması ise $33,6 \pm 3,83$ olarak tespit edilmiştir.

Hepsi politravmalı olan 42 hastadan yaşı 44 ve altı olan hastaların oranı %52,4 (n=22), yaşı 45-55 olan hastaların oranı %19 (n=8), 56 ve üstü olan hastaların oranı %28,6 (n=12) dir. Bu sonuçlara dayanarak, 44 yaş ve altındaki hastaların daha çok travmaya maruz kaldığı söylenebilir. Türkiye'de ve ABD'de 1-44 yaş arası en sık ölüm nedeninin travma olması çalışmanın sonuçlarını desteklemektedir.^{1,3,4} Müracaat eden hastaların, en yüksek oranda 44 ve altı yaş grubunda olması

çalışmanın yapıldığı populasyonun ülkemiz için iyi bir örneklem oluşturduğunu göstermektedir.

Travma şekli ve travma skoru arasındaki ilişki incelendiğinde; trafik kazası, yüksekten düşme ve penetran travma etkilerinin benzer olduğu %5 yanılma düzeyinde tespit edilmiştir. Literatürde travma şekli ile travma skorunu mukayese eden herhangi bir araştırmaya rastlanılmamıştır.

Hastalarımızın %42,9'u (n=18) ortopedi, %21,4'ü (n=9) nöroşirürji, %21,4'ü (n=9) göğüs cerrahisi ve %7,1'i (n=3) genel cerrahi, %7,1'i (n=3) anestezi ve reanimasyon servislerine yatırılmış, bu hastalardan %47,6'sı (n=20) ilk altı saatte, %23,6'sı (n=12) altı ile yirmi dört saat arasında operasyona alınmış, kalan 23,8'i (n=10) yatırıldıkları kliniklerde medikal tedavi başlanarak elektif şartlarda cerrahi yapılana kadar takip edilmişlerdir.

Çalışmaya alınan 42 hastadan %4,7'si (n=2) (biri nöroşirürji kliniğinde, diğeri anestezi ve reanimasyon kliniğinde) adult respuratuvar distres sendromu (ARDS) nedeniyle yedinci günde öldü. Ölen hastaların ortalama yaşı 47 idi. Ölen hastaların her ikisinde travma skoru 13 ve altı olan guruptan olduğu ve inflamatuvar mediyatörlerinin daha yüksek seyrettiği tespit edilmiştir.

Yapılan araştırmalar travmanın inflamatuvar bir hastalık olduğunu ve şiddetli travma hastalarında, inflamatuvar cevapta görevli çeşitli mediyatörlerin yükseldiğini göstermiştir.¹⁴³ Bu mediyatörlerden bazılarının ölen hastalarda yaşayanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu ve %80'nin üzerinde bir oranda klinik sonucu öngördüğü farklı çalışmalarda ifade edilmiştir.^{144,145}

Tablo-11'de gösterildiği üzere α_1 -asitglikoprotein değerinin dördüncü saatte ve birinci günde normal seviyede, iki ve üçüncü günlerde normal seviyeye yakın, dördüncü günde de pik yaptığını, dördüncü günden sonra azaldığını; dört, beş ve altıncı günlerde ortalama α_1 -asitglikoprotein düzeyinin normal seviyeden yüksek olduğunu %5 yanılma düzeyinde tespit ettik. Tablo-38'e göre birinci günde α_1 -asitglikoprotein ile TNF- α arasında %34,4'lük negatif yöndeki ilişkinin %5 yanılma düzeyinde önemli olduğu sonucuna varılmıştır. Conner ve arkadaşları da aortik implant uygulanan köpeklerde yaptığı bir çalışmada α_1 -asitglikoprotein düzeylerinin ilk 24 saatte yavaş bir şekilde yükselerek üç ile altıncı günlerde pik

seviyeye ulaştığını ve dokuzuncu günde hala yüksek seyrettiğini ve yavaş bir düşme eğiliminde olduğunu göstermiştir.¹⁴⁶ Tespit ettiğimiz bu yükseliş literatürle uyumludur.

α_1 -asitglikoprotein değerinin travma skoru (TS) 13 ve altı olan 12 hastada TS'si 13 üstü olan 30 hastaya göre daha yüksek seyrettiği Tablo-24'de görülmektedir. Buradan α_1 -asitglikoprotein düzeyinin travmanın ağırlık derecesi ile orantılı olduğu sonucu çıkarılabilir. Literatürde travma skoruyla α_1 -asitglikoprotein ilişkisini gösteren çalışma tespit edilmemiştir.

Operasyon günü ilk altı saat ve altı ile yirmi dört saat olan hasta gruplarının α_1 -asitglikoprotein değerlerinin operasyon gerektirmeyip, takip edilen hasta grubundan daha yüksek seyrettiği görülmüştür. O halde operasyon ikinci bir travma etkisi yaratarak α_1 -asitglikoprotein düzeyini artırmaktadır. Çalışmamızda hastalar altı gün boyunca takip edildiği için uzun dönemde bu parametrenin prognozu ne yönde etkilediği belirsiz kalmıştır. Bu parametrenin prognoza ilişkisi ile ilgili literatürde herhangi bir bilgiye de rastlanılmamıştır.

Tablo-12'ye göre α_1 -antitripsin düzeyinin dördüncü saat ve birinci günde normal seviyede seyrettiği, dördüncü günde en yüksek seviyeye ulaştığı ve dördüncü günden sonra azaldığı, dört, beş ve altıncı günlerde normal seviyenin üstünde seyrettiği %5 yanılma düzeyinde bulunmuştur ve bu değişiklik literatürle uyumludur.¹⁴⁴ Tablo-37'ye göre birinci günde α_1 -ANT ile TNF- α arasında %46,4'lük negatif yönde olan ilişkinin %1 yanılma düzeyinde önemli olduğu tespit edilmiştir.

Tablo-25'e göre travma skoru (TS) 13 ve altında olan 12 hasta ile TS'si 13 üstünde olan 30 hastanın α_1 -antitripsin düzeyleri arasında anlamlı bir fark olmadığı %5 yanılma düzeyinde görülmüştür. Literatürde travma skorunun α_1 -antitripsin düzeyine etkisini gösteren çalışmaya rastlanmamıştır.

Hastalarımızda operasyon günü ilk altı saat, altı ile yirmi dört saat ve takip olan gruplarda ortalama α_1 -antitripsin değerlerinin benzer olduğu aralarında önemli bir farkın olmadığı %5 yanılma düzeyinde tespit edilmiştir. Hepside politravmalı olan hastalarımızda cerrahi istatistiki açıdan anlamlı olabilecek değişiklik yapmamıştır. William ve arkadaşları ise α_1 -antitripsin düzeyini 30 inguinal herniorafi 18 kolesistektomi ve 12 major abdominal travma hastasında ölçerek, yaralanma

derecesine paralel bir şekilde α_1 -antitripsin düzeyinin artış gösterdiğini bulmuşlardır.¹⁴¹ Herniorafili hastalarda önemli bir değişiklik olmamasına rağmen, kolesistektomili hastalarda ikinci günde orta derecede bir artış olmuş ve major abdominal travmalı hastalarda ise posttravma dönemi boyunca anlamlı şekilde olan artışın üçüncü günde pik yaptığı tespit edilmiştir.

α_1 -antitripsin düzeylerinin prognozla ilgisini gösteren herhangi bir çalışma saptanmamış olup, bizde bu parametreyi altı gün boyunca takip ettiğimizden uzun dönemde prognoza etkisinin ne olduğu hakkında kesin bir sonuca ulaşamadık.

Tablo-13'e göre hs-CRP ortalama dördüncü saatte en düşük seviyede olup, ikinci günde en yüksek değere ulaşmış ve sonraki günlerde giderek azalmıştır. Ancak dördüncü saat, bir, iki, üç, dört ve beşinci günlerde ortalama hs-CRP değerlerinin normal seviyenin üstünde seyrettiği görülmüştür. William ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da herniorafili, kolesistektomili ya da major abdominal travmalı hasta gruplarında pik değere 48. saatte ulaşılmıştır.¹⁴⁵ Tablo-37'ye göre hs-CRP ile IL-6 arasında dördüncü saatte %42,1 Tablo-38'e göre birinci günde %38,5 pozitif yönde %5 yanılma düzeyinde, Tablo-39'a göre üçüncü günde ise hs-CRP ile IL-6 arasında %48,3 pozitif yönde ve %1 yanılma düzeyinde saptanan ilişkinin istatistiki açıdan önemli olduğu tespit edilmiştir. Bu itibarla yükseliş profili literatürle uyumludur.¹²⁵

Tablo-26'ya göre TS 13 ve altı olan 12 hasta ile 13 üstü olan 30 hastada hs-CRP değişkeni bakımından önemli bir fark olmadığı %5 yanılma düzeyinde tespit edilmiştir. Bu sonuç literatürle uyumludur.^{117-119,124} William ve arkadaşları, hs-CRP pik değerlerinin doku hasarı derecesi ile orantılı olduğu ve temiz bir doku iyileşmesi gerçekleştiği takdirde dört ile beş gün sonra normal değerlerine ulaştığını ifade etmişlerdir.¹⁴¹ Sepsis ya da enfeksiyöz komplikasyonlar monositlerin IL-1 üretimini aktive ederek sürekli ya da sekonder hs-CRP artışına yol açarlar.¹⁴¹ Her ne kadar tüm hs-CRP etkileri tam anlaşılmassa da hs-CRP düzeyleri doku hasarı derecesi ve sekonder enfeksiyonun varlığı ya da yokluğunun önemli bir belirteci olabilir ve sonuç olarak hs-CRP'nin sürekli yüksek kalması prognozu olumsuz etkiler.^{124,141,142}

Tablo-44'e göre bir ve ikinci günlerde ortalama hs-CRP değerleri ilk altı saat içinde operasyona alınan hastalarda takip hastalarına göre yüksek tespit edilmiştir. Bu sonuç literatürle uyumludur.¹⁴¹

hs-CRP düzeyi bizim çalışmamızda altı gün takip edilmiş olup, uzun dönemde hastalarımızın prognozunu ne yönde etkilediği hakkında bir yorumda bulunmak mümkün değildir. Ancak ilk altı günde hs-CRP düzeyleri literatürle uyumlu şekilde pik yapmış ve takiben düşüşe geçmiştir.¹⁴¹

Tablo-14’de görüldüğü üzere C3 değerinin dördüncü saatte en düşük ve beşinci günde en yüksek seviyeye ulaştığını ve daha sonra azalmaya geçtiğini ancak dördüncü saat, bir, iki, üç, dört, beş ve altıncı günlerde ortalama C3 seviyelerinin normal seviyelerde olduğunu gördük. Bu profil literatürle uyumludur.^{147,149} Tablo-38’e göre birinci günde C3 ile TNF- α arasında %30,8’lik ve C3 ile IL-6 arasında %31,2’lik negatif yönde ilişki görülmüş, bu değerlerin %5 yanılma düzeyinde önemli olduğu tespit edilmiştir.

Tablo-27’ye göre TS 13 ve altı ile 13 üstü olan grupların ortalama C3 değişkeni bakımından birinci günde anlamlı bir farkın olduğu ancak diğer zamanlarda grup ortalamaları arasındaki farkın anlamlı olmadığı %5 yanılma düzeyinde tespit edilmiştir. O halde C3 travma skorundan etkilenmektedir. Literatürde travma skoruyla ilgili çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamıza göre ilk altı saatte operasyona alınan, altı ile yirmi dört saat arasında operasyona alınan ya da takip edilen her üç hasta grubunun aynı zamanda ölçülen ortalama C3 değeri bakımından anlamlı bir fark göstermediği %5 yanılma düzeyinde tespit edilmiştir. Utkan ve arkadaşları¹⁴⁷ on beşi kanser, yedisi peptik ülser ve sekizi safra kesesi taşı nedeniyle major cerrahi geçiren yaş ortalaması $54 \pm 2,4$ olan 14’ü kadın 16’sı erkek hastayı çalışmaya almıştır. Operasyon öncesi ve operasyon sonrası 24-120. saat arasında beş gün kan örnekleri alınarak C3 ve C4 parametreleri çalışılmıştır. Utkan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kanserli olgularda, C3’de, postoperatuvar 24. saatte anlamlı bir düşüş görülmüş, ameliyat sonrası 24-120. saat arasında anlamlı bir artış saptanmıştır. Kanser dışı olgularda da C3’ün düşüşü ve yükselişi istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. C4 düzeyinde ise hem kanserli hemde kanser dışı olgularda 24-120. saat arasında istatistiksel olarak anlamsız değişiklikler görülmüştür.¹⁴⁷ Yaptığımız çalışma operasyon ile kompleman ilişkisi açısından literatür ile uyumlu bulunmuştur.¹⁴⁷

Yaptığımız çalışmada C4, dördüncü saatte en düşük değerde tespit edilmiş ve zamanla artarak beş ve altıncı günlerde en yüksek düzeye ulaşmıştır. Ancak dördüncü saat, bir, iki, üç, dört, beş ve altıncı günlerde ortalama C4 değeri normal sınırlarda bulunmuştur. Belli zaman aralıklarında ölçülen C4 değerleri arasındaki farkın anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır. Bu profil literatürle uyumludur.^{147,149} Tablo-38’de C4 ile TNF- α arasında birinci günde %36,7’lik, Tablo-39’da üçüncü günde C4 ile IL-6 arasında %30,1’lik negatif yönde ilişki tespit edilmiş olup bunun anlamlı olduğu %5 yanılma düzeyinde belirlenmiştir. İlk altı saatte operasyona alınan, dört ile yirmi dört saatte operasyona alınan ya da takip edilen hastaların C4 değerlerinin benzer olduğu %5 yanılma düzeyinde bulunmuş, Utkan ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonuçları ile de örtüşmüştür.¹⁴⁷

Çalışmamızda TS 13 ve altı olan grup ile 13 üstü olan grupların ortalama C4 değişkeni bakımından birinci günde aralarındaki farkın anlamlı olduğu diğer zamanlarda grup ortalamaları arasında farkın anlamlı olmadığı %5 yanılma düzeyinde tespit edilmiştir. Bu sonuca göre C4 travma skorundan etkilenmektedir. Ancak literatürde bununla ilgili bir çalışma tespit edilmemiştir.

Gauperra ve arkadaşlarının cerrahi müdahale görmüş hastalarda yaptığı çalışmada da C3, C4 değerlerindeki düşüşün önemli olduğu ve bu parametrelerin normal değerinin altına düşmediği görülmüştür.¹⁴⁸

Travma, cerrahi travma ve anestezi plazma proteinlerinin dağılımını ve metabolizmasını etkilemektedir.¹⁴⁷ Operatif travmayı takiben kompleman düşüşünün ölü doku ve sepsisin varlığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Hayvan deneylerinde travmatize doku endotoksini ve homojenize kas dokusunun komplemanı alternatif yolla aktive ettiği gösterilmiş ancak operatif travmaya bağlı kompleman aktivasyonunun mekanizması netlik kazanmamıştır.¹⁴⁹ C3 ve C4’ün operatif travmaya bağlı düşüş nedeni olarak katabolizmadan çok bunların ekstrasvasküler mesafeye çekilmesi gösterilmiştir.^{147,148} Ayrıca C3 düşüşü opsonik tüketime de bağlanmıştır.¹⁴⁷⁻¹⁴⁹ Utkan ve arkadaşlarının çalışmasında C3 ve C4 değerlerinde normal değerlerin alt sınırının altına inmeyen bir düşüş ve daha sonra ameliyat öncesi değerlere yükseliş saptanmıştır.¹⁴⁷

Bizim yaptığımız çalışmada C3 ve C4 değerlerinde travmaya bağlı değişiklik literatürle uyumludur.¹⁴⁷⁻¹⁴⁹ C3 ve C4 değerleri altı günlük süre içinde takip edilmiş ve bu değerlerin prognoz üzerine uzun dönemde etkisinin ne olduğu konusunda kesin bir sonuca ulaşamamıştır. Postoperatif sepsis ve benzeri komplikasyonlarda C3 düzeyinde normal sınırların altına inen ve yeniden yükselme göstermeyen aşırı düşüşler olduğu saptanmıştır.¹⁴⁷⁻¹⁴⁹

Tablo-16'da gösterildiği üzere seruloplazmin değişkeni, dördüncü saatte en düşük seviyede saptanmış ve giderek artarak üçüncü günde en yüksek seviyeye ulaşmıştır. Hastaların altı gün boyunca seruloplazmin seviyeleri normal seviyeden çok yüksek değerde seyretmiş ve bunun istatistiksel açıdan anlamlı olduğu %5 yanılma düzeyinde görülmüştür. Tablo-37'ye göre dördüncü saatte seruloplazmin ile TNF- α arasında pozitif yönde %48,6'lık ilişkinin %1 yanılma düzeyinde anlamlı olduğu, Tablo-39'a göre üçüncü günde ise seruloplazmin ile IL-1 β arasında negatif yöndeki %30,3'lük ilişkinin önemli olduğu %5 yanılma düzeyinde söylenebilir.

Tablo-29'a göre, TS'na göre ayırdığımız gruplar arasında ortalama seruloplazmin değişkeni bakımından iki, üç, dört, beş ve altıncı günlerdeki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu %5 yanılma düzeyinde görülmüştür. Travmanın şiddetiyle seruloplazmin seviyesi arasında pozitif bir korelasyon olduğu sonucuna varılmıştır.^{150,151}

Tablo-45'e göre altı ile yirmi dört saat içinde operasyona alınan hastaların ortalama seruloplazmin değeri diğer gruplardan daha fazladır. Operasyona alınmayıp, takip edilen hastalarda ortalama seruloplazmin değeri en düşük olan grup olmuştur. Yıldırım ve arkadaşlarının çalışmasında trafik kazası nedeniyle çoklu sistem yaralanması olan 60 kişilik hasta grubunun 15'i operasyona alınmış, 45'i takip edilmiştir. Bu hastalarda seruloplazmin seviyesinin dördüncü günde pik yaptığı görülmüştür.¹⁵¹ Bizim çalışmamızın sonuçları bu çalışma ile örtüşmektedir. William ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada¹⁴¹ dördüncü günde, Conner ve arkadaşlarının yaptığı deneysel bir çalışmada da¹⁴⁶ dokuzuncu günde seruloplazminin zirve yaptığı tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızın sonuçları da hem doku yaralanması hemde cerrahi müdahaleye bağlı olarak seruloplazminin arttığı yönünde olup, literatürle paralellik göstermektedir.¹⁴⁷ Seruloplazmin antioksidan bir moleküldür ve total

oksidaz seviyesi seruloplazmin seviyesi ile yakından ilişkilidir. Seruloplazminin bu özelliği serbest oksijen radikallerinin vücuttan atılmasında oldukça önemli bir yer tutar.

Seruloplazmin çalışmamızda altı gün takip edildiğinden uzun dönemde seruloplazmin seviyesinin prognoza etkisinin ne yönde olduğu netlik kazanmamıştır. Literatürde de bu parametrenin prognoza etkisi ile ilgili yoruma rastlanmamıştır.

Tablo-17'ye göre haptoglobin seviyesi dördüncü saat ve birinci günlerde azalıp, beşinci günde zirve yapmış, altıncı günde de azalmasına rağmen normalin üstünde seyretmiştir. Beş ve altıncı günler dışında hastaların serum haptoglobin seviyeleri normal sınırlar içinde kalmıştır. Belli zaman aralıklarında ölçülen haptoglobin değerleri arasındaki farkın önemli olduğu %5 yanılma düzeyinde tespit edilmiştir. Tablo-38'e göre, travmanın birinci gününde haptoglobin ile TNF- α arasında %31,9'luk pozitif yöndeki ilişkinin istatistiki açıdan anlamlı olduğu %5 yanılma düzeyinde tespit edilmiştir.

Tablo-30'a göre travma skoru 13 ve altı ile 13 üstü olan grupların haptoglobin değişkeni bakımından farkın üç ve dördüncü günde önemli olduğu ve dördüncü saat, birinci, ikinci, beş ve altıncı günlerde istatistiki açıdan önemli olmadığı %5 yanılma düzeyinde söylenebilir. Sonuç olarak haptoglobin de travma skorundan etkilenen bir parametredir. Bu sonuç literatürle uyusmaktadır.¹⁴⁷

Tablo-46'ya göre ilk altı saatte operasyona alınan hastaların beş ve altıncı günlerde ölçülen ortalama haptoglobin seviyesi diğer grupların ortalamasından daha yüksek tespit edilmiştir. Bu sonuç literatürle uyusmaktadır.¹⁵¹

William ve arkadaşlarının daha önce söz edilen çalışmasında da major abdominal travma grubunda bir ve ikinci günlerde haptoglobin seviyesi düşmüş ve akut dönemin ardından hipohaptoglobinemi, karaciğerden haptoglobin sentezini artırmış, dört ve beşinci günlerde oldukça yüksek seviyelere ulaşmış ve altıncı günden sonrada yükseklik devam etmiştir.¹⁴¹

Conner ve arkadaşlarının köpeklerde yaptığı çalışmada da operasyon sonrası yirmi dördüncü saatte haptoglobin ölçülebilir seviyelere gelmiş ve üç ile dördüncü günlerde pik yapmıştır.¹⁴⁶

Yıldırım ve arkadaşlarının çalışmasında da olay günü haptoglobin düzeyleri normal değerlerin altında bulunmuş, ikinci günde de düşük seyreden düzeyler yedinci günde pik yapmıştır.¹⁵⁰ Her üç çalışmanın sonuçları da ilk altı gün itibariyle bizim yaptığımız çalışma ile örtüşmektedir.

Serum haptoglobin seviyesinin literatüre göre yüksekliği ortalama iki hafta devam etmektedir.¹⁴¹ Çalışmamızda sadece altı gün takip yapıldığından haptoglobinin altı günden sonraki seyrinin ne yönde olduğu tespit edilememiştir.

Tablo-41'e göre altı gün boyunca normal değerlerinin altında seyretmiş ve altı gün boyunca önemli bir değişim göstermemiştir. Tablo-41'e göre birinci günde transferin ile TNF- α arasında pozitif yönde %41,2'lik bir ilişki tespit edilmiş olup, bu ilişkinin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu %1 yanılma düzeyinde görülmüştür.

Ayrıca çalışmamız travma skoru 13 ve altı olan 12 hasta ile TS'si 13 üstü olan 30 hastanın ortalama transferin değeri bakımından dört saat, bir, iki, üç, dört, beş ve altıncı günlerde grup ortalamaları arasındaki farkın istatistiki açıdan anlamlı olmadığını %5 yanılma düzeyinde tespit edilmiştir. O halde travma skorundan etkilenmemektedir. Bu sonuç da literatür bilgisi ile uyusmaktadır.¹⁵¹

Çalışmamızda ilk altı saatte operasyona alınan, altı ile yirmi dört saat arasında operasyona alınan ya da takip yapılan hastalarda aynı zamanda ölçülen ortalama transferin bakımından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı da görülmüştür. William ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da tüm vaka serilerinde kan transferin seviyesi düşük seyretmiştir.¹⁴¹ Yıldırım ve arkadaşlarının trafik kazası geçirmiş 60 kişilik hasta grubunda yaptığı çalışmada da serum transferin seviyesi trafik kazası olan gün ve takip eden günlerde düşme göstermiştir.¹⁵⁰ Transferinin travma hastalarında düşmesinin nedeni serbest kalan demirin transferin tarafından bağlanarak vücuttan atılımının önlenmesidir.

Transferinin vücuttaki demirden etkilendiği için morbidite ile nutrisyonel durum arasındaki ilişkisi zayıftır. Bu nedenle prognoz tahmininde değeri az olan bir parametredir. Transferinde travmaya bağlı olan değişim literatürle uyusmaktadır.^{150,151}

Stres, cerrahi, travma, enfeksiyon ya da radyasyon hipoalbuminemi ile birliktedir. Bu durumlarda transferin, albumin ve prealbumin gibi, negatif akut faz

reaktanlarında %20-31 oranında azalma olmaktadır. Tablo-18'e göre ortalama albümin değeri dördüncü saatte en yüksek değerde ölçülmüş, birinci günde düşmüş ancak normal referans aralığında kalmış diğer günlerde ise normal seviyenin altına inmiştir. Tablo-40'a göre dördüncü saatte albümin ile TNF- α arasında %34,5'lik negatif yönde bir ilişki tespit edilmiştir. Bu ilişkinin önemli olduğu %5 yanılma düzeyinde söylenebilir.

Tablo-31'e göre travma skoru (TS) itibariyle oluşturduğumuz grupların karşılaştırılmasında da albümin değişkeni bakımından aralarındaki farkın beş ve altıncı günlerde istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür. O halde albüminin travma skorundan etkilendiği söylenebilir.

Çalışmamıza göre operasyon günü grupları arasında ortalama albümin değeri bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir farkın olmadığı %5 yanılma düzeyinde tespit edilmiştir.

Tablo-19'a göre prealbümin değeri dördüncü saatte yüksek tespit edilmiş, takiben bir ve ikinci günlerde düşmüş, üçüncü günden sonra artmaya başlamasına rağmen altı gün boyunca normal referans değerinin altında kalmıştır. Belli zaman aralıklarında ölçülen prealbümin değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu %5 yanılma düzeyinde görülmüştür. Tablo-40'a göre dördüncü saatte prealbümin ile IL-6 arasında ise %32,4'lük negatif ilişki olduğu ve bunun da %5 yanılma düzeyinde anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Tablo-41'e göre birinci günde prealbümin ile TNF- α arasında pozitif yöndeki %43,2'lik ilişkinin de %1 yanılma düzeyinde önemli olduğu görülmüştür.

Tablo-32'ye göre TS'si 13 ve altı olan grup ile TS'si 13 üstü olan grupların prealbümin değişkeni bakımından karşılaştırılmasında dördüncü saat, birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü, beşinci ve altıncı günlerde grup ortalamalarının arasındaki farkın istatistiki açıdan anlamlı olmadığı sonucuna varılmıştır.

Operasyon günü grupları açısından üç grupta da prealbümin değerlerinin benzer olduğu %5 yanılma düzeyinde görülmüştür.

Çalışmamızdaki albümin ve prealbümin değişkenlerinin travma günlerine göre değişiminin literatürle uyumlu olduğunu söyleyebiliriz. Şöyleki; Koltka ve arkadaşlarının¹⁵² yaptığı bir çalışmada 18 yaşından büyük ortalama hastanede yatış süresi 14 gün olan 60 ortopedik travma hastası çalışmaya alınmış ve iki gruba ayrılmıştır. Birinci gruba enteral nütrisyon desteği verilmiş (grup N), ikinci gruba ise enteral nütrisyon desteği verilmemiş, kontrol grubu olarak kabul edilmiştir (grup K). Yine bu iki gruptan toplam 22 hasta acil, 38 hasta ise elektif şartlarda operasyona alınmıştır. Bu iki grupta postoperatif majör komplikasyonlar [yara enfeksiyonu, anemi (Hb<8 gr/dl), bası yarası, pnömoni, pulmoner emboli, derin ven trombozu, sepsis] ve minör komplikasyonlar açısından (idrar yolu enfeksiyonu, geçici öksürük ve nefes darlığı, flebit, basıya bağlı eritem, geçici ateş) karşılaştırılmıştır. Her iki gruptan da bazal, beş ve onuncu günlerde kan örnekleri alınarak albümin, prealbümin, transferin, hemoglobin ve CRP çalışılmıştır. Grup K (%56,67)'da özellikle anemi, yara yeri enfeksiyonu ve pnömoni olmak üzere majör komplikasyonlar grup N(%20)'ye göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş, minör komplikasyonlar açısından ise aralarında fark tespit edilmemiştir. Koltka ve arkadaşlarının yaptığı değerlendirmede gruplar arasında başlangıç albümin, prealbümin, transferin, hemoglobin ve CRP düzeyleri açısından fark tespit edilmemiş, her iki grupta da beşinci günde albümin, prealbümin, transferin, hemoglobin düzeyleri anlamlı derecede düşük, CRP ise anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir. Yine bu iki grupta 10. günde albümin ve hemoglobin değerleri başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede düşük ve CRP değerleri ise yüksek bulunmuş, prealbümin ve transferin değerleri ise grup N'de başlangıç değerlerine göre düşük olmasına rağmen istatistik açıdan anlam taşımamış, grup K'da hem prealbümin ve hemde transferin başlangıç değerine göre istatistiki açıdan anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu çalışmaya göre bir, iki haftalık kısa takiplerde mortalite ve morbidite açısından prealbümin daha iyi bir göstergedir sonucuna ulaşılmıştır.

Lawson ve arkadaşlarının^{153,154} yaptığı bir başka çalışmada da majör ortopedik operasyon geçirecek hastalar iki gruba ayrılmış ve bunlardan bir gruba ek besin desteği verilmiş, klinik iyileşmeyi değerlendirmek amacıyla majör ve minör komplikasyonlar kaydedilmiş, ek besin desteği alan grupta daha önce belirtilen majör komplikasyonlar %16,6 iken almayan grupta %35,1 olarak bulunmuştur. Yine bu

çalışmada biyokimyasal analiz için tüm hastalarda albümin, transferin, hemoglobin ve CRP çalışılmıştır. Başlangıç ve birinci haftada hemoglobin ve transferin düzeyleri düşmüş ve beslenme desteği verilmeyen grupta istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Albümin değeri ise her iki grupta düşmüş ancak istatistiksel olarak anlamsız olmuştur.

Espauella ve arkadaşları¹⁵⁵ benzer bir çalışma yaparak pelvis fraktürü nedeniyle opere edilen yaşlı hastaları iki gruba ayırmış ve bir gruba ek beslenme desteği uygulamış, postoperatuvar altı ay hastaları takip etmiştir. Bu çalışmaya göre ek besin desteği almayan grupta hem hastanede yatış döneminde hemde altı aylık takip sonucunda daha fazla komplikasyon kaydedilmiştir.

Bastow ve arkadaşları¹⁵⁶ femur boynu fraktürü nedeniyle opere edilen yaşlı kadın hastaları iyi beslenmiş, zayıf ve çok zayıf olarak üç ayrı gruba ayırmış, postoperatif zayıf ve çok zayıf hastalara nazogastrik tüp ile ek besin desteği vermiş, iyi beslenmiş hastaları kontrol grubu olarak kabul etmiştir. Tüm hastalarda başlangıç ve ek besin desteği verdikten sonra belli aralıklarla kan örnekleri alınarak albümin, prealbümin, transferin ve hemoglobin ölçümleri yapılmıştır. Bu çalışmaya göre albümin düzeyi her iki grupta başlangıca göre azalmış ve ek besin alan gruplar da dâhil olmak üzere yavaş bir şekilde yükselmiştir. Daha kısa ömürlü olan prealbümin ise heriki grupta azalmış ancak özellikle postoperatif ek besin alan grupta anlamlı şekilde daha hızlı düzelme göstermiştir. Bastow ve arkadaşları, yarı ömrü iki gün olan prealbümini beslenme tedavisine yanıtı değerlendirmek için daha iyi bir gösterge olabileceği sonucuna varmışlardır.

Delmi ve arkadaşları¹⁵⁷ femur boynu fraktürü nedeniyle opere edilen hastaları iki gruba ayırmış ve bir gruba ek besin desteği vermiş diğer grubu kontrol grubu olarak kabul etmiştir. Hastalar ortalama hastanede 32 gün yatmışlardır. Bu hastalardan ek beslenme uygulanan grupta serum albümin düzeyi istatistiki açıdan anlamlı düzeyde yükselmiş ve komplikasyon oranı da daha az tespit edilmiştir.

Ferguson ve arkadaşları¹⁵⁸ hemşire bakımı uygulanan özel bir merkezde yatan hastaların klinik seyirlerini izlemek amacıyla bir araştırma yapmış ve hastaların albümin ve prealbümin seviyelerinin mortalite ve morbidite ile ilişkisini 90 gün boyunca takip etmişlerdir. Sonuç olarak hipoprealbümineminin uzun süreli takiplerde

mortalite ve morbidite açısından güçlü bir gösterge olmadığı ama hipotalbümineminin güçlü bir gösterge olduğu kanısına varmışlardır.

Koltka ve arkadaşlarının¹⁵² yaptığı çalışmada transferin de çalışılmış, transferinin özellikle morbidite ile güçlü bir ilişkisi saptansada vücudun demir durumundan etkilendiğinden nütisyonel durum ile morbidite arasındaki ilişki için değerinönönemsiz olduğu sonucuna varılmıştır. Aynı şekilde hemoglobinin düzeyi de kan transfüzyonlarından etkilendiğı için morbidite ile ilgili olarak güçlü bir gösterge değildir.

Bizim yaptığımız çalışmada hastalara ek besin desteğı verilmemiştir. Altı günlük izlem süresinde komplikasyon gelişen 14 hastanın %71'inde (n=10) kuru öksürük, nefes darlığı geçici ateş, %29'unda (n=4) pulmoner emboli gelişmiş, ikisi yedinci günde adult respiratuvar distres sendromu nedeniyle ölmüştür.

Günümüzde TNF- α düzeylerinin belirgin artışı çoklu sistem yaralanması ve yanıkları olan hastalarda tespit edilmiştir.¹⁶⁰ Çoklu organ yetmezliğı olan hastalarda da olmayanlara göre TNF- α düzeyleri farklı değildir.¹⁶¹ Ancak tedavi başladığı halde yüksek seyretmeye devam TNF- α düzeylerinin kötü prognozu ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu tutarlı bir durum değildir. Çünkü intraabdominal patoloji nedeniyle septik şokta olan hastalarda ise yüksek TNF- α düzeyleri artmış sağkalım ile ilişkilidir.^{159,160} Travma sonrası sepsise girenlerde TNF- α değeri daha yüksektir.¹⁵⁹ Travmaya akut faz yanıtında TNF- α 'nın rolünü karıştıran, bu bulguları göstermeyen çeşitli çalışmalar da vardır. Bu tutarsızlıkların nedenleri açık değildir, ancak dolaşımdaki TNF'nin salımının fazık yapısı, çözülebilir reseptörlere bağlanması ve TNF'nin yerel üretiminde farklılıklar olması ile ilgili olabilir.¹⁶⁰ Cinat ve arkadaşları¹⁶¹ plazmada primer sitokinlerin belirlenebilen düzeyleri olmasına rağmen, travma sonrası sitokin reseptörleri ve reseptör antagonistlerinin ardışık salınımını gözledi. Suter ve arkadaşları¹⁶² travma hastalarında plazma ve bronkoalveoler sıvının yangısal mediatörlerini incelediler ve erişkin solunum yetmezliğı (ARDS) gelişmiş hastaların bronkoalveoler sıvısında TNF- α düzeylerinin çok yüksek olmasına rağmen plazma düzeylerinin normal sınırlarda olduğunu gördüler. Bu veriler erken organ sitokin üretiminin sistemik sitokin yanıtından bağımsız olarak hedef organ yaralanması yapabileceğini göstermiştir.

Tablo-21'e göre TNF- α düzeylerinin dördüncü saatte normal seviyenin üstünde seyretmiş, zamanla azalarak bir ve üçüncü günlerde normal seviyeye inmiştir. Bu sonuç literatür bilgileri ile uyusmaktadır.^{117,163} Tablo-37'ye göre dördüncü saatte TNF- α ile seruloplazmin arasında %46,4'lük pozitif yönde bir ilişki saptanmış, bunun istatistiki açıdan önemli olduğu %1 yanılma düzeyinde, Tablo-38'e göre birinci günde TNF- α ile α_1 -asitglikoprotein arasında %34,4'lük negatif yöndeki ilişkinin ise istatistiki açıdan %5 yanılma düzeyinde anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca C3 ile TNF- α arasında %30,8'lik ve C4 ile TNF- α arasında %36,7'lik negatif yönde ve HAP ile de TNF- α arasında %31,9'luk pozitif ilişki saptanmış ve bunların istatistiksel olarak anlamlı olduğu %5 yanılma düzeyinde tespit edilmiştir. Tablo-40'a göre dördüncü saatte albümin ile TNF- α arasında negatif yönde %34,5'lik, Tablo-41'e göre birinci günde prealbümin ile TNF- α arasında %43,2'lik α_1 - ANT ile TNF- α arasında %41,2'lik pozitif yöndeki ilişkinin istatistiki açıdan anlamlı olduğu %1 yanılma düzeyinde tespit edilmiştir.

Tablo-34'e göre TS'si 13 ve altı olan 12 hasta ile TS'si 13 üstü olan 30 hasta TNF- α değişkeni bakımından karşılaştırıldığında dördüncü saat ve birinci günde grup ortalamaları arasındaki farkın önemli olduğu ve üçüncü günde ise önemli olmadığı %5 yanılma düzeyinde saptanmıştır. O halde TNF- α düzeyi travma skorundan etkileniyor görünmektedir.

Tablo-47'ye göre operasyon günü ilk altı saat ve takip olan hastaların ortalama TNF- α değerlerinin benzer olduğu ve operasyon günü altı ile yirmi dört saat olan hastaların değerlerinin ise diğer gruplardan düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuç literatür ile uyusmaktadır.¹²⁶ Baigrie ve arkadaşlarının¹²⁶ elektif aortik anevrizma operasyonu uyguladığı 20 hasta ve inguinal herni onarımı yaptığı beş hastadan oluşan 25 hastalık çalışmasında operasyon sonrası ilk dört saatte TNF- α 'da herhangi bir yükseklik saptanmamıştır. IL-1 β ve TNF- α etkilerinin bir kısmını, IL-6 salınımına neden olarak gösterirler. Bu yüzden alarm sitokinler olarak adlandırılırlar. Bu sitokinler sekonder sitokin dalgasına neden olarak sonuçta akut faz cevabını ortaya çıkarırlar. Baigrie ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada bunu doğrular şekilde bir ile dört saatte ortaya çıkan IL-1 β ve dört ile kırk sekiz saatte IL-6 yüksekliği gelişmiştir. Ancak TNF- α düzeyinde yükselme tespit edilmemiştir. Baigrie ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bizim çalışmamızı desteklemektedir.¹²⁶

Travmada geç mortalite genellikle sepsise sekonderdir.^{164,165} Akut faz reaktanlarının sentezi IL-1 etkisiyle oluşmaktadır.^{164,167} Bir akut faz proteini olan SAA, IL-1 tarafından 1000 kata kadar artırılabilir ve SAA immunosupresif etki oluşturur. Akut faz reaktanları uyarı sonrası bir aya kadar artabilirken IL-1'in etkisinin ortaya çıkması için serumda sürekli yüksek düzeylerde olması gerekmez. IL-1'e verilen yanıtların tümü konağa zarar vermez. IL-1 T lenfosit proliferasyonunu, lenfosit aktive eden maddelerin üretimini ve C3 biyosentezini uyarır.^{164,168} IL-1 intraabdominal enfeksiyonlara nonspesifik direnci artırmaktadır.^{165,169} Düşük doz IL-1 granülositopenik olsalarda listeriya monositojeniz'in subletal dozlarından ve psödomonas aeruginosa'nın letal dozlarından fareleri korumaktadır.^{164,169,170} Ancak her iki durumda da etkiyi görebilmek için tedavi öncesi ve uygulama arasında 24 saatlik bir zamanın olması gereklidir. Bu başka faktörlerin uyarılması ve konağa zararlı toksinler ya da başka maddelerin reseptörlerinin azaltılmasını akla getirmektedir. Bu faktörlerin bazıları IL-1 tarafından uyarılma sonucu diğer sitokinlerin salınımıdır. Ayrıca lipopolisakkaridin (LPS) immun sistemden ayrı olarak serumda nötralizasyonunu sağlayan akut faz proteini olan LPS bağlayan yüksek dansiteli lipoprotein tespit edilmiştir.^{164,171} IL-1 akut faz yanıtını uyarır.^{164,171} ve LPS bağlayıcı protein sentezini artırır.^{164,171} Böylece IL-1 yaralanmış konağın enfeksiyondan korunmasında yardımcı olur. Travma hastalarında sepsis yanıtına analog olan kas proteolizisi ve idrarla azot atılımında artış şeklinde metabolizmada değişim görülür.^{164,172,173} IL-1 düzeyleri ile sepsis şiddeti arasında açık bir ilişki yoktur.^{117,174,175}

Tablo-22'ye göre IL-1 β serum seviyesi dördüncü saatte en yüksek seviyede ölçülmüş ve giderek azalıp üçüncü günde en düşük değere inmiştir. Bir ve üçüncü günlerde ölçülen IL-1 β değeri normal referans değerlerinde tespit edilmiştir. Bu durum literatur bilgisi ile örtüşmektedir.¹⁶⁴ Tablo-39'a göre α_1 -antitripsin ile IL-1 β arasında üçüncü günde %33,7'lik negatif yönde saptanan ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu %5 yanılma düzeyinde görülmüştür. Yine seruloplazmin ile IL-1 β arasında üçüncü günde tespit edilen negatif yöndeki %30,3'lük ilişkinin de %5 yanılma düzeyinde istatistiki açıdan anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır.

Elektif aorta cerrahisi uygulanan 20 hastadan 17 tanesinde IL-1 β düzeylerinde operasyondan sonraki ilk dört saat içerisinde kısa süreli bir yükselme meydana geldiği Baigrie ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada gösterilmiştir.¹²⁶

Tablo-35’de travma skoruna göre iki guruba ayırdığımız hastalarda IL-1 β açısından dördüncü saat, bir ve üçüncü günlerde grup ortalamaları arasındaki farkın önemli olduğu yani travma skoru 13 ve altı olanların IL-1 β düzeylerinin daha yüksek seyrettiği görülmüştür.

Tablo-48’e göre operasyonun serum IL-1 β düzeyi ile pozitif yönde bir korelasyon gösterdiği literatürle uyumlu olarak tespit edilmiştir. Operasyon günü takip olan hastaların en düşük IL-1 β seviyesine sahip olduğu görülmüştür.

IL-6’nın ana etkisi CRP, α_1 -antitripsin, kompleman faktörleri gibi akut faz proteinlerinin hepatic sentezini uyarmaktır.^{117,118} IL-6 serumda daha uzun süre yüksek kalır ve TNF- α ’dan daha kolay tespit edilebilir bir sitokindir.

Tablo-23’e göre IL-6 düzeylerinin travma gününde dördüncü saatte pik yaptığını, giderek azalıp üçüncü günde en düşük seviyeye indiğini, üçüncü gündeki değerin yine de normal seviyeden yüksek olduğunu tespit ettik. Bu yükseliş biçimi literatürle örtüşmektedir.¹¹⁷⁻¹¹⁹ Tablo-37’de dördüncü saatinde hs-CRP ile IL-6 arasında pozitif yönde %42,1, Tablo-38’de birinci günde hs-CRP ile IL-6 arasında pozitif yönde %38,5, C3 ile IL-6 arasında negatif yönde %31,2’lik tespit edilen ilişkinlerin istatistiki açıdan anlamlı olduğu %5 yanılma düzeyinde tespit edilmiştir. Tablo-39’da üçüncü günde ise hs-CRP ile IL-6 arasında %48,3 pozitif yöndeki ilişkinin istatistiki açıdan önemli olduğu %1 düzeyinde, C4 ile IL-6 arasında %30,1’lik negatif ilişkinin ise %5 yanılma düzeyinde önemli olduğu tespit edilmiştir.

Tablo-36’da TS’si13 ve altı olan hastaların TS’si 13 üstü olan hastalardan IL-6 değerleri dördüncü saat ve birinci günde daha yüksektir. Bu nedenle TS’si 13 ve altı olan hastaların IL-6 değerlerinin daha yüksek seyrettiği %5 yanılma düzeyinde ifade edilebilir. O halde IL-6, travma skoru ile pozitif yönde korelasyon göstermektedir.¹¹⁷⁻¹¹⁹

Tablo-49’a göre operasyona alınan hasta gruplarının aynı zamanlarda ölçülen ortalama IL-6 değerlerinin takip hastalarına göre daha yüksek seyrettiği bunlardan da ilk altı saatte operasyona alınan hastaların değerleri daha yüksek seyrettiği tespit

edilmiştir. IL-6'nın hem operasyon hem de travma skoruyla olan korelasyonu literatürle uyushmaktadır.¹¹⁷⁻¹¹⁹

Giannoudis ve arkadaşlarının çalışmasında¹²⁴ 1995 yılında trafik kazası nedeniyle 31 künt travmalı hastanın değerlendirilmesi yapılmıştır. Hastaların hepsinde de $TRISS \geq 9$ tespit edilmiş, ortalama bu hastalar hastanede yedi gün kalmış ve bu hastaların yaralanmalarının ilk altıncı saatinde, bir, üç, beş ve yedinci günlerinde venöz kan örnekleri alınarak ELISA yöntemi ile IL-6 ve nefelometrik olarak da CRP düzeyleri çalışılmıştır. Toplam 31 hastanın 25 tanesi opere edilmiş ve opere edilen hastalardan bir hasta ARDS/yağ embolisi sendromu nedeniyle cerrahiden 32 saat sonra ölmüştür. Giannoudis ve arkadaşlarının¹²⁴ çalışmasına göre hastaların başlangıç IL-6 değeri başvuru esnasında yüksek tespit edilmiş ve yedi günlük izlem boyunca yavaş bir şekilde kontrol değerlerine dönmüştür. Serum CRP değerleri ise başlangıçta normal saptanmış, yaralanmanın 24-72. saatleri arasında zirve değerine ulaşarak giderek düşme göstermiş ancak yedi gün sonunda hala normalden yüksek seviyelerde tespit edilmiştir. Giannoudis'in çalışmasında¹²⁴ yaralanma şiddet skoru (ISS) ile IL-6 değerlerinin yakın ilişkisi tespit edilmiştir ($p=0,01$). Başlangıç IL-6 değeri ile yüksek ISS değerleri arasında izlenen pozitif korelasyon 1990'da Cruickshank ve arkadaşları¹⁷⁷ ile Pullicino ve arkadaşları⁵⁰ tarafından, 1997'de Giannoudis ve arkadaşları¹²⁴ tarafından da teyit edilmiştir. Ancak ISS ile CRP arasında ise hiçbir ilişki tespit edilmemiştir. Ayrıca cerrahi müdahalelerin tümü ilk 24 saat içinde gerçekleştirilmiş ve cerrahiye gerek duyulan hastaların serum CRP değerleri cerrahiye gerek duyulmayanlarınkinden 120. saatte daha yüksek tespit edilmiştir ($p=0,04$). Opere edilen grupta hem CRP hemde IL-6 değerleri opere edilmeyenlere göre daha yüksek bulunmuştur ($p=0,03$). Giannoudis ve arkadaşlarının yaptığı çalışma,¹²⁴ 1990'da Whicher ve arkadaşlarının¹⁸⁰ yaptığı çalışmada operasyon grubunda daha yüksek CRP tespit edilmesine rağmen ISS ile CRP arasında herhangi bir ilişki saptanmaması ile uyushmaktadır. Yine Baigrie ve arkadaşlarının¹²⁶ 20 adet elektif aortik anevrizma operasyonu ve beş adet inguinal herni onarımı yaptığı 25 hastada ölçülen IL-6 ve CRP değerlerinin önceki çalışmalara benzer olduğu görülmüş, 1996'da da Waydhas ve arkadaşların yaptığı çalışmada¹⁷⁷ benzer sonuç bulunmuştur. Bu bilgilere dayanarak cerrahinin ikinci bir hasar ve inflamatuvar uyaran şeklinde etki ettiği sonucuna varılmıştır. Waage ve

arkadaşları,¹⁷⁸ Baigrie ve arkadaşları,¹²⁶ Bank ve arkadaşları¹⁷⁹ tarafından yapılan çalışmalarda yüksek ölçülen IL-6 değerlerinin postoperatif komplikasyonlarla, septik hastalarda kötü prognoz ile ve posttravmatik enfeksiyon ya da politravma hastalarında çoklu organ yetmezliği ile ilgili olduğu ifade edilmiştir. Kallio ve arkadaşları¹⁸¹ septik grup hastalarda CRP'nin daha yüksek seyretmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değerlere ulaşmadığını saptamıştır. Niskanen ve arkadaşları¹⁸² majör eklem replasmanı sonrası yüksek CRP değerlerinin enfeksiyonu yansıttığını göstermiştir. Kallio ve arkadaşlarıda¹⁸¹ posttravmatik ya da postoperatif derin yara enfeksiyonlarını değerlendirmek için seri halinde CRP ölçümünün yapılması gerektiğini ifade etmişlerdir. Tayfun Yücel ve arkadaşlarının¹⁸³ majör cerrahi geçiren ve minör cerrahi geçiren 15'er kişilik iki hasta grubunda yaptığı çalışma sonucuna göre IL-6 düzeylerinin majör cerrahi grubunda daha yüksek seyrettiği görülmüş, IL-6 değerinin 24 saatten sonra hala yüksek kalması veya artmasının komplikasyon riskinin göstergesi olabileceğini ifade edilmiştir. IL-6'nın dördüncü saatte CRP'nin ise 48. saatte pik yapması nedeniyle komplikasyon açısından IL-6'nın CRP'den daha erken ve anlamlı bir parametre olduğu kanısına varılmıştır.

Ertuğrul ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise travma nedeniyle acil cerrahi yoğun bakım biriminde yatan hastalarda hastane kökenli enfeksiyonun erken tanısında IL-6 ve CRP düzeylerinin değerlendirilmesi yapılmıştır.¹⁸⁴ CRP'nin esas görevi hasarlı dokudan açığa çıkan potansiyel olarak toksik otojen maddeleri tanımak, bağlamak, detoksifiye etmek ve dolaşımdan uzaklaştırmaktır. Travmada doku hasarı nedeniyle CRP değeri yükselmektedir. CRP enfeksiyona karşı oluşan inflamatuvar yanıtın önemli bir göstergesidir. IL-6 ise inflamatuvar olaylarda mononükleer fagositlerden mikrobik uyarılara direkt yanıt olarak ve TNF- α ile IL-1 üretimine sekonder olarak salınan bir sitokindir. T hücrelerinin aktivasyonunda, B hücrelerinin antikör sekresyonunda ve sitotoksik T hücrelerinin farklılaşmasında rol oynadığı gibi hepatositlerin akut faz proteinlerini sentezlemesinde de önemli bir tetikleyicidir. Ertuğrul ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre başlangıçta enfeksiyonu olmayan ve sonradan hastane kökenli enfeksiyon tanısı konmuş olan 21 hastanın enfeksiyon belirteçlerinin karşılaştırılmasında IL-6 ve lökosit düzeylerinde enfeksiyonun belirlenebilmesi açısından anlamlı fark olmadığı, ancak CRP

düzeylerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu tespit edilmiştir. Ertuğrul ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre yoğun bakım ünitesinde yatan ve travmalı hastalarda hastane kökenli enfeksiyon gelişmesinde CRP'nin enfeksiyonun belirlenmesinde IL-6 ve lökosit düzeyine göre daha anlamlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Giannoudis ve arkadaşlarının¹²⁴ otuz bir künt travmalı hastada yaptıkları çalışmada başvuru esnasında CRP düzeylerinin normal, IL-6 düzeylerinin yüksek olduğunu tespit etmişlerdir.

Özet olarak, mekanik travma doku yaralanmasının derasesi ile orantılı biçimde dolaşımda IL-6 artışı ile sonuçlanır. Serum IL-6 düzeylerinin 50.000 ünite/ml üzerindeki değerler şiddetli yaralanmış hastalarda görülebilmektedir. Çoğu komplikasyonsuz olguda IL-6 seviyeleri normale döner. IL-6'nın baştaki düzeyleri ARDS yada MOY'u tutarlı şekilde ön görmemesine rağmen IL-6'nın ısrarlı artışı bu olumsuz olaylarla bağlantılıdır. Ayrıca aşırı artışlar (20.000ünite/ml nin üzerinde) enfeksiyöz komplikasyonlarla bağlantılıdır. Barsak yaralanması ve hemorajik şok IL-6'nın olası kaynağı olup, IL-6'nın salınması için kesin uyarılar bilinmemektedir.¹²⁵

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak diyebilirizki; travmalı hastalarda gerek mortalite ve gerek erken ve geç dönem komplikasyonların belirlenmesinde çok farklı parametrelerin kullanıldığı günümüzde özellikle moleküler tıptaki ilerlemeler sayesinde inflamatuvar serum belirteçlerinin incelenmesi popüler olmuştur. İleride travmalı hastaların değerlendirilmesinde biyokimyasal parametreler ile birlikte anatomik ve fizyolojik skorları içeren kombinasyonların kullanılabileceği ifade edilmektedir.

Akut faz reaktanlarından α_1 -asitglikoprotein, C3, C4, seruloplazmin, haptoglobin ve albüminin travma skorundan etkilendiği tespit edildi. Bu etki özellikle seruloplazminde daha net bir şekilde görülmüştür.

Akut faz reaktanlarından α_1 -antitripsin, hs-CRP, prealbümin ve transferinin ise travma skorundan etkilenmediği saptanmıştır.

İnterlökinlerden TNF- α 'nın travma skoru ile pozitif yönde, IL-1 β ve IL-6'nın travma skoruyla pozitif yönde ilişkisi tespit edilmiştir.

Operasyon α_1 -asitglikoprotein, hs-CRP, seruloplazmin, haptoglobine travmaya benzer etki yaparak opere edilen hastalarla takip hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark oluşmuştur. α_1 -antitripsin, C3, C4, albümin, prealbümin, transferin açısından operasyon grupları ile takip hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilebilecek değişiklik olmamıştır.

Travmayı takip eden dördüncü saatte CER ile TNF- α arasında %48,6'lık pozitif yönde, birinci günde α_1 -ANT ile TNF- α arasında %46,4'lük negatif yönde ve üçüncü günde hs-CRP ile IL-6 arasında %43,3'lük pozitif yönde ilişki tespit edilmiştir. Bu ilişkiler %1 yanılma düzeyinde tespit edilmiş anlamlı ilişkilerdir. hs-CRP ile IL-6 arasında tespit edilen ilişki ise dördüncü saat, birinci gün, üçüncü günde ve hep pozitif yönde olacak şekilde gelişmiş, üçüncü günde pik yapmıştır.

Çalışmamızda hastaların altı gün boyunca takip edilmesi ARDS (adult respiratuvar distress sendromu), MOY (multipl organ yetmezliği), sepsis gibi komplikasyonların gelişimini ve mortaliteyi öngörmedeki etkinlik için yeterli olmamıştır. Bu nedenle daha fazla hasta sayısı ve seri serum ölçümlerini içeren daha uzun süreli çalışmaların gerektiğini söylemek doğru olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Özgürer A. Travmatik Hemorajik Şok Olgularında İnflamatuvar Serum Belirteçlerinin Yaralanma Şiddeti ve Klinik Sonuçlanma İle Olan İlişkisi. Uludağ Üniv. Tıp Fak. Acil Ana Bilim Dalı Uzmanlık Tezi, Bursa, 2006.
2. Ryan JN. Accident and emergency surgery In; Love MN, Bailey H. Short Practice of Surgery, 23 th ed. New York; Arnold. 2000; 270-80.
3. Bass RR, Gainer PS, Carlini AR et al. Update on trauma system development in the United States. J Trauma. 1999; 3: 15-21.
4. TC Başbakanlık Devlet İstatistik Enstitüsü, 1990 yılı ulaşım ve trafik kazaları istatistikleri. 1991; 1-45.
5. Sarioğlu M, Travmada İnterlökin-1 β ve Tümör Nekrozis- α Düzeylerinin, Akut Faz Reaktanları İle karşılaştırılması. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 1995.
6. Bauman H, Gauldie J. The acute phase response Immunol Today. 1994; 15(2): 74-80
7. Brown JM, Grosso MA, Harken AH et al. Cytokines, sepsis and the surgeon. Surg Gynecol Obstet. 1989; 169: 568-75.
8. Baigrie RI, Lamont PM, Kwiatkowski D, Dalman MJ, Morris PJ. Systemic cytokine response after major surgery. Br J Surg. 1992; 79: 757-60.
9. Loppnow H, Libby P, Proliferating or Interleukin-1 activated human vascular smooth muscle cells secrete copious interleukin-6. J Clin Invest. 1990; 85: 731-8.
10. Bilgehan H. Bağışık Yanıt ve Temelleri. Bilgehan H. Temel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Bilimi. 9. Baskı, İzmir, Barış Yayınları. 1999; 303-60.
11. Bilir N, Özcebe H. Kaza ve Yaralanma Epidemiyolojisi, İç. Doğan R, Taştepe İ, Liman T, Travma. 1. Baskı, Ankara, MN Medikal ve Nobel Tıp Kitap Sarayı. 2006; 3-14.
12. Peden M, McGee K and Krug E (Ed). Injury: A Leading Cause of the Global Burden of Disease, 2000. Geneva, World Health Organization. 2002.
13. Bertan M, Çakır B. Halk Sağlığı Yönünden Kazalar: Bertan M, Güler Ç (ed): Halk Sağlığı Temel Bilgiler. Ankara, Güneş Kitabevi. 1995; 462-73.
14. WHO, Injuries and Violence Prevention available at: http://www.who.int/violence_injury_prevention Accept 18 July 2004.

15. WHO. The World Report on Traffic Injury Prevention 2004, Geneva, Switzerland. 2004.
16. İçişleri Bakanlığı, Milli Eğitim Bakanlığı, Bayındırlık ve İskan Bakanlıkılığı, Sağlık Bakanlığı, Gazi Üniversitesi, SweRoad. Türkiye Cumhuriyeti Karayolları İyileştirmesi ve Trafik Güvenliği Trafik Güvenliği Projesi Türkiye İçin Ulusal Trafik Güvenliği Programı. Ankara, 2001.
17. Yücel T. Travmaya Organizmanın Metabolik ve Endokrin Yanıtı, İç. Ertekin C, Taviloğlu K, Güloğlu R, Kurtoğlu M. Travma. 1. Baskı. İstanbul, İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. Şti, 2005; 193-225.
18. Patrick KK, Clifford SD. Inflammatory responses and mediators Surg Clin North Am. 2000; 8(8): 885-94.
19. Stone HH, Fabian TC. Trauma. In: Polk HC, Gardner B, Stone HH, eds. Basic Surgery 4th Ed. St Louis Missouri: Qality Medical Publishing Inc; 1993: 606-18.
20. Wilmore D W. Homeostasis; Bodily changes in trauma and surgery. In; Sabistan D C, eds, Textbook of surgery 13 th Ed. Philadelphia; Saunders Comp. 1986; 23-37.
21. Hebert J.C, O Reilly M, Bednar M M. Modifying the host response to injury. Swig Clin N Am, 1995; 75: 335-45.
22. Baue AE. Metabolic, neuroendocrine responses to trauma and operations In: Way LW, Doherty GM eds, Current Surgical Diagnosis and treatment 11 th Ed. New York: MC Graw. Hill Comp, 2003; 100-11.
23. Nguyen NT, Goldman CD, Ho HS et al. Systemic stress response after laparoscopic and open gastric bypass. Am Coll Surg. 2002; 194: 557-65.
24. İnflamasyon Oluşumu. Available at:
http://www.okm.omu.edu.tr/zedelenme/inflamasyon_olusumu.doc
Accept 29 November, 2004.
25. Chensu SW, Word PA. Inflammation. Damjanil I, Linder J. Anderson Pathology. Mosby. St Louis. 1996; 1: 387-415.
26. Roitt I, Brostoff J, Male D. Cell migration and inflammation. Immunology. Mosby .London. 1996; 14:1-9.
27. Güç D. Adezyon Molekülleri. Astım Allerji İmmünoloji, 2004; 2(2): 95-102.

28. Jung U, Ley K. Mice lacking two or all three selectins demonstrate overlapping and distinct functions for each selectin. *J Immunol* 1999; 162: 6755-62.
29. Alattia JR, Tong KI, Takeichi M, Ukura M. Cadherins. *Methods Mol Biol* 2002; 172: 199-210.
30. Malik AB, Lo SK. Vascular endothelial adhesion molecules and tissue inflammation. *Pharmacol Rev.* 1996; 48: 213-29.
31. Etzioni A. Adhesion molecules their role in health and disease. *Ped Res.* 1996; 39: 191-8.
32. Luscinskas FW, Lawler J. Integrins as dynamic regulators of vascular function. *FASEB J.* 1994; 8: 929-38.
33. Belviranlı M. Travmaya Organizmanın İmmun Yanıtı. İç. Ertekin C, Taviloğlu K, Güloğlu R, Kurtoglu M. *Travma*, 1. Baskı. İstanbul, İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. Şti. 2005; 211-25.
34. Baue AE. Host defense system. failure. In: Baue AE, ed. *Multipl Organ Failure: Patient care and prevention*. USA: Mosby-Year Book, Inc; 1990; 336-63.
35. Baue AE. The horror autotoxicus and multiple organ faiulere. *Arch. Surg.* 1992; 127: 1451.
36. Napolitano LM, Faist E, Wichmann MW et al: Immune dysfunction in trauma. *Surg Clin North Am.* 1999; 79: 1385-416.
37. Lin E, Lowry SF, Calvano SE. Mediators of Inflammation and injury, Norton JA, Bollinger RR, Chang AE, et al eds. *Surgery, Basic Science and Clinical Evidence*, New York: Springer-Verlag Inc. 2001; 69-94.
38. Schinkel C, Licht K, Zedler S et al. Interferon gamma modifies cytokine release in vitro by monocytes from surgical patients. *J Trauma.* 2001; 50(2): 321-7.
39. Decker JM, *Introduction to immunology*. USA: Blackwel Science Inc. 2000; 3-136.
40. Abbas AK, Lichtman AH, Paber JS. *Cellular and molecular Immunology*. USA: W.B. Saunders Company. 2000; 3-335.
41. Roith I, Rabson A. *Really Essential Medical Immunology: The production of effectors*. London; Blockwell Science. 2000; 1-186.

42. Faist E, Wichmann M, Baue AE. The immune response. In: Mattox KL, Feliciano DV, Moore EE, eds. *Trauma*. Fourth ed. New York: McGraw-Hill Companies, Inc. 2000; 1409-25.
43. Deitch EA. Multiple organ failure: Pathophysiology and potential future therapy. *Ann Surg*. 1992; 216: 117-34.
44. Quirao X, Lowry SF. Biologic control of injury and inflammation: Much more than too little or too late. *World J Surg*. 1996; 20(4): 437-46.
45. Dinarello CA. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines as mediators in the pathogenesis of septic shock. *Chest*. 1997; 112(6): 321-9.
46. Wortel CH, van Deventer SJ, Aarden LA et al. Interleukin-6 mediates host defense responses induced by abdominal surgery. *Surgery*. 1993; 114(3): 564-70.
47. Patrick DA, Moore FA, Moore EE et al. The inflammatory profile at interleukin-6, interleukin-8, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in postinjury multiple organ failure. *Am J. Surg*. 1996; 172(5): 425-31.
48. Ayala A, Lehman DL, Herdon CD et al. Mechanism of enhanced susceptibility to sepsis following hemorrhage; Interleukin-10 suppression of T cell response in mediated by eicosanoid induced interleukin-4 release. *Arch Surg*. 1994; 129(11): 1172-8.
49. Ertel W, Morrison MH, Ayala A et al. Anti -TNF monoclonal antibodies prevent hemorrhage induced suppression of kuffer cell antigen presentation and MHC class II antigen expression. *Immunology*. 1991; 74(2): 290-7.
50. Pullicino EA, Carli F, Poole S, et al. The relationship between the circulating concentrations of interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor (TNF) and the acute phase response to elective surgery and accidental injury. *Lymphokine Res*. 1990; 9(2): 231-8.
51. Moshage H. Cytokines and the hepatic acute phase response. *J Pathol*. 1997; 181(3): 257-66.
52. Dollner H, Vatten L, Austgulen R. Early diagnostic markers for neonatal sepsis: Comparing C-reactive protein, interleukin-6, soluble tumor necrosis factor receptors and soluble adhesion molecules. *J Clin Epidemiol*. 2001; 54(12): 1251-7.

53. Svoboda P, Kantorova I, Ochmann J. Dynamics of interleukin-1, 2 and 6 and tumor necrosis factor alpha in multipl trauma patients. *J Trauma*. 1994; 36(3): 336-40.
54. Habif S. İnflamatuvar Yanıtta Akut Faz Proteinleri. İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi, 2005; 43(2):155-65.
55. Ramadori G, Christ B. Cytokines and hepatic acute phase response. *Seminers in liver disease*. 1999; 19(2): 141.
56. Gabay C, Kushner I. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *NEJM*. 1999; 340(6): 448.
57. Ralf RS, Zweiger J. A novel acute phase marker. Lipopolisaccharide binding protein (LBP). *Clin Chem Lab Med* 1999; 37(3): 271.
58. Deutschman CS. Acute phase responses and SIRS/MODS: The good, the bad and the nebolous. *Crit Care med*. 1998; 26(10): 1630.
59. van Leewen MA, van Der Heijde DMFM, van Rijswijk MH et al. Interrelationship of outcome measures and process variables in early rheumatoid arthritis: a comparison of radyologic damage, physical disability, joint counts, and acute phase reactants. *J Rheumatal*. 1994; 21: 425.
60. Lentsch AB, Ward PA. Activation and regulation of NFkB during acute inflammation. *Clin Chem Lab Med*. 1999; 37(3): 205.
61. Wang Y, Kuropatwinski KK, White DW, Hawley RG Tartaglia LA, Baumann H. Leptin receptor action in hepatic cells *J. Biol Chem*. 1997; 272(26): 162.
62. Campos SP, Wang Y, Koj A, Baumann H. Insulin cooperates with IL-1 in regulating Expression of alfa-1-acid glycoprotein gene in rat hepatoma cells. *Cytokines* 1994; 485.
63. Whicher J, Biasucci L, Rifai N. Inflammation, the acute phase response and atherosclerosis. *Clin Chem Lab Med*. 1999; 37(5): 495.
64. Engler R. Acute phase proteins in inflammation. *C R Seances Soc Biol Fil*. 1995; 189(4): 563.
65. Goldbach JM, Roth J, Zeisberger E. Fever suppression by subdiaphragmatic vagotomy in guinea pigs depends on the route of pyrogen administration. *Am J Physiol*. 1997;272: 675-81.

66. Sarraf P, Frederick RC, Turner EM, et al: Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse leptin levels potential role in inflammatory anorexia. *J Exp Med.* 1997; 185: 171-5.
67. Wolf M, Bohm S, Brand M, Kreymann G. Proinflammatory cytokines interleukin-1 beta and tumor necrosis factor alpha inhibit growth hormone stimulation of insulin like growth factor 1 synthesis and growth hormone receptor mRNA levels in cultured rat liver cells. *Eur J Endocrinol.* 1996; 135: 729-37.
68. Shivan SD, Bovin NV. Carbonhydrate composition and immunomodulatory activity of different glycoforms of alfa-1-acid glycoprotein. *Glyconj J.* 1997; 14(5): 631.
69. Mackiewicz A, Mackiewicz Z. Glycoforms of serum alfa-1-acid glycoprotein as markers of inflammation and cancer. *Glyconj J.* 1995; 12(3): 241.
70. Szalai A, Agrawal A, Greenhough TJ, Volanakis JE. C-reactive protein: structural biology and host defense function. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37(3): 265.
71. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, Niessen HWM, Verheugt FWA, Wolbink GJ et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor. More than a epiphenomenon. *Circulation.* 1999; 100: 96.
72. Mold C, Gewurz H, Du clos TW. Regulation of complement activation by C-reactive protein. *Immunopharmacology.* 1999; 42(1-3): 23.
73. Cermak J, Key NS, Bach RR, Balle J, Jacob HS, Vercellotti GM. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood.* 1993; 82: 513-20.
74. Zouki C, Beauehamp M, Baron C, Filep JG, et al. Prevention of in vitro neutrophil adhesion to endothelial cells through shedding of L-selectin by C-reactive protein and peptides derived from C-reactive protein. *J. Clin invest.* 1997; 100: 522-9.
75. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moya LA, Goldman S et al. Inflammation, pravastatin and risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation.* 1998; 98: 839.
76. Johnson AM, Rohlfes EM, Silverman LM et al. In Carl AB, Edward RA, editors. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry, Third Edition.* Philadelphia: W.B Saunders Company. 1999; 477-538.

77. Kuralay F, Çavdar Z. İnflamatuvar Mediyatörlere Toplu Bir Bakış. Genel Tıp Dergisi 2006; 16(3): 143-52.
78. Takabayashi T, Vannier E, Clark BD. A new biologic role for C 3a and C3a des Arg: Regulation of TNF- α and IL-1 β synthesis. J Immunol 1996; 156:570-83.
79. Dati F, Schumanun G, Thomas L, et al: Concensus of group of professional societies and diagnostic companies on guidelines for interim reference ranges for 14 proteins in serum based on the standardization against the IFCC/BCR/CAP reference material (CRM 470) Eur J Clin Chem. Clin Biochem. 1996; 34: 517-20.
80. Morgan BP. Complement, Clinical Aspects and Relevance to Disease. San Diego, Academic Press. 1990.
81. Cignarelli M, De Pergola G, Picca G, Sciaraffia M, Pnnacciulli N, Tarallo M et al. Relationship of obesity and body fat distribution with ceruloplasmin levels. Int J obes Relat Metab Disord. 1996; 20(9): 809.
82. Langlois MR, Delanghe JR. Biological and clinical significance of haptoglobin polymorphism in humans. Clin Chem. 1996; 42(10): 1589.
83. Dobryszczyka W. Biological functions of haptoglobin-new pieces to an old puzzle. Eur J Clin chem. Clin Biochem. 1997; 35(9): 647.
84. Cid MC, Grant DS, Hoffman GS, Auerbach R, Fauci AS, Kleinman HK. Identification of haptoglobin as an angiogenic factor in sera from patients with systemic vaculitis. J Clin Invest. 1993; 9: 977.
85. Ay M, Gürbilek M, Vatansev H. Akut Faz Proteinleri. Genel Tıp Dergisi, Eylül. 1998; 8(3):1-7.
86. Tiftik AM. Klinik Biyokimya. Konya: Mimoza AŞ. 1996.
87. Lawrence MS, Robert HC. Aminoacids and proteins. In: Carl AB, Edward RA, editors. Teitz textbook of clinical chemistry, 2 nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company. 1994; 625-734.
88. Wang XQ, Wu MY, Luo ZH. Effect of beneficial mixture for body immune function on serum acute phase reaction protein levels in acute traumatic patients. Chung Kuo Chung Hsi I chieh. Ho Tsa Chich. 1996; 16: 724-6.
89. Peters T, Jr: All about albumin: Serum Albumin-Biochemistry, Genetics, and Medical Applications. Washington D.C, American Assasiation of clinical chemistry Pres,1996.

90. Putnam FW. Alpha, beta, gamma, omega: The roster if the plasma proteins. In: The Plasma Proteins: Structure, Function, and Genetic control. 2nd ed FW Putnam, Ed San Diego, Academic Press. 1975;1:58-131.
91. Keller H, Morell A, Nosedá G, Riva G: Analbuminamin Schweiz Med Wochenschr. 1972; 102:33-71.
92. Llesuy SF, Tomaro ML; Heme oxygenase and oxidative stress; Evidence of involvement of bilirubin as physiological protector against oxidative damage Biochim. Biophys. Acta, 1994; 1223: 9-14.
93. Fogh Andersen, H Bjerrum PJ, Siggaard Andersen, binding, net charge, and Donnan effect of human serum albumin a function of PH, Clin Chem. 1993; 39: 48-52.
94. Colli S, Maderna P, Caruso P et al. Albumin interferes with arachidonate metabolism in platelets and neutrophils. Eicosanoids. 1989; 2: 51-57.
95. Colli S, Marinovich M, Stragliotto E et al. Inhibition of human neutrophil aggregation by albumin: Relationship with cytoskeleton reorganization. Biochem. Pharmacol. 1989; 38: 3909-12.
96. Ballantyne FC, Tilstone WJ, Fleck A, Effect of injury on albumin synthesis in the rabbit Br. J Exp. Pathol. 1972; 54: 409-15.
97. Hoye RC, Benneth SH, Geelhoed GW, Gorschboth C; Fluid volume and albumin kinetics occurring with major Surgery. JAMA. 1972; 222: 1225-61.
98. Ryfeel B, Car BD, Woerly G et al. Long-term interleukin-6 administration stimulates sustained trombopoieses and acute-phase protein synthesis in a small primate- the marmoset. Blood. 1994; 83: 2093-102.
99. MC Pherson RA. Spesific proteins. In: Henry JB, editor Diagnosis and management by laboratory methods. Philadelphia: WB Saunders Comp. 1991; 215-27.
100. Akkuş İ, Gürbilek M, Çağlayan O. Klinik biyokimya el kitabı. İstanbul. 1997.
101. Güner İ, Özmen D, Bayındır O. Sitokinler. T Klin J Med Sci. 1997; 17: 65-74.
102. Nororiha IL, Niemir Z. Stein H, Waldher R, Cytokines and growth factors in renal disease: Nephrol Dial Transplant. 1995; 10: 775-86.
103. Oppenheim JJ, Ruscetti FW, Faltynek C. Cytokines. In: Stites DP, Terr Al, ed Basic and Clinical Immunology. 1994; 105-23.

104. Abbas AK, Lichtman AH, Poper JS. Cytokines. Cellular and molecular immunology Philadelphia: WB Saunders Company. 1994; 240-61.
105. Jaatela M. Biologic activities and mechanism of action of tumor necrosis factor- α / cachectin: Lab invest. 1991; 64: 724-42.
106. Farrar MA, Schreiber RD. The molecular cell biology of interferon-gamma and its receptor: Ann Review of immunology. 1993; 11: 571-611.
107. Vasalli P. The pathophysiology of tumor necrosis factors: Ann Review of immunology. 1992; 10: 411-52.
108. Manuel SR, Jacques B, John W, Cytokines In Carl AB, Edward RA, editors. Tietz Textbook of Clinical Chemistry 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders Company 1999; 541-616.
109. Dinarello CA. Interleukin-1 in infectious diseases immunological reviews, 1992; 127: 119-46.
110. Fanslow WC, Sims JE, Sassenfeld H. Regulation of alloreactivity in vivo by soluble form of the interleukin-1 receptor. Science. 1990; 248: 739-42.
111. Dinarello CA. Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute phase response. N Engl J Med. 1984; 311: 1413-8.
112. Dinarello CA. IL-1 and IL-1 antagonism, Blood. 1991; 77: 1627.
113. Pereina O BJG. Implication of cytokine measurements during invitro and clinical haematodialysis: Nephrol Dial Transplant. 1995; 10: 18-26.
114. Kishimoto T, The biology of interleukin-6: Blood. 1989; 74: 1-10.
115. Horii Y, Muraguchi A, Iwono M. involvement of IL-1 in mesangial proliferative glomerulonephritis: J immunol. 1989; 143: 3949-55.
116. Stahl RAK. Chemoattractiv cytokines (chemokines) and immune renal injury: Nephrol Dial Transplant. 1995; 10: 307-19.
117. Giannoudis PV, Hildebrand F, Pape HC. Inflammatory serum markers in patients with multiple trauma. Review Article. 2004; 86: 313-23.
118. Le J, Vilcek J. Interleukin-6 multifunctional cytokine regulating immune reactions and acute phase protein response. Lab invest. 1989; 61: 588-602.
119. Gebhard F, Pfetsch H, Steinbach G, et al Is interleukin-6 an early marker of injury severity following major trauma in humans. Arch. Surg. 2000; 135: 291-5.

120. Pape HC, van Griensven M, Rice J, et al, Major secondary surgery in blunt trauma patients and perioperative cytokine liberations: determination of the clinical relevance of biochemical markers, *J. trauma*. 2001; 50: 989-1000.
121. Damas P, Ledoux D, Nys M et al. Cytokine serum levels during sepsis in human IL-6 as a marker of severity *Ann Surg*. 1992; 215: 356-62.
122. Hack GE, De Groot ER, Felt-Bersma RJ et al. Increased levels of interleukin-6 in sepsis. *Blood*, 1989; 74: 1704-10.
123. Meduri GU, Headley S, Kohler M et al. Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS: plasma IL-1 beta and IL-6 levels are consistent and efficient predictors of outcome overtime. *Chest*. 1995; 107; 1062-73.
124. Giannouids PV, Smith RM, Evane RT, Betnay MC, Guillou PJ. Serum CRP and IL-6 levels after trauma: Not predictive of septic complications. *Acta Orthop Scand*. 1998; 69: 184-8.
125. Walter L. Biffl, Ernest E. Moore, M.D, Frederick A Moore, M.D, and Verlyn M . Peterson, M.D, Interleukin-6 in the injured patient. *Annals of surgery*, 1996; 224:647-64.
126. Baigrie RJ, Lamont PM, Kwiatkowski D et al. Systemic cytokine response after major surgery. *Br J Surg*. 1992; 79: 757-60.
127. Kuzucu A. Triage ve Travma Skorlama Sistemleri. İç. Doğan R, Taştepe İ, Liman T. *Travma*. 1. Baskı, Ankara, MN Medikal, Nobel Tıp Kitapsarayı. 2006; 37-48.
128. Champion HR, Sacco WJ, Carnazzo AJ, Copes W, Fouty WJ. Trauma score. *Crit care Med*. 1981; 9: 672-6.
129. Champion HR, Sacco WJ, Copes WS, Gann DS, Gennarelli TA, Flanagan ME. A revision of the trauma score. *J. Trauma*. 1989; 29: 623-9.
130. Boullion B, Lefering R, Vorweg M, Tiling T, Neugebauer E, Troidl H. Trauma score systems: Cologne validation study. *J Trauma*. 1997; 42: 652-8.
131. Tepas JJ 3rd, Mollitt DL, Talbert JL, Bryant M. The pediatric Trauma Score as a predictor of injury severity in the injured child. *J Pediatr Surg*. 1987; 22: 14-8.
132. Tepas JJ 3rd, Ramenofsky ML, Mollitt DL, Gans BM. Discala C. The pediatric trauma score as a predictor of injury severity: An objective assessment: *J. Trauma*. 1998; 28: 425-7.

133. Eichelberger MR, Goschali CS, Sacco WJ, Bowman LM, Mangubat EA, Lowenstein AD. A comparison of trauma score, the revised trauma score and the pediatric trauma score. *Ann Emerg Med.* 1989; 18: 1053-8.
134. Kaufmann CR, Maier RV, Rivara FP, Carrico CJ. Evaluation of the pediatric trauma score. *JAMA.* 1990; 263: 69-72.
135. Nayduch DA, Moylan J, Rutledge R, Baker CC, Meredith W, Thomason M, Cunningham PG, Oller D, Azizkhan RG, Mason T. Comparison of the ability of adult on pediatric trauma scores to predict pediatric outcome following major trauma. *J. Trauma.* 1991; 31: 452-8.
136. Hoyt DB, Mikulasehek AW, Winchell RJ. Trauma triage and interhospital transfer. In Mattox KL, Feliciano DV, Moore EE. (ed): *Trauma.* Mc Graw Hill companies. 2000; 81-99.
137. Committee on medical aspects of automotive safety: Rating the severity of tissue damage: the abbreviated injury scale. *JAMA.* 1971; 215: 277-80.
138. Senkowski CK, Mc Kenney MG. Trauma scoring systems: A review *J Am Coll Surg.* 1999; 189: 491-503.
139. Copes WS, Champion HR, Sacco WJ, Lawnick MM, Gann DS, Gennarell T, Mackenzie E, Schwaitzberg S, Progress in characterizing anatomic injury. *J Trauma.* 1990; 30: 1200-7.
140. Lefering R. Trauma score systems for quality assessment. *Eur J Trauma.* 2002; 28: 52-63.
141. William M, Stahl MD. Acute phase protein response to tissue injury. *Crit Care Med.* 1987; 15: 545-50.
142. Loda M, Clowes GH, Dinerello CA et al. Richardson W: Induction of hepatic protein synthesis by a peptide in blood plasma of proteins with sepsis and trauma. *Surgery.* 1984; 96: 204-13.
143. Nast-Kalb D, Waydhas C, Gippner-Steppert C et al. Indicators of the posttraumatic inflammatory response correlate with organ failure in patients with multiple injuries. *J. Trauma.* 1997; 42: 446-55.
144. Nuytinck JKS, Goris RJA, Redl H et al. Posttraumatic complications and inflammatory mediators. *Arch Surg.* 1986; 121: 886-90.

145. Waydhas C, Nast-Kalb D, Jochum M et al. Inflammatory mediators, infection, sepsis, and multiple organ failure after severe trauma. *Arch Surg.* 1992; 127: 460-7.
146. J. G Conner, P.D. Eckersall, Acute phase response in the dog following surgical Trauma-Research in Veterinary Science. 1988; 45: 107-10.
147. Utkan Z, Arda S, Cantürk Z, İçli F. The effect of surgical trauma on serum levels of immunoglobulin, Compleman and fibrinojen, *Ulusal Cerrahi Dergisi.* 1994; 15(1) 47-52.
148. Gauperaa T, Gieieksky KE, Reuhaug A. Rekvig OP. Fibronectin, Complement and Immunoglobilins in Serum After Surgery. *Br J. Surg.* 1985; 72: 59-62.
149. Kapur MM, Jain P and Gidh M. Estimation of serum complement and it's role in management of trauma: original Scientific Reports *World J. Surg.* 1988; 12:211-6.
150. Yıldırım C, Kekeç Z, Sözüer EM, İkizceli I, Blood Levels of acute phase reactants with traffic accidents. *Soud Lekç* 2004; 49(2): 25-9.
151. Nast-Kolb D, Waydhas C, Joehum M et al. Biochemical factors as an objective parameter in assesing injury severity and prognosis in polytrauma patients. *Unfallchirurg.* 1992; 95: 59.
152. Koltka N, Çelik M, Öztekin F, Sağıroğlu E, Ömür D; Major ortopedik cerrahi uygulanan hastalarda ek beslenme desteğinin etkileri, KEPAN 2004 kongresinde poster olarak sunulmuştur.
153. Lawson RM, Doshi MK, Ingoe LE, Colligan JM, Barton JR, Cobden I. Compliance of orthopaedic patients with postoperative oral nutritional supplementation. *Clin Nutr.* 2000; 19(3): 171-75.
154. Lawson RM, Doshi MK, Barton JR, Cobden I. The effect of unselected post-opreative nutritional supplementation on nutritional status and clinical outcome of orthopaedic patients. *Clin Nutr.* 2003; 22(1): 39-46.
155. Espauella J, Guyer H, Diaz-Escriu F, Mellado-Nava JA, Castells M, Pladevall M. Nutritional supplementation of elderly hip fracture patients. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Age Ageing.* 2000; 29: 425-31.
156. Bastow MD, Rawlings J, Allison SP. Benefits of supplementary tube feeding after fractured neck of femur: a randomized controlled trial. *Br Med J.* 1983; 287: 1589-92.

157. Delmi M, Rapin CH, Bengoa JM, Delmas PD, Vasey H, Bonjour JP. Dietary supplementation in elderly patients with fractured neck of the femur. *Lancet*. 1990; 335: 1013-6.
158. Ferguson RP, O'Connor P, Crabtree B, Batchelor A, Mitchell J, Coppola D. Serum albumin and prealbumin as predictors of clinical outcomes of hospitalized elderly nursing home residents. *J Am Geriatr Soc*. 1993; 41: 545-9.
159. Riche F, Pani Y, Laisne M et al. High tumor necrosis factor serum level associated with increased survival in patients with abdominal septic shock: a prospective study in 59 patients. *Surgery* 1996; 120: 801-7.
160. Foex BA. Systemic responses to trauma. *British Medical Bulletin* 1999; 55: 726-43.
161. Cinat ME, Waxman K, Granger GA et al. Trauma causes sustained elevation of soluble tumor necrosis factor receptors. *J Am Coll Surg*. 1994; 179: 529-37.
162. Suter PM, Suter S, Girardin E, et al: High bronchoalveolar levels of tumor necrosis factor and its inhibitors, interleukin-1, interferon, and elastase, in patients with adult respiratory distress syndrome after trauma, shock, or sepsis. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 145: 1016-22.
163. Ferguson KL, Thaheri P, Rodriguez J, et al: Tumor necrosis factor activity increases in the early response to trauma. *Acad Emerg Med*. 1997; 4: 1035-40.
164. Elliot Kaplan, Charles A, Dinarello, Jeffrey A. Gelfand. Interleukin-1 and the Response to Injury. *Immunol Res*. 1989; 8: 118-29.
165. Baker CC, Oppenheimer L, Lewis FR et al. The epidemiology of trauma deaths. *Am J Surg*. 1980; 140(1): 144-50.
166. Wannemacher RW, Pekarek RS, Thompson WL et al. A protein from polymorphonuclear leukocytes (LEM) which affects the rate of hepatic aminoacid transport and synthesis of acute-phase globin. *Endocrinology* 1975; 96: 651-61.
167. Dinarello CA: Biology of interleukin 1. *FASEB J*. 1988; 2:108-15.
168. Urbaschek R, Urbaschek B. Tumor necrosis factor and interleukin-1 as mediators of endotoxin induced beneficial effects. *Rev Infect Dis*. 1987; 9: 108-15.
169. Van Der Meer JWM, Barza M, Wolff SM et al. Low dose recombinant interleukin-1 protects granulocytopenic mice from lethal gram negative infection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1988; 85: 1682-5.

170. Czuprynski CJ, Brown JF, Young KM et al. Effects of murine recombinant interleukin-1 α on the host response to bacterial infection. *J Immunol.* 1988; 140: 962-68.
171. Topias PS, McAdam KPWJ, Soldau K et al. Control of lipopolysaccharide-high density lipoprotein interaction by an acute phase reactant in human serum. *Infect Immun.* 1985; 50: 73-6.
172. Clowes GHA, O'Donnell TF, Blackburn GL, et al: Energy metabolism and proteolysis in traumatized and septic man. *Surg Clin North Am.* 1976; 56: 1169-84.
173. Clowes GHA, Randall HT, Chu CJ: Amino acid and energy metabolism in septic and traumatized patients. *JPEN.* 1980; 4:195-205.
174. Riche FC, Challey BP, Panis YH et al. Inflammatory cytokine response in patients with septic shock secondary to generalized peritonitis. *Crit Care Med* 2000; 28: 433-7.
175. Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J et al. Serum cytokine levels in human septic shock relation to multipl system organ failure and mortality. *Chest.* 1993; 103: 565-75.
176. Cruickshank A M, Fraser W D, Burns H J G, et al. Response of serum IL-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clin Sci.* 1990; 79: 161-5.
177. Waydhas C, Nast-Kalb D, Trupka A et al. Posttraumatic inflammatory response, secondary operations, late multiple organ faiulure. *J Trauma.* 1996; 40: 624-31.
178. Waage A, Brandftzaeg P, Halstensen A et al. The complex pattern of cytokines in serum from patients with meningococcal septic shock. Association between interleukin 6. interleukin 1. and fatal outcome. *J Exp Med.* 1989; 169: 333-8.
179. Bank U, Reihold D, Kunz H V et al.Effects of IL-6 and transforming growth factor- β (TGF- β) on neutrophil elastase release. *Inflammation.* 1995; 19: 83-9.
180. Whicher JT, Evans SW. Acute phase proteins. *Hosp Update.* 1990; 899-905.
181. Kallio P, Michelsson J, Lalla M et al. C-reactive protein in tibial fractures. *J Bone Joint Surg (Br).* 1990; 72: 615-7.
182. Niskanen R O, Korkala O, Pammo H. Serum C-reactive protein levels after total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg (Br).* 1996; 78: 431-3.

183. Yücel T, Yaylı G, Dolapçioğlu N, Gülmen M, Özen S. The relationship of interleukin-6 and patient prognosis following major surgery. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 1995; 1(1): 38-42.
184. Ertuğrul Ö, Ertuğrul MB, Yılmabaşar A, Ayabakan HB, Kızılırmak S, Türkmen S. Evaluation of serum interleukin-6 and C-reactive protein levels in early diagnosis of hospital-acquired infection developed in trauma patients hospitalized in a surgical emergency intensive care unit. *J. Klimik.* 2005;18(2): 63-6.