

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İLK VE ACİL YARDIM ANABİLİM DALI

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

**HEMORAJİK ŞOK OLUŞTURULAN
KÖPEKLERDE HIZLI VE YAVAŞ MAYİ
İNFÜZYONUNUN KARŞILAŞTIRILMASI**

Tez Yöneticisi

Prof. Dr. Erdoğan M. SÖZÜER

T 91817

Dr. İbrahim İKİZCELİ

UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ-2000

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	9
Nörojenik şok.....	12
Kardiyojenik şok.....	12
Septik şok.....	12
Hipovolemik şok.....	13
HEMORAJİK ŞOK	13
Hemorajik şokta fizyopatoloji.....	16
Hücre sel cevap.....	17
Hücre dışı cevap.....	18
Organ cevapları.....	18
Hemorajik şokta klinik.....	19
Hemorajik şokta tedavi.....	21
MATERYAL VE METOD	25
Kontrol grubu	26
Hızlı infüzyon yapılan grup	26
Yavaş infüzyon yapılan grup	27
Biyokimyasal analiz.....	27
Hematolojik analiz.....	27
Histopatolojik analiz.....	27
İstatistiksel analiz.....	31

BULGULAR	32
Yaşam süresi.....	32
Kan basıncı.....	32
Nabız.....	35
Hematokrit.....	36
Laktat.....	37
Koagülasyon parametreleri	38
Karaciğer fonksiyon testleri	39
Böbrek fonksiyon testleri	41
Serum elektrolitleri değerleri	42
Histopatolojik bulgular	44
TARTIŞMA	49
SONUÇLAR	61
ÖZET	63
SUMMARY	65
REFERANSLAR	67

TABLO, ŞEKİL ve RESİMLER

Tablo 1	: Acil koşullarında şoktaki hastaya yaklaşım.....	10
Tablo 2	: Hemorajik şokta etyolojik sınıflama.....	14
Tablo 3	: Hemorajik şok sınıflaması.....	16
Tablo 4	: Şok dönemleri ve klinik bulgular.....	21
Tablo 5	: Tedavi sıvılarının karşılaştırması.....	23
Tablo 6	: Karaciğerin histopatolojik değerlendirilmesi.....	28
Tablo 7	: Böbreğin histopatolojik değerlendirilmesi.....	29
Tablo 8	: İnce barsağın histopatolojik değerlendirilmesi.....	30
Tablo 9	: Gruplar arası ortalama sistolik kan basınçlarının karşılaştırılması	34
Tablo 10	: Gruplar arası ortalama dakikadaki nabız sayısının karşılaştırılması	36
Tablo 11	: Grupların zamana göre hematokrit değerleri.....	37
Tablo 12	: Grupların zamana göre laktat değerleri.....	38
Tablo 13	: Koagülasyon parametreleri.....	40
Tablo 14	: AST ve ALT dğerleri.....	41
Tablo 15	: BUN ve Cr değerleri.....	42
Tablo 16	: Serum elektrolitleri değerleri.....	43
Tablo 17	: Karaciğer, ince barsak ve böbrekteki histopatolojik değişiklikler	44
Şekil 1	: Ortalama sistolik kan basınçları.....	33
Şekil 2	: Ortalama dakikadaki nabız sayıları	35

Resim 1	: Grup II'de tedavi sonrası 10 nolu deneğin karaciğer biyopsilerinde tespit edilen hidropik dejenerasyon	45
Resim 2	: Grup I'de 7 nolu deneğin 180.dakikadaki karaciğer biyopsisinde görülen santral ven çevresindeki hepatosit nekrozu	45
Resim 3	: Grup III' te 3 nolu deneğin ileum biyopsilerinde şoktan sonra görülen subepitelial mesafede genişleme	46
Resim 4	: Grup I'de 7 nolu deneğin ileumunda 180.dakikada tespit edilen vilusların üzerindeki epitelin tamamen harabiyeti	47
Resim 5	: Grup III'te 7 nolu deneğin böbrek biyopsisinde şok sonrası tespit edilen proksimal tübüllerin bitişiğinde nekroz alanları	47
Resim 6	: Grup I'de 3 nolu deneğin 180.dakikadaki böbrek biyopsisinde kortekse ilerleyen nekroz alanları	48

KISALTMALAR

ALT	: Alanin aminotransferaz
aPTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ARDS	: Adult Respiratuar Distres Sendromu
AST	: Aspartat aminotransferaz
ATP	: Adenozintrifosfat
BUN	: Kan Üre Azotu
CBC	: Tam Kan Sayımı
Cl	: Klor
Cr	: Kreatin
CVP	: Santral Venöz Basınç
dk	: Dakika
EKG	: Elektrokardiyografi
Htc	: Hematokrit
HE	: Hematoksilen- Eozin boyası
Grup I	: Kontrol Grubu
Grup II	: Hızlı İnfüzyon Yapılan Grup
Grup III	: Yavaş İnfüzyon Yapılan Grup
K⁺	: Potasyum
mEq	: Miliequalan
mmol	: Milimol
mOsm	: Miliosmolarite
Na⁺	: Sodyum

PT : Protrombin Zamanı

SD : Standart Sapma

sn : Saniye

Ü : Ünite



GİRİŞ VE AMAÇ

Bu yüzyılın başında şok, birçok olguda sıklıkla karşılaşılan ve tedavi edilemeyen bir komplikasyon olarak ortaya çıkmakta ve “hayatın bir anlık duraksaması” olarak tanımlanmaktaydı (1).

1940 yılında Blalock şoku “intravasküler sıvı azalması sonucu gelişen periferik dolaşım yetmezliği” olarak tanımlamıştır. 1942’de Wiggers ise “dolaşımdaki efektif kan volümündeki azalma sonucu gelişen, birçok fonksiyon bozukluğunu içeren ve irreversibl dolaşım yetmezliği dönemine kadar tedavi edilebilir bir sendrom” olarak tanımlamıştır (2).

En basit ve genel tanımı ile şok, “**periferik dolaşım yetmezliğine bağlı yetersiz doku perfüzyonu**” dur. Burada problem, dolaşım sistemi yoluyla hücrelerin metabolik gereksinmelerini karşılayabilecek yeterli perfüzyonun sağlanamamasıdır. Bu nedenle şokta hücresel metabolizma bozulmakta, ilerleyen metabolik dengesizlik hücre membran işlevlerini bozmakta ve sonuçta hücre ölümü gerçekleşmektedir(3).

Acil servislerde hemorajik şok sık karşılaşılan bir durumdur ve tedavinin yönlendirilmesinde şokla mücadele ilk sırayı almaktadır. Günümüz koşullarında hemorajik şok teşhisinin konulması kolaydır. Esas zorluk hastaya uygun tedavinin verilmesinde ortaya çıkmaktadır (2).

Künt ve penetran yaralanmalara bağlı hemorajik şokta erken sıvı replasmanı yararlıdır. Fakat hızlı ve fazla miktardaki sıvı replasmanı sonrası ciddi sorunlar ortaya çıkmaktadır. Bunların en önemlisi kan basıncının ani yükselmesine bağlı durmuş olan kanamanın tekrar başlaması ve mortalitenin yükselmesidir (4). Son yıllarda agresif sıvı tedavisinden kaçınmak gerektiği ve kontrollü sıvı replasmanı ile mortalitenin azaldığı bildirilmiştir (5,6).

Bu eksperimental çalışmada amaç; kanatılarak hemorajik şok oluşturulan köpeklere değişik mayi miktarlarını değişik hızlarda vererek oluşan hemodinamik, hemotolojik, biyokimyasal ve histopatolojik değişiklikleri tespit etmek ve bu verilere dayanarak en uygun tedavi şeklini bulmaktır.

GENEL BİLGİLER

Şok kliniği çok eskiden beri bilinmesine rağmen kliniğin hipovolemi ile ilişkisi 1880' li yıllarda yapılan deneysel çalışmalardan sonra ortaya konulmuştur (3). Birinci Dünya savaşı yıllarında kan basıncının ölçülmeye başlanması ile şok bu dönemlerde, hipotansiyon ile eş anlamlı kullanılmıştır. Bu yıllarda şoktaki hastalarda hipotermi ve asidoz geliştiği tespit edilmiş ve alkali kristoloid solüsyon infüzyonları kullanılmaya başlanmıştır. Travmatik şokun hipovolemiye sekonder olduğunun kanıtlanması Blalock ve arkadaşları sayesinde 1930'da gerçekleşmiştir. Normal kan basıncına karşılık kalp debisinin ileri derecede düşük olabileceği ve şokun aslında vital organlardaki dolaşım yetmezliği olduğu ancak 1960' lar da anlaşılabilmiştir (3,7).

Vietnam ve Kore Savaşlarından sonra şok tedavisinde adeta devrim yaşanmıştır. Bu tarihlerden sonra hızlı ve agresif kristoloid infüzyonu ve kan transfüzyonu kullanılmaya başlanmıştır. Ancak mayii ve kan replasmanına

rağmen mortalitenin yüksek olması nedeni ile değişik tedavi yöntemleri bugünlerde bile sürmektedir (7).

Şok; soğuk, soluk ve nemli cilt, mental durumda değişiklikler, zayıf nabız ve stabil olmayan vital bulgular gibi subjektif semptom ve bulgular ile karakterize sendrom veya semptomlar kompleksidir (8). Şok sendromunda asıl olay kan dolaşımındaki azalma neticesinde yetersiz doku perfüzyonudur. Bu durum şokun erken döneminde görülür ve organ disfonksiyonuna neden olan fizyopatolojik mekanizmaları başlatır. Sonuçta multipl organ yetmezliğine bağlı ölüm gelişir (3,8,9). Şokun erken dönemlerinde asıl nedenin belirlenmesi önemlidir. Şokun klasik tedavisinde amaç; şoku tetikleyen ilk fizyopatolojik bozukluğu tedavi etmektir. Ancak etyolojiyi aydınlatmak için uğraşırken bir yandan da hastadaki şokun tedavisine başlanmalıdır (1,8)(Tablo 1).

Tablo 1: Acil koşullarında şoktaki hastaya yaklaşım

1. Hava yolu-Solunum

- Hava yolunun açık olup olmadığı kontrol edilir.
- Oksijen verilir.
- Gerekirse hasta entübe edilir.

2. Dolaşım

- Hasta kanama açısından kontrol edilir.
- Kan basıncı ve nabız kontrol edilir.
- Kardiak monitarizasyon yapılır.

3. Damar yolu açılması ve mayi replasmanı

- Hipovolemi düşünülüyorsa iki ayrı damaryolu açılır ve kristoloid solüsyonlar ile mayi replasmanı yapılır.

- Kardiyojenik şok düşünülüyorsa santral venöz kateter ile CVP ölçümüne göre mayi replasmanı ve dopaminerjik ilaçlar verilir.

- Anafilaksi düşünülüyorsa anafilaksi tedavisi yapılır.

4. İdrar sondası

- Yetişkinlerde idrar miktarı 40-50 cc/saat'in üzerinde tutulmalıdır.

Takip amacı ile idrar sondası takılır.

5. Altta yatan nedenin belirlenmesi

- Yukarıdaki işlemler yapılırken bir yandan da anemnez ve fizik muayene yapılmalı, şokun nedeni bulunmaya çalışılmalıdır.

- Tanı kesinleşmediği sürece hasta hematemez ve melana yönünde izlenmelidir.

- Nazogastrik sonda takılmalıdır.

6. İleri tetkikler

- Uygun kan hazırlanmalı.

- EKG çekilmeli,

- CBC, elektrolitler, BUN, Cr, glukoz, PT, aPTT ve arteriel kan gazı analizi yapılmalıdır.

7. Hastanın izlenmesi

- Sürekli nabız ve kan basıncı takibi yapılmalı.

- Etiyolojiyi aydınlatmaya yönelik ileri tetkikler yapılmalıdır.

8. İleri girişimler

- Şokun etyolojisine ve hastanın tedaviye verdiği cevaba göre karar verilir.

Yukarıdaki işlemler sistematik ve hızlı bir şekilde yapılmalıdır. Çünkü hasta irreversibl safhaya girmeden şoktan çıkarılmalıdır. Şok ile mücadele ederken bir yandan da etyolojiyi aydınlatmamız gerekmektedir. Asıl tedavi etyolojinin ortadan kaldırılması ile çözülecektir.

Şok nedenlerine göre 4 sınıfa ayrılmaktadır(2).

1- Nörojenik şok: Venöz yatağın dilatasyonuna bağlı olarak preload'da azalma görülebilir. En sık nörojenik şok nedenleri:

- a) Spinal anestezi
- b) Omurilik yaralanmaları
- c) Anafilaksi

Bu tip şokta tedaviye sıvı replasmanı ile başlanır, ayrıca vazopressörler de kullanılabilir. Eğer sebep anafilaksi ise adrenalin kullanılır.

2- Kardiyojenik şok: Kardiyojenik şokun nedeni kalp pompa yeteneğinin kaybıdır. En sık kardiyojenik şok nedenleri:

- a) Myokard infarktüsü
- b) Ağır taşikardi
- c) Ağır bradikardi

Bu tip şokta tedavi altta yatan sebebe yönelik olmalıdır. Hasta invaziv yöntemlerle monitorize edildikten sonra sıvı tedavisi yapılabilir. Genellikle pozitif inotropik ajanlar kullanılır.

3- Septik şok: Sepsise sekonder olarak gelişir. En sık septik şok nedenleri:

- a) Gram pozitif mikroorganizmaların neden olduğu septik şok.
- b) Gram negatif mikroorganizmaların neden olduğu septik şok.

Bu tip şokta asıl tedavi antibiyotik tedavisidir. Genellikle sıvı tedavisi ile başlanır. CVP ölçümüne göre dopaminerjik ilaçlar kullanılabilir.

4- Hipovolemik şok: Kalp diastol sırasında dolar ve pompalama işlevini yeterince yerine getirebilmesi için yeterli venöz birikime ya da preload'a ihtiyaç duyar. Hipovolemik şokta, vasküler sıvı hacminin çeşitli nedenlerden azalmasına bağlı preload düşer. Preload'daki düşmeye bağlı olarak kalp debisi düşer ve şoka neden olur. En sık hipovolemik şok nedenleri (2):

a) Dehidratasyon

- İshal
- Şiddetli kusma
- Yetersiz sıvı alımı
- Ateşe bağlı sıvı kaybı

b) Üçüncü alana sıvı kaybı

- Peritonit
- Yanık

c) Kanama (Hemoraji)

HEMORAJİK ŞOK

Hemorajik şok, dolaşımda etkili olan intravasküler volümün azalması sonucu gelişir. Acil poliklinikte en sık karşılaşılan hemorajik şok nedeni travma ya da gastrointestinal kanamadır, daha seyrek olarak dış gebelik rüptürü ve aort anevrizması sayılabilir (1,7)(Tablo:2). Klinik tablodan periferik hipoperfüzyon ve adrenerjik aktivitedeki artış sorumludur. Davranışlarda apati ve letarji oluşur. Kan kaybı sonrası periferik vasküler rezistansta artış olur. Soluk ve soğuk deri vardır. Ayrıca dolaşımdaki volüm azalmasına bağlı olarak taşikardi gelişir (3).

Tablo 2: Hemorajik şokta etyolojik sınıflama(7).

1- Travma

- Solid organ yaralanması
- Pulmoner parankim yaralanması
- Miyokardial rüptür/laserasyon
- Retroperitoneal hemoraji
 - Pelvik fraktür
 - Böbrek rüptürü
- Uzun kemik fraktürü
- Skalp kesisi

2- Gastrointestinal kanamalar

- Özefagus varis kanaması
- Ülser kanaması
- Gastrit/özefajit
- Maligniteler
- İnflamatuvar barsak hastalıkları

3- Genital sistem kanamaları

- Vajinal kanamalar
- Ektopik gebelik rüptürü
- Ovarian kist rüptürü

4- Vasküler kanamalar

- Anevrizmalar
- Diseksiyonlar
- Arteriovenöz malformasyonlar

Bir çok şok formunda olduğu gibi hemorajik şokta da asıl sorun, metabolik ihtiyacı karşılayacak sistemik oksijen taşınmasındaki yetersizliktir. Sistemik oksijenin taşınması dört faktöre bağlıdır(10);

- 1- Hemoglobin konsantrasyonu,
- 2- Arteriel oksijen saturasyonu,
- 3- Arteriel oksijen basıncı,
- 4- Kardiyak atım.

Hemorajik şokta volüm azalmasına bağlı olarak bu dört faktör de düşer ve sistemik oksijenlenme azalır. Kanama sırasında çeşitli fizyolojik mekanizmalar kalp ve beyin gibi hayati organların yeterli oksijenizasyonunu sağlamak için devreye girerler. Hayati organlara kan akımı diğer organların lokal vazokontraksiyonu ile devam ettirilmeye çalışılır. Normal hemodinamik kompensatuar mekanizmalar sayesinde hastada oluşan aşırı kan kaybı bile, hastanın vital bulgularında minimal veya orta derecedeki değişiklikler ile kendini gösterebilir. Amerikan Cerrahlar Birliği, şok semptomlarına göre kan kaybı miktarını derecelendirmiştir (11,12) (Tablo 3). Bu derecelendirmeye göre 3. dereceye kadar olan şok kliniği derin şok sayılmazken, 4. derecedeki hasta tipik derin şok hastası sayılmaktadır. Bu hastaların ciddi hayati tehlikeleri vardır ve acil tedavileri gereklidir(12).

Eğer kanama kontrol altına alınmaz ise hasta total kan volümünü dakikalar içinde kaybeder. Şiddetli kanama kardiovasküler sistemin majör komponentlerinin, parankimatöz organların veya her ikisinin yaralanması ile ortaya çıkar. Burada dikkat edilmesi gereken husus, bu hastalara çok kısa süre içinde cerrahi girişim gerektiğidir. Bu hastalarda normal sıvı tedavisi ile kan

basıncının yükseltilmesi beklenilmemeli ve damaryolu açılıp sıvı tedavisine başlanıp acil bir şekilde ameliyathaneye transfer edilmelidir.

Tablo 3: Hemorajik şok sınıflaması

	I. Derece	II. Derece	III. Derece	IV. Derece
Kan kaybı				
ml	<750	750-1500	>1500-2000	>2000
%	<15	15-30	>30-40	>40
Nabız (atım/dk)	<100	≥100	>120	>140
Sistolik kan basıncı	Normal	Normal	Düşük	Düşük
Nabız basıncı	Normal	Düşük	Düşük	Düşük
Kapiller doluş	Normal	Azalmış	Azalmış	Azalmış
Solunum sayısı (n/dk)	14-20	20-30	30-40	≥35
İdrar çıkışı (cc/saat)	>30	20-30	5-15	Minimal
Mental durum	Hafif anksiyotik	Anksiyotik	Konfü	Konfü ve letarjik

Hemorajik Şokta Fizyopatoloji

Hemorajik şoku üç ayrı düzeyde inceleyebiliriz.

- a) Hücresel cevap
- b) Hücre dışı cevap
- c) Organ cevapları

Hemorajik şokun erken dönemlerinde organ düzeyinde değil, hücresel seviyede değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Kanama esnasında hücresel düzeyde

gelişen bu fizyopatolojik olayları etkileyen en önemli faktörler kanama hızı ve süresidir (3).

a) Hücresel cevap

Oksijen Kas hücrelerinde bulunan oksihemoglobülin dışında dokularda depo edilemez. Oksidatif metabolizma kan dolaşımında devamlı oksijen taşınmasına bağlıdır. Dokuların oksijen alımındaki belirleyici faktör metabolik ihtiyaçtır (10). Stabil metabolik ihtiyacı karşılamak için gerekli oksijen dağılımı azalır, hemoglobinden oksijen salınımı artar ve böylece dokuların oksijen alması sabit tutulmaya çalışılır. Eğer oksijen dağılımı kritik seviyeye inerse dokuların oksijen alımı da azalır (13). Oksijen dağılımı kritik seviyeden daha az olduğunda, oksijen tüketimi metabolik ihtiyaca göre düzenlenemez ve oksijen açığı oluşur. Sonuçta, anaerobik metabolizmada ve laktik asit yapımında artma nedeni ile metabolik asidoz gelişir (14). Eğer oksijen açığı fazla veya uzun süreli olursa ATP depoları azalır (10,15). Doku hipoksisi sonucu etkilenen Na^+-K^+ pompa fonksiyonunda bir azalma olur ve plazmada K^+ düzeyinde yükselme meydana gelir (16). Ayrıca pH, pO_2 , pCO_2 ve bikarbonatta da değişiklikler olmakta fakat bu değişiklikler başlangıçta transmembran potansiyelini etkilememektedir. Yani şokta hücre düzeyindeki ilk değişiklikler hücre membranına bağlı olarak değil, iyonların aktif transport sistemlerine bağlı olmaktadır (17).

Sonuç olarak; pek çok önemli biyokimyasal olaylarda ve membran iyon pompa fonksiyonlarında bozulma, membran depolarizasyonu, intraselüler ödem, intraselüler kalsiyum iyon konsantrasyonunda azalma, membran bütünlüğünde bozulma ve sonuçta hücresel ölüm gelişir (10,16).

b) Hücre dışı cevap

İntravasküler volüm kaybı Starling kanunlarına göre intertisyel ve intraselüler sıvının intravasküler alana aktarılması ile kompanse edilir. Sonuçta intravasküler hacimde artma olur, hemotokrit, kan viskozitesi ve plazma onkotik basıncı düşer. Doku iskemisinin sürmesi ile ortaya çıkan yerel asidozun etkisi altında bir süre sonra prekapiller sfinkter açılırken, postkapiller venül direnci artar. Kapiller yatakta akımın durması ve göllenme, hidrostatik basıncın artmasıyla vasküler alandan hücreler arası alana sıvı kaybı olur. Bu aşamada şok irreversibl safhaya girer (3).

c) Organ cevapları

Kan akımının azalması sonucunda çeşitli organlarda işlevsel bozukluklar ortaya çıkar. Organ düzeyindeki değişiklikler şokun derinliği ve süresi ile orantılıdır. Sağlam bir böbrek iskemiye 15 dakika tolere edebilir. Normotermik koşullarda bu üst sınır 90 dakikadır. Bu sürenin üzerinde işlevsel ve anatomik değişiklikler ortaya çıkar. Kan akımındaki azalma ile birlikte renin böbreğin sempatik uyarımında direkt olarak rol oynar ve angiotensinin I'ın, angiotensin II'ye dönüşümünü başlatır. Daha sonra aldosteron ve antidiüretik hormon salınımı uyarılır. Dolaşımdaki intravasküler volüm açığını tamamlamak için glomerüler filtrasyon hızında azalma, sıvı ve elektrolitlerin tübüler reabsorbsiyonunda artma olur (2).

Kanama sonrası splanknik dolaşım çok etkilenir. Hemorajik şokta gastrointestinal kanalda mukozal bariyer yıkımına bağlı olarak bakteriyel translokasyon oluşur. Bu da geçici endotoksemiye neden olur. Bunun sonucu

birkaç hafta içinde immün sistemin etkilenmesi ile septik şoka bağlı ölüm gelişebilir (2,18,19).

Hemorajik şokta portal ve hepatik kan akımı da etkilenir. Klinik olarak önemli iskemik hepatik nekroz veya şok karaciğeri sık görülmemesine rağmen; karaciğer epinefrin, norepinefrin ve kortizol aracılığı ile oluşan kompensatuar mekanizmalarda önemli rol oynar. İskemi esnasında hepatositlerdeki ATP düzeyleri azalır ve reinfüzyon ile yükselmez. Ayrıca Kupfer hücre fonksiyonlarında ve retikuloendotelial sistemde de bozulma olur(10).

Ağır travma sonrası gelişen hemorajik şokta %1-2 oranında ARDS gelişir (3,8). Alveolokapiller yüzeydeki değişikliklerle protein nitelikli sıvı intravasküler alandan intertisyel alana ve alveolar boşluğa sızar. Sonuçta kardiyojenik nedenlere bağlı olmaksızın pulmoner ödem gelişir (20).

Kanama sonrası gelişen şokta kandaki oksijen taşıyan hemoglobin azlığına ve daha değişik nedenlere bağlı taşikardi ve miyokard iskemisi gelişebilir. Bunun sonucu olarak da öldürücü aritmiler ortaya çıkabilir (21).

Hemorajik şokta klinik

Hipovoleminin başlaması ile dokunun ölümü arasında yer alan fizyopatolojik değişikliklerin her safhası klinik ve laboratuvar yöntemleri ile ortaya konabilir. Olayın başlangıcında arteriel basınçta hafif bir düşme olur. Basınç reseptörlerinin uyarılışı, sempatik aktivitenin artması ve katekolaminlerin salgılanması ile düşmüş olan kan basıncı normale doğru yükselir. Özellikle kardiovasküler sistemi sağlam olan gençlerde kan basıncı uzun süre normal seyredebilir. Yaşlı ve ateroskerozu olanlarda ise hipotansiyon daha belirgindir (22).

Nabız sayısı ile kesin kanıya varmak güçtür. Başlangıçta yüksek olabilen nabız sayısı, katekolaminlerin kalp üzerine olan pozitif inotropik etkisi ile atım hacmi artacağından düşebilir. Bazen olayın meydana getirdiği korku nedeni ile nabız sayısı yüksek olabilmektedir. Bu dönemdeki en önemli bulgu tilt testi sonucudur. Bu teste göre hasta yatar durumdan oturur pozisyona getirildiğinde; nabız sayısı 30 vuru/dk' dan fazla artar, kan basıncı da 30 mmHg'dan fazla düşerse kuvvetli pozitif olarak değerlendirilir (1).

Katekolaminler öncelikle deri ve kasların prekapiller arteriolar sfinkterlerinde kontraksiyon meydana getirdiklerinden hastanın derisi solgun ve soğuktur. Sempatik sistem uyarılmasının ter bezlerine etkisi ile deri nemlidir ve gözler midriyatiktir. Hücreler arası sıvı azaldığı için susama hissi ortaya çıkar. Buraya kadar olan belirtiler hastanın şoka gittiğini gösterir. Bu nedenle bu döneme “preşok dönemi” denir (2).

Şok öncesi dönemi, şok izler. Gerekli dolaşım hacmini sağlama çabasında olan organizma, bu amaçla vazokonstriksiyon şiddetini ve alanını genişletir. Bu dönemde organlardaki vazokonstriksiyona bağlı değişik klinik tablolar görülür (2).

Preşok dönemindeki hastaların bilinci genellikle açıktır. Olayın verdiği heyecandan dolayı hafif huzursuz olabilirler. **Şok döneminde** ise hastanın bilinci bulanıktır ve çevresi ile uyum sağlayamaz (Tablo 4).

Böbrekler kan akımının azalmasına çok duyarlıdır. Vazokonstriksiyonun başlaması ile idrar miktarı da azalmaya başlar. Normalde 50 cc/saat olan idrar miktarı 30 cc/saatin altına düşer. İleri dönemde anüri gelişir. Oligüri şokun en hassas göstergesidir (2).

Tablo 4: Şok dönemleri ve klinik bulgular

Preşok dönemi	Şok dönemi	Derin şok dönemi
Deride soğukluk ve solukluk	Taşikardi	Ajitasyon
Terleme	Hipotansiyon	Bilinç kaybı
Üşüme hissi	Oligüri	Koma
Susuzluk hissi	Taşipne	Aritmi
Midriyazis	Bilinç bulanıklığı	
Pozitif tilt testi	Huzursuzluk	

Dokulara yeterince oksijen taşınmadığı için anaerobik metabolizma başlar. Anaerobik metabolizmanın başlaması ile önce dokular arasında, sonra tüm birimlerde laktik asit seviyesi artar (23). Laktik asit seviyesinin yüksek olması ve tedaviye rağmen düşmemesi prognozun kötü olduğunu gösterir. Şoku yapan etkenin devam ettiği ve tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda kalp ve beyin ihtiyacı olan kan ve oksijeni alamaz hale gelir. Bu döneme “**derin şok dönemi**” denir. Bu dönemde klinik daha da ağırdır. Hasta koma halindedir ve çevresiyle irtibat kuramaz, kardiak iskemiye bağlı aritmiler sık görülür ve öldürücü aritmiler gelişebilir (2).

Hemorajik şokta tedavi

Hemorajik şokun tedavisinde iki aşama vardır. Birinci aşama kanamayı durdurmak olmalıdır, ikinci aşamada hipotansiyon ile mücadele etmek gerekir (7,24). Bunlardan birisinin yapılması yeterli olmaz. Hemorajik şok uygun şekilde tedavi edilirse, geç dönemde organ sistemlerinin fonksiyonu ile ilgili bir problem ortaya çıkmaz (Tablo 1). Vital bulgular, özellikle derin şokta tedavi için

yönlendirici olmamaktadır. Bunun sebebi vital bulguların kompensatuar mekanizmalardan etkilenmiş olmasıdır. Özellikle de yaralanmaya en sık maruz kalan grup olan genç hastalarda periferik vasküler direnç sayesinde, total dolaşım kollapsı noktasına kadar kan basınçları yüksek tutulabilmektedir (16).

Şok eskilerden beri bilinmekte ve **“tedavi edilemeyen ölümcül bir hastalık”** olarak tanımlanmakta idi. Hemorajik şok tedavisi ile ilgili ilk kayıtlar 1800’lü yıllara rastlamaktadır. Bu tarihlerde Janes Burnell postpartum hemorajiyi kan transfüzyonu ile tedavi etmiştir. Birinci Dünya savaşı yıllarında kan basıncının ölçülmeye başlanması ile birlikte şok tedavisi ile ilgili bir çok araştırmalar yapılmıştır. O tarihlerde, hemorajik şoktaki hastada hipotermi ve asidoz geliştiği tespit edilmiş ve tedavide alkali solüsyonlar kullanılmaya başlanmıştır. İkinci Dünya savaşı yıllarında ise alkali solüsyonlar terk edilmiş ve yerini izotonik kristaloidler almıştır. Kore ve Vietnam Savaşlarında da yine kristaloidler tercih edilmiş, hastanın bir an önce hipotansiyonunu düzeltmek için agresif sıvı tedavi metodları kullanılmıştır. Bu tedavi metodu günümüze kadar devam etmiştir (7).

Fakat son yıllarda masif sıvı tedavisi sorgulanmaktadır. Bu şekilde yapılan tedavide; tansiyonun yükselmesi ile birlikte durmuş olan kanamaların tekrar kanadığı, hastayı hipotermiye soktuğu, kuagülasyon faktörlerinin dilüe olduğu ve intravasküler şekilli elemanların hemoliz olduğu bildirilmektedir (11,25,26).

Hemorajik şokta öncelikle kanamayı durdurmak gerekmektedir. Eğer kanama durdurulamaz ise medikal tedavinin hiçbir faydası olmaz. Hastada kanama kontrol altına alındıktan sonra kaybettiği miktarda kan transfüzyonu yapmak gerekmektedir. Kan hemen bulunamazsa kristaloid solüsyonlar

kullanılmalıdır. Bu solüsyonların tedavi edici etkisi çok azdır. Sadece hastanın irreversibl safhaya girmesini önlemede zaman kazandırır. Tedavide amaç oksijenizasyonun tekrar sağlanmasıdır. Bunu da sadece oksijen taşıyabilen kan sağlar (2).

Hemorajik şok tedavisinde birçok mayi çeşidi kullanılmaktadır. Bir çoğu da deney aşamasındadır (Tablo 5). Bunlardan en çok kullanılanlar, serum fizyolojik ve ringer laktat gibi kristaloidlerdir (11).

Tablo 5: Tedavi sıvılarının karşılaştırması

	Na ⁺	Cl ⁻	K ⁺	Laktat	pH	Ozmolarite	Onkotik basınç
	mEq/L	mEq/L	mEq/L	mEq/L		mOsm/L	MmH ₂ O
Ringer Laktat	130	109	4	28	6,5	275	0
Serum fizyolojik	154	154	0	0	5	310	0
%3 Salin	513	513	0	0	5	1025	0
%5 Albümin	150	150	0	0	6,9	310	20
%6 Hetastarch	154	154	0	0	5,5	310	30
%6 Dekstran-70	154	154	0	0	3-7	310	60

Aynı amaçla albümin ve Hetastarch gibi sentetik plazma genişleticileri kullanılmakta fakat nadirde olsa akciğer ödemi, alerjik reaksiyon ve koagülopatiye neden olabilmektedirler (11,27).

Şokta tedavinin uygun olarak yapıp yapılamadığını belirlemek için kan gazı, kardiyak indeks, laktat gibi bazı prognostik parametreler kullanılmaktadır (28). Laktat, anaerobik metabolizmanın artması ile ortaya çıkar. Anaerobik metabolizma, oksijenizasyonun azalması ile ortaya çıkan kompensatuar mekanizmanın bir parçasıdır. Laktat, piruvat şekline dönüşür, piruvat normalde

mitokondri içerisinde ve yeterli oksijenizasyonda krebs siklusu ile metabolize edilir. Eğer şokta yeterli oksijenizasyon sağlanamaz ise kanda laktat artacak ve krebs siklusu üzerinden metabolize edilemeyecektir. Bu nedenle laktat, tedavinin etkinliğini belirlemede uzun süredir parametre olarak kullanılmaktadır (29,30).



MATERYAL VE METOD

Bu deneysel çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi, biyokimya, hemotoloji ve patoloji laboratuvarlarında yapıldı. Araştırmada ağırlıkları 19-30 kg arasında değişen, her iki cinsten 30 adet Mongrel cinsi köpek kullanıldı. Hayvanlar deneyden 12 saat önce aç bırakıldılar. Deneklerin sağ ön bacak veninden takılan kateterden 5 mg/kg dozunda verilen ketamin ile anestezi sağlandı. Denekler entübasyon işlemi yapılmaksızın spontan solunuma bırakıldılar. Deney süresince cerrahi sterilizasyon koşullarına uyuldu. Sol femoral arter ve ven bulunup, her iki damar lümenine 3 mm çapında polietilen kateter yerleştirildi. Artere yerleştirilen kateterin ucuna üçlü musluk takıldı. Bir yol deney süresince arter basıncını devamlı ölçmek için basınç transduceri yoluyla monitöre (Hewlett Packart GMBH) bağlandı. Diğer yol ise köpekleri kanatmak, biyokimyasal ve hemotolojik analiz için kan almada kullanıldı. Vene konulan kateter ise şok sonrası tedavi sıvısı (ringer laktat solüsyonu) vermek için kullanıldı.

Deney başlangıcında biyokimyasal ve hematolojik analiz için toplam 15 cc kan örneği alındı. Ayrıca üst-alt-orta hat kesi ile laparotomi yapıldı ve histopatolojik inceleme için karaciğer, böbrek ve ileum segmentinden tam kat doku örnekleri alındı. Denekler artere konulan kateter yoluyla Modifiye Wiggers tekniğine göre 50 cc/dk kanatılma hızı ile ortalama arter basıncı 35 mmHg oluncaya kadar kanatıldılar (31). Şok süresince arter basıncı 35 mmHg' da sabit tutabilmek için yeniden kanatma veya ringer laktat verilmesi işlemi yapıldı.

Denekler randomize olarak onar köpekten oluşan 3 gruba ayrıldı.

Kontrol grubu (Grup I, n=10):

Bir saatlik şok süresinden sonra hiçbir tedavi verilmedi. Doksanıncı dakikadan deney bitimine kadar 4 cc/kg/saat dozunda idame ringer laktat solüsyonu verildi. Deneyin başlangıcında, şok süresinin 60.dakikasında, 90.dakikada ve 180.dakikada biyokimyasal ve hematolojik analiz için kan örneği alındı. Ayrıca deneyin başlangıcında, 60.dakikada ve 180.dakikada histopatolojik inceleme için doku örnekleri alındı.

Hızlı infüzyon yapılan grup (Grup II, n=10):

Bir saatlik şok süresinden sonra femoral vene konulan kateter yoluyla 60 cc/kg dozunda ringer laktat solüsyonu yarım saatlik sürede verildi. Yarım saatlik tedavi sonrasında (90.dakika) deney bitimine kadar 4 cc/kg/saat dozunda idame ringer laktat solüsyonu verildi. Deneyin başlangıcında, şok süresinin 60.dakikasında, 90.dakikada ve 180.dakikada biyokimyasal ve hematolojik analiz için kan örneği alındı. Ayrıca deneyin başlangıcında, 60.dakikada ve 180.dakikada histopatolojik inceleme için doku örnekleri alındı.

Yavaş infüzyon yapılan grup (Grup III, n=10):

Bir saatlik şok süresinden sonra femoral vene konulan kateter yoluyla 30 cc/kg dozunda ringer laktat solüsyonu yarım saatlik sürede verildi. Yarım saatlik tedavi sonrası (90.dakika) deney bitimine kadar 4 cc/kg/saat dozunda idame ringer laktat solüsyonu verildi. Deneyin başlangıcında, şok süresinin 60.dakikasında, 90.dakikada ve 180.dakikada biyokimyasal ve hematolojik analiz için kan örneği alındı. Ayrıca deneyin başlangıcında, 60.dakikada ve 180.dakikada histopatolojik inceleme için doku örnekleri alındı.

Deney bitiminde bütün denekler kanatılarak sakrafiye edildiler.

Biyokimyasal analiz:

Deneklerden alınan kan örneklerinin serumları ayrıştırıldı. Aynı gün biyokimya laboratuvarında bulunan otoanalizörde (Tecnicon RA-XT) BUN, Cr, Na⁺, K⁺, Cl⁻, AST,ALT ve laktat tayini yapıldı.

Hematolojik analiz:

Deneklerden alınan kan örnekleri özel tüplere konuldu. Aynı gün fakültemiz hematoloji laboratuvarında bulunan otoanalizatörde (Stagon), Htc, trombosit, PT, aPTT ve fibrinojen tayini yapıldı.

Histopatolojik analiz:

Histopatolojik inceleme için alınan karaciğer, böbrek ve ince barsak biyopsileri %10'luk formalin ile tespit edildi. Rutin doku takip işlemlerinden sonra bütün dokular parafin ile bloklandı ve 5-8 mikronluk parafin kesitler hazırlandı. Boyama işlemi Hemotoksilen-Eozin boyası ile yapıldı ve boyanan preparatlar ışık mikroskobu altında değerlendirildi.

Şok ve tedavi sonrası karaciğerde oluşan histopatolojik değişikliklerin değerlendirilmesinde Tsimoyiannis ve arkadaşlarının tanımladığı histopatolojik değerlendirilme kullanıldı (31) (Tablo 6).

Tablo 6: Karaciğerin histopatolojik değerlendirilmesi

Grade	Bulgular
0	Hepatositlerde hasar yok
1	Minimal hücresel değişiklikler var
2	Sadece orta şiddette santral lobüler hasar var
3	Ciddi santral lobüler hasar var
4	Orta derecede santral lobüler ve midzonal hasar var
5	Ciddi derecede santral lobüler ve midzonal hasar var
6	Hepatositler total destrüksiyona uğramış

Böbrek biyopsilerinin incelenmesinde Baker ve arkadaşlarının tanımladığı histopatolojik değerlendirme kullanıldı (32) (Tablo 7).

Tablo 7: Böbreğin histopatolojik değerlendirilmesi

Grade	Bulgular
0	Normal
1	Tek tek hücrelerde mitoz ve nekroz var
2	Proksimal tubulilerin bitişiğindeki hücrelerde nekroz, çevresinde canlı hücreler mevcut
3	Proksimal tubulilerin 1/3 distalinde sınırlı nekroz ve bant şeklinde nekroz iç kortekse doğru ilerliyor
4	Nekrozun proksimal tubulilerin her üç segmentinide etkilemesi

İnce barsaklarda şok ve tedavi sonrası değişiklikler, ileum segmentinden hazırlanan kesitlerde en az 50 villus sayılarak kaydedildi. Mukozal yaralanma skoruna göre histopatolojik değişiklikler değerlendirildi (33,34) (Tablo 8).

Tablo 8: İnce barsağın histopatolojik değerlendirilmesi

Grade	Bulgular
0	Normal mukoza villusları
1	Genellikle villusların tepesinde kapiller konjesyon ve subepitelyal mesafelerin oluşması
2	Epitelyal tabakanın orta derecede kabalaşması ve subepitelyal mesafelerin genişlemesi
3	Villusların yan tarafında da subepitelyal mesafede şiddetli genişleme olması
4	Villusların üzerindeki epitelin tamamen harabiyeti, lamina proprianın ortaya çıkması ve kapiller konjesyon, lamina propriada belirgin lökosit infiltrasyonu
5	Lamina proprianın ayrılarak parçalanması, kanama ve ülserasyonların ortaya çıkması

İstatistiksel analiz:

Gruplar arası kan basıncı, nabız, Htc, laktat, koagulasyon parametreleri, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri ve serum elektrolit değerlerinin karşılaştırılmasında One Way ANOVA testi kullanıldı. Post Hoc değerlendirmesinde Scheffe prosedürü tercih edildi. Bu prosedüre göre $p < 0,05$ olan değerler anlamlı olarak değerlendirildi. Gruplar arası histopatolojik sonuçların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis varyans analizi kullanıldı. Farklı olan grupların tespitinde ise Mann Whitney U rank testi kullanıldı.



BULGULAR

Bu deneysel çalışmada şok öncesi, şok dönemi ve şok sonrası deneklerde elde edilen sonuçlar şu şekildedir:

Yaşam süresi

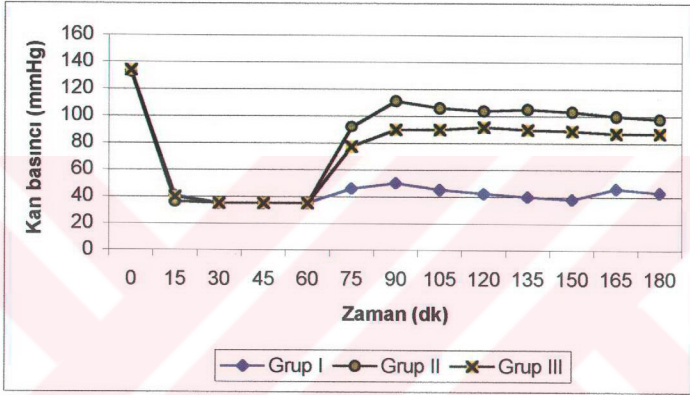
Her üç grubun yaşam sürelerine baktığımızda, grup I'de 5 köpek (%50) şok döneminden sonra ortalama 150.dakikada öldü. Grup II ve grup III' te mortalite gözlenmedi.

Kan Basıncı

Denekler kanatıldıktan sonra 60 dakika süre ile arter basıncı 35 mmHg' da tutuldu.

Grup I'de 60.dakikadan sonra kan basıncında ortalama 15 mmHg'lik bir yükselme gözlendi. Bu grupta maksimum yükseklik 90.dakikada $50,5 \pm 10,1$ mmHg olarak tespit edildi. Bu dakikadan sonra kan basıncında düşme gözlendi (Şekil: 1, Tablo: 9).

Grup II'de 60.dakikadan sonra kan basıncında hızlı bir yükselme gözlemlendi. Kan basıncı 75.dakikada $92 \pm 5,8$ mmHg oldu. Maksimum yükseklik 105.dakikada $105,5 \pm 13,6$ mmHg olarak tespit edildi. Daha sonra bu seviyede seyretti, en düşük kan basıncı 180.dakikada $98 \pm 18,5$ mmHg olarak tespit edildi (Şekil: 2, Tablo: 9).



Şekil 1: Ortalama sistolik kan basınçları

Grup III'te 60.dakikadan sonra yavaş bir yükselme gözlemlendi. Maksimum yükseklik 120.dakikada $92,0 \pm 10,5$ mmHg olarak gerçekleşti. Daha sonra bu seviyede seyretti. Bu grupta en düşük kan basıncı $87,0 \pm 11,1$ mm Hg ile 165.dakikada gerçekleşti (Şekil: 1, Tablo: 9).

Tablo 9: Gruplar arası ortalama sistolik kan basınçlarının karşılaştırılması

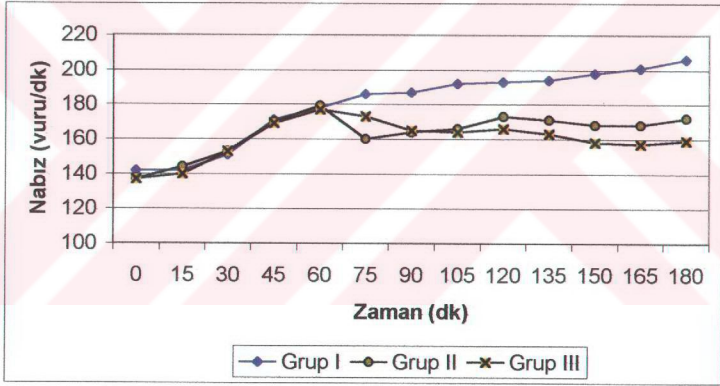
Zaman (dk)	Grup I	Grup II	Grup III	F	P
	X±SD (mmHg)	X±SD (mmHg)	X±SD (mmHg)		
0	131,5±10,5	133,0±18,2	134,0±19,5	0,0574	>0,05
15	41,0±10,4	36,0±3,1	40,36±10,5	0,9087	>0,05
30	35,0±0,0	35,0±0,0	35,0±0,0	0,0000	>0,05
45	35,0±0,0	35,0±0,0	35,0±0,0	0,0000	>0,05
60	35,0±0,0	35,0±0,0	35,0±0,0	0,0000	>0,05
75	45±5,9	92,0±5,8**	77,0±14,7*	59,1164	<0,01
90	50,5±10,1	110±10,1**	90,0±10,2*	89,8470	<0,01
105	45,5±13,0	105,5±13,6**	90,0±7,8*	69,9393	<0,01
120	42,3±14,0	104,0±12,6*	92,0±10,5*	68,3713	<0,01
135	39,3±18,0	105,0±17,9*	90,0±11,3*	40,3970	<0,01
150	38,0±18,4	103,0±19,0*	89,0±11,2*	34,2859	<0,01
165	46,0±23,8	100±18,5*	87,0±11,1*	16,7546	<0,01
180	43,0±25,6	98,0±18,5*	87,0±15,1*	14,6751	<0,01

* p<0,05 ** p<0,01

Tüm grupları karşılaştırdığımızda 75.dakikadan sonra grup I'deki kan basınçları grup II ve III'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük tespit edildi (p<0,01) (Tablo: 9). Grup II ve III arasında da 75-105.dakikalar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (p<0,05).

Nabız

Şok döneminde ilk bir saatte her üç gruptaki deneklerin nabızlarında artış tespit edildi. Grup I'de ilk bir saatten sonra da nabızda artış devam etti. Maksimumum 180.dakikada 206 ± 13 olarak tespit edildi. Grup II'de tedavi başlangıcında dakikada 179 ± 10 olan nabız sayısı, tedavinin ilk 15 dakikasında 160 ± 25 'a kadar hızlı bir düşüş gösterdi fakat daha sonra 172 ± 16 'a kadar yükselme oldu. Grup III'te tedavi başlangıcında dakikada 177 ± 20 olan nabızda tedavi esnasında nabızın giderek düştüğü gözlemlendi. En düşük nabız sayısı 165.dakikada 156 ± 24 olarak tespit edildi (Şekil 2, Tablo 10).



Şekil 2: Ortalama dakikadaki nabız sayıları

Tüm gruplarda 90.dakikaya kadar istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Bu dakikadan deney bitimine kadar grup II ve grup III arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Fakat 90.dakikadan sonra her iki grup, grup I ile karşılaştırıldığında nabız sayıları istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük tespit edildi ($p<0,01$) (Tablo: 10).

Tablo 10: Gruplar arası ortalama dakikadaki nabız sayısının karşılaştırılması

Zaman (dk)	Grup I	Grup II	Grup III	F	P
	X±SD (Vuru/dk)	X±SD (Vuru/dk)	X±SD (Vuru/dk)		
0	142±24	137±14	136±26	0,1556	>0,05
15	142±17	143±18	140±31	0,0559	>0,05
30	151±24	153±14	153±19	0,0281	>0,05
45	170±29	169±17	168±15	0,0155	>0,05
60	177±18	179±10	177±20	0,0346	>0,05
75	185±18	160±25	173±31	2,4454	>0,05
90	187±23	163±21	165±23	3,4366	<0,05
105	192±25*	165±20	163±24	4,4819	<0,05
120	192±17*	172±16	165±23	5,3211	<0,05
135	194±17*	171±11	163±26	6,0042	<0,01
150	197±21**	167±8	158±24	7,9264	<0,01
165	200±10**	167±11	156±24	10,2515	<0,01
180	206±13**	172±14	158±22	11,4458	<0,01

* p<0,05 ** p<0,01

Hematokrit

Tüm gruplarda 180.dakikada Htc'te düşme tespit edildi. Grup I'de 90.dakikada Htc'te düşme yoktu. Grup III'te tedavi sonrası Htc'te %11'lik bir düşüş tespit edildi, bu düşüşten sonra 180.dakikada Htc'te yükselme gözlemlendi.

Grup II'de ise tedavi sonrası %19'luk bir düşüş tespit edildi. Bu grupta da 180.dakikada Htc'te yükselme gözlemlendi. 90.dakikada grup II ve III, grup I ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşme vardı ($p<0,01$). Bu dakikada grup II ve III arasında da fark olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Diğer zaman dilimlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo:11).

Tablo 11: Grupların zamana göre Htc değerleri

Zaman (dk)	Grup I	Grup II	Grup III	F	P
	X±SD (%)	X±SD (%)	X±SD (%)		
0	39,3±4,3	41,7±7,1	43,2±8,7	0,7787	>0,05
60	42,8±8,6	41,3±6,9	40,7±9,0	0,1739	>0,05
90	40,1±9,3**	22,8±4,6	29,0±5,8	16,0660	<0,01
180	33,5±9,0	30,0±4,1	33,7±7,0	0,8731	>0,05

** p<0,01

Laktat

Laktat grup I'de giderek arttığı ve en yüksek değere 180.dakikada ulaştığı gözlenmektedir. Grup II ve III'te ise 90.dakikada en yüksek değere ulaşmakta ve daha sonra tekrar düştüğü gözlenmiştir. Grup I ile grup II ve III karşılaştırıldığında sadece 180.dakikada istatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya çıkmıştır ($p<0,01$). Grup II 90.dakikada grup III'e göre biraz yüksek seyretmiş fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$) (Tablo: 12).

Tablo 12: Grupların zamana göre laktat değerleri

Zaman (dk)	Grup I	Grup II	Grup III	F	P
	X±SD (mEq/L)	X±SD (mEq/L)	X±SD (mEq/L)		
0	33,8±11,4	33,8±7,9	34,2±6,3	0,0068	>0,05
60	72,9±24,4	70,8±24,7	72,1±25,2	0,0183	>0,05
90	94,7±35,2	91,0±21,2	80,3±29	0,6561	>0,05
180	137,2±47,4**	53,6±24,0	70,7±30,2	11,7685	<0,01

** p<0,01

Koagulasyon parametreleri (Trombosit, PT, aPTT, Fibrinojen)

Trombosit grup I'de dalgalanmalarla seyretti, 60.dakikada düşen trombositler 90.dakikada yükseldi ve 180.dakikada tekrar düştüğü gözlemlendi. Grup II'de 90.dakikada 102400/mm³'e kadar düşen trombositlerin daha sonra tekrar yükseldiği gözlemlendi. Grup III'te ise 90.dakikada 252800/mm³' e kadar düşen trombositler daha sonra tekrar yükseldiği gözlemlendi. Grup II, grup I ve III ile karşılaştırıldığında 90.ve 180.dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu tespit edildi (p<0,01).Grup I grup III karşılaştırıldığında, bütün zamanlarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (p>0,05) (Tablo: 13).

PT' yi incelediğimizde tüm gruplarda bir artış tespit edildi. Fakat grupları kendi aralarında karşılaştırdığımızda istatistiksel bir fark tespit edilmedi (p>0,05) (Tablo: 13).

Grup I ve III'te aPTT de fazla bir değişiklik olmazken grup II'de 90.dakikadan sonra artmaya başladığı gözlemlendi. Grup II, grup I ve III ile karşılaştırıldığında, aPTT'nin 180.dakikada grup II'de istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,01$). Diğer zaman dilimlerinde bütün gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 13).

Fibrinojen bütün gruplarda 90.dakikaya kadar düştü ve daha sonra tekrar yükselmeye başladı. Grup II'de en düşük değer 78 mg/dl iken grup III'te 327 mg/dl, grup I'de 224 mg/dl olarak tespit edildi. Grup II, grup I ve III ile karşılaştırıldığında 90.ve 180.dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı bir düşme tespit edildi ($p<0,01$). Grup I ve III arasında istatistiksel olarak herhangi bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo:13).

Karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT)

AST Grup I ve III'te giderek yükselmekte iken grup II'de 90.dakikada düşmekte ve sonra tekrar yükselmektedir. Tüm grupları karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 14).

ALT grup I'de giderek artmakta, Grup I ve III'te 90.dakikada düşmekte sonra tekrar yükselmektedir. Grup II ve III'ü 90.dakikada grup I ile karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir düşme tespit edildi ($p<0,05$). 180.dakikada bu fark daha da artmaktadır ($p<0,01$). Grup II ve III arasında ise tüm zaman dilimlerinde anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 14).

Tablo 13: Koagulasyon parametreleri

	Zaman (dk)	Grup I X±SD	Grup II X±SD	Grup III X±SD	F	P
Trombosit (n/mm ³)	0	343800±87119	327300±95965	342200±33333	0,1387	>0,05
	60	286800±62242	297400±41465	288800±50987	0,1161	>0,05
	90	313300±76995*	102400±57575	252800±89396*	20,5279	<0,01
	180	296800±65461*	171700±39760	283800±77268*	10,5865	<0,01
Fibrinojen (mg/dl)	0	327,2±64,4	311,9±78,5	327,1±101,6	0,1126	>0,05
	60	255,8±49,6	239,7±54,5	258,5±62,4	0,3317	>0,05
	90	224,5±80,1*	78,3±14,8	237,1±106,2*	13,0386	<0,01
	180	237,6±42,0*	99,7±24,8	261,2±122,8*	10,6296	<0,01
PT (sn)	0	7,9±0,7	7,7±0,5	7,9±1,1	0,1725	>0,05
	60	9,0±2,6	9,0±0,9	8,7±1,1	0,0671	>0,05
	90	9,3±2,7	10,5±2,1	9,9±2,1	0,6386	>0,05
	180	10,1±1,6	9,6±1,1	9,8±1,7	0,2462	>0,05
aPTT (sn)	0	20,7±1,7	20,6±1,4	20,5±2,1	0,0177	>0,05
	60	20,6±63,0	20,5±1,5	20,5±1,8	0,0056	>0,05
	90	20,8±2,2	22,0±1,5	20,7±1,6	0,2218	>0,05
	180	21,7±2,1	24,9±12,0**	21,1±1,6	11,1248	<0,05
	* p<0,05		** p<0,01			

Tablo 14: AST ve ALT değerleri

	Grup I		Grup II		Grup III	
	Zaman (dk)	X±SD (Ü/L)	X±SD (Ü/L)	X±SD (Ü/L)	F	P
AST	0	27,7±8,9	27,8±7,2	26,0±11,1	0,1193	>0,05
	60	34,6±17,5	30,1±8,3	29,8±9,1	0,4710	>0,05
	90	47,6±29,0	24,6±11,7	34,9±17,9	3,0480	>0,05
	180	76,6±47,5	38,2±16,8	57,4±33,9	2,5817	>0,05
ALT	0	30,9±7,2	32,8±9,2	27,0±5,1	2,7843	>0,05
	60	36,7±12,6	34,9±7,2	33,6±28,8	0,0695	>0,05
	90	58,6±31,3*	18,6±7,0	31,5±37,7	5,0859	<0,05
	180	79,8±53,9**	29,0±11,1	36,9±19,5	6,1712	<0,01
	* p<0,05	** p<0,01				

Böbrek fonksiyon testleri (BUN, Cr)

BUN grup I ve III'te giderek yükselmekte iken grup II'de 90.dakikada düşmekte ve sonra tekrar yükselmektedir. Tüm grupları karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 15).

Cr grup I'de giderek artmakta ve 180.dakikada biraz düşmektedir. Grup II'de 60.dakikada artmakta daha sonra sürekli düşmektedir. Grup III'te ise 60.dakikada artmakta 90.dakikada düşmekte ve 180.dakikada tekrar yükselmektedir. Tüm grupları karşılaştırdığımızda aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo: 15).

Tablo 15: BUN ve Cr değerleri

	Grup I		Grup II		Grup III	
	Zaman	X±SD	X±SD	X±SD	F	P
	(dk)	(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)		
BUN	0	13,0±3,7	12,2±3,7	12,2±3,1	0,1678	>0,05
	60	20,7±8,0	22,8±16,3	18,8±5,7	0,3298	>0,05
	90	25,3±10,9	16,7±9,6	17,5±4,9	2,8498	>0,05
	180	27,8±13,3	19,3±8,0	19,9±4,8	1,9373	>0,05
Cr	0	1,0±0,2	0,9±0,4	1,0±0,3	0,3024	>0,05
	60	1,8±0,8	1,6±1,4	1,5±0,8	0,1635	>0,05
	90	2,5±2,0	1,2±0,8	1,2±0,6	3,3110	>0,05
	180	2,2±1,6	1,1±0,6	1,3±0,6	2,7055	>0,05

Serum elektrolitleri değerleri (Na⁺, K⁺, Cl⁻)

Na⁺ tüm gruplarda zaman ilerledikçe biraz düşmektedir. Tüm grupları Na⁺ değerleri yönünden karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 16).

K⁺ grup I'de zaman ilerledikçe artmaktadır. Grup II ve III'te ise 60.dakikaya kadar artmakta, 90.dakikada düşmekte 180.dakikada tekrar biraz artmaktadır. Grup II'de en yüksek değere 5,5 mEq/L ile 60.dakikada grup III'te de en yüksek değere 5,4 mEq/L ile 60.dakikada ulaştığı gözlemlendi. Grup I'ı grup II ve III ile karşılaştırdığımızda 90.dakikada grup I'deki değerin grup II ve III'teki değere göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,01$). Tüm zaman

dilimlerimde Grup II ve III arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 16).

Cl⁻ a baktığımızda tüm gruplarda zaman içinde fazla bir değişiklik tespit edilmedi. Tüm grupları Cl⁻ değerleri yönünden karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 16).

Tablo 16: Serum elektrolitleri değerleri

	Grup I	Grup II	Grup III	F	P	
Zaman	X±SD	X±SD	X±SD			
(dk)	(mEq/L)	(mEq/L)	(mEq/L)			
Na ⁺	0	149,9±3,6	149,0±3,4	150,7±3,1	0,6161	>0,05
	60	146,8±3,6	146,4±2,1	146,8±4,1	0,0451	>0,05
	90	145,4±4,7	145,9±2,4	148,1±3,8	1,4277	>0,05
	180	145,8±7,5	144,5±2,0	145,9±6,4	0,1919	>0,05
K ⁺	0	4,4±0,4	4,7±0,5	4,8±0,4	2,3387	>0,05
	60	5,5±1,7	5,5±0,5	5,4±0,9	0,0697	>0,05
	90	5,6±1,7**	3,8±0,4	3,8±0,4	9,7733	<0,01
	180	5,8±2,2	4,3±0,7	4,6±0,9	2,3848	>0,05
Cl ⁻	0	111,6±6,4	107,5±4,0	111,0±5,3	1,7173	>0,05
	60	113,1±5,9	109,5±4,0	113,2±5,2	1,6826	>0,05
	90	111,5±7,3	109,4±2,8	112,8±4,5	1,0561	>0,05
	180	109,2±6,3	109,0±2,9	111,8±5,6	0,9395	>0,05

**p<0,01

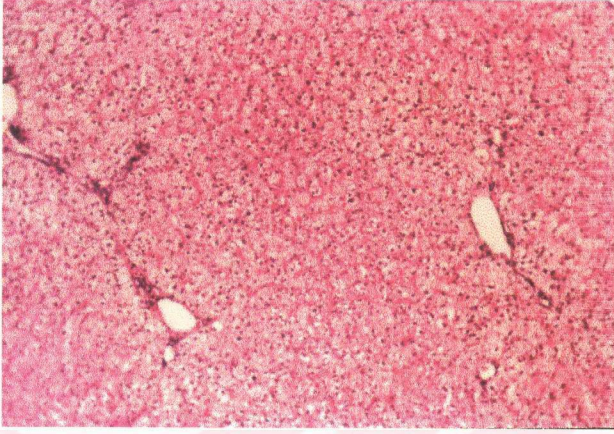
Histopatolojik bulgular (Karaciğer, İnce barsak, Böbrek)

Karaciğer biyopsilerinin incelenmesinde tüm gruplarda 60.dakikada minimal hücresel değişiklikler ve bazen orta derecede santral lobüler hasar tespit edildi (Resim 1,2). Fakat bu hücresel değişiklikler tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamsızdı ($p>0,05$). Grup I'de 180.dakikada bu hücresel hasarlarda artma gözlemlendi. Bu grupta genelde orta derecede santral lobüler hasar, bazen midzonal hasar tespit edildi. 180.dakikada grup II ve III'te hücresel hasarda artma tespit edilmemiştir. 180.dakikada grup I, grup II ve III ile karşılaştırıldığında hücresel hasarın istatistiksel olarak fazla olduğu tespit edildi ($p<0,05$)(Tablo 17).

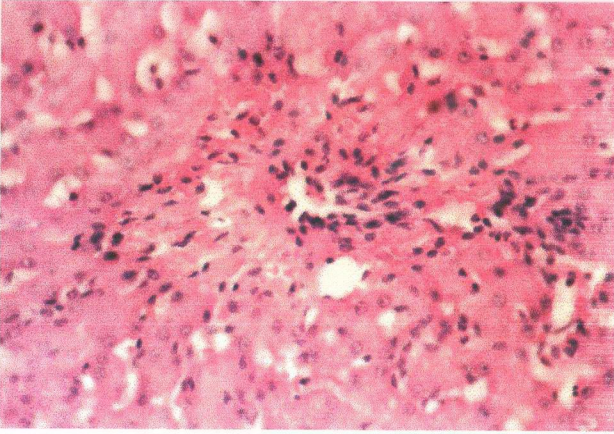
Tablo 17: Karaciğer, ince barsak ve böbrekteki histopatolojik değişiklikler

	Zaman	Grup I	Grup II	Grup III		
	(dk)	Median (Range)	Median (Range)	Median (Range)	χ^2	P
Karaciğer	0	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0,4640	$>0,05$
	60	1 (1-2)	1 (0-2)	1 (0-2)	0,0113	$>0,05$
	180	2 (1-4)*	1 (0-2)	1 (0-2)	8,7659	$<0,05$
İnce Barsak	0	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0,4640	$>0,05$
	60	1,5 (0-3)	2 (0-3)	1 (0-3)	0,9986	$>0,05$
	180	3 (2-4)**	1 (0-2)	1 (1-3)	13,4344	$<0,01$
Böbrek	0	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0,5806	$>0,05$
	60	1 (0-3)	1 (0-2)	1 (0-2)	3,6394	$>0,05$
	180	2 (1-3)*	1 (1-2)	1 (0-2)	7,5822	$<0,05$

* $p<0,05$ ** $p<0,01$

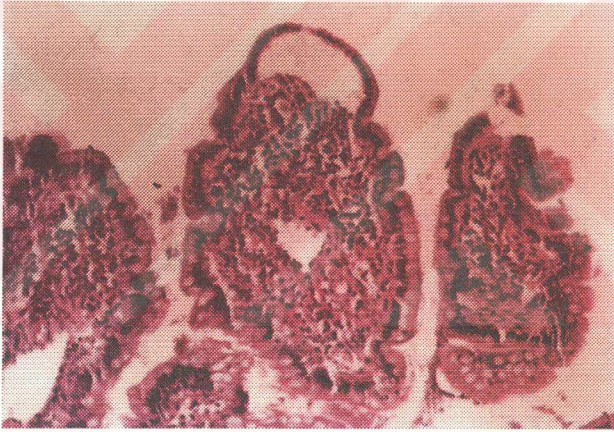


Resim 1: Grup II'de tedavi sonrası 10 nolu deneğin karaciğer biyopsilerinde tespit edilen hidropik dejenerasyon (Grade I, HE, x100).

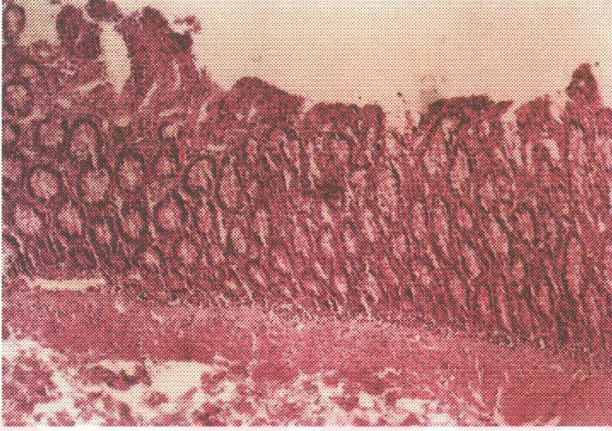


Resim 2: Grup I'de 7 nolu deneğin 180.dakikadaki karaciğer biyopsisinde görülen santral ven çevresindeki hepatosit nekrozu (Grade II, HE, x400).

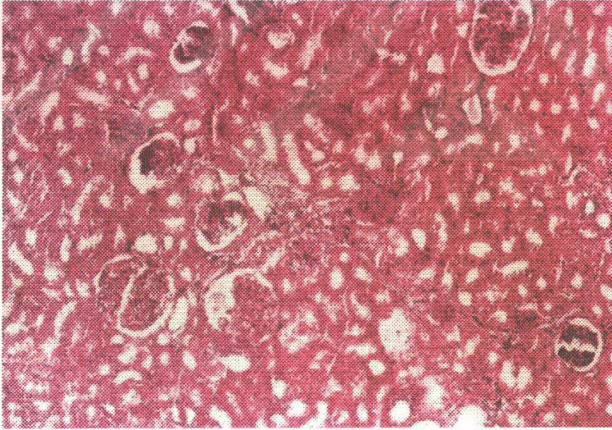
Şoktan sonra 60.dakikada tüm gruplarda ileum biyopsilerinin incelenmesinde genellikle villusların tepesinde kapiller konjesyon ve subepitelyal mesafelerin oluşması, villusların yan tarafında subepitelyal mesafelerin oluşması gibi grade 1,2,3 değişiklikler gözlemlendi (Resim 3, 4). Grup I'de 180.dakikada genel olarak bu hasarlarda artma gözlemlendi. Grup II ve III'te ise bu hasarlarda ilerleme tespit edilmedi. 180.dakikada Grup I, grup II ve III ile karşılaştırıldığında hücresel hasarı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0,01$)(Tablo 17).



Resim 3: Grup III' te 3 nolu denegin ileum biyopsilerinde şoktan sonra görülen subepitelyal mesafede genişleme (Grade II, HE, x200).

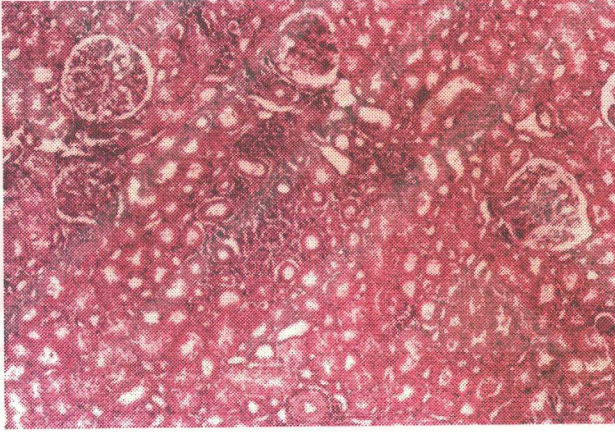


Resim 4: Grup I'de 7 nolu deneğin ileumunda 180.dakikada tespit edilen vilusların üzerindeki epitelin tamamen harabiyeti (Grade IV, HE, x100).



Resim 5: Grup III'te 7 nolu deneğin böbrek biyopsisinde şok sonrası tespit edilen proksimal tübüllerin bitişiğinde nekroz alanları (Grade II, HE, x100).

Böbrek biyopsilerinin incelenmesinde, tüm gruplarda 60.dakikada minimal hücresel değişiklikler ve bazen proksimal tübüllerin bitişiğinde nekroz tespit edildi (Resim 5,6). Fakat bu hücresel değişiklikler tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamsızdı ($p>0,05$). Grup I'de 180.dakikada bu hücresel hasarlarda artma gözlemlendi. Bu grupta genelde proksimal tübüllerin 1/3 distalinde sınırlı nekroz alanları tespit edildi. Grup II ve III'te 180.dakikada hücresel hasarda artma tespit edilmemiştir. Grup I 180.dakikada grup II ve III ile karşılaştırıldığında, hücresel hasarın istatistiksel olarak fazla olduğu tespit edildi ($p<0,05$)(Tablo 17).



Resim 6: Grup I'de 3 nolu deneğin 180.dakikadaki böbrek biyopsisinde kortekse ilerleyen nekroz alanları (Grade III, HE, x100).

TARTIŞMA

Travma genç ve orta yaş grubunda en önemli ölüm sebeplerinden biridir (35). Travmalı hastalarda ilk iki saatteki mortalite nedeni ağır santral sinir sistemi travmaları ve masif kanamalardır. Hemorajik şokta yeterli tedavi yapılamazsa multipl organ yetmezliği, dissemine intravasküler koagulopati ve ölüm gibi sonuçlar ortaya çıkabilir (36).

Masif kanama, kan volümünü dakikalar içinde kaybeden hastalardaki kanamadır. Trunkey şiddetli kanamayı dakikada 150 ml' den fazla kanama olarak tanımlamıştır (37). Fakat bu durumda hasta kan volümünün tamamını dakikalar içinde kaybedecektir. Bu nedenle bu tip hastalar genellikle olay yerinde müdahale bile edilemeden kaybedilmektedir. Eğer hasta acil servise ulaşırsa kanama hemen kontrol altına alınmalıdır. Bu tip kanama kardiovasküler sistemin majör komponentlerinin, parankimöz organların veya her ikisinin yaralanması ile ortaya çıkar. Burada dikkat edilmesi gereken husus çok kısa süre içinde bu hastalara cerrahi girişim gerektiğidir. Bu hastalarda normal sıvı tedavisi ile kan basıncını

yükseltmek için vakit kaybettirilmemelidir, damaryolu acılıp acil bir şekilde ameliyathaneye transfer edilmelidir (11).

Şok kliniği ile gelen hastada düşen kan basıncını yükseltmek büyük problem teşkil etmektedir. Eğer tansiyon yükseltilmez ise dokularda hipoksi gelişecek ve hasta kaybedilecektir. Kan basıncını yükseltmek için agresif sıvı tedavisi yapılırsa bu durumda da erken oluşan yumuşak trombüs atabilir, kuagulopati, hemodilüsyon ve tekrar kanamalar olabilir (38).

Masif kanaması olan hastalar genellikle ilk iki saat içinde kaybedilmektedir. Daha sonra meydana gelen ölümler ise genellikle multipl organ yetmezliği ve enfeksiyondan kaybedilmektedir (36,39).

Heckbert ve arkadaşlarını yaptığı bir araştırmada bir yıllık süreçte acil servise travma nedeni ile gelen ve sistolik kan basıncı 90 mmHg'den düşük hastaları incelemişler ve bu hastaların yaklaşık üçte birinin (%31) ilk iki saat içinde kaybedildiğini tespit etmişlerdir (36).

Burris ve arkadaşlarının şok oluşturulan ratlarla yaptığı bir araştırmada tedavi edilmeyen deneklerde ilk iki saatte %73 mortalite, ortalama kan basıncı 80 mmHg olana kadar ringer laktat ile tedavi edilen deneklerde ise ilk iki saatte mortalite gözlenmemiş, ortalama kan basıncı 100 mmHg olana kadar ringer laktat ile tedavi edilen ratlarda ise ilk iki saatte %22 mortalite tespit etmişlerdir (38).

Bizim yaptığımız çalışmada da, tedavi etmediğimiz grup I de deney süresince %50 mortalite tespit edilmiştir. Grup II ve III' te ise mortalite gözlenmemiştir. Burris ve arkadaşları hemorajik şok oluşturulan ratları ortalama kan basıncını 100 mmHg'ya yükselinceye kadar ringer laktat ile tedavi etmelerine rağmen %22 lik bir mortalite tespit etmişler. Bizim çalışmamızda grup II de

mortalite tespit edilmedi. Kontrollü şok modeli oluşturmamız bunun nedeni olabilir.

Hemorajik şokta beyin kan akımını sağlamak için bazı humoral faktörler devreye girerler. Bu humoral faktörlerin devreye girmesinde hipovolemiye duyarlı baroreseptörlerin etkisi büyüktür. Bunun sonucunda katekolamin deşarjı olur ve kanda adrenalin, noradrenalin düzeyleri artar. Bu şekilde damarların vazokonstriksiyonunu sağlamak için sempatik yol uyarılmış olur (40). Salınan bu maddeler erken dönemde organizmanın bozulmuş olan fizyolojik durumunu olumlu yönde, geç dönemde ise olumsuz yönde değiştirecek etkiler gösterir (3). Acil serviste en kritik dönem bu geç döneme girmeden önceki dönemdir. Bu dönemde iyi bir sıvı tedavisi yapmak gerekmektedir. Arteriel kan basıncı normal şartlarda kardiyak output ve periferik vasküler rezistans ile kontrol edilir. Hemorajik şokta ise kardiyak output azalır ve bunu kompanse etmek için periferik vasküler rezistans artma meydana gelir. Bu artış olduğu sürece kan basıncı yükseltilmeye çalışılır, ancak sonraki evrelerde yeterli kompensasyon mekanizması sağlanamadığı için kan basıncı düşmektedir (2).

Soucy ve arkadaşlarının ratlarla yaptığı ve kuyruğu kesilerek oluşturulan hemorajik şok modelinde tedavi edilmeyen grupta ilk 45 dakikada kan basıncı düşmekte ve daha sonra tekrar yükselmektedir. Onbeş dakika sonra 80 cc/kg dozunda ringer laktat ile tedavi edilen grupta kan basıncı yükselmekte ve 180.dakikada 140 mmHg civarına ulaşmaktadır. Aynı deneyde 15 dakika sonra 283 cc/kg dozunda ringer laktat ile tedavi edilen grupta kan basıncının tedavi edilmeyen gruptan daha fazla düştüğü tespit edilmiştir (41).

Burris ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tedavi edilmeyen ratlarda kan basıncı başlangıçta 20 mmHg'ya kadar düşmekte daha sonra da 50 mmHg'ya kadar yükselmektedir. Bir saatten sonra ise kan basıncı tekrar düşmeye başlamaktadır (38).

Bizim çalışmamız da bu çalışmalarla uyumluluk göstermektedir. İlk bir saatte 35 mmHg civarında tutulan kan basıncı tedavi edilmeyen grup I'de başlangıçta 50 mmHg'ya kadar yükselmekte ve sonra tekrar düşmektedir. Grup III te ise tedaviye başladıktan 15 dakika sonra kan basıncı yükselmeye başlamakta ve 90 mmHg'ya kadar yükselmektedir. Grup II de ise bu artış daha fazla olmakta ve kan basıncı 110 mmHg'ya kadar çıkmaktadır. Burada grup II ve III istatistiksel olarak karşılaştırdığımızda 75, 90 ve 105.dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiş ($p<0,05$), fakat daha sonra bu anlamlı fark ortadan kalkmıştır (Tablo 9).

Vasküler alandaki volüm azalması sonucu taşikardi ortaya çıkmaktadır. Burada büyük damarlarda basınç düşmesi sonucu oluşan Marey refleksi ile medulla-vagal merkez inhibe olmakta ve otonomik sempatiko adrenal uyarı ile kalp atım sayısında artışa yol açmaktadır (2,42).

Kapoor ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada köpekler kanatılarak kan basıncı 50 mmHg olacak şekilde hemorajik şok oluşturulmuş, hiçbir tedavi uygulanmayan grupta nabız giderek artmış ve 206/dk'ya kadar yükselmiştir. Oysa aynı çalışmada 1 saat sonra reinfüzyon yapılan grupta nabız sayısı 140/dk'ya kadar düşmüştür (43).

Selby ve arkadaşlarının ratlarla yaptıkları bir çalışmada şok oluşturulduktan sonra tedavi edilmeyen gruptaki ratların nabızları artarken, 80 ml/kg ringer laktat ile tedavi edilen gruptaki ratların nabızları düşmektedir (44).

Davis ve arkadaşlarının köpeklerle yaptığı çalışmada total kanın %25'i kanatıldığında nabız sayısı 112/dk'dan 131/dk'ya yükselmiş, %40' ı kanatıldığında 185/dk'ya yükselmiş, yarım saat sonra bolus tarzında 20 cc/kg serum fizyolojik ile tedavi edilince nabız sayısı ilk yarım saatte 140/dk'ya, 3 saat sonra ise 109/dk'ya düşmüştür (45).

Bizim çalışmamızda bu çalışmalarla uyum göstermektedir. Başlangıçta 142/dk olan nabız sayısı tedavi edilmeyen grup I de 206/dk'ya ulaşırken, grup II de 172/dk'ya, grup III te ise 155/dk'ya ulaşmaktadır. Grup II ve III istatistiksel olarak karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark tespit edilememiştir ($p > 0,05$). Bu her iki grup, grup I ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Buna göre nabız şoktaki hastalarda tedavi edilmediğinde kanama kontrol altına alınsa bile giderek artmaktadır. Tedaviye başlandığında ise anlamlı derecede taşikardide azalma olmaktadır.

Hematokrit değerleri tedavide kullanılan sıvı miktarı ile ilişkilidir. Tedavide ne kadar fazla mayi kullanılırsa dolaşımdaki Htc değeri de o oranda düşecektir. Daha sonra hücreler arası onkotik basınç arttığı için Starling kanununa göre sıvı hücreler arası alana kayacak ve Htc tekrar yükselecektir. Tedavi yapılmadığı zaman da Starling kanunu devrede olacak fakat bu sefer hücre içi volum azaldığı için kapiller basınç düşecek ve sıvı hücreler arası alandan damar içine kayacaktır (2,46). Bunun sonucunda da Htc bir miktar düşecektir. Fakat bu

düşüş mayi replasmanı yapıldığındaki gibi çok fazla olmayacaktır. Daha sonra ikinci fazda yine sıvı hücreler arası alana kayacaktır.

Selby ve arkadaşlarının ratlarla yaptıkları çalışmada şok oluşturulup tedavi edilmeyen grupta Htc 180 dakika içinde %45' ten %30' a düşmektedir. Onbeş dakika sonra 80 cc/kg/dk serum fizyolojik ile tedavi edilen grupta Htc %20' ye kadar düşmüştür (44).

Craig ve arkadaşları kontrolsüz hemoraji modeli oluşturulan ratlara ayrı tedavi metodlarını kullanmışlar. Grubun birisini hiç tedavi etmemişler, bu grupta Htc %34,5' e düşmüş, ikinci gruba beş dakika ara ile 0,5cc serum fizyolojik verilmiş, bu grupta Htc %27,4' e düşmüş, üçüncü grubu da beş dakika ara ile 2cc serum fizyolojik verilmiş, bu grupta da Htc %23,5' e düşmüştür (47).

Burris ve arkadaşlarını yaptıkları araştırmada da tedavi edilmeyen ratlarda Htc %40' tan %34' e düşmüş ve daha sonra %37' ye yükselmiştir. Kan basıncı 80 mmHg olana kadar ringer laktat ile tedavi edilen grupta Htc %27' ye kadar düşmüştür (38).

Bizim yaptığımız çalışmada grup I de Htc başlangıçta yükselmekte sonra tekrar düşmektedir. Grup II de %22'ye, Grup III te 90.dakikada %29'a düşmüş daha sonra 180.dakikada Htc değeri grup II de %30'a ve grup III'te %33'e yükselmiştir. 180.dakikadaki bu yükselme diğer çalışmalar ile uyumlu değildir. Çünkü bizim yaptığımız çalışmada kontrollü şok modeli oluşturulmuş ve kanama 60.dakikadan sonra durdurulmuştur. Diğer çalışmalar ise kontrolsüz şok modelleri ile yapıldığı için bu farkın ortaya çıktığı kanaatindeyiz.

Şokta tedavinin uygun olarak yapılıp yapılmadığını gösteren bazı prognostik parametreler kullanılmaktadır. 1961 yılında Corawell oksijen açığının

irreversibl şok döneminin tespiti için kullanılabilir bir değer olduğunu gösterdi (16). Fakat oksijen açığının ölçülmesi oldukça zordur ve tedavi esnasında hazırda bulunmayan invaziv monitorizasyona ihtiyaç duyulur. Laktat uzun süreden beri şokun şiddetini belirlemede bir indikatör olarak kullanılmaktadır (8). Dunham ve arkadaşlarının çalışmalarında, serum laktat seviyesinin oksijen açığı hakkında bilgi verdiği tespit edilmiş (48).

Dokular normal şartlarda oksidatif metabolizmaya sahiptirler. Fakat şok gibi oksijenin dokulara yetersiz taşındığı durumlarda oksidatif metabolizma çok azalır. Bu durumda hücreler enerjilerini sağlamak için anaerobik glikoliz yolunu kullanırlar. Bunun sonucunda kanda laktik asit artar.

Seri laktat ölçümleri ile laktat seviyesinin azaldığının gösterilmesi tedavinin başarılı olduğunun ve oksijenlenmiş kan akımının sağlandığının önemli bir göstergesidir. Siegel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada künt travmaya bağlı ciddi yaralanmalarda yaşayan hastalara göre ölen hastaların kanlarında 48.ve 72.saatlerde ölçülen laktat seviyelerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (30).

Burris ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, tedavi edilmeyen grupta laktat seviyesi zamanla artmaktadır. Tedavi edilen gruplarda ise en az artış kan basıncını 80 mmHg olacak şekilde mayi replasmanı yapılan grupta olmuştur. Bu grupta laktat değerlerinin ikinci saatte normal değerlere indiği tespit edilmiştir (38).

Marshall ve arkadaşlarının ratlarda yaptıkları çalışmada, tedavi edilmeyen grupta laktat seviyesinin giderek arttığı, kan basıncı 80 mmHg olacak şekilde ringer laktat ile tedavi edilen grupta ise laktat seviyesinin 135.dakikada normal seviyeye indiği tespit edilmiştir (6).

Bu deneysel çalışmada, tedavi edilmeyen grup I de laktat seviyesi giderek artmakta ve 180.dakikada en yüksek değere ulaşmaktadır. Deneyimiz 180.dakikada sonlandırıldığı için en yüksek değere 180.dakikada ulaşmış olabiliriz. Daha uzun zaman periyodu kullanılsa idi daha yüksek değerlere ulaşabilirdi. Grup II ve III te mayi replasmanından sonra laktat seviyelerinin düştüğünü tespit ettik. Grup II ve III' karşılaştırdığımızda aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edemedik ($p>0,05$). Her iki grubu grup I ile karşılaştırdığımızda ise grup I de laktat değerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olduğunu tespit ettik ($p<0,01$). şok sonrası hızlı veya yavaş mayi tedavisi ile laktat düzeyi düşmektedir. Buna göre her iki tedavi şeklinde de doku oksijenizasyonunun düzeldiği sonucuna varabiliriz.

şok sonrası mayi infüzyonu ve kan replasmanı fazla miktarlarda yapılırsa koagulopati ortaya çıkabilmektedir. Çünkü fazla miktarda mayi ile tedavi edilen hastaların kanlarında koagulasyon faktörleri dilüe olmakta ayrıca trombositopeni ortaya çıkmaktadır (11,49,50).

Selbly ve arkadaşlarının ratlarda yaptıkları çalışmada, şok oluşturulup tedavi edilmeyen grupta trombosit sayısında, fibrinojen miktarında hafif bir düşme tespit edilmiş, PT ve aPTT değerlerinde fazla bir değişiklik tespit edilmemiştir. Aynı çalışmada 40 cc/kg normal salin ile tedavi edilen grupta yine PT ve aPTT değerlerinde fazla bir değişiklik gözlenmemiş, trombositlerde %37' lik, fibrinojende %33' lik bir azalma tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada 80 cc/kg ile tedavi edilen grupta PT'de %16' lik , aPTT' de %18' lik bir uzama tespit edilmiş, trombositlerde %43, fibrinojende %57' lik bir azalma tespit edilmiştir. (44).

Soucy ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada şok oluşturulan ve tedavi edilmeyen ratlarda PT ve aPTT değerlerinde değişiklik tespit edilmemiş, 80 cc/kg normal salin ile tedavi edilen grupta PT değerinde 15 sn'den 19 sn'ye, aPTT değeri de 17 sn'den 28 sn'ye yükselmiştir. Yapılan istatistiksel çalışmada PT değerleri için gruplar arası fark tespit edilmemiş, aPTT değerleri için ise anlamlı fark tespit edilmiştir (41).

Craig ve arkadaşları, fazla sıvıyla tedavi edilen ratlarda fibrinojen ve trombositlerin daha fazla düştüğünü bildirmişlerdir (47).

Bizim yaptığımız çalışmada bu çalışmalarla uyumluluk göstermektedir. Grup I de trombosit sayısında fazla değişiklik tespit edilmezken, grup II de daha fazla olmak üzere iki grupta da düşme gözlemlendi. Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında trombosit sayısının grup II de diğer iki gruba göre anlamlı derecede düşük olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Grup I ve III arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Fibrinojen değerlerinde de grup II deki düşüş diğer iki gruba göre daha fazla idi. Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında fibrinojen değerinin grup II diğer iki gruba göre anlamlı derecede düşük olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Grup I ve III arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$). PT değerlerinde tüm gruplarda anlamlı bir değişim gözlenmedi ($p>0,05$). aPTT değerlerinde ise sadece 180.dakikada grup II de diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir uzama tespit edildi ($p<0,01$). Grup II de ki koagülasyon parametrelerinden trombosit ve fibrinojendeki bu düşüşün nedeni fazla mayiye bağlı dilüsyona bağlı olabilir.

Şok ileri aşamaya geldiği zaman bütün vücuttaki hücre harabiyetinin çeşitli belirtileri ortaya çıkar. Özellikle etkilenen organ karaciğerdir. Bunun başta

gelen sebebi, metabolizmaları çok yüksek olan karaciğer hücrelerinin beslenmesi için yeterli besin maddesinin sağlanamamasından olabilir. Şok bütün dokularda aynı hasarı yapmaz, çünkü bazı dokularda kan akımı diğerlerine göre daha iyidir. Örneğin kapillerlerin arteriel uçlarına yakın olan hücrelerin kanlanmaları, aynı kapillerlerin venöz uçlarına yakın olanlardan daha fazladır. Bu nedenle beslenme eksikliğinin kapillerlerin venöz uçlarında daha fazla olması beklenir (46).

Şok geliştiğinde karaciğerde metabolik işlevlerde aksama görülür. Laktat ve başka toksik maddelerin metabolize edilmemesi yanında albümin ve akut faz reaktanlarının sentezi de aksar (3).

Tedavi edilmeyen grup I de AST ve ALT değerleri zaman uzadıkça artarken, karaciğerde histopatolojik olarak zamanla doğru orantılı hasar artmaktadır. Grup II ve III te ise ALT ve AST artışının grup I'e göre daha az olduğu tespit edildi. Grup II ve III'ü karaciğer için hücresel hasar ve karaciğer fonksiyon testleri yönünden karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Grup I ile grup II ve III'ü karşılaştırıldığında grup II ve III te Grup I e göre daha az hasar görüldüğü tespit edildi ($p<0,05$). Şoktaki hastalarda hızlı veya yavaş sıvı tedavisi karaciğer hasarını azaltmaktadır. Karaciğerin vücuttaki fonksiyonları göz önüne alındığında sıvı tedavisinin önemi daha belirgin ortaya çıkmaktadır. Sıvı tedavisi yapılmayan hastalarda irreversible karaciğer hasarı, şokun irreversible devreye girmesinde de rol oynayacaktır.

Hemorajik şok sonrası splanknik kan akımında azalma olur. Bu azalmaya bağlı olarak intestinal mukozal iskemi gelişir (51). İntestinal mukozal iskemi geliştiğinde mukozal bariyer kaybolur ve bakteri translokasyonu başlar. Bu nedenle mukozal bariyer bozulmadan tedaviye başlamak gerekmektedir (39).

Bizim yaptığımız çalışmada da ileum kesitlerinde tedavi edilmeyen grup I de 180.dakikada grade 4'e varan hasarlar ortaya çıkarken, tedavi edilen grup II ve III te bu hasarda ilerleme olmadı. Hatta bazı preparatlarda bu hasarın azaldığı tespit edildi. Grup II ve III'ü ince barsaktaki hasarlar yönünden karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edemedik ($p>0,05$). Her iki grubu grup I ile karşılaştırdığımızda ise istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0,05$).

Böbrek iskemiye en duyarlı organdır. Derin hemorajik şokta renal kan akımında azalma olur. İntravasküler yatağı genişletmek için glomerüler filtrasyon hızında azalma olurken, su ve elektrolitlerin tübüllerden geri emiliminde artma meydana gelir. BUN ve Cr değerlerinde artma görülür. Hücre hasarına bağlı gelişen hiperpotasemi, böbrek fonksiyonlarındaki azalma sonucu daha da artar. Şok devam ederse akut tübüler nekroz ve akut böbrek yetmezliği gelişir (3).

Böbrek biyopsilerinin incelenmesinde, tüm gruplarda 60.dakikada minimal hücresel değişiklikler ve bazen proksimal tübüllerin bitişiğinde nekroz tespit edildi. Grup I de 180.dakikada bu hücresel hasarlarda artma gözlemlendi. Bu grupta genelde proksimal tübüllerin 1/3 distalinde sınırlı nekroz alanları tespit edildi. Grup II ve III te 180.dakikada hücresel hasarda artma tespit edilmedi. Grup I 180.dakikada grup II ve III ile karşılaştırıldığında hücresel hasarın fazla olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Ayrıca grup I de BUN ve Cr değerleri zamanla artış gösterdi. Grup II ve III te ise bu artışın daha az olduğu gözlenmektedir. Fakat bütün gruplar kendi aralarında karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi. Elektrolitlere baktığımızda da grup I de zamanla K değerinde artış gözlenmektedir. Na ve Cl değerlerinde herhangi bir değişiklik

gözenmemiştir. Şokta sıvı tedavisi yapılmadığında organlarda gelişen dolaşım ve oksijenizasyon bozukluğu irrevesibiliteden sorumlu gözükmektedir.

Çalışmamızda grup II ile III'ü karşılaştırdığımızda kan basıncı, trombosit, aPTT, ve fibrinojen değerlerinin istatistiksel olarak farklı olduğu görüldü. Biz kanamayı kontrollü yaptığımız için koagülasyon parametrelerindeki bu fark hemodinamik parametrelere yansımamış olabilir.

Sonuç olarak hemorajik şokta en kısa zamanda kanama kontrol edilmeli ve mayi resüstasyonunda agresif davranılmamalıdır. Çünkü verilen mayi miktarı ne kadar fazla olursa koagülasyon faktörleri o derecede dilüe olacaktır. Bu durumda da durmuş olan kanama tekrar başlayabilir.



SONUÇLAR

- 1- Hemorajik şokta tedavi edilmeyen grup I de %50 mortalite gözlenmiştir. Grup II ve III te ise mortalite gözlenmemiştir. Buna göre sıvı tedavisi mortaliteyi önemli şekilde azaltmaktadır.
- 2- Hemorajik şok tedavi edilmediğinde kan basıncı giderek düşmektedir. Grup III te kan basıncı ortalama 90 mmHg civarında tutulmaktadır. Grup II de ise kan basıncı 110 mmHg' ye kadar yükselmektedir.
- 3- Htc şokun derinliği hakkında bilgi vermez.
- 4- Tedavi edilmeyen grup I'de laktat seviyesi artmakta iken tedavi edilen grup II ve III'te tedavi sonrası laktat seviyesi düşmektedir.
- 5- Hemorajik şokta tedavide kullanılan sıvı miktarı ile orantılı olarak koagülasyon parametreleri dilüe olmaktadır.
- 6- Hemorajik şokta tedavi edilmeyen grupta karaciğerde giderek artan hasarlar oluşmakta, tedavi edilen her iki grupta da bu hasarların artma tespit edilmemiştir.
- 7- Hemorajik şokta tedavi edilmeyen grupta ince barsakta giderek artan hasarlar oluşmakta, tedavi edilen her iki grupta da bu hasarların artma tespit edilmemiştir.

- 8- Hemorajik şokta tedavi edilmeyen grupta böbrekte giderek artan hasarlar oluşmakta, tedavi edilen her iki grupta da bu hasarların artma tespit edilmemiştir. Ayrıca böbrek fonksiyon testlerinde BUN ve Cr' de tedavi edilmeyen grupta daha fazla artmakta fakat diğer gruplarla arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir ($p>0,05$).
- 9- Hemorajik şokta, serum elektrolitlerinden K^+ giderek artmaktadır. Tedavi edilen her iki grupta da bu K^+ artışı olmamaktadır.



ÖZET

Acil servislerde hemorajik şok sık karşılaşılan bir durumdur ve tedavinin yönlendirilmesinde şokla mücadele ilk sırayı almaktadır. Hastaya uygun mayi tedavisinin verilmesinde ise bazı zorluklar ortaya çıkmaktadır.

Çalışmamızda köpeklerde oluşturulan hemorajik şok sonrası ayrı mayi miktarı ile tedavi edilen gruptaki kan basıncı, hemotolojik, biyokimyasal ve histopatolojik değişiklikleri inceleyerek tedavide en uygun mayi miktarını tespit etmeyi amaçladık.

Köpekler randomize olarak 3 gruba ayrıldı ve her grup 10 köpekten oluştu. Grup I'e bir saatlik şok süresinden sonra hiçbir tedavi verilmedi. Grup II'ye bir saatlik şok süresinden sonra femoral vene yerleştirilen kateter ile 60 cc/kg dozunda yarım saatte ringer laktat solüsyonu verildi. Grup III'e bir saatlik şok süresinden sonra aynı vene yerleştirilen kateter ile 30 cc/kg dozunda yarım saatte ringer laktat solüsyonu verildi. Tüm gruplara yarım saatlik tedavi sonrası deney bitimine kadar 4 cc/kg/saat dozunda idame ringer laktat solüsyonu verildi. Deneyin başlangıcında, şok süresinin 60.dakikasında, 90.dakikada ve 180.dakikada biyokimyasal ve hematolojik analiz için kan örneği alındı. Ayrıca

deneyin başlangıcında, 60.dakikada ve 180.dakikada histopatolojik inceleme için karaciğer, ince barsak ve böbrekten doku örnekleri alındı.

Her üç grubun yaşam sürelerine baktığımızda, grup I de 5 köpek (%50) şok döneminden sonra ortalama 150.dakikada öldü. Grup II ve III te mortalite gözlenmedi. Hemorajik şok tedavi edilmediğinde kan basıncı giderek düşmektedir. Grup II de kan basıncı 110 mmHg' ye kadar yükselmektedir. Grup III te ise kan basıncı ortalama 90 mmHg civarında tutulmaktadır. Hematokrit tedavi edilmeyen grupta ilk üç saatte fazla düşmemektedir, bu nedenle hematokrit şokun derinliği ve süresi hakkında bilgi vermemektedir. Laktat seviyesi kontrol grubunda giderek artmaktadır. Tedavi edilen her iki grupta da laktat seviyesi düşmektedir. Hemorajik şokta tedavide kullanılan sıvı miktarı ile orantılı olarak koagülasyon parametreleri dilüe olmaktadır.

Sonuç olarak şokta en kısa zamanda kanama kontrol altına alınmalı, tedavide agresif davranılmamalıdır.

SUMMARY

Hemorrhagic shock is a frequent entity in emergency department and the first step in the treatment is to combat with the shock. Proper intravenous fluid replacement is sometimes difficult.

We studied blood pressure, hematological, biochemical and histopathological parameters on different groups of dogs which are in hemorrhagic shock and treated with different amounts of fluid.

Dogs are randomly put into three groups, each group having ten dogs. Group I is given no treatment after an hour of shock period. Group II is given 60 cc/kg lactated ringer's solution in half an hour through a catheter in femoral vein after an hour of shock period. Group III is given 30 cc/kg lactated ringer's the solution in half an hour through the same route after an hour of shock period. For maintenance all groups are given 4 cc/kg/hour lactated ringer's solution till the end of the treatment. Blood samples are drawn for hemotological and biochemical analysis in the beginning of the experiment and at the 60th, 90th, 180th minutes of

the shock. Also tissue samples for histopathological analysis are taken from the liver, small intestines and kidney.

Observing the survival rates of the groups, 5 dogs (50%) in group I were died after an average of 150 minutes. No mortalities are seen in group II and III. Blood pressure decreases as long as shock is not treated. In group II, blood pressure increases as high as 110 mmHg. In group III, blood pressure can be maintained to 90 mmHg. In the group which is not treated, hemotocrite values doesn't decrease in the first three hours, for that reason hematocrite is not a reliable value to estimate the depth and the onset of shock. Lactate levels increase in the control group whereas it decreases in both of the treated groups. In the hemorrhagic shock coagulations parameters are dilueted as the replaced fluid amount increases.

As a result hemorrhage should be immediately controlled and treatment should not be too aggressive.

KAYNAKLAR

- 1- Cochrane D. Acil serviste şok ve çevresel faktörlü yaralanmalar. Roche, İstanbul 1996; 5-21
- 2- Anabel Barber, Shires III GT, Shires GT. Shock. In: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC (eds), Principles of Surgery. McGraw-Hill, New York 1999; 101-122.
- 3- Sayek İ, Çakmakçı M. Şok. Sayek İ. Temel Cerrahi. Güneş Yayınevi, Ankara-1996; 118-137
- 4- Lappenemi A, Soltero R, Burris D, et all. Early Resuscitation with Low-Volume of Shock Induced by Penetrating Vascular Injury. J Trauma 1996; 40:242-248
- 5- Leppanemi A, Soltero R, Burris D, et al. Fluid resuscitation in a model of uncontrolled hemorrhage: too much too early, or too little too late?. J Surg Res 1996; 63: 413-418

- 6- Marshall HP, Capone A, Coursaulas AP, et al. Effects of hemodilution on long-term survival in an uncontrolled hemorrhagic shock model in rats. *J Trauma* 1997; 43: 673-679
- 7- Dorenen SC, Lanter PL. Hemorrhagic shock. In: Tintinalli JE, Ruiz E, Krome RL (eds). *Emergency Medicine*. New York, Mc Graw Hill 1996; pp:196-200
- 8- Shoemaker WC. Diagnosis and treatment of the shock sendromes. In: Ayres SM, Grenvik A, Holbrok PR, Shoemaker WC (eds). *Textbook of Critical Care*. WB Saunders, Philadelphia 1996; pp:85-102
- 9- Marzi I. Hemorrhagic shock: Update in pathophysiology and therapy. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1997; 111: 42-44
- 10- Fink MP. Shock. In: Rippe JM, Irwin RS, Alpert JS, Fink MP (eds), *Intensive Care Medicine*. Little, Brown and Company, Boston 1991; pp:1417-1434
- 11- Philips GR, Kauder DR, Schwab CW. Massive blood loss in trauma patients. The benefits and dangers of transfusion therapy. *Postgrad Med* 1994; 95: 61-72
- 12- Guthrie D. Shock. *Advanced trauma life support course for physicians*. American Collage of Surgeons. WB Saunders, Chicago 1993: pp: 75-110
- 13- Komatsu T, Shibutani K, Okamoto K, et all. Critical level of oxygen delivery after cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 1987; 15: 194-199

- 14- Pepe PE. Acidosis in acute hemorrhage: detrimental or elemental?
Acad Emerg Med 1995; 2:81-82
- 15- Mannion D, Fitzpatrick GJ, Feeley M. Role of xanthine oxidase inhibition in survival from hemorrhagic shock. Circ Shock 1994; 42:39-43
- 16- Britt LD, Weireter LJ, Riblet JL, et al. Prioritis in the management of profound shock. Surg Clin North Am 1996; 76: 645-660
- 17- Grace PA. Ischemia- Reperfusion Injury. Br J Surg 1994; 81:637-647
- 18- Arden WA, Yacko MA, Jay M, et al. Scintigraphic evaluation of bacterial translocation during hemorrhagic shock. J Surg Res 1993; 33: 221-227
- 19- Morales J, Kibsey P, Thomas PD, Poznansky MJ, et al. The effects of ischemia and ischemia-reperfusion on bacterial translocation, lipid peroxidation, and gut histology: studies on hemorrhagic shock in pigs. J Trauma 1992; 33:221-227
- 20- Rhee P, Burris D, Kaufmann C, et al. Lactated ringer's solution resuscitation causes neutrophil activation after hemorrhagic shock. J Trauma 1998; 44:313-319
- 21- Chendrasekhar A, Prabhakar G, Pillai S, et al. Utility of bedside doppler in tracking dysfunction related to hemorrhagic shock. Ann Surg 1997; 63:747-751
- 22- Klabunde RE, Slayton KJ, Ritger RC. N-Methyl-L-Arginine restores arterial pressure in hemorrhaged rats. Circ Shock 1993; 40:47-52

- 23- Nordin A, Makisalo H, Mildh L, et al. Gut intramucosal pH as an early indicator of effectiveness of therapy for hemorrhagic shock. Crit Care Med 1998; 26:1110-1117
- 24- Deb S, Martin B, Sun L, et al. Resuscitation with lactated ringer's solution in rats with hemorrhagic shock induces immediate apoptosis. J Trauma 1999; 46:582-589
- 25- Bourguignon PR, Shackford SR, Shiffer C, et al. Delayed fluid resuscitation of head injury and uncontrolled hemorrhagic shock. Arch Surg 1998; 133:390-398
- 26- Bickell WH, Brutting SP, Millnamow GA, et al. The detrimental effects of intravenous crystalloid after aortotomy in swine. Surgery 1991; 110:529-536
- 27- Cullen MJ, Singer M. Severe anaphylactoid reaction to hydroxyethyl starch. Anaesthesia 1990; 45:1041-1042
- 28- Shoemaker WC, Peitzman AB, Bellamy R, et al. Resuscitation from severe hemorrhage. Crit Care Med 1996; 24:12-23
- 29- Healey MA, Davis RE, Liu FC, et al. Lactated ringer's is superior to normal saline in a model of massive hemorrhage and resuscitation. J Trauma 1998; 45:894-899
- 30- Siegel JH, Rivkind A, Dalal S, et al. Early physiologic predictors of injury severity and death in blunt trauma. Arc Surg 1990; 125: 498-508
- 31- Guzman JA, Kruse JA. Continuous assesment of gastric intramucosal PCO₂ and pH in hemorrhagic shock using capnometric recirculating gas tonometry. Crit Care Med 1997; 25: 533-537

- 32- Tsimoyiannis EC, Moutesidou KJ, Moschos CM, Karayianni M, Karkabounas S, Kotoulas OB. Trimetazidine for prevention of hepatic injury induced by ischemia and reperfusion in rats. *Eur J Surg* 1993; 159: 89-93
- 33- Baker GI, Corry RJ, Autor AP. Oxygen free radicals induced damage in kidneys subjected to warm ischemia and reperfusion. *Ann Surg* 1985; 202: 628-641
- 34- Simpson R, Alon R, Kobzik L, et al. Neutrophil and nonneutrophil-mediated injury in intestinal ischemia-reperfusion. *Ann Surg* 1993; 218: 444-454
- 35- Report of Final Mortality Statistics, 1995. Monthly vital statistics report. Atlanta GA: Centers for Disease Control: 1996; 45
- 36- Heckbert SR, Vedder NB, Hoffman W, et al. Outcome after hemorrhagic shock in trauma patients. *J Trauma* 1998; 45: 545-549
- 37- Trunkey DD. Trauma. *Sci Am* 1983; 249: 28-35
- 38- Burris D, Rhee P, Kaufmann C, et al. Controlled resuscitation for uncontrolled hemorrhagic shock. *J Trauma* 1999; 46: 216-223
- 39- Flynn WJ, Cryer HG, Garrison RN. Pentoxifylline restores intestinal microvascular blood flow during resuscitated hemorrhagic shock. *Surgery* 1991; 110:350-356
- 40- Miyagatani Y, Yukioka T, Ohta S, et al. Vascular tone in patients with hemorrhagic shock. *J Trauma* 1999; 47: 282-287

- 41- Soucy DM, Rude M, Hsia WC, et al. The effects of varying fluid volume and rate of resuscitation during uncontrolled hemorrhage. J Trauma 1999; 46: 209-215
- 42- Luchette FA, Robinson BRH, Friend LA, et al. Adrenergic antagonists reduce lactic acidosis in response to hemorrhagic shock. J Trauma 1999; 46: 873-880
- 43- Kapoor R, Prasad K. Role of oxyradicals in cardiovascular depression and cellular injury in hemorrhagic shock and reinfusion: Effect of sod and catalase. Circ Shock 1994; 43: 79-94
- 44- Selby JB, Mathis JE, Berry CF, et al. Effects of isotonic saline solution resuscitation on blood coagulation in uncontrolled hemorrhage. Surgery 1996; 119: 528-533
- 45- Davis JW. The relationship of base deficit to lactate in porcine hemorrhagic shock and resuscitation. J Trauma 1994; 36: 168-172
- 46- Guyton AC. Textbook of Medical Physiology. Merk Yayıncılık. İstanbul.1986; 505-521
- 47- Craig RL, Poole GV. Resuscitation in uncontrolled hemorrhage. Am Surg 1994; 60: 59-62
- 48- Dunham CM, Siegel JH, Weireter LJ et al. Oxygen debt and metabolic acidemia as quantitative predictors of mortality and the severity of the ischemic insult in hemorrhagic shock. Crit Care Med 1991; 19: 231-243

- 49- Bergstein JM, Slakey DP, Wallace JR, et al. Traumatic hypothermia is related to hypotension, not resuscitation. *Ann Emerg Med* 1996; 27:39-42
- 50- Wladis A, Hjelmqvist H, Brismar B, et al. Acute metabolic and endocrine effects of induced hypothermia in hemorrhagic shock: An experimental study in the pig. *J Trauma* 1998; 45:527-533
- 51- Knudson MM, Bermudez KM, Doyle CA, et al. Use of tissue oxygen tension measurements during resuscitation from hemorrhagic shock. *J Trauma* 1997; 42:608-616

