



Emine Dağlı
Ali Aydın Altunkan
Handan Birbiçer
Gülhan Orekeci Temel

Çoklu travmalı ve izole kafa travmalı Hastalarda Sistemik İnflamatuvar Cevap Sendromu ve Sepsis Gelişiminde PCT, CRP, D-Dimer, Laktat, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10 Düzeylerinin Karşılaştırılması

Comparison of PCT, CRP, D-Dimer, Lactate, TNF- α , IL-1 β , IL-6 and IL-10 in Development of Systemic Inflammatory Response Syndrome and Sepsis on Patients with Isolated Head Trauma and Polytrauma

Geliş Tarihi/Received: 13.11.2012
Kabul Tarihi/Accepted: 28.12.2012
Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Journal of the Turkish Society of Intensive Care, published by Galenos Publishing.
ISSN: 1300-5804

Emine Dağlı, Ali Aydın Altunkan (✉), Handan Birbiçer
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

Gülhan Orekeci Temel
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bioistatistik Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

E-posta: aaltunkan@hotmail.com
Tel.: +90 324 337 43 00

ÖZET Amaç: Bu çalışmada; çoklu travma ve izole kafa travmalı hastalarda SIRS ve sepsis gelişiminde Glasgow Koma Skalası (GKS), ISS (Injury Severity Score; Zedelenme Şiddeti Skoru) değerleri, PCT, CRP, D-Dimer, Laktat, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10 düzeyleri arasındaki ilişkilerin karşılaştırılması amaçlanmıştır.
Gereç ve Yöntem: Travma nedeniyle kabul edilen, 18-65 yaş arası (32 çoklu travmalı, 36 izole kafa travmalı) 68 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar 7 gün takip edildi. Biyokimyasal parametreler 0, 1, 3, 5 ve 7. günlerde çalışıldı, ISS, GKS değerleri ve SIRS, sepsis gelişim oranları kaydedildi.
Bulgular: İzole kafa travmalı hastalarda SIRS (%80,6), sepsis (%38,9) ve mortalite oranlarının (%71,4) daha fazla olduğu, ISS ve GKS değerleri arasında doğrusal ve ters yönde istatistiksel olarak anlamlı ($p \leq 0.05$) bir ilişki bulunduğu saptandı. SIRS ve sepsis dönemlerinde CRP'nin her iki grupta, PCT'nin ise sadece çoklu travma grubunda yükseldiği gözlemlendi. D-Dimer her iki grupta yüksek düzeylerde saptandı, ancak izole kafa travmalı grupta 3. günde atipik azalma gösterdi. Laktat, TNF- α ve IL-1 β 'nin her iki grupta referans değerleri arasında kaldığı, IL-6 ve IL-10 değişkenin çoklu travmalı hasta grubunda daha fazla olmak üzere her iki grupta yüksek olduğu tespit edildi.
Sonuç: Hastalarımızda pro-antiinflamatuvar serum belirteçleri ve akut faz proteinlerinde değişiklikler saptanmış olmakla beraber, SIRS-sepsis gibi komplikasyonların gelişimini ve mortaliteyi ön görmede yetersiz kaldığı kanısındayız.
Anahtar Kelimeler: GKS-ISS, Pro-antiinflamatuvar sitokinler, Sepsis, SIRS, Travma

SUMMARY Objective: In this study, it was aimed to compare the relationship between Glasgow Coma Scale (GKS), ISS values, PCT, CRP, D-Dimer, lactate, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10 in patients with polytrauma and isolated head trauma in conjunction with SIRS and sepsis.
Material and Method: Total of 68 patients (32 polytrauma, 36 isolated head trauma) aged between 18-65 years were enrolled in the study. For 7 days of follow up, the biochemical parameters were analysed on the days 0, 1, 3, 5, 7 and the ISS, GCS score and growth rates of SIRS and sepsis were recorded.
Results: It was demonstrated that for patients with isolated head trauma, SIRS (80.6%), sepsis (38.9%) and mortality values (71.4%) were higher and there is a statistically important linear and inverse relationship between ISS and GCS values ($p < 0.05$). During sepsis and SIRS phases, CRP elevated in both groups, whereas PCT only in the polytrauma group. D-Dimer values were investigated high in both groups, but atypically decreased on day 3 in isolated head trauma group. Lactate, TNF- α and, IL-1 β were within reference values, IL-6 and IL-10 values were elevated in both groups but were higher in the polytrauma group.
Conclusion: Although multiple variations were detected in serum markers of pro-inflammatory and acute phase proteins, we thought that these are inadequate in predicting mortality and complications such as SIRS and sepsis.
Key Words: GCS-ISS, Pro-antiinflammatory cytokines, Sepsis, SIRS, Trauma

Giriş

Çoklu sistem yaralanması olan hastalarda kafa travması ve spinal travmanın da tabloya eşlik etmesi sıkça görülmektedir. Travma sonrası ise vücutta lokal ve sistemik inflamatuvar bir süreç başlamaktadır (1,2).

Travma ve enfeksiyona karşı oluşan akut faz cevabında rol oynayan başlıca proinflamatuvar sitokinler TNF- α (Tümör Nekroz Faktör- α), IL-1 β (İnterlökin-1- β), IL-6 (İnterlökin-6) iken, IL-10 (İnterlökin-10) ise bilinen en önemli antiinflamatuvar sitokindir. Travmada akut faz proteinlerinden C-reaktif Protein'in (CRP) yanısıra, prokalsitonin (PCT) ve D-Dimer artışı da gözlenmektedir. Travmatik beyin hasarında inflamatuvar sürecin başlaması, organize olması, kompleks ve çok etmenli bir durumdur (3,4,5).

Tüm inflamatuvar periyod boyunca oluşan komponentler, santral sinir sistemi (SSS) hücrelerinin de inflamatuvar yetenekleri olduğunu mikroglia, astrositler ve perivasküler hücrelerin de monosit/ makrofajlar gibi sitokin ve inflamatuvar mediatör salgıladığını göstermektedir (5).

Travma sonrası endotel hücreleri ile lökositlerin etkileşiminin artması, fibrinolitik kaskadın inhibe olması, trombin formasyonu ve intra - ekstra fibrin parçalarının artması sonucu yaygın damar içi pıhtılaşma (dissemine intravasküler koagülasyon: DIC) oluşabilmektedir (3,6).

Şiddetli travmalarda inflamasyon, yaralanma bölgesinde sınırlı kalmamakta, sistemik inflamasyon halini almakta, organları etkileyerek Sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS), sepsis, septik şok ve sonuçta Multipl Organ Disfonksiyon Sendromu (MODS) gelişmesine yol açmaktadır (7,8).

Travma da koagülasyon bozuklukları D-Dimer artışına neden olan bir durumdur. Kafa travması sonucu oluşan beyin hasarı ve koagülopati arasındaki ilişkide, beyin dokusunda tromboplastinin serbestlenmesinin, serebrovasküler endotel doku hasarının ve nörohümorale değişikliklerin rolü olduğu düşünülmektedir (9).

Çalışmamızda; çoklu travma ve izole kafa travmalı hastalarda SIRS ve sepsis gelişiminde Glasgow koma skalası (GKS), zedelenme şiddeti skoru (ISS: Injury Severity Score) değerleri ve PCT, CRP, D-Dimer, Laktat, TNF- α , IL-1 β , IL -6 ve IL- 10 düzeylerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından BAP- TF CTB (ED) 2010-5TU kodlu proje olarak desteklenen çalışma Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.'da Eylül 2010 - Ocak 2011 tarihleri arasında, prospektif olarak 12-24 saat içinde hastanemize kabul edilen 18-65 yaş arası travmalı hasta grubu ile yapıldı. GKS 8 ve altında olan hastalar izole kafa travmalı (n:36, Grup I) gruba, GKS 8 ve üzerinde olanlar çoklu travmalı (n:32, Grup II) gruba olmak üzere toplam 68 hasta dahil edildi. Gebelik, kimyasal travma, yanık ve 18 yaş altı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalardan veya bilinç düzeyi olur veremeyeceklerin yakınlarından bilgilendirilmiş onam belgesi alındı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, travmanın türü, oluş tarihi, kan basıncı, nabız, solunum sayısı ile tespit edilen yaralanmalar kaydedildi. GKS, ISS skorları hesaplandı.

Takip süreci içinde 0-1-3-5-7.günlerde GKS, ISS, kan basıncı, nabız hızı, vücut ısısı ve solunum parametreleri kaydedildi. Hemogram [(Hb), (Hct), (Plt), (BK)] biyokimya (SGOT, SGPT), PCT, CRP, D-dimer, Laktat, TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10 düzeyleri için kan örnekleri alındı. Hb, Htc, Plt, BK, SGOT SGPT PCT CRP D-dimer ve Laktat Mersin Üniversitesi Tıbbi Biyokimya AD laboratuvarında çalışıldı. TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10 için alınan kan örnekleri, oda ısısında 20 dakika bekletildikten sonra 7 dk 4.000 rpm devirde santrifuj edilerek serumları ayrıldı, analiz yapıncaya kadar -20°C saklandı.

Referans aralıkları CRP 0-5 mg/lt, Laktat 4,5-19,8 mg/dl, D-dimer 0,1-4 μ g/ml PCT <0,5 mg/ml kabul edilmiştir. Sitokinlerde referans aralığı TNF- α için 4,6-12,4 pg/ml, IL-1 β 0-17 pg/ml, IL-6 0-50 pg/ml, IL-10 için ise 0-3,3 pg/ml kabul edilmiştir.

SIRS tanısı 1991 ve 2008 yılındaki konsensus toplantılarında kabul edilen SIRS kriterleri ile, sepsis tanısı ise ACCP/SCCM ve SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS uzlaşım konferanslarındaki kararlar doğrultusunda, SIRS tanısı konulan hastalarda enfeksiyon (kültür pozitifliği) tespit edilmesiyle saptandı (8,10).

İstatistik analizde; her bir parametre için normal dağılım gösterip göstermediğini Shapiro-Wilk testi ile test edildi. Normal dağılılan parametrelerde tanıtıcı istatistik olarak aritmetik ortalama ve standart sapma, normal dağılmayan parametreler için ise medyan ve yüzdeler değeri elde edildi. Kategorik veriler arasındaki ilişkiye ki-kare analizi ile bakıldı. Çoklu vücut ve izole kafa travmalı gruplarda parametrelerin ortalama değeri bakımından karşılaştırmalarda normal dağılılan gruplarda independent sample t testi ile normal dağılmayan gruplarda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Parametrelerin 0,1,3,5 ve 7. gün ortalaması arasındaki farklılıklar Friedman Testi ile test edildi. Günlerin ikiyeşerli karşılaştırılmasında ise Dunn testi kullanıldı. Ayrıca Spearman korelasyon katsayısı ile günler itibari ile parametreler arasındaki ilişkilere bakıldı.

P<0,05 istatistik açıdan anlamlı kabul edildi. Hesaplamalarda SPSS 11. 5 ve MedCalc@v 11.0.1 paket programları kullanıldı.

Bulgular

Olgularımızın demografik verileri Tablo 1, travma çeşitleri ve travma sonrası prognoz dağılımları Tablo 2'de verilmektedir.

GKS izole kafa travmalı hastalarda en düşük 3, en yüksek 15 ve 0-7 günler arasındaki en yüksek ortalama değer 8,9 \pm 5,6 iken, çoklu travmalı hasta grubunda daha yüksek olmak üzere ortalama değer 13,7 \pm 3,6 idi (Tablo 3).

Olgularımızın ISS'ü izole kafa travmalı hastalarda en düşük değer 8, en yüksek 75, ortalama 32,55 \pm 12,84, çoklu travmalı hasta grubunda ise en düşük 10, en yüksek 48 ve ortalama 29,19 \pm 9,56 değerlerinde idi.

Tüm hastaların ISS ve GKS değerleri Pearson korelasyon kat sayısı ile karşılaştırıldığında ISS ile GKS 0. günü arasında ters yönde ileri derecede anlamlı bir ilişki saptandı ($r=-0,525$, $p<0,001$). Bu sonuca göre ISS arttıkça GKS değeri düşmektedir. 1, 3, 5 ve 7. günler için yapılan karşılaştırmada da ters yönde ileri derecede anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0,001$) (Tablo 4).

İzole kafa travmalı hasta grubunda ISS ve GKS'sı değerleri Pearson korelasyon kat sayısı ile karşılaştırıldığında ISS ve GKS'nın 0,1, 3, 5, 7. günleri arasında ters yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($r=- 532$, $p= 0,001$).

Çoklu travmalı hasta grubunda da ISS ve GKS'sı değerleri Pearson korelasyon kat sayısı ile karşılaştırıldığında ISS ve GKS 0, 1, 5, 7. günler arasında ters yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($r=- 488$, $p= 0,001$).

İzole kafa travmalı hastalarımızın PCT değerleri karşılaştırıldığında 0. gün ile 5. gün, 1. gün ile 5 ve 7. gün arasındaki farklılıkların istatistik açıdan anlamlı olduğu görüldü ($p<0,05$). PCT değişkeninin medyan değerleri takip süresince normal seviyeye göre düşük kalmıştır. Ancak hastalarımızın belli zaman aralıklarında ölçülen PCT medyan değerleri arasındaki fark Friedman testine göre istatistik açıdan anlamlı olduğu saptandı ($p<0,05$).

Çoklu travmalı hastalarda PCT değerleri arasındaki farklılıklar karşılaştırıldığında; 0 ve 1. gün ile 3, 5 ve 7.gün yine 3.gün ile 5 ve 7. gün arasındaki farklılıklar istatistik açıdan anlamlıdır ($p<0,05$). PCT değişkeninin medyan değerleri 0.günde artmaya başlamış 1.günde en yüksek seviyeye ulaşmış 3. günden itibaren giderek azalmıştır. Friedman testine göre farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu sonucuna varıldı ($p<0,05$).

Tablo 1. Demografik veriler

Cinsiyet	Hasta Sayısı (n) (%)	Yaş
Kadın/Erkek	19/49	18-65
	%27,9/%72,1	(35,2±13,39)

Tablo 2. Travma çeşitleri ve prognoz dağılımı

Travma cinsi	Taburcu n=38	Exitus n=16	Devir n=18	Dış merkeze sevk* n=2
Politravma n=32 (%47,1)	24 (%75)	0 (%0)	6 (%18,8)	2 (6,3)
İzole kafa travması n=36 (% 52,9)	14 (%38,9)	16 (44,4)	6 (16,7)	0 (%0)
Toplam n= 68 (% 100)	38 (%55,8)	16 (%23,6)	12 (%17,6)	2 (%2,9)

*Hasta yakınlarının isteğiyle

Tablo 3. GKS ortama ve standart sapma değerleri

	GKS 0.G	GKS 1.G	GKS 3.G	GKS 5.G	GKS 7.G
İzole kafa travması	7,52±5,14	7,52±5,40	8,45±5,50	8,51±5,55	8,91±5,68
Politravma	13,12±3,64	13,34±3,82	13,77±3,35	13,70±3,44	13,70±3,65

G: Gün

İzole kafa travmalı hastalarımızın CRP değerleri arasındaki farklılıklar karşılaştırıldığında; 0. gün ile 1, 3, 5 ve 7. gün arasındaki farklılıklar istatistik açıdan anlamlıdır ($p<0,05$). Aynı şekilde 1.gün ile 3 ve 5. gün, 3. gün ile 7.gün arasındaki farklılıkta istatistik açıdan anlamlı olarak tespit edildi. CRP değişkeninin belli zaman aralıklarındaki medyan değerleri incelendiğinde; 3, 5 ve 7.günlerde yüksek olarak ölçüldü, en düşük değer 0. günde ve en yüksek değer ise 1.günde olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu sonucuna varıldı ($p<0,05$).

Çoklu travmalı hastalarda CRP değerleri arasındaki farklılıklar karşılaştırıldığında; 0. gün ile 1, 3, 5 ve 7. gün arasındaki farklılıklar istatistik açıdan anlamlıdır ($p<0,05$). Aynı şekilde 1.gün ile 0 ve 7.gün arasındaki farklılıkta istatistik açıdan anlamlı tespit edildi. CRP değişkeninin belli zaman aralıklarındaki medyan değerleri incelendiğinde; 3, 5 ve 7. günlerde yüksek olarak ölçüldü, en düşük değer 0. günde ve en yüksek değer ise 1.gün olduğu görüldü ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu düşünöldü ($p<0,05$).

İzole kafa travmalı hasta grubunda D-Dimer değerleri arasındaki farklılıklar karşılaştırıldığında; 3. gün ile 0, 5, 7. gün arasındaki farklılıklar istatistik açıdan anlamlıdır ($p<0,05$). Aynı şekilde 0. ile 3. gün ve 1. gün ile 7. gün arasındaki farklılıkta istatistik açıdan anlamlı olarak tespit edildi. D-Dimer değişkeninin belli zaman aralıklarındaki medyan değerleri incelendiğinde; 0 ve 7.günlerde belirgin olmak üzere tüm günlerde değerlerin yüksek seyrettiği ancak 3.günde bir azalma olduğu saptandı. Bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p<0,05$).

Çoklu travmalı hasta grubundaki D-Dimer değerleri arasındaki farklılıklar karşılaştırıldığında; 3. gün ile 0, 5, 7. gün arasındaki farklılıklar istatistik açıdan anlamlıdır Aynı şekilde 0. ile 3. gün ve 1. gün ile 7. gün arasındaki farklılıkta istatistik açıdan anlamlı olarak tespit edildi ($p<0,05$).

Grupların D-Dimer ortalama değerleri karşılaştırıldığında; izole kafa travmalı hasta grubunda 0. günde en yüksek düzeyde olduğu, 1. günden itibaren azalarak 3. günde en düşük seviyeye

Tablo 4. ISS ile GKS 0-7 günler arasındaki doğrusal ilişki tablosu

		ISS	GKS0	GKS1	GKS3	GKS5	GKS7
ISS	Pearson Korelasyon	1	-,512**	-,482**	-,407**	-,451**	-,389**
	p degeri		,000	,000	,001	,000	,001
	N	68	68	68	65	65	64

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

*<http://fikretgultekin.com/yukseklisans/Korelasyon%20Analizi.pdf>

Değişkenler arasındaki ilişkinin düzeyi, korelasyon katsayısının (r) 0-0,25 olması durumunda zayıf, 0,50-0,60 orta, 0,70-0,89 kuvvetli, 0,90-1 çok kuvvetli olarak yorumlanır.

Tablo 5. SIRS–Sepsis dağılım oranları

		İzole kafa travması Dağılım (n) %		Çoklu travma Dağılım (n) %		p
SIRS	Yok	7	19,4	11	34,4	0,164
	Var	29	80,6	21	65,6	
Sepsis	Yok	22	61,1	27	84,4	0,039
	Var	14	38,9	5	15,6	

indiği, 5. günden itibaren tekrar yükselme gösterdiği saptandı. Buna karşılık çoklu travmalı hasta grubunda değerlerin 3. günden itibaren arttığı görüldü. Her iki grubun günler bakımından karşılaştırılmasında sonucun istatistik açıdan anlamlı olmadığı tespit edildi ($p>0,05$).

İzole kafa travmalı hastalarımızın Laktat değerleri; 0. gün ile 3, 5 ve 7. gün arasındaki farklılıklar istatistik açıdan anlamlıdır ($p<0,05$). Laktat değişkeninin medyan değerleri 0. günde en yüksek düzeyde ölçülmüş, 1. günden itibaren düzeyleri azalmaya başlamıştır ($p<0,05$).

Çoklu travmalı hastaların Laktat değerlerinde ise; 0. gün ile 5 ve 7. gün arasındaki farklılıklar istatistik açıdan anlamlıdır ($p<0,05$). Laktat değişkeninin medyan değerleri 0. günde en yüksek düzeyde ölçülmüş, 3. günden sonra sonra azalmaya başlamıştır ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır ($p<0,05$). Her iki grubun Laktat ortalama değerleri arasında ise fark saptanmamıştır.

İzole kafa travmalı hastalarımızın TNF- α değerlerinde; 0. gün ile 3. gün arasındaki farklılık, yine 0.gün ile 5. gün arasındaki farklılık ve 1.gün ile 3. ve 5. gün arasındaki farklılık istatistik açıdan anlamlıdır ($p<0,05$). TNF- α değişkeninin belli zaman aralıklarındaki medyan değerleri incelendiğinde; 0. gün ve 1. günde düşük olan seviyenin 3. günde artmaya başladığı 5. günde en yüksek seviyeye ulaştığı, ancak düzeylerin referans aralığında kaldığı tespit edildi. Fakat farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu sonucuna varıldı ($p<0,05$).

Çoklu travmalı hastalarımızın TNF- α değerlerinde ise; 0. gün ile 3. gün, 0. gün ile 5. gün, 0. gün ile 7. gün arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). TNF- α değişkeninin belli zaman aralıklarındaki medyan değerleri incelendiğinde; ilk 3 gün düzeylerinin aynı seyrettiği, 5. günde yükselmenin başladığı ve 7. günde en yüksek seviyeye ulaştığı, düzeylerin referans sınırları

içerisinde olduğu görüldü ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tesbit edildi ($p<0,05$).

Her iki grubun TNF- α ortalama değerleri karşılaştırılmasında ise sonucun istatistik anlamlı olmadığı tespit edildi.

Bir diğer sitokin IL-1 β 'nin izole kafa travmalı hastalarımızda 0. gün ile 5. gün ve 7. gün arasındaki, 1.gün ile 5 ve 7.gün arasındaki farklılık istatistik açıdan anlamlıdır ($p<0,05$). IL-1 β değişkeninin belli zaman aralıklarındaki medyan değerleri incelendiğinde; en yüksek seviyeye 1.günde ulaştığı, 3.günden itibaren azalmaya başladığı, en düşük seviyenin de 7.günde olduğu tespit edildi. Düzeylerin referans aralığında olduğu saptandı ve grup içi günler arasındaki farklılıkların istatistik açıdan anlamlı olduğu sonucuna varıldı ($p<0,05$).

Çoklu travmalı hasta grubunda ise IL-1 β değişkeninin grup içi günler arası karşılaştırılmasında farklılıklar istatistik anlamlı değildir ($p>0,05$).

Grupların IL-1 β ortalama değerleri bakımından karşılaştırılmasında; izole kafa travmalı hasta grubunda 0. ve 1. günde IL-1 β değerlerinin çoklu travmalı hasta grubuna göre daha yüksek seyrettiği ve bu sonucun istatistik anlamlı olduğu belirlendi ($p<0,05$).

Proinflamatuar IL-6'nın izole kafa travmalı hasta grubunda grup içi günler arası karşılaştırılmasında istatistik açıdan farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Belirli zaman aralıklarındaki medyan değerleri incelendiğinde; 0. günde en yüksek düzeyde olduğu sonra azalmaya başladığı ve 3. günde en düşük seviyeye ulaştığı tespit edildi. 5 ve 7. günlerde yeniden bir yükselme olduğu saptandı. Sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı değildi.

Politravmalı hasta grubuna ait IL-6 değişkeninin grup içi günler arasındaki farklılıklar karşılaştırıldığında; 0. gün ile 3. gün, 0. gün ile 7. gün ve 1. gün ile 3. gün arasındaki farklılık istatistik açıdan anlamlıdır ($p<0,05$). Belli zaman aralıklarındaki medyan değerleri

incelendiğinde; IL-6 değişkeni 0. gününde pik yapmış, azalarak 3. günde en düşük seviyeye ulaşmıştır. Ancak 3. günde de referans değerlerinden yüksek olduğu ve istatistik açıdan önemli olduğu sonucuna varıldı ($p<0,05$). Her iki grubun ortalama değerleri bakımından karşılaştırılmasında; politravmalı hasta grubunda IL-6'nın belirgin derecede yüksek olduğu, ancak gruplar arası medyan değerlerin karşılaştırılmasında sadece 1. gündeki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu kabul edildi ($p<0,05$).

Antiinflamatuvar sitokin IL-10 değişkeninin grup içi günler bakımından farklılıklar karşılaştırıldığında izole kafa travmalı grupta; 0.gün ile 3. gün, 0. gün ile 5. gün, 0. gün ile 7. gün arasındaki farklılık ve 1. gün ile 5. gün arasındaki farklılık istatistik açıdan anlamlı olarak kabul edildi ($p<0,05$). IL-10 değişkeninin medyan değerleri incelendiğinde; 0. günde en yüksek düzeyde olduğu, sonra azalma gösterdiği 5. günde en düşük düzeye ulaştığı saptandı ve istatistik açıdan önemli olduğu sonucuna varıldı ($p<0,05$).

Çoklu travmalı grupta IL-10 grup içi farklılıkları karşılaştırıldığında 0. gün ile 1, 3, 5, ve 7. gün arasındaki farklılık istatistik açıdan anlamlı saptandı ($p<0,05$). Belirli zaman aralıklarındaki medyan değerleri incelendiğinde; IL-10 değişkeninin 0. gününde en yüksek seviyede olduğu, 1.günde azalmaya başlayarak 7. günde en düşük seviyeye ulaştığı ve bu verilerin istatistiksel açıdan önemli olduğu sonucuna varıldı ($p<0,05$).

Her iki grubun IL-10 değerleri karşılaştırılmasında, ortalama değerlerin benzer seyrettiği, bununla beraber izole kafa travmalı hastalarda birinci gün değerinin yüksek olduğu ve bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olduğu düşünüldü ($p<0,05$).

SIRS ve sepsis açısından değerlendirilen toplam 68 hastanın %73,5'inde ($n=50$) SIRS, %27,9'unda ($n=19$) sepsis geliştiği tespit edildi. SIRS gelişimi açısından izole kafa travmalı grupta 29 (%80,6) hastada, çoklu travmalı grupta ise 21 hastada (%65,6) SIRS geliştiği gözlemlendi. SIRS gelişimi açısından gruplar arası istatistiksel fark saptanmadı.

Sepsis gelişimi açısından değerlendirildiğinde; izole kafa travmalı hasta grubunda %38,9'unda ($n=14$) oranında sepsis gelişirken bu oranın politravmalı hasta grubunda %15,6'inde ($n=5$) olduğu tespit edildi. Bu sonuç istatistik olarak anlamlı idi ($p=0,039$) (Tablo 5).

SIRS gelişen her iki grubun hastalarında değişkenlerin medyan, Q1, Q3 değerleri incelendiğinde; PCT'nin politravmalı hasta grubunda 0. ve 1. gün ortalama değeri izole kafa travmalı hasta grubuna göre daha yüksek saptandı. Bu farklılık istatistiksel açıdan sınırda anlamlıdır ($p=0,054$). IL-1 β ' da ise 0. ve 1.gündeki ortalama değerlerinin izole kafa travmalı hasta grubunda daha yüksek olduğu ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0,05$). IL-6 değişkeninin ortalama değerleri karşılaştırıldığında ise politravmalı grupta daha belirgin olarak, ancak her iki grupta da yüksek olduğu tespit edildi. Sonuçlar 0. ve 1.günlerdeki grup ortalamaları arasındaki farkın istatistik anlamlı olduğu göstermektedir sonucuna varıldı ($p<0,05$). D-Dimer, CRPTNF- α , IL-10 değişkenlerinin iki grupta ortalama değerlerinin karşılaştırılmasında istatistik açıdan anlamlılık saptanmadı ($p>0,05$).

Sepsis gelişen izole kafa travmalı hasta grubu ile politravmalı grubundaki değişkenlerin medyan, Q1, Q3 değerleri incelendiğinde; IL-1 β 0 ve 1. günlerdeki ortalama değerlerinin izole kafa travmalı hasta grubunda daha yüksek olduğu ve istatistiksel açıdan farklılık olduğu belirlendi ($p<0,05$). IL-6 karşılaştırıldığında ortalama değerlerin her iki grupta yüksek düzeylerde olduğu belirlendi. Ancak gruplar arası istatistiksel anlamlılık saptanmadı. IL-10 değişkeninin ortalama değerlerinin çoklu travması olan grupta yüksek seyrettiği, bu yüksekliğin 0. günde en belirgin olduğu ancak istatistik anlamlı olmadığı, fakat aynı grupta 1. günde değerin istatistiksel anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0,05$). D-Dimer, PCT, CRPTNF- α değişkenlerinin iki grupta ortalama değerleri karşılaştırılmasında istatistik olarak anlamlılık saptanmadı.

Hastalarımızın mortalite oranları değerlendirildiğinde; SIRS gelişen izole kafa travmalı hastalarda %48,3 ($n=14$) oranında mortalite gözlemlendi, bu oran politravmalı grupta %0 ($n=0$) olarak saptandı. SIRS gelişenlerde mortalite açısından iki grubun karşılaştırılması istatistik olarak anlamlı kabul edildi ($p \leq 0,05$).

Sepsis gelişen izole kafa travmalı hastalarda %71,4 ($n=10$) oranında mortalite gözlenirken, çoklu travmalı grupta %0 ($n=0$) olarak saptandı ve gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p= 0,026$).

Tartışma

Çalışmamızda hastalarımızın yaşlarının genç olduğunu, düşük GKS ve yüksek ISS değerlerinin tespit edildiğini gözlemlerken, enfeksiyona eğilimi gösteren PCT, CRP, D-Dimer, Laktat düzeylerinin hem çoklu travma hem de izole kafa travmalı hasta gruplarında arttığını gözlemledik. Ayrıca SIRS ve sepsis gelişiminde proinflamatuvar TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve antiinflamatuvar IL-10 miktarlarının travmayı takip eden günlerde yükseldiğini gözlemledik.

Bilindiği gibi travmada yaş ve mortalite arasındaki ilişki önem arz etmektedir. Yaklaşık 200.000 travma hastası üzerinde yapılan bir çalışmada yaş ve cinsiyetin mortalite ile ilişkisi araştırılmış, 40 yaş ve üzerinde mortalitenin erkek cinsiyette anlamlı olarak yüksek olduğu gözlenmiştir (11). Çalışmamızda hastalarımızın yaş ortalaması $35,2 \pm 13,39$ olarak tespit edildi. Ortalama olarak genç yaş grubunda olan hasta profilimiz mortalite oranlarımızın düşük olması ile korelasyon göstermiştir.

Literatüre göre travmaya bağlı erken ölümler travmayı izleyen 2-3 saat içinde gelişen ölümlerdir. Geç ölümler ise ilk 3-4 günden sonra ortaya çıkan ölümlerdir ve çoğunlukla sepsis ve organ yetmezliklerine bağlıdır. Genel travmaya bağlı ölümlerin ise %50'si kafa travmasına bağlıdır (12). Çalışmamızda kafa travmalı hastalarda mortalite %44,4 olarak tespit edilmiş ve literatür ile uyumlu olduğu gözlemlenmiştir.

Travmaya maruz kalan hastaların başlangıç ISS ve GKS'nin belirlenmesi; yüksek risk grubunun önceden saptanmasını ve uygun tedavi yaklaşımının önceden planlanmasını sağlayabilir

(13). Foreman ve ark (14) yaptıkları çalışmada GKS, AIS, ISS' nin birlikte kullanımının her birinin tek başına kullanımına göre daha kullanışlı olabileceğini ifade etmektedirler. Yapılan çalışmalarda düşük GKS değerlerinin artmış mortalite ile birlikte olduğu bilinmekle birlikte, Schrieber ve ark. (15) GKS düşüklüğü yanında ISS yüksekliğinin de mortalite ile korelasyon gösterdiğini ileri sürmektedirler. Bizim verilerimizdeki düşük GKS (izole kafa travmalı olanlarda ortalama $8,9 \pm 5,6$ iken, çoklu travmalı grupta $13,7 \pm 3,6$) ve yüksek ISS (izole kafa travmalı hastalarda ortalama $32,55 \pm 12,84$, çoklu travma grubunda ise $29,19 \pm 9,56$) değerlerine sahip hastalarımızdaki mortalite oranları da literatürle benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda her iki grup hastalarımızda benzer olarak ISS ve GKS değerleri arasında Pearson korelasyon kat sayısı ile karşılaştırılmasında doğrusal ve ters yönde orta derecede anlamlı bir ilişki saptadık ($r = -0,525$, $p < 0,001$). Bu ilişkiye göre ISS değeri arttıkça GKS değeri düşmektedir. Elde ettiğimiz verilerden yola çıkarak, ISS ve GKS'nin travmanın şiddetini belirlemede ve mortalite oranlarının öngörüsünde kullanılabileceği düşünülmektedir.

Travmanın şiddetinin belirlenmesi, klinik prognozun tespiti gibi direkt travma şiddeti ile ilişkili faktörlerin yanısıra, birçok araştırma travmanın inflamatuvar bir hastalık olduğunu ve şiddetli travma hastalarında inflamatuvar cevapta görevli çeşitli mediyatörlerin yükseldiğini göstermektedir (16). Travmalı hastalarda sitokinlerin üretim ve salınımında önemli dengesizliklerin meydana gelmesi bu hastalarda SIRS, sepsis ve septik şok gibi inflamatuvar ve enfeksiyöz komplikasyonların görülmesi arasında ilişki mevcuttur.

Bizim çalışmamızda her ne kadar iki grubun SIRS gelişimi açısından karşılaştırılması istatistik olarak anlamlı bulunmamış olsa da, izole kafa travması grubunda %80,6 oranıyla SIRS geliştiği ve bu hastaların %48,3'ünün de mortalite seyrettiği saptandı.

Bir hastada ne kadar çok SIRS bulguları varsa o kadar fazla sepsis, ARDS, DIC gelişimi şaşırtıcı değildir. Gruplarımız sepsis gelişimi açısından değerlendirildiğinde; izole kafa travmalı hasta grubunda sepsis gelişiminin %38,9 oranıyla daha yüksek olduğu ve hastalardan da %71,4'ünde ($n=10$) mortalite geliştiğini belirledik. Klinik verilerimizden kafa travmalı hastalarda sepsis oranı arttıkça, mortalitenin de arttığını saptadık ve bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu belirledik. Bu sonuçlarda düşük GKS değerlerinin yanısıra daha fazla mekanik ventilasyon ihtiyacı / süresi ve buna paralel olarak özellikle yoğun bakımda kalış süresinin uzunluğunun da önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Travma sonrası sistemik inflamasyon yanıtı sırasında salınan PCT, çoklu travmalı hastalarda risk profilini değerlendirmede kullanılan efektif bir markıdır. Çoklu travmalı hastalarda hasarın şiddetine bağlı olarak PCT seviyelerinde artış olmakta, en yüksek seviyelere 1. ve 3. günde ulaşmaktadır. Travma sonrası ilk günlerde yüksek PCT seviyeleri olmasının ağır SIRS, sepsis ve MODS'a işaret ettiği gösterilmiştir (17). Çalışmamızda PCT değerlerinin izole kafa travmalı hastalarda normal değerlerde

seyrettiğini, ancak çoklu travmalı hasta grubunda ise literatürle uyumlu olarak yükseliş profili gösterdiğini saptadık.

SIRS gelişen her iki grubun PCT değerlerinde, kafa travmalı hastalarda düzeyinin normal sınırlarda olduğu, çoklu travmalı olan grupta ise daha yüksek seyrettiği ancak bu farkın sadece ilk iki gün için istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p < 0,05$). Sepsis gelişiminde ise kafa travmalı hastalarda normal düzeylerde olduğu buna karşın çoklu travma grubunda ise değerlerin normal değerlere göre daha yüksek seyrettiği, ancak bu farklılığın istatistik açıdan anlamlı olmadığını saptadık. Wanner ve ark. (18) yaptıkları çalışmada politravmalı hastalarda PCT seviyelerinin 1. ve 3. günde yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Çalışmamızda elde ettiğimiz PCT verileri literatür ile uyumludur.

Sungurtekin ve ark. (19) SIRS ve sepsis gelişen hastaları inceledikleri çalışmalarında CRP düzeyleri bakımından her iki grup arasında fark bulunmadığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda her iki grup arasında SIRS ve sepsis geliştiği dönemlerde CRP'nin benzer olarak yüksek düzeylerde seyrettiği ancak bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı. Literatürlere göre klinikte yaygın kullanımı olsada CRP, travma sonrası inflamasyonda, sepsisin tanı ve şiddetinin değerlendirilmesinde tek başına zayıf kalmakta (1,3) ve ideal bir marker olarak kabul edilmemektedir (4). Bizim çalışmamızda da ilk yedi günde CRP düzeyleri her iki grupta literatürle uyumlu şekilde pik yapmış ve takiben düşüşe geçmiştir.

Koagülasyon anormallikleri travma hastalarında rastlanılan başka bir bozukluktur. Fakat kafa travmalı ve çoklu travmalı hastalarda koagülasyon anormalliklerinin doğası farklılık göstermektedir. Kearney ve ark. (20) şiddetli kafa travmalı hastalarda koagülopati ve katalamin düzeylerini araştırdıkları çalışmada, D-Dimer düzeyi tüm hastalarda yüksek bulunduğu için yaşayan ve ölen hastalar arasında önemli fark saptamamışlardır. Turtay ve ark. (21) ise kafa travması olan hastalarda koagülasyon parametrelerinin bozulduğu, ancak kafa travmasına diğer bölge travmaları eşlik ettiğinde koagülasyon parametrelerinin daha fazla anormalleştiğini belirlemişlerdir.

Yapılmış bazı çalışmalarda, septik hastalarda plazma D-Dimer düzeyleri ve organ yetmezliğinin sebep olduğu mortalite arasındaki ilişki gösterilmiştir. Ayrıca spesifik organ disfonksiyonu ve hastalık şiddeti ile D-Dimer düzeyleri arasındaki korelasyon bildirilmiştir (22). Şiddetli enfeksiyonu olan hastalarda D-Dimer düzeylerinin yüksek bulunmasının sebebi, akut faz yanıtının plazma D-Dimer düzeyleri üzerinde yarattığı etki ile açıklanabilir. Hastalarımızda takip ettiğimiz D-Dimer sonuçlarının her iki grupta da yüksek seyrettiği ve literatürle uyumlu olarak koagülasyon bozukluğuna işaret ettiğini gözlemledik (20,21,23). Bu yüksekliğin SIRS geliştiği dönemlerde benzer olduğu, ancak sepsis döneminde kafa travmalı grupta daha yüksek seyrettiğini belirledik. Atipik olarak kafa travmalı hastalarda SIRS, sepsis döneminin 3. gününde azalma tespit ettik, yaptığımız araştırma sonucunda bu konu ile ilgili literatüre rastlanmadı. Bu durum kafa travmalı hastalarda koagülasyon parametrelerinin monitorizasyonunun daha önemli olduğunu düşündürmektedir.

Hastalarda çeşitli klinik parametrelerin tahmin ettirici nedeni belirsizdir. Örneğin Manikis ve ark. (24) laktatin başlangıç seviyelerinin MODS gelişimi ile korele olduğu ve uzamış hiperlaktateminin artmış mortalite ile ilişkili olduğu göstermişlerdir. Ancak Rixen ve ark (25) laktat seviyelerinin ölüm ihtimalini azaltmadığını ancak yaş, GCS, ISS, baz açığı ve PTT'nin travma sonrası komplikasyonları ve ölümü öngörmeye daha önemli olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda geliş laktat düzeyleri literatürle uygun olarak her iki grupta da yüksek saptandı. Ancak SIRS ve sepsis döneminde politravmalı hastalarda düzeyin 1. günde daha yüksek olmasına karşın, istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi. Yine de travmalı hastaların kabulü esnasında ölçülen laktat değeri travmanın şiddeti hakkında bize öngörü sağlayabilir düşüncesindeyiz.

Bunların dışında travmalı hastalarda sitokinler, travma sonrası patofizyolojik süreçte önemli mediatörlerdir. Birçok çalışma iskemik ve travmatik beyin hasarının patofizyolojisinde de sitokinlerin belirgin olarak rol aldığını göstermektedir (26). Çoklu sistem yaralanması ve yanıkları olan hastalarda yapılan bir çalışmada TNF- α düzeylerinin belirgin artışı tespit edilmiştir (27).

Çalışmamızda, gruplarımız TNF- α ortalama değerleri bakımından karşılaştırıldığında izole kafa travmalı hasta grubunda üçüncü günde TNF- α değerinin yükselmeye başladığı, buna karşılık çoklu travmalı grubunda ise bu yükselmenin beşinci günden itibaren olduğu, ancak bu değerlerin referans sınırları içerisinde olduğu tespit edildi. SIRS, sepsis gelişiminde her iki grup arasında TNF- α düzeyleri bakımından bir anlamlılık saptanmadı. Bu kısmen TNF- α 'nın en yüksek düzeyine bir veya iki saatte ulaşım ve 4-6 saatte anlamlı olarak düşmesine ve bu zaman arasında bir yerde sepsisin sistemik belirtilerinin gerçekleşip, septik olayın gerilemesine ve TNF düzeylerinin temel seviyelere dönmesine bağlanabilir düşüncesindeyiz (4).

Bir diğer sitokin IL-1 β ; kapiller endotelial geçirgenliği artırarak ve lökositlerin endotelyuma adhezyonuna yardımcı olarak inflamatuvar dizinin başlamasından sorumludur. Endotoksin ve diğer enfeksiyöz ajanlara karşı inflamatuvar yanıtın gelişiminde çok önemli yer tutmakta ve akut faz yanıtını uyarmaktadır (28). Kostulas ve ark. (29) iskemik inemli hastalarda IL-1 β mRNA ekspresyonunun sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında 1. günde arttığını göstermişlerdir. Çalışmamızda her iki grubun IL-1 β ortalama değerlerinin karşılaştırılmasında diğer parametrelerden farklı olarak izole kafa travmalı hasta grubunda sıfırıncı ve birinci günde IL-1 β değerinin çoklu travmalı hasta grubuna göre daha yüksek seyrettiği, sonucun istatistik açıdan anlamlı olduğu tespit edildi ($p < 0,005$). SIRS gelişim döneminde bu değişkenin sıfırıncı ve birinci günde ortalama değerlerinin izole kafa travmalı hasta grubunda daha yüksek olduğu saptansa da, ölçülen IL-1 β değerleri normal referans aralığındadır. Elde ettiğimiz bu sonuçlar benzer çalışmalardaki bulgularla uyum göstermektedir (28).

Bir diğer sitokin IL-6'nin ana etkisi akut faz proteinlerinin hepatik sentezini uyarmaktır. Özellikle inflamatuvar olaylarda mononükleer fagositlerden mikrobik uyarılara direkt yanıt olarak ve TNF- α ile IL-1 üretimine sekonder olarak salınan bir sitokindir (4). Giannoudis ve ark. (30) çalışmasına göre hastaların başlangıç

IL-6 değeri başvuru esnasında yüksek tespit edilmiş ve yedi günlük izlem boyunca yavaş bir şekilde kontrol değerlerine dönmüştür. Svobo ve ark. (31) yaptıkları bir çalışmada 42 multiple travmalı hastada serumda IL-1, IL-2, IL-6 ve TNF- α düzeylerini incelemişler ve bunların içinde sadece serum IL-6 düzeyinde belirgin artış saptamışlardır. Bizim hastalarımızda IL-6 ortalama değerlerinin her iki grupta da yüksek seyrettiği, ancak bu yüksekliğin çoklu travmalı hasta grubunda daha belirgin olduğu gözlemlendi. Bulgularımız literatürle uyumludur ve IL-6 düzeylerindeki bu artışın travma sonrası oluşan doku hasarına bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Antiinflamatuvar IL-10 immün yanıtta en önemli sitokindir. IL-10 antiinflamatuvar etkisini IL-1 α , TNF- α , IL-8, INF- γ , IL-6 ve prostaglandin metabolitleri gibi inflamasyon mediatörlerini inhibe ederek gösterir (17). Travmayı takiben ilk günlerde plazma IL-10 düzeylerinde artma tespit edilmiştir (32). Politravma hastalarında ve majör cerrahi sonrasında artış travmanın ciddiyeti ile ilişkilidir (4).

Hensler ve ark.(33) izole kafa travmalı, multiple travmalı (kafa travması dahil) ve kafa travması olmayan çoklu travmalı hasta gruplarında serum IL-10 ve IL-13 düzeylerini incelemişlerdir. Serum IL-10 düzeyi her üç grupta da kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulunmuşken, IL-13 düzeyinde herhangi bir artış saptanmamıştır. Stensballe ve ark. (32) yaptıkları çalışmada IL-6 ve IL-10 düzeylerinin travma sonrası arttığını göstermişlerdir. Ancak hastaların kabulünden 24 saat sonra yaşayan ve yaşamayanlar arasında IL-10 düzeyleri bakımından fark bulunamamıştır. Ayrıca 12. saatteki yüksek olan IL-10 seviyelerinin anlamlı olarak daha düşük mortalite ile ilişkili bulunmuşlardır.

Bizim çalışmamızda da; her iki grupta IL-10 değerleri karşılaştırıldığında ortalama değerlerin ilk günlerde daha belirgin olmak üzere yüksek olduğunu gözlemledik. SIRS ve sepsis dönemlerinde ise yine IL-10 düzeylerinin ilk günler de belirgin olmak üzere yüksek seyrettiği, ancak bu yüksekliğin çoklu travmalı hasta grubumuzda daha fazla olduğu tespit ettik. Elde ettiğimiz verilerimizin literatürle uyumlu olduğunu gözlemledik.

Sonuç: Travma hastaları gerek ilk kabul esnasında, gerek yoğun bakım izlemi esnasında yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptirler. GKS ve ISS gibi değerlendirme testleri ilk kabulde önem taşırken, bu hastaların yoğun bakım takiplerinde en önemli problem SIRS ve sepsis gelişimidir.

Birçok çalışmada gelişen inflamatuvar süreçle bağlantılı olarak hem kafa, hemde politravmada hastalarında SIRS gelişim oranlarının arttığı, fakat kafa travmalı hastalarda sepsis gelişiminin daha yüksek oranda olduğu vurgulanmaktadır (34,35,36). Sepsis oranının kafa travmalı hasta grubunda yüksek olmasında ise yoğun bakımda kalış süresi, mekanik ventilasyon süresinin uzaması ve buna sekonder gelişebilecek pnömoni veya diğer enfeksiyonlar, uzun süreli yoğun bakımda kalış süresinin etken olduğunu düşünülmektedir.

Literatürden ve çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlarla, travma hastalarının ilk andan itibaren yakın izlem, gözlem ve takibe ihtiyaç duyduğunu ve prognozları açısından birçok parametrenin izlenmesi ve hastaların yoğun bakım şartlarında takip edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Mimos O, Benoist JF, Edouard AR, Assicot M, Bohuon C, Samii K. Procalcitonin and C reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. *Intens Care Med* 1998;24:185-8.
2. Bauman H, Gaudie J. The acute phase response. *Immunol Today* 1994;15:74-80.
3. Marius K, Otmar T. Pathophysiology of polytrauma. *Injury* 2005;36:691-709.
4. Giannoudis PV, Hildebrand F, Pape HC. Inflammatory serum markers in patients with multiple trauma. *J Bone Joint Surg Br* 2004;86:313-23.
5. Cederberg D, Siesjö P. What has inflammation to do with traumatic brain injury. *Childs Nerv Syst* 2010;26:221-6.
6. Abraham E. Coagulation abnormalities in acute lung injury and sepsis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;22:401-4.
7. Patrick KK, Cliffort SD. Inflammatory responses and mediators. *Surg Clin North Am* 2000;8:885-94.
8. Charles M, Robertson M, Coopersmith CM. The systemic inflammatory response syndrome. *ScienceDirect-Microbes and Infection USA* April 2006;8:1382-89.
9. Hulka F, Mullins RJ, Frank EH. Blunt brain injury activates the coagulation process. *Arch Surg* 1996;131:923-7; discussion 927-8.
10. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.
11. Morris JA Jr, MacKenzie EJ, Damiano AM, Bass SM. Mortality in trauma patients: the interaction between host factors and severity. *J Trauma* 1990;30:1476-82.
12. Mullins RJ, Stone J, Hedges JR, et al. Influence of a Statewide Trauma System and the CRAMS Scale for Accurately Triage Patients to Trauma Centers. *Ann Emerg Med* 1985;14:1061-4.
13. Marcin JP, Pollack MM. Triage scoring systems, severity of illness measures, and mortality prediction models in pediatric trauma. *Crit Care Med* 2002;30(11 Suppl):457-67.
14. Foreman BP, Caesar RR, Parks J, Madden C, Gentilello LM, Shafi S, et al. Usefulness of the abbreviated injury score and the injury severity score in comparison to the Glasgow Coma Scale in predicting outcome after traumatic brain injury. *J Trauma* 2007;62:946-50.
15. Schreiber MA, Aoki N, Scott BG, Beck JR. Determinants of mortality in patients with severe blunt head injury. *Arch Surg* 2002;137:285-90.
16. Gebhard F, Huber M. Polytrauma-pathophysiology and management principles. *Langenbecks Arch Surg* 2008;393:825-31.
17. DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines. *Chest* 2000;117:1162-72.
18. Wanner GA, Keel M, Steckholzer U, Beier W, Stocker R, Ertel W. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients. *Crit Care Med* 2000;28:950-7.
19. Sungurtekin H, Sungurtekin U, Balci C. Circulating complement (C3 and C4) for differentiation of SIRS from sepsis. *Adv Ther* 2006;23:893-901.
20. Kearney TJ, Bent L, Grode M, Lee S, Hiatt JR, Shabot MM. Coagulopathy and catecholamine in severe head injury. *J Trauma* 1992;32:608-11; discussion 611-2.
21. Turtay MG, Kırımlioğlu V, Ceylan C. Coagulopathy in multiple trauma. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2010;16:198-202.
22. Angstwurm WAM, Reininger AJ, Spannagl M. D-Dimer as marker for microcirculatory failure: correlation with LOD and APACHE II scores. *Thromb Res* 2004;113:353-59.
23. Gando S. Disseminated intravascular coagulation in trauma patients. *Semin Thromb Hemost* 2001;27:585-92.
24. Manikis P, Jankowski S, Zhang H, Kahn RJ, Vincent JL. Correlation of serial blood lactate levels to organ failure and mortality after trauma. *Am J Emerg Med* 1995;13:619-22.
25. Rixen D, Raum M, Bouillon B, Schlosser LE, Neugebauer E; Arbeitsgemeinschaft Polytrauma der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie. Predicting the outcome in severe injuries: an analysis of 2069 patients from the trauma register of the German Society of Traumatology (OGU). *Unfallchirurg* 2001;104:230-9.
26. Feuerstein GZ, Wang X, Barone FC. The role of cytokines in the neuropathology of stroke and neurotrauma. *Neuroimmunomodulation* 1998;5:143-59.
27. Foex BA. Systemic responses to trauma. *Br Med Bull* 1999;55:726-43.
28. Kaplan E, Dinarello CA, Gelfand JA. Interleukin-1 and the response to injury. *Immunol Res* 1989;8:118-29.
29. Kostulas N, Pelidou SH, Kivisäkk P, Kostulas V, Link H. Increased IL-1 β , IL-8 and IL-17 mRNA expression in blood mononuclear cells observed in a prospective ischemic stroke study. *Stroke* 1999;30:2174-9.
30. Giannoudis 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.
31. Svoboda P, Kantorovo I, Ochmann J. Dynamics of interleukin 1, 2, 6 and tumor necrosis factor alpha in multiple trauma patients. *J Trauma* 1994;36:336-40.
32. Stensballe J, Christiansen M, Tønnesen E, Espersen K, Lippert FK, Rasmussen LS. The early IL-6 and IL-10 response in trauma is correlated with injury severity and mortality. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;53:515-21.
33. Hensler T, Sauerland S, Riess P, Hess S, Helling HJ, Andermahr J, et al. The effect of additional brain injury on systemic interleukin IL-10 and IL-13 levels in trauma patients. *Inflamm Res* 2000;49:524-8.
34. Hensler T, Hecker H, Heeg K, Heidecke CD, Bartels H, Barthlen W, et al. Distinct mechanism of immunosuppression as a consequence of major surgery. *Infect Immun* 1997;65:2283-91.
35. Johnson D, Mayers I. Multiple organ dysfunction syndrome: a narrative review. *Can J Anaesth* 2001;2:502-9.
36. O'Connor E, Venkatesh B, Mashongonyika C, Lipman J, Hall J, Thomas P. Serum Procalcitonin and C-reactive Protein as Markers of Sepsis and Outcome in patients with neurotrauma and subarachnoid hemorrhage. *Anaesth Intensive Care* 2004;32:465-70.