Topikal Hemostatik Ajanların Travmalı Olgularda Güncel Kullanım Esasları

Current principles of use of topical hemostatic agents in trauma cases

Türkiye Acil Tıp Dergisi - *Turk J Emerg Med* 2007;7(3):136-143

Mehmet ERYILMAZ,[1] Öner MENTEŞ,[2] M. Tahir ÖZER,[2] Gürkan ERSOY,[3] Murat DURUSU,[4] Ülkümen RODOPLU,[5] Serkan BİLGİÇ,[1] Murat KALEMOĞLU,[6] Ali İhsan UZAR,[2] Köksal ÖNER[1]

Gülhane Askeri Tıp Akademisi [1]Acil Tıp Anabilim Dalı, [2]Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara;
[3]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, İzmir;
[4]Diyarbakır Asker Hastanesi Acil Servis, Diyarbakır;
[5]Alsancak Devlet Hastanesi Acil Servisi, İzmir;
[6]GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Acil Servisi İstanbul.

ÖZET

Sivil ve askeri travmalarda önlenebilir ölümlerin en sık nedeni kanamalardır. Özellikle ekstremitelerde meydana gelen yaralanmalarda basit kanama kontrolü ve turnike uygulanabilirken aksiller ve femoral bölge yaralanmalarında hemostaz zor sağlanmaktadır. Bu yazıda posttravmatik kanamalı olgularda kullanılması önerilen topikal hemostatik ajanların literatür eşliğinde gözden geçirilmesi amaçlandı. Topikal hemostatik ajanlarla ilgili mevcut bilgilerin, az sayıda olgu sunumuna, çoğunluğu deneysel çalışmalardan elde edilen verilere ve sahraya ait bazı kişisel yorumlara dayandığı, ürünler arasında klinik kullanımına ait ileriye dönük randomize kontrollü çalışmalara rastlanmadığı gözlendi. Kanamaya bağlı gelişen mortaliteyi azaltmaya yönelik topikal hemostat uygulamasına dair değerlendirmelerin yüksek kanıt düzeyli çalışmalar ile desteklenmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar sözcükler: Topikal hemostat; kanama.

SUMMARY

Hemorrhage is the most common cause of preventable deaths both in civilian and military trauma. Simple hemorrhage control and tourniquets can be applied in extremity injuries but hemostasis in the axillary and femoral region is rather challenging. In this study, results on the efficacy of topical hemostatic agents in post-traumatic hemorrhages reported in the literature are reviewed. As conclusion, current information on topical hemostatic agents depend upon a few case reports, data from mostly experimental studies and subjective evaluations in the field, but there are no prospective, randomized studies with control group. Evaluations regarding the use of topical hemostatic agents to reduce the mortality need to be supported by studies with higher level of evidence.

Key words: *Topical hemostat; hemorrhage.*

İletişim ***(Correspondence)***

Dr. Mehmet ERYILMAZ

Gülhane Askeri Tıp Akademisi,
Acil Tıp Anabilim Dalı, Etlik 06018 Ankara, Turkey.
Tel: +90 - 312 - 304 30 30
Faks (Fax): +90 - 312 - 352 81 81
e-posta (e-mail): mehmeteryilmaz@hotmail.com

Giriş

Sivil yaşamdaki ölüm nedenleri arasında travmaya bağlı kanamaların oranı giderek artmaktadır.[1-3] Savaş koşullarında ise ölümün en sık nedeni kanamalardır.[1,4-10] Cephedeki yaralıların yaklaşık %90'ı da herhangi bir tıbbi merkeze ulaştırılamayan ya da tıbbi girişim şansı bulamadan hemen kaybedilen olgulardır.[7]

Son yıllardaki savaşlarda kullanılan zırhlı yelekler nedeniyle yaralanmalar daha çok ekstremitelerden olmaktadır. Yaralanma neticesinde kanama gerçekleşen olgulara yaklaşımda temel amaç komplikasyona yol açmadan kanama kontrolünü sağlamaktır. Bunu da yapacak kişi yaralının kendisi ya da ona ilk yardımı uygulayacak olan kişidir. Bu durumlarda basit kanama kontrolü yöntemleri ve turnike uygulanmalıdır.[10,11-13] Ancak kanama odağı toraks ya da abdominal kavite ise sahada yapılabilecek çok şey yoktur.

Son dönemlerde topikal uygulanması önerilen bazı hemostatik ajanların posttravmatik mortalite oranlarında dramatik azalmalar saptandığı iddia edilmektedir.[14-16] Ancak hangi ürünün en iyi kanama kontrolü sağladığına yönelik olarak kabul görmüş bir strateji yoktur.[13,17]

Bu yazıda, posttravmatik kanamalı olgularda kullanılması önerilen topikal hemostatik ajanların literatür bilgileri eşliğinde gözden geçirilmesi amaçlandı.

Fibrin

Fibrin yapıştırıcı, fibrin köpük ve fibrin bandajı olarak üretilmiş formları vardır. İnsan ya da sığır fibrininden elde edilmiştir. Uygulandığı yüzeyde pıhtı ya da trombüs oluşumuna neden olur. İlk olarak 1915 yılında Gray tarafından bulunmuştur.[18] II. Dünya Savaşından sonra hepatit geçişinden dolayı insan fibrini kullanımından kaldırılmıştır.[19,20]

Sıvı formunun saklanması zordur. Hemostatik ajan olarak kuru fibrin formunun kullanım imkanı ve depolanması kolaydır. Bu nedenle teknolojik gelişmelere bağlı olarak Amerikan Kızıl Haçı tarafından 1990 yıllarında tekrar üretilmeye başlanmıştır. Kuru fibrinin etken maddesi sığır fibrinidir. Toz halinde bulunur. Emilir materyaldir. Kuru fibrin örtüleri içerdikleri fibrinojen, trombin, faktör XIII ve kalsiyumu aktive ederek etkili olmaktadır. Çalışma mekanizmasını normal hemostaz mekanizmasını tetikleyerek gösterir.[20,21] Yapılan çalışmalar pek çok farklı alandaki etkinliğini göstermiştir. Renal yaralanmalar,[22] karaciğer yaralanmaları,[23] aort yaralanmalarında[15] da etkili olduğu belirtilmektedir.

Ürün henüz piyasaya çıkmamıştır. Lojistik koşulları zordur. araştırma-geliştirme aşamasındadır. Yeni jenerasyon üretim olan kuru fibrinlerin kullanımındaki viral bulaş riski ortadan kaldırılmış olup oda ısısında dahi etkinliğini korumaktadır. Kullanımı sırasında diğer sıvı fibrin ürünleri gibi karıştırılma gereksinimi yoktur. Aynı zamanda üretimi de çok yavaştır. Henüz FDA onayı almamıştır.[15,20]

Fibrin Yapıştırıcılar

Trombin ve fibrinojen kombinasyonudur. Uygulama esnasında iki aşamalı olarak pıhtılaştırıcı faktörlerin kanama bölgesinde konsantrasyonunu artırır. Bu yolla pıhtılaşma sürecini önemli ölçüde hızlandıran bir bileşim meydana getirmektedir.[24] Esas olarak, kalp-damar ve yumuşak doku cerrahisinde kullanılırlar. Temel maddeler insandan alınmış kan örneklerinden elde edilmiş olup, imalat ve ambalajlamadan önce kapsamlı sterilizasyon işlemlerini gerektirmektedir. Bileşimin aktivitesini korumak için titiz saklama kontrolleri gerektirmektedir. Hazırlama için gereken yüksek maliyet ve süre, bu maddelerin acil durumlarda kullanılmasını sınırlandırmıştır.[3]

Siyanoakrilatlar

Süper yapıştırıcı konseptini temel alan ürünlerdir. Son yıllarda önemli bir evrim geçirerek uygulamayla ilişkili yanma ve tahriş etkisi giderek azaltmışlardır. Bileşim yan yana getirilen dokuyu yapıştırmak ve yarayı etkili bir şekilde kapatmak üzere kullanılmaktadır. En sık ameliyat sonrası topikal yara kapatmada kullanılır. Yeni medikal kalitede siyanoakrilatların, oda sıcaklığında raf ömrü uzatılmıştır. İntraoperatif uygulamalarda sınırlı endikasyonla kullanılmaktadır. Biyo-emilimli değildir. Doku hücreleri yenilenirken atılırlar.

Albümin Bileşimleri

Bağlayıcı bir madde olan albümin, gluteraldehitle birleşerek, güçlü bir yapışkan oluşturmaktadır. Yapışma işlemi karışmanın hemen ardından gerçekleştirilmelidir. Bu nedenle hazırlık işlemi uygulama noktasında yapılmalıdır. Topikal hemostatik etkinliği açısından sık kullanılan bir uygulama değildir.

Kollajen

Çoğu kez jel veya yaprakçık formunda üretilmiştir. Hazır formları yanında, sahada polietilenglikol veya trombin içerikleri karıştırılarak hazırlanan kollajen bileşimleri mevcuttur. Etkilerini yara bölgesindeki kollajen miktarını önemli ölçüde arttırmak ve mevcut pıhtılaşma sürecini belli bir dereceye kadar hızlandırmak şeklinde gösterirler. Kardiyovasküler-torasik cerrahi, pankreas ve ortopedik cerrahi uygulamalarında sık kullanılırlar.[25] Kollajenin genellikle hayvanlardan elde edilmesi nedeniyle hastalık taşıma kaygıları içermektedir.

Aynı zamanda bağışıklık uygulamaları gerektirmekte, sterilizasyon ve test işlemleri için yüksek üretim maliyetine yol açmaktadır.

Hidrojeller

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

Oksidize Selüloz

Sıvılarla temas ettikten sonra şişen ve yara bölgesini etkili bir şekilde dolduracak şekilde hareket eden bileşiklerdir. Nispeten kandan arındırılmış yüzeylerde daha iyi hemostatik eğilim gösterirler. Ancak yapışma ve pıhtılaşma karakteri genel olarak iyi değildir. Son zamanlarda neden olduğu granülom lezyonu ve omurga cerrahisi sırasında maddenin yara bölgesinin dışına çıkmasından kaynaklanan komplikasyonlarla ilgili endişeler ortaya çıkmıştır.

Plazma Proteinleri

FastAct™ olarak piyasada bulunmaktadır. Bovin (sığır, öküz gibi büyükbaş hayvanlar) plazma proteinlerinden faktör II, VII, IX ve X'nun aktif formlarını içerir. Fizyolojik pıhtılaşma sisteminde bulunan faktör II, V, VIII ve XIII'ü aktifleştirip pıhtının 2-3 saniye içinde oluşmasını sağlayarak etki eder.[13] Steril, non-pirojenik, serbest iodini olmayan, proteinlere bağlı ve %0.1 betadin içeren aseptik, tek bileşenli kanama durdurucu topikal ajan olarak üretilmiştir. Kanama üzerine direkt olarak uygulanabilen ve adezyon etkisi olmayan hemostatik ajandır. Pıhtılaşma sisteminde katalizör olarak etki gösterir. Piyasada likit, sprey, spanç, köpük, bandaj, strip formlarının olması kullanımında kolaylık sağlar. Likit formu damar içine enjekte edilmemelidir.

Bovin plazma proteini travma sonrası gelişen kanamalı olguların yanı sıra antikoagülan ilaç kullanımı, faktör eksikliğine bağlı hastalıklardaki kanamalarda da hızlı pıhtılaşma sağlayarak kanamayı durdurabilen topikal hemostatik ajanlardandır. Bovin plazma proteini koagülasyonunu hızlandırır. Kimyasal ya da koterizasyon gibi herhangi bir etkisi olmadığı için doku kaybına yol açmaz. İyileşme daha hızlı olmaktadır. Kollajen ya da fibrinojen içermediği için kimyasal içerikli değildir. Doğal yoldan hemostaz sağlar. Emboli riski olmamaktadır. Enjektöre çekilerek kullanılan likit formu, önce yara tabanına sonrada yüzeye enjekte edilmelidir. Köpük formu topikal hemostatik ajanlar içerisinde en avantajlı olanlardandır. Kavite şeklindeki yaralarda veya intraoperatif ulaşılması zor olan sahalarda etkilidir. Köpük kullanımında kanama hemen durmaz ise 15-30 saniye spanç ile baskı uygulanarak etkili olması sağlanabilir.

Mineral Zeolite

Zeolit mineral, %65-85 oranında kalsiyum sodyum aluminosilikat, %25-35 oranında magnezyum aluminosilikat ve ölçülebilir sınırın altında kuartz'dan (fibröz SiO_2) oluşur; inerttir. Granüler mineral olan zeolitin hemostatik etkinliği yakın zamanlarda gösterilmiştir.[19] FDA tarafından 2002 yılında kullanımı için onay almıştır. Afganistan ve Irak'daki yaralanmalar sonrasında kullanıldığı bildirilmektedir.[10] QuikClot™ (*Hemostatic Agent, Z Medica, Newington, CT*) ismiyle piyasaya verilmiştir. Toz ve spanç formları mevcuttur.

Sentetik zeolit moleküler bir elek gibi çalışır ve suyu absorbe etmektedir. Bu egzometrik reaksiyon kimyasal değil tamamıyla fizyolojik bir reaksiyon olarak gelişmektedir. Kan, plazma absorbsiyonu ile konsantre olur. Trombosit ve pıhtılaşma faktörlerinin çok daha hızlı bir şekilde pıhtı oluşturması sağlanır. Standart hemostatik yöntemler ile hemostatik başarı sağlanamadığı durumlarda kanamalı alandaki yabancı cisimler temizlenmeli, ürün kanamanın olduğu bölgeye döküldükten/konulduktan sonra üzerine gazlı bez ile beş dakika baskı yapılmalıdır.[19]

Zararlı olabilecek etkileri açısından incelendiğinde: partiküllerin parçalanması ile solunumsal iritasyona neden olabileceği, ateşe atıldığında yanabileceği ve sıvı ile reaksiyona girdiğinde ısı oluşturabileceği bilinmelidir. Cilde doğrudan temas ettiğinde iritasyona neden olabilir. Mukozaya direkt olarak kullanılmamalıdır. Toz formunun kullanımı sırasında başka bölgelere yayılarak zarar verici etkisi olabilmektedir. Özellikle rüzgarlı bir ortamda kullanılırsa uygulayan ve uygulanan kişinin gözüne kaçarak zarar verici etkileri olabilmektedir. Gözle temas ettiğinde göz yaşarması ya da kızarıklık gibi iritasyonlara neden olabilir. Böyle durumlarda göz bol su ile yıkanmalı ve uzman seviyesinde konsülte edilmelidir. Sindirim sistemine yönelik bir zararlı etkisi bilinmemektedir. Uygulandığı bölgede yüksek termal etki nedeniyle doku hasarına yol açabilmektedir.

Kullanımı sırasında 42-44 °C'nin çok üstüne çıkarak 30 saniye içinde yara bölgesinde ısı artışına neden olmaktadır.[10] Kullanımı sonrasında histolojik olarak minimal doku yaralanmaları saptanmıştır.[26] Klinik anlamda yapmış olduğu doku hasarı çatışmada meydana gelen yaralanmalarda geniş

debridman yapıldığı için çok fazla önemli olmamaktadır. Literatür bilgileri incelendiğinde kullanımına bağlı olarak inhalasyonla kullanıcıya zarar verdiği ya da kullanıcıda kronik rahatsızlıklara yol açtığı belirtilen ya da yapılan çalışmalarda egzotermik reaksiyona bağlı olarak yaşamı tehdit eden herhangi bir komplikasyona rastlanılmamıştır. Kullanımı sonrasında potansiyel termal yaralanma riski her zaman hatırlanmalıdır.[21]

Wright ve ark. tarafından torakoabdominal yaralanmalı 22 yaşındaki koagülopatili bir olguda *intracorporeal* kullanımı literatürde ilk kez yayınlanmıştır. Normal hemostatik yöntemler ile durdurulamayan kanamanın QuikClot™ kullanılarak durdurulduğu bildirilen bu olgu sunumunda hasar kontrol cerrahisi ile birlikte topikal hemostatın başarılı olarak kullanıldığı gösterilmiştir. Fakat intraoperatif koşullarda yardımcı yöntem olarak topikal hemostat kullanımı için ileri araştırmalara ihtiyaç duyulduğu bildirilmektedir.[27]

Alam ve ark.nın[10] domuz modelinde oluşturdukları ölümcül kompleks kalça yaralanması neticesinde uyguladıkları zeolit hemostatik ajanın kan kaybını azaltarak, %100 sağ kalımla sonuçlandığı bildirilmiştir. Femoral arter ve ven ile birlikte o bölgede kas yaralanmalarında herhangi bir girişimde bulunulmazsa mortalite oranı %83, sıvı replasmanı ile birlikte o bölgeye gazlı bez ile yapılan basınç sonrası mortalite %33,4, zeolite mineralinin kullanımı ile mortalite oranının %0 olduğu bildirilmektedir.[10,13]

Kontrol edilemeyen kanamalara bağlı ölümlerin en sık kaynaklandığı neden intraabdominal olarak karaciğerdir. Bu nedenle Pusateri ve ark. tarafından domuz karaciğerinde oluşturulan deneysel grade V yaralanma modelinde QuikClot™ kullanılmış ve hemostaz sağlayarak mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.[28]

Ahuja ve ark.[29] oluşturduğu ısı ve pıhtı arasında bir denge yakalayan yeni bir QuikClot™ Advances Clotting Sponge (ACS+) formu bildirmişlerdir. Yaptıkları hayvan deneyinde etkin olduğu bilinen ve fakat ürettiği ısı nedeniyle çekince duyulan bu yeni formun ısı üretimini az yaptığı ve histolojik hasara yol açmadığını bildirmişlerdir.

Baker ve ark.[30] da yaptıkları çalışmada QuikClot™'un diğer hemostatik ürünler ile karşılaştırıldıklarında daha etkin olduğunu ifade etmişlerdir.

β/α Poly-N-Asetil-D-Glukozamin (P-NAG)

Piyasada RDH™ bandaj (*Rapid Deployment Hemostat, Marine Polymer Technologies, Danvers, MA*), HemCon™ (*Deasetylated poly-N-acetyl Glucosamine "P-NAG" Marine Polymer Technologies, Danvers, MA*) bandaj ve Celox™ (*Medtrade Products*) marka poşet formunda bulunmaktadır.

P-NAG'nin sıvı veya ince tabaka halindeki formu peritoneal abrazyonlar, yüzeyel dalak yırtılmaları, dalaktaki kapsül yırtılmaları, beyinde kapiller tarzda olan sızmalarda, dil yaralanmalarında kullanılmaktadır.[31-34] 10.2x10.2x0.4 cm boyutlarında sünger şeklinde ticari ürün olarak üretilmektedir. 2002 yılında FDA tarafından onay almıştır. Bugüne kadar kullanımı sonrası herhangi bir yan etki saptanmamıştır. Ancak hemostatik etkisinin üretimden üretime farklı olabildiği belirtilmektedir.[16,35,36] Düz tabaka şeklinde üretildiği için düz yüzeylerde kullanımında sorun yaşanmazken, derin, dar ve irregüler yüzeye sahip olan yaralarda kullanımında zorluklar olmaktadır. Bakteriyostatik, antimikrobik, fungistatik, antikanserojen antiasit, yara ve kemik iyileşmesini hızlandırıcı etkileri vardır.

Amerikan Deniz Kuvvetlerine ait polimer teknolojisi firması tarafından üretilmiş özel bir formüle sahip *Hemostatic Polymer Poly-N-acetyl glucosamine* içerikli bir bandajda halen kullanımdadır. Bu bandaj hastane öncesi ve hastane içinde yaygın olarak kullanımdadır. "*Rapid Deployment Hemostat*" (RDH) adı da verilir. Genetik olarak koagülopatik ya da kanamaya meyilli olan hastalarda da güvenle kullanılabilir.[37]

Pusateri ve ark.[38] domuzlarda oluşturdukları büyük venöz ve ciddi karaciğer parankim yaralanmalarında donmuş kuru kitosanla elde edilmiş kanama durdurucu bandaj ile uyguladıkları kanama kontrolünde başarı sağladıklarını bildirmişlerdir. Ancak uzun dönem hemostaz, absorbsiyon gücü ve potansiyel toksisitesi açısından çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu da belirtmişlerdir.

Celox™, kitosan karbonhidrat yapısı içeren maddelerin bir karışımından üretilmiştir. Kitosan (*deacetylated Poly N Acetylglucosamine*) ağırlıklı olarak *crustaceans* kabuklarından elde edilen bir karbonhidrat yapısı olan kitin'den (*Poly N acetylglucosamine*) elde edilir. Biodegrabl, kompleks polisakkariddir.[20,38,39] Hemostatik denizsel polimerdir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte dokuda adeziv bir yapı oluşturarak dolaşımdaki kanın şekilli elemanlarının o bölgede toplanmasını sağlamakta, nitrik oksit yardımıyla vazospazm yapmakta ve trombositlerin fonksiyonlarını artırmaktadır.[16,19] Granüller artı yüklü "kitosan" parçacıklarıdır. Nano teknoloji ile manyetik alan etkisi oluşturur. Doğal pıhtılaşma mekanizmasından bağımsız olarak eksi yüklü eritrositler ile güçlü çapraz bağ oluştururlar. Eritrositleri manyetik alanla birbirine bağlar, trombositleri aktif hale getirir. Kandaki su moleküllerini absorbe ederek ve pıhtılaşma faktörlerini

konsantre ederek pıhtılaşmayı sağlar. Isı üretmez. Biyolojik bir üründür. Toksik değildir. Hipoallerjiktir. Antibakteriyel özelliği vardır. Bilinen bir yan etkisi yoktur. Heparinize kanda da çalıştığı ifade edilmektedir.

Ersoy ve ark.[40] tarafından gerçekleştirilen çalışmada femoral arter yaralanmalı koyun modellerinde *celox*'a ait topikal hemostatik etkinliğinin istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu bildirilmiştir.

Microporous Polysaccharide Hemosphere (MPH)

TraumaDEX™ (*MPH, Medafor, Inc., Minneapolis, MN*) piyasadaki ürün şeklidir. Mikroporöz polisakkarid partiküllerinden oluşmaktadır. Kanayan bölgeye direk olarak dökülebilmektedir. Temelde bitkisel kökenli olarak elde edilmiş steril biyolojik materyaldir. Partiküller plazmanın sulu kısmını absorbe ederek trombosit, eritrosit, albümin, trombin ve fibrinojen gibi kan proteinlerini konsantre ederek jel kıvamında matris yaratır. Jelleşmiş, sıkışmış hücreler ve bileşenler, saniyeler içinde bir fibrin pıhtısının meydana gelmesi için iskele işlevini yerine getirerek, normal pıhtılaşma sürecini hızlandırır. Sonuçta ortaya çıkan pıhtı, son derece yapışkan olmakla birlikte, normalde MPH ile birlikte parçalanma yaşar. Yaklaşık yedi gün içinde yara bölgesinde herhangi bir iz veya madde bırakmaz.[20]

Bitkilerden sentezlenir, biyolojik olarak uyumludur. Absorbe edilir. Aktif olarak kanayan bir yaraya direkt olarak baskıyla uygulandığında, *hemosphere* parçacıkları kandaki sıvıları çeken moleküler bir süzgeç görevi görmektedir. Ozmotik akış, 25.000 dalton'dan büyük serum proteinlerini, trombosit ve eritrositleri dışarıda bırakarak parçacıkların yüzeyinde konsantre edilmelerine yol açmaktadır.[13] Etkisini 120-180 saniye içerisinde hızlıca göstermektedir. Bu da bölgede trombosit ve pıhtılaşma faktörlerinin o bölgeye toplanmasını sağlamaktadır. Hayvan deneylerinde minör kanamalarda etkili olduğu ancak çok geniş olan ve arteriyal kanamalarda pek yetersiz olduğu gösterilmiştir.[41] FDA onaylıdır.[20]

Ersoy ve ark.'nın[42] TraumaDEX™ (*MPH, Medafor, Inc., Minneapolis, MN*) ile sıçanlarda yapmış oldukları deneysel çalışmada, oluşturdukları femoral arter ve ven transeksiyonu üzerine ürünü dökmüş ve üzerine standart bir ağırlık koyarak bası gerçekleştirmişlerdir. Sonuçta, kanamanın TraumaDEX™ grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha kısa sürede durduğunu belirtmişlerdir.

Tartışma

Çatışma sırasındaki ölüm oranı Amerikan Sivil Savaşı'nda %20'dir. Bu oran Birinci Dünya Savaşı'nda %8 iken Kore Savaşı'nda %2.5'a kadar düşüş göstermiştir.[9,43] Savaşların tarihsel süreçleri içindeki ölüm oranlarındaki azalmalar yaşanan iyileştirme ve gelişmelere bağlıdır. Ölüm oranlarının Birinci ve İkinci Dünya Savaşları arasındaki düşüş eğilimi antibiyotiklerin bulunması ve kullanımı ile sağlanmıştır. Son yıllarda travmalı olgulara tıbbi yaklaşımda büyük gelişmeler sağlanmıştır. Askeri harekat koşullarında erken yaşam kurtarıcı girişimler, ileri hat cerrahi timleri tarafından uygulanan hasar kontrol cerrahileri ve tıbbi tahliye sistemlerindeki gelişmeler tedavinin etkinliğini artırmakta ve mortalite oranlarını azaltmaktadır.[44-46]

Güncel savaşlardan elde edilen verilere göre çatışma sonrasında yaralanmaların %50'si penetran kanamalı, %36'sı nörolojik, geri kalanı ise çoklu vücut travmalarından oluşmaktadır.[1,2,19] Herhangi bir resüsitatif işlem yapılmadığı takdirde toplam kan hacminin %30-35'ini kaybetmiş ve hipotansif seyreden olgular ile toplam kan hacminin %50'sini kaybetmiş olgularda gelişen şok tablosu kompanse edilemezse mortalite olasılığı çok yüksek olacaktır. Burada cerrahiyi geciktirmenin yanında uygulanmakta olan resüsitatif işlemlere bağlı bazı risklerde mortaliteyi artırmaktadır.[2] Meydana gelen kanamalar zamanında kontrol altına alınamazsa ölümcül üçlü olarak bilinen koagülopati, hipotermi ve metabolik asidoz kısır döngüsü başlamakta, bu da ilerleyen dönemde yaralının yaşamını tehdit eder boyuta ulaşmaktadır. Bu nedenle hastane öncesi ve hastanede gerçekleştirilecek yaklaşımlarda optimal yararı sağlayabilmek için multidisipliner çalışma zorunluluğu doğmuştur.[47] Hastane öncesi alanda amaç, yaralının hızla hemostazını sağlamak, ısıtarak vücut ısısını normale çekmek ve yeterli resüsitasyonu sağlamak olmalıdır.

Yaralanmayı takiben en iyi tıbbi imkanları olan merkeze nakil sonrasında bile ölüm veya gelişen komplikasyonların en önemli nedeni kanamalardır.[5,48] Bu nedenle ilk yardımın en kritik ve temel adımlarından birisi kanama kontrolüdür. Ancak 2000 yıldan beri değişmeyen yöntem günümüzde de hastane öncesinde kanamayı durdurma yöntemi olarak gaz tampon, direk bası ve turnike yaygın olarak kullanılmaktadır.[49] Bu yöntemler iyi ellerde uygulanmalarına rağmen özellikle anatomik olarak ulaşılamayan femoral ve aksiller bölge gibi yerlerdeki yoğun kanamalarda etkili olamamaktadır.[5,19,47,50,51]

Travmaya bağlı ölümler trimodal dağılım gösterirler.[4] Birinci safha travma nedeniyle gerçekleşen ölümlerin %50'sini kapsar. Genelde majör vasküler yaralanmalara ya da kafa travmalarına bağlı olarak ilk dakikalarda gerçekleşen ölümlerdir. İkinci safha travmaya bağlı ölümlerin %30'unun gözlendiği safhadır. Ölümlerin neredeyse yarısı durdurulamayan kanamalara bağlıdır. Bu bir saatlik süre kritik bir süredir.

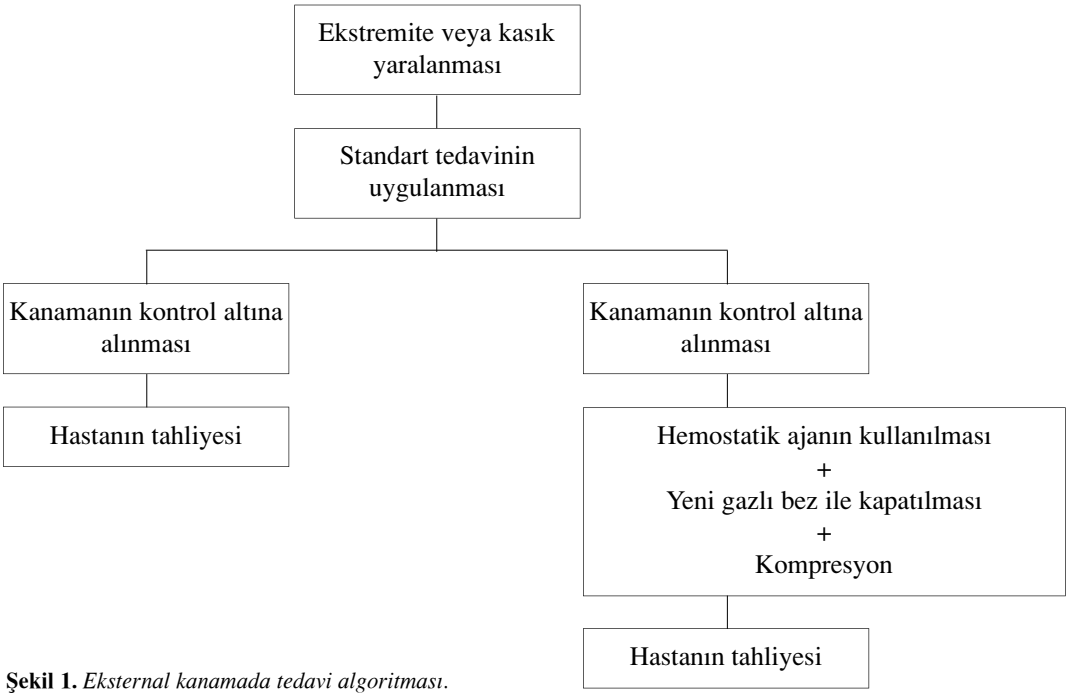
"*Golden Hour*" ismi verilir. Edinilen tecrübelere göre bu bir saatlik süre içinde gerçekleştirilebilen girişimlerin mortalite oranlarında ciddi azalmaya neden olduğu bilinmektedir. Üçüncü safha ise genelde uzun bir süreci kapsar. Birden fazla organ yetersizliği, sepsis gibi enfeksiyon nedenleriyle yoğun bakım sürecindeyken yaralılar kaybedilir.[2]

Kontrol altına alınamayan kanamalar aslında önlenebilir ölüm nedeni sayılırlar. Özellikle muharebe alanında etkin olarak yapılacak olan kanama kontrolü ölüm oranında belirgin azalmaya neden olacaktır.[44] Erken ve etkin olarak yapılan kanama kontrolü teorik olarak çok sayıda yaşamın kurtulmasını sağlamaktadır. Kanama kontrolü travmalı olguya yaklaşımda her zaman ilk öncelikli konu olmuştur. Bu amaç doğrultusunda gerçekleştirilen çalışmalarda tıpta sürekli ilgi çekici kılınmıştır.

Amerikan ordusunun Somali ve Afganistan'daki çatışmalarda gözlemlediği, kasık bölgesi gibi yerlerde olan yaralanmalarda turnike veya gazlı bez ile kompresyonun etkili olmayarak, yaralının durumun daha da kritik bir hal alarak ölümle sonuçlanmış olmasıdır.[10,52,53] Bu çeşit yaralanmaların sıklık kazanması ve mortalite ile sonuçlanması, çatışma alanında daha etkin hemostatik ajan geliştirilmesi için çalışmaların başlamasına neden olmuştur.[22,23,31] Özellikle son yıllarda savaşlar ve terörist saldırılar sonrasında görülen travmalı olguların kanamalı tablolarına yaklaşımlarında FDA onayı almış yeni ürünler dikkati çekmektedir.

Günümüzde pek çok topikal hemostatik ajanın kullanılması gündeme gelmiştir. Kanama kontrolünde kullanılan ideal topikal ajan;[10,15,18,19,21,26] savaş veya çatışma esnasında dahi kolay kullanılabilir olmalı, etkisini dakikalar içerisinde gösterebilmeli, kanama kaynağı arteriyal veya venöz de olsa etkin kanama kontrolü sağlayabilmeli, kolay uygulanabilir olmalı, yaralanan kişinin kendi kendine kullanabilmesine imkan tanımalı, enfeksiyon, toksisite ve anaflaktik reaksiyona yol açmamalı, sağladığı kanama kontrolü etkin ve uzun süreli olmalı, uygulandığı dokuda olumsuz yan etkileri olmamalı, ilerleyen dönemde yara iyileşmesine olumsuz etkileri olmamalı, ekonomik olmalı, saklanması için özel ortama gereksinim olmamalı ve raf ömrü uzun olmalıdır.

Alam ve ark.'na[19] göre ideal hemostatik ajan henüz bulunmamıştır. Ancak halen savaş ortamlarında kullanılan ve bundan sonrada üretilerek kullanılacak olan bir çok ürün olacaktır. RDH™ bandaj etkinliği düşük bulunduğu için yeni versiyonunu geliştirmeye çalışmaktadır. HemCon™ bandaj etkin bulunmasına rağmen güvenliği için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. QuikClot™ toz versiyonu eksotermik ısı nedeniyle riskli bulunmaktadır. Bu nedenle ısısı düşük yeni versiyonları üretilmiştir. Hepsi de travmalı olgularda denenmiş ürünler olamamıştır. Bu nedenle yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. HemCon™ ve QuikClot™ kullanımı önerilmektedir ancak bunun için bile henüz yeterli bilgi ve deneyim yoktur. "*The Committee on Tactical Combat Casualty Care*" tarafından harekata katılan her askerin bu iki ürünü yanında bulun-



Şekil 1. *Eksternal kanamada tedavi algoritması.*

durması önerilmekle birlikte öncelikle klasik kanama durdurucu yaklaşımın uygulanmasını, kanama durmazsa topikal hemostat uygulanmasını önerilmektedirler (Şekil 1).

Kheirabadi ve ark.[17] yaptıkları çalışmada, domuzlarda gerçekleştirdikleri aortik yaralanma modelinde farklı etken maddeli iki hemostatik bandajın etkinliğini karşılaştırmışlardır. Başlangıçta normal bandaj ile durdurulamayan kanamalara karşı kullanıldığında her iki bandajında kanamayı azaltıcı etki göstermesine rağmen kitosan içeren bandajın (iki saat), fibrin *sealant* içeren bandaja göre (dört gün) daha az süre etkinlik gösterdiğini saptamışlarrdır.[30] Tedavinin gecikme durumu olabileceği yüksek tansiyonlu olgularda yeniden kanama riski oluşturduğuna dikkat çekmişlerdir.

Acheson ve ark.[54] ise yaptıkları çalışmada QuikClot™ toz, kitosan bandaj ve fibrin *sealant* bandajı karşılaştırmışlardır. Bu amaçla ölümcül kalça yaralanması modeli oluşturdukları hayvanlarda normal bandaj ile durdurulamayan durumlarda yeni hemostatik ürünleri denemişlerdir. Sonuçta fibrin *sealant*'ın çok etkin olduğu, kitosan bandajın hemostatik yarar sağladığı, QuikClot™ tozun aşırı ısı ürettiği ve gros histolojik değişikliklere neden olduğu ve mutlaka kontrollü hayvan çalışmalarına ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir.[38]

Alam ve ark.'na[19] göre topikal hemostat olarak kullanılan ürünlerin çoğu normal bandajdan daha etkin bulunmamıştır. Fakat birkaç tanesi sınırlı miktarda etkinliğe sahip olup FDA onayı almıştır. Bu tür ürünler için çok miktarda hayvan deneyleri gerçekleştirilmiş ancak henüz yayınlanmamıştır. Bu nedenle randomize klinik çalışmalar mevcut değildir. Kullanan askeri birliklerden uygun geri bildirimlerin toplanması ve değerlendirilmesi gerekir.

Pusateri ve ark.[21] ise çalışmaları preklinik düzeyde değerlendirmeye çalışmışlardır. Klinikte ameliyathanedeki kullanımdan çok hastane öncesi alanda veya sahrada gerçekleşen ciddi kanamalara uygulanan hemostatik ajanların etkilerini incelemişlerdir. Genel bir kabul görmüş deney hayvanı olmamasına rağmen travmatik kanama modeli uygulanan ürünlerde yeterli bulunmamıştır. Metaanaliz gerçekleştirilebilecek yeterli bilgi yoktur.

Sonuç

Sonuç olarak, söz konusu ürünler çağımız savaşlarında kanamaya bağlı mortalitenin azaltılması amacıyla kullanıma sokulmaya çalışılmaktadır. Topikal hemostatik ajanlar ile ilgili mevcut bilgiler henüz, az sayıda olgu sunumuna, çoğunluğu deneysel çalışmalardan elde edilen verilere ve sahraya ait bazı kişisel yorumlara dayanmaktadır. Topikal hemostatlar üzerine literatürdeki çalışmalar çoğunlukla deneysel hayvan çalışmaları üzerindedir. Ciddi kanama modeli oluşturulabilecek insan ve klinik çalışmaları olanaklı değildir. İnsan üzerinde kullanımlarına dair olgu serileri mevcut değildir. Bu ajanların güncel savaşlarda kullanımlarına dair kanıt düzeyi yüksek bilimsel çalışmalar kısıtlıdır. Topikal ajanların birbirine göre üstünlük sağlanabilecek bilimsel çalışmalar kısıtlıdır. Ürünler arasında klinik kullanımına ait ileriye dönük randomize kontrollü çalışmalara rastlanmamıştır.

Klasik bilgilere göre kanamaya bağlı ölümleri azaltmanın en iyi yöntemi kanamaya yol açan yaralanmalardan korunmayı öğrenmektir. Özellikle sahrada görev yapan personele basit kanama kontrolü ve turnike kullanımına ait eğitimin verilmesi ile çok sayıda mortalitenin engellenebileceği düşünülmektedir. Kanamaya bağlı gelişen mortaliteyi azaltmaya yönelik topikal hemostat uygulamasına dair değerlendirmelerin yüksek kanıt düzeyli çalışmalar ile desteklenmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Shackford SR, Mackersie RC, Holbrook TL, Davis JW, Hollingsworth-Fridlund P, Hoyt DB, et al. The epidemiology of traumatic death. A population-based analysis. *Arch Surg* 1993;128:571-5.
2. Hoyt DB. A clinical review of bleeding dilemmas in trauma. *Semin Hematol* 2004;41(1 Suppl 1):40-3.
3. Holcomb JB. Methods for improved hemorrhage control. *Crit Care* 2004;8 Suppl 2:S57-60.
4. Gofrit ON, Leibovici D, Shapira SC, Shemer J, Stein M, Michaelson M. The trimodal death distribution of trauma victims: military experience from the Lebanon War. *Mil Med* 1997;162:24-6.
5. Sauaia A, Moore FA, Moore EE, Moser KS, Brennan R, Read RA, Pons PT. Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. *J Trauma* 1995;38:185-93.
6. Acosta JA, Yang JC, Winchell RJ, Simons RK, Fortlage DA, Hollingsworth-Fridlund P, et al. Lethal injuries and time to death in a level I trauma center. *J Am Coll Surg* 1998;186:528-33.
7. Bellamy RF. The causes of death in conventional land warfare: implications for combat casualty care research. *Mil Med* 1984;149:55-62.
8. Committee on Fluid ressuscitation for combat casualties. Fluid resuscitation: State of the science for treating combat casualties and civilian injuries. Report of Institute Medicine. Washington, DC: National Academy Pres; 1999. p. 1-7.
9. Carey ME. Learning from traditional combat mortality and morbidity data used in the evaluation of combat medical care. *Mil Med* 1987;152:6-13.
10. Alam HB, Uy GB, Miller D, Koustova E, Hancock T, Inocencio R, et al. Comparative analysis of hemostatic agents in a swine model of lethal groin injury. *J Trauma* 2003;54:1077-82.
11. Naimer SA, Nash M, Niv A, Lapid O. Control of massive bleeding from facial gunshot wound with a compact elastic adhesive compression dressing. *Am J Emerg Med* 2004;22:586-8.
12. Eryılmaz M. Posttravmatik koagülopatide sistemik hemostatik ajanların yeri. In: Pekcan M, Eryılmaz M, editors. Travma olgularında güncel hemostaz seçenekleri. Ankara: Gesdav Bilimsel Yayınları; 2006. p. 42-52.
13. Alam HB, Chen Z, Jaskille A, Querol RI, Koustova E, Inocencio R, et al. Application of a zeolite hemostatic agent achieves 100% survival in a lethal model of complex groin injury in Swine. *J Trauma* 2004;56:974-83.
14. Mentes Ö. Topikal hemostatik ajanlar ve farklı kullanım alanları. In: Pekcan M, Eryılmaz M, editors. Travma olgularında güncel hemostaz seçenekleri. Ankara: Gesdav Bilimsel Yayınları; 2006. p. 33-42.
15. Sondeen JL, Pusateri AE, Coppes VG, Gaddy CE, Holcomb JB. Comparison of 10 different hemostatic dressings in an aortic injury. *J Trauma* 2003;54:280-5.

16. Pusateri AE, Modrow HE, Harris RA, Holcomb JB, Hess JR, Mosebar RH, et al. Advanced hemostatic dressing development program: animal model selection criteria and results of a study of nine hemostatic dressings in a model of severe large venous hemorrhage and hepatic injury in Swine. *J Trauma* 2003;55:518-26.
17. Kheirabadi BS, Acheson EM, Deguzman R, Sondeen JL, Ryan KL, Delgado A, et al. Hemostatic efficacy of two advanced dressings in an aortic hemorrhage model in Swine. *J Trauma* 2005;59:25-35.
18. Grey E. Fibrin as a hemostatic in cerebral surgery. *Surg Gynecol Obstet* 1915:21:452.
19. Alam HB, Burris D, DaCorta JA, Rhee P. Hemorrhage control in the battlefield: role of new hemostatic agents. *Mil Med* 2005;170:63-9.
20. Neuffer MC, McDivitt J, Rose D, King K, Cloonan CC, Vayer JS. Hemostatic dressings for the first responder: a review. *Mil Med* 2004;169:716-20.
21. Pusateri AE, Holcomb JB, Kheirabadi BS, Alam HB, Wade CE, Ryan KL. Making sense of the preclinical literature on advanced hemostatic products. *J Trauma* 2006;60:674-82.
22. Holcomb J, MacPhee M, Hetz S, Harris R, Pusateri A, Hess J. Efficacy of a dry fibrin sealant dressing for hemorrhage control after ballistic injury. *Arch Surg* 1998;133:32-5.
23. Holcomb JB, Pusateri AE, Harris RA, Charles NC, Gomez RR, Cole JP, et al. Effect of dry fibrin sealant dressings versus gauze packing on blood loss in grade V liver injuries in resuscitated swine. *J Trauma* 1999;46:49-57.
24. Schelling G, Block T, Gokel M, Blanke E, Hammer C, Brendel W. Application of a fibrinogen-thrombin-collagen-based hemostyptic agent in experimental injuries of liver and spleen. *J Trauma* 1988;28:472-5.
25. Agus GB, Bono AV, Mira E, Olivero S, Peilowich A, Homdrum E, et al. Hemostatic efficacy and safety of TachoComb in surgery. Ready to use and rapid hemostatic agent. *Int Surg* 1996;81:316-9.
26. Wright JK, Kalns J, Wolf EA, Traweek F, Schwarz S, Loeffler CK, et al. Thermal injury resulting from application of a granular mineral hemostatic agent. *J Trauma* 2004;57:224-30.
27. Wright FL, Hua HT, Velmahos G, Thoman D, Demitriades D, Rhee PM. Intracorporeal use of the hemostatic agent QuickClot in a coagulopathic patient with combined thoracoabdominal penetrating trauma. *J Trauma* 2004;56:205-8.
28. Pusateri AE, Delgado AV, Dick EJ Jr, Martinez RS, Holcomb JB, Ryan KL. Application of a granular mineral-based hemostatic agent (QuikClot) to reduce blood loss after grade V liver injury in swine. *J Trauma* 2004;57:555-62.
29. Ahuja N, Ostomel TA, Rhee P, Stucky GD, Conran R, Chen Z, et al. Testing of modified zeolite hemostatic dressings in a large animal model of lethal groin injury. *J Trauma* 2006;61:1312-20.
30. Baker SE, Sawvel AM, Zheng N, Stucky GD. Controlling bioprocesses with inorganic surfaces: Layered clay hemostatic agents. Am Chemical Society 2007. Available at: http://pubs.acs.org.
31. Chan MW, Schwaitzberg SD, Demcheva M, Vournakis J, Finkielsztein S, Connolly RJ. Comparison of poly-N-acetyl glucosamine (P-GlcNAc) with absorbable collagen (Actifoam), and fibrin sealant (Bolheal) for achieving hemostasis in a swine model of splenic hemorrhage. *J Trauma* 2000;48:454-8.
32. Fukasawa M, Abe H, Masaoka T, Orita H, Horikawa H, Campeau JD, et al. The hemostatic effect of deacetylated chitin membrane on peritoneal injury in rabbit model. *Surg Today* 1992;22:333-8.
33. Cole DJ, Connolly RJ, Chan MW, Schwaitzberg SD, Byrne TK, Adams DB, et al. A pilot study evaluating the efficacy of a fully acetylated poly-N-acetyl glucosamine membrane formulation as a topical hemostatic agent. *Surgery* 1999;126:510-7.
34. Brandenberg G, Leibrock LG, Shuman R, Malette WG, Quigley H. Chitosan: a new topical hemostatic agent for diffuse capillary bleeding in brain tissue. *Neurosurgery* 1984;15:9-13.
35. Fischer TH, Connolly R, Thatte HS, Schwaitzberg SS. Comparison of structural and hemostatic properties of the poly-N-acetyl glucosamine Syvek Patch with products containing chitosan. *Microsc Res Tech* 2004;63:168-74.
36. Paul W, Sharma CP. Chitosan and alginate wound dressing: a short review. *Trends Biomater Artif Organs* 2004:18;18-23.
37. Vournakis JN, Demcheva M, Whitson AB, Finkielsztein S, Connolly RJ. The RDH bandage: hemostasis and survival in a lethal aortotomy hemorrhage model. *J Surg Res* 2003;113:1-5.
38. Pusateri AE, McCarthy SJ, Gregory KW, Harris RA, Cardenas L, McManus AT, et al. Effect of a chitosan-based hemostatic dressing on blood loss and survival in a model of severe venous hemorrhage and hepatic injury in swine. *J Trauma* 2003;54:177-82.
39. Wedmore I, McManus JG, Pusateri AE, Holcomb JB. A special report on the chitosan-based hemostatic dressing: experience in current combat operations. *J Trauma* 2006;60:655-8.
40. Ersoy G ve ark. Koyunlarda arteria ve venae femoralis kesisi ile oluşturulan deneysel kanama modelinde, lokal chitosan lineer polymer (Celox®) uygulamasının, hemostaz süresi ve etkinliği üzerine etkisi. VI. Travma ve Acil Cerrahi Kongresi Sözel Bildirisi; 4-8 Eylül 2007, Antalya, Turkey.
41. McMagnus JG, Wedmore I, Wedmore F, et al. Modern hemostatic agent for hemorrage control: a review and discussion of use in current combat operation. *Emergency Medicine Review* 2005;1-4.
42. Ersoy G, Kaynak MF, Yilmaz O, Rodoplu U, Maltepe F, Gokmen N. Hemostatic effects of microporous polysaccharide hemosphere in a rat model with severe femoral artery bleeding. *Adv Ther* 2007;24:485-92.
43. Carey ME. Analysis of wounds incurred by U.S. Army Seventh Corps personnel treated in Corps hospitals during Operation Desert Storm, February 20 to March 10, 1991. *J Trauma* 1996;40(3 Suppl):S165-9.
44. Bellamy RF. How shall we train for combat casualty care? *Mil Med* 1987;152:617-21.
45. Holcomb JB. The 2004 Fitts Lecture: current perspective on combat casualty care. *J Trauma* 2005;59:990-1002.
46. Bellamy RF. Combat trauma overview. In: Zajtchuck R,grande CM, editors. Textbook of Military Medicine. Anaestesia and perioperative care of combat casualty. Vol 4, Washington, DC: TMM Publication; 1995. p. 1-42.
47. Joint Technical Coordinating Group for Mutations Effective Evaluation of Wound Data and Munitions Effectiveness in Vietnam (WDMEV),Vol I of HI. Final report, December 1970, Alexandria, VA, Defense Technical Information Center (AD879516).
48. Hoyt DB, Bulger EM, Knudson MM, Morris J, Ierardi R, Sugerman HJ, et al. Death in the operating room: an analysis of a multi-center experience. *J Trauma* 1994;37:426-32.
49. Zimmerman L, Veith I. Great ideas in the history of surgery. San Francisco, CA: Norman Publishing; 1993.
50. Rocko JM, Tischler C, Swan KG. Exsanguination in public-A preventable death. *J Trauma* 1982;22(7 Abstract):635.
51. Bilski TR, Baker BC, Grove JR, Hinks RP, Harrison MJ, Sabra JP, et al. Battlefield casualties treated at Camp Rhino, Afghanistan: lessons learned. *J Trauma* 2003;54:814-21.
52. Holcomb JB. Fluid resuscitation in modern combat casualty care: lessons learned from Somalia. *J Trauma* 2003;54(5 Suppl):S46-51.
53. Mabry RL, Holcomb JB, Baker AM, Cloonan CC, Uhorchak JM, Perkins DE, et al. United States Army Rangers in Somalia: an analysis of combat casualties on an urban battlefield. *J Trauma* 2000;49:515-29.
54. Acheson EM, Kheirabadi BS, Deguzman R, Dick EJ Jr, Holcomb JB. Comparison of hemorrhage control agents applied to lethal extremity arterial hemorrhages in swine. *J Trauma* 2005;59:865-75.