



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
ÇİÇEK HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
V H-YL-2007-0001

**Normovolemik Koyunlarda
%7.2 Sodyum Klorür+%6 Dekstran 70 Solüsyonunun İnfüzyon
Hızının Plazma Osmolalitesi ve Elektrolit Konsantrasyonları
Üzerine Etkisi**

HAZIRLAYAN: Veteriner Hekim B. Dilan DEMİREL BAYRAMLI

DANIŞMAN: Doç. Dr. Bülent ULUTA

AYDIN-2007

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ÇEVRESEL HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
V H-YL-2007-0001

**Normovolemik Koyunlarda
%7.2 Sodyum Klorür+%6 Dekstran 70 Solüsyonunun İnfüzyon
Hızının Plazma Osmolalitesi ve Elektrolit Konsantrasyonları
Üzerine Etkisi**

HAZIRLAYAN: Veteriner Hekim B. Dilan DEMİREL BAYRAMLI

DANIŞMAN: Doç. Dr. Bülent ULUTA

AYDIN-2007

ÖZ

iddetli hipovolemi ve ok durumlarının ba langıç tedavisinde son 20 yıldır kullanım alanı bulan küçük volüm canlandırma, %7.2-7.5 sodyum klorür (NaCl) veya %7.2-7.5 NaCl + kolloid solüsyonunun az miktarlarda hızlı infüzyonunu ifade etmektedir. Bu çalı mada sa lıklı koyunlarda hızlı volüm canlandırmada kullanılan %7.2 Hipertonik NaCl + %6 Dekstran 70 (HSD) solüsyonunun infüzyon hızının plazma elektrolitleri ve osmolalitesi üzerine etkisi ara tırıldı. Bu amaçla; klinik açıdan sa lıklı 8 aylık 14 adet di i Sakız-Merinos melezi koyun rastgele örnekleme yöntemiyle iki gruba ayrıldı (n=7). 4 ml/kg dozda %7.2 hipertonik NaCl ve % 6 Dextran 70 (Macrodex, Eczacıba ı) kombinasyonu; birinci gruba 2 dk içerisinde bolus eklinde, ikinci gruba ise 20 dk içerisinde yava infüzyon eklinde uygulandı. Koyunlardan kan örnekleri sıvı uygulamasından önce ve sonrası 0, 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 360. dakikalarda tekni ine uygun olarak *V. jugularis*'ten antikoagulanlı (lityum heparin) tüplere alındı. Her iki grupta da uygulamadan hemen sonra plazma Na⁺, Cl⁻ konsantrasyonları ve plazma osmolalitesi önemli (p<0.001) düzeylerde artarken, plazma K⁺ konsantrasyonu ve Htc düzeyleri uygulama sonrası önemli (p<0.001) düzeylerde azaldı. Na⁺ konsantrasyonu ve Htc düzeylerinde çalı ma boyunca gruplar arasında herhangi bir farklılı a rastlanmazken, çalı manın 0., 5. ve 10. dk'larda K⁺ konsantrasyonlarında (p<0.05), 90. ve 120. dk'larda Cl⁻ konsantrasyonlarında (p<0.05) ve 60. dakikasından itibaren plazma osmolalitesindeki (p<0.05) de i imlerde gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılıklara rastlandı. HSD solüsyonunun bolus ve yava infüzyonlarının, plazma Na⁺, Cl⁻, K⁺ konsantrasyonları ve osmolalite üzerine etkilerinin de i iklik gösterdi i, uygulama hızının klinik indikasyona göre de erlendirilerek tercih edilmesi gerekti i sonucuna varıldı.

Anahtar sözcükler: Hipertonik sodyum klorür + dekstran, normovolemik koyun, elektrolitler, osmolalite

ABSTRACT

Small volume resuscitation used for the initial treatment of severe hypovolemia and shock for the last two decades is expressed rapid infusion of small volumes 7.2-7.5% sodium chloride (NaCl) or 7.2-7.5% NaCl + colloid. In this study, the effects of infusion rates of 7.2% hypertonic NaCl + 6% dextran 70 (HSD) used for small volume resuscitation on plasma electrolytes and osmolality in healthy sheep was investigated. For this purpose, 8 months of age, 14 healthy Chios-Merinos sheep were randomly separated into two groups (n=7). 4 ml/kg dose of 7.2% hypertonic NaCl and 6% dextran 70 (Macrodex, Eczacıba ı) was administered in 2 minutes as a bolus infusion in the first group and as a slow infusion in 20 minutes in the second group. Serum samples from the sheep were collected before and 0, 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 360. min after the fluid administration from the jugular vein to the anticoagulated (lithium heparin) sampling tubes. Significant ($p<0.001$) increases in plasma Na^+ , Cl^- concentrations and osmolality and significant ($p<0.001$) decreases in plasma K^+ concentrations and Htc values has been determined in both groups after the fluid administration. During the study period, no statistical difference in Na^+ concentrations and Htc values has been determined between groups however, significant differences has been seen at the 0, 5 ve 10th min. on K^+ concentration ($p<0.05$), at the 90 and 120th min. on Cl^- concentration ($p<0.05$) and from 60th min. to the end of the study on osmolality ($p<0.05$) between groups. It was concluded that the effects of bolus and slow infusion of HSD has been different on plasma Na^+ , Cl^- , K^+ concentrations and osmolality and the infusion rate should be chosen evaluating the clinical indication.

Keywords: Hypertonic sodium chloride + dextran, normovolemic sheep, electrolytes, osmolality

Ç NDEK LER

	<u>Sayfa</u>
ÖZ	I
ABSTRACT	II
Ç ZEGELER L STES	III
EK LLER L STES	IV
KISALTMALAR	V
1. G R	1
2. ÖNCEK ÇALI MALAR	3
2.1. Vücut Sıvıları	3
2.1.1. Vücut Sıvılarının Da ılımı ve Kompozisyonu	3
2.1.2. Vücut Sıvıları Homeostazının Prensipleri	6
2.1.2.1. Osmolalite	6
2.1.2.2. Sıvı Dengesi	9
2.1.3. Vücut Sıvılarındaki De i iklikler	12
2.1.3.1. Dehidrasyon	12
2.1.3.2. Hiperhidrasyon	13
2.2. Küçük Volüm Canlandırma	14
2.3. Hipertonik Sodyum Klorür + Dekstran	17
2.3.1. Klinik Kullanım	23
2.3.2. stenmeyen Etkileri	26
3. MATERYAL VE YÖNTEM	29
3.1. Hayvan Materyali	29
3.2. Gözlem ve Muayene	29
3.2.1. Klinik Muayeneler	29
3.2.2. Laboratuar Muayeneleri	30
3.2.3. Hesaplamalar	30
3.3. istatistiksel De erlendirme	30
4. ARA TIRMA BULGULARI VE TARTI MA	31
4.1. Ara tırma Bulguları	31
4.1.1. Klinik Muayene Bulguları	31
4.1.2. Laboratuar Bulguları	31
4.2. Tartı ma	40
5. SONUÇ VE ÖNER LER	44
ÖZET	46
SUMMARY	48
TE EKKÜR	50
KAYNAKLAR	51
ÖZGEÇM	62

ÇİZELGELER LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Çizelge 4.1. Bolus infüzyon uygulaması öncesi ve sonrasında vücut ısısı, kalp frekansı ve solunum sayısı.	33
Çizelge 4.2. Yavaş infüzyon uygulaması öncesi ve sonrasında vücut ısısı, kalp frekansı ve solunum sayısı.	33
Çizelge 4.3. Bolus infüzyon uygulaması öncesi ve sonrasında Na ⁺ , K ⁺ ve Cl ⁻ konsantrasyonları, hematokrit değeri, plazma volümü ve plazma ozmolalitesi.	34
Çizelge 4.4. Yavaş infüzyon uygulaması öncesi ve sonrasında Na ⁺ , K ⁺ ve Cl ⁻ konsantrasyonları, hematokrit değeri, plazma volümü ve plazma ozmolalitesi.	35

EKLER LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
ekil 2.1. Vücut Sıvılarının Dağılımı	4
ekil 2.2. Vücut kompartımanlarındaki elektrolit kompozisyonu	5
ekil 2.3. Vücutta sıvı dengesinin sağlanmasından sorumlu hormonal mekanizmalar	12
ekil 2.4. İntravenöz yolla uygulanan izotonik ve hipertonic sıvıların intravasküler kompartıman üzerindeki etkileri	18
ekil 2.5. HSD endotel hücrelerindeki ödemi azaltarak, kan akımını normal düzeylere yaklaştırmaktadır	20
ekil 4.1. Uygulama öncesi ve sonrası plazma Na ⁺ konsantrasyonundaki değişim	32
ekil 4.2. Uygulama öncesi ve sonrası plazma K ⁺ konsantrasyonundaki değişim	36
ekil 4.3. Uygulama öncesi ve sonrası plazma Cl ⁻ konsantrasyonundaki değişim	37
ekil 4.4. Uygulama öncesi ve sonrası Htc düzeylerindeki değişim	38
ekil 4.5. Uygulama öncesi ve sonrası plazma volüm değişimi	38
ekil 4.6. Uygulama öncesi ve sonrası plazma osmolalitesindeki değişim	39

KISALTMALAR

ADH	: Anti-diüretik Hormon
ANP	: Atriyal Natriüretik Peptid
Cl	: Klor
HS	: Hipertonik Sodyum Klorür
HSD	: %7.2 Hipertonik NaCl + %6 Dekstran 70
Htc	: Hematokrit
K⁺	: Potasyum
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
Na⁺	: Sodyum
NaCl	: Sodyum Klorür
Osm	: Osmolalite
ÖD	: Önemli De ğil
P	: Kalp Frekansı
PVD	: Plazma Volümündeki Yüzde De ğerim
R	: Solunum Sayısı
T	: Vücut Isısı

1. G R

Modern hekimlikte sa altının temel amacı; canlandırma sıvıları kullanarak yeterli düzeyde doku perfüzyonu sa lamak ve dola ım volümünü düzenlemektir. İnsan ve hayvanlarda birçok hastalıkta farklı sıvı tipleri; de i en süre ve yo unlukta, intravasküler alanda meydana gelen aç ı ı kapatabilmektedirler (Grocott ve Hamilton, 2002).

Be eri hekimlikte iddetli hipovolemi ve ok durumlarının ba langıç tedavisinde son 20 yıldır kullanım alanı bulan küçük volüm canlandırma, hipertonic sodyum klorür (NaCl) veya hipertonic NaCl + kolloid solüsyonunun az miktarlarda hızlı infüzyonunu ifade etmektedir (Nakayama ve ark., 1984). Bu tedavi, intraselüler alanla intravasküler alan arasında meydana gelen osmotik farklılıktan dolayı endojen sıvı mobilizasyonunun olu umu temeline dayanmaktadır. ntraselüler alandan sıvı mobilizasyonunun iki önemli avantajı bulunmaktadır. Birincisi; plazma volümünün hızlı bir ekilde infüzyon volümünden üç dört kat daha fazla artması, ikincisi ise; endotel hücre volümünün normale dönmesi sonucu küçük damarların lumen çaplarının yeniden düzenlenmesiyle mikrosirküler kan akımının artmasıdır (Kreimeier ve Messmer, 2002). Küçük volüm canlandırmada, %6 dekstran 70 solüsyonu; iki-üç kat daha fazla kolloid osmotik basınç olu turması ve daha etkili plazma volüm art ı sa lamasından dolayı di er hiperonkotik kolloid solüsyonlara göre daha fazla tercih edilmektedir (Kashtan ve ark., 1981; Kramer ve ark., 1982; Tonnessen ve ark., 1993).

%7.2 hipertonic NaCl + %6 dekstran 70 (HSD) solüsyonu uygulamaları plazmada hızlı volüm art ını sa lamakta ve uzun süre koruyabilmektedir. Bu sayede, HSD solüsyonu vücutta uzun süreli hemodinamik ve metabolik yararlar sa layabilmektedir (Smith ve ark., 1985; Kramer ve ark., 1986). HSD solüsyonu genel olarak hipovolemik okta kullanılmakla birlikte; kafa travmaları, yanıklar,

sepsis, çoklu organ disfonksiyon sendromu ve kalp-damar cerrahisinde de uygulanmaktadır (Richardson ve Deakin, 2004).

%7.2 hipertonic NaCl + %6 dekstran 70 solüsyonu uygulamalarının en önemli dezavantajlarının; hipernatremi, demiyelinizasyon, geçici hiperkloremik asidoz, kanama e iliminde artı , akut renal yetmezlik ve anafilaksi oldu u bildirilmektedir (Richardson ve Deakin, 2004). Hızlı volüm canlandırma sıvılarının istenmeyen etkilerinin olu umunun açıklanmasında solüsyonların kompozisyonu, dozu ve infüzyon oranları dikkatli bir ekilde ele alınmalıdır. Birçok çalı mada farklılıklar gösteren infüzyon oranının tedavi etkinli indeki önemine sıvı kompozisyonundan veya uygulanan total dozdan daha az dikkat edilmektedir (Elgjo, 2003). Hipertonik solüsyonlar üzerinde yapılan birçok çalı ma, klinik yanıtın büyük ölçüde infüzyon oranları tarafından belirlendi ine i aret etmektedir (Nakayama ve ark., 1984; Smith ve ark., 1985; Kramer ve ark., 1986). Bununla birlikte; HSD solüsyonunun total kristalloid dozunun veya sodyum (Na⁺) konsantrasyonunun klinik yanıt üzerindeki etkisinin ara tırıldı ı çalı malarda infüzyon oranıyla klinik yanıt arasındaki ili ki tam olarak açıklanamamı tır (Halvorsen ve ark., 1991; Dubick ve ark., 1995). Bu çalı mada, sa lıklı koyunlarda hızlı volüm canlandırmada kullanılan HSD solüsyonunun infüzyon hızının elektrolitler ve osmolalite üzerine etkisi ara tırıldı.

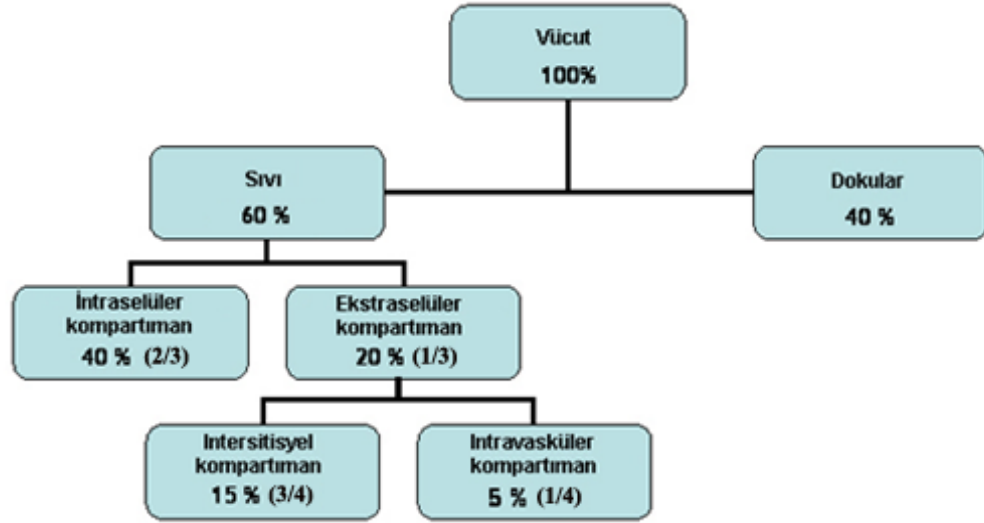
2. ÖNCEK ÇALI MALAR

2.1. Vücut Sıvıları

2.1.1. Vücut Sıvılarının Da ılımı ve Kompozisyonu

Tüm canlılar ya amlarını sürdürebilmek için vücut sıvılarına ihtiyaç duymaktadırlar. Vücut sıvılarının temel görevi, hücreler için gerekli olan besin maddelerinin ta nması ve artık ürünlerin dokulardan uzakla tırılmasıdır (Kirby ve Rudloff, 2000). Vücuttaki total sıvı miktarı; ya , besi durumu ve cinsiyet gibi faktörlere ba lı olarak de i iklik göstermektedir. Yeni do an, zayıf ve erkek hayvanların vücutlarında; eri kin, i man ve di i hayvanlara göre daha fazla miktarda sıvı bulunmaktadır (Dibartola, 1985; Michell ve ark., 1989; Bossingham ve ark., 2005).

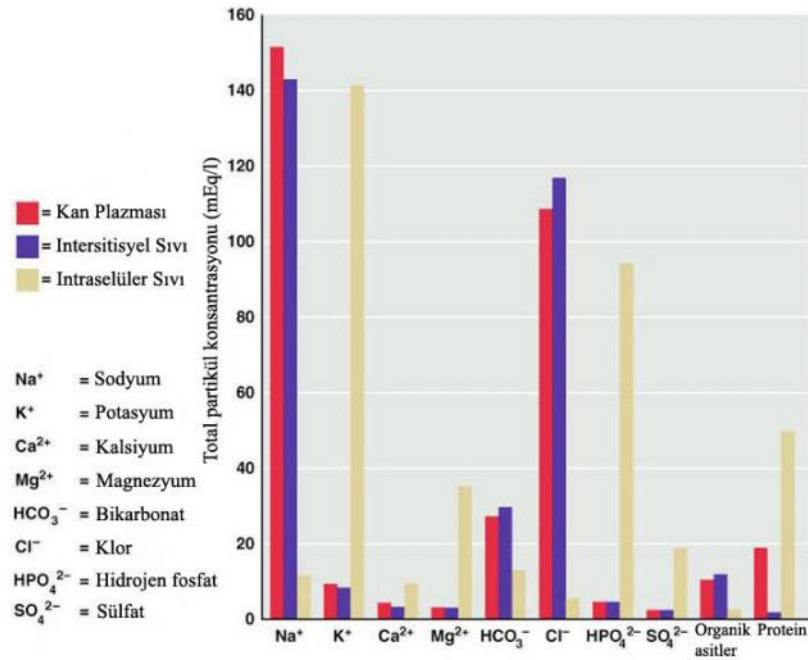
Vücut a ırlı ının %60'ını vücut sıvıları olu turmaktadır. Bu sıvının 2/3'ü intraselüler ve 1/3'ü ekstraselüler sıvıdır. Ekstraselüler sıvının da 1/4'ü intravasküler (plazma), 3/4'ü ise intersitisyel (lenf sıvısı ve transselüler sıvı) kompartımanda bulunmaktadır (ekil 2.1.) (Guyton ve Hall, 1996).



ekil 2.1. Vücut Sıvılarının Da ılımı

Intraselüler sıvı, tek bir sıvı kompartımanı olarak kabul edilse de, gerçekte trilyonlarca küçük hücre içi kompartımanlardan oluşmaktadır. Hücrelerin dışı membranları intraselüler volüm ve kompozisyonun düzenlenmesinde çok önemli rol oynamaktadırlar. Ekstraselüler sıvı; interstisyel sıvı ve intravasküler sıvı olmak üzere iki ana kompartımandan oluşmaktadır. İnterstisyel sıvı, hücreler arasındaki alanlarda bulunmaktadır. Bu sıvının çok küçük bir bölümü gerçekten akan bir sıvı olup, esas kısmı büyük proteoglikan moleküllerden oluşan bir jel-matriks içinde tutulmuş durumdadır. Bu nedenle normal dokularda interstisyel sıvı nisbi olarak hareketsizdir. Serebrospinal sistem, göz ve gastrointestinal kanalda bulunan sıvılar interstisyel sıvıya benzerler ve çoğu kez interstisyel kompartımanın bir parçası gibi kabul edilmektedir. Plazma olarak da isimlendirilen intravasküler sıvı vasküler endotel tarafından çevrelenmektedir. İntravasküler kompartıman volümünün normal düzeylerde tutulması; oksijen, besin ve organ/sistem fonksiyonları için gereken maddelerin dağılımı için gereklidir. Ekstraselüler sıvının bir parçası olan plazma, kapillar porlar aracılığıyla interstisyel sıvıyla sürekli ilişkiindedir (Guyton ve Hall, 1996).

Katı partiküller, geni kapsamda elektrolitler (inorganik tuzlar, bütün asit ve bazlar ve bazı proteinler) ve nonelektrolitler (glikoz, lipid, kreatinin ve üre) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Elektrolitler, katyonları (pozitif yüke sahip atomlar- Na^+ , potasyum, kalsiyum, magnezyum, karbonat) ve anyonları (negatif yüke sahip atomlar- klor, sülfat, fosfat, bikarbonat) içermektedir (Tortora, 1996). Ekstraselüler ve intraselüler sıvıların içerikleri birbirinden çok farklıdır (ekil 2.2.). Plazmadan yakla ık dört kat kadar yüksek konsantrasyonda protein içeren intraselüler sıvıda, yüksek düzeylerde potasyum (K^+), magnezyum, fosfat ve sülfat iyonları bulunurken az miktarda Na^+ ve klor (Cl^-) iyonları bulunmaktadır. Pek çok elektrolit interstisyum ile plazma arasında serbestçe geçi gösterdi i için bu iki kompartıman arasındaki elektrolitler benzer düzeylerde dir. Ekstraselüler sıvıyı olu turan plazma ve interstisyel sıvıda Na^+ , Cl^- , bikarbonat iyonları ve organik asitler yüksek konsantrasyonlarda iken, K^+ , kalsiyum, magnezyum, fosfat ve sülfat iyonları dü ük düzeylerde dir (Elgart, 2004).



ekil 2.2. Vücut kompartımanlarındaki elektrolit kompozisyonu

2.1.2. Vücut Sıvıları Homeostazının Prensipleri

2.1.2.1. Osmolalite

Hücre membranlarından büyük miktarda difüzyona uğrayan sıvının konsantrasyon farkından doğan net hareketine osmoz adı verilmektedir. Osmoz kanunu sıvıların tüm boşluklar arasında eşit bir şekilde dağılmasını sağlamaktadır. Ekstraselüler ve intraselüler boşluklar arasındaki osmotik denge her iki boşluk arasındaki Na^+ ve K^+ 'un nisbi miktarları tarafından belirlenir. Esasen hücre membranından geçebilme yeteneğine sahip olmayan osmotik aktif partiküller ikiye ayrılabilir. Membrandan geçebilme özelliği olmayan ve hücre içine aktif transport ile alınabilen maddelere örnek olarak Na^+ ve glikoz verilebilirken, hiçbir koşulda hücre içine girişi olmayan osmotik aktif maddelere örnek ise mannitoldür (Elgart, 2004).

Kompartımanlar arasında sıvı konsantrasyonundaki değişimler, partikül konsantrasyonlarında da geçici nispi değişikliklere yol açmaktadır. Sıvının kompartımanlar arasında tekrar eşit bir şekilde dağılması kompartımanlar arası dengeyi oluşturur. Su moleküllerinin osmotik geçişi, yarı geçirgen membrana osmotik geçişe zıt yönde uygulanan basınçla engellenebilmektedir. Osmotik geçişi engelleyen basıncın de eri osmotik basınç olarak isimlendirilmektedir (Bourque ve ark., 1994).

Osmotik basınç, osmolalite veya osmolarite cinsinden tanımlanabilmektedir. Osmolalite terimi, solüsyonun bir kilogramında çözünmüş halde bulunan parçacıkların sayısını ifade etmektedir. Litre kili bir terim olan osmolarite ise bir litre solüsyon içerisindeki çözünmüş parçacıkların sayısıdır (Stanton and Koeppen, 1993). Vücudun herhangi bir kompartımanındaki osmotik aktif maddelerin sayısı 290 ile 310 mOsm/l arasında bulunmaktadır. Birbirinden farklı sıvı kompartımanlarındaki osmotik aktif madde yoğunlukları her koşulda eşit bir halde tutulmalıdır. Kompartıman veya solüsyondaki sıvı, eşit osmotik basınçta olduğu

zaman 'izotonik', daha az osmotik basınca sahip oldu unda 'hipotonik' ve daha fazla osmotik basıncı oldu unda ise 'hipertonik' olarak ifade edilmektedir (Elgart, 2004).

Serum osmolalitesi bir osmometre cihazı aracılığı ile ölçülebilmektedir (Stranz ve Kastango, 2002). Osmometre, solüsyondaki katı partiküllerin donma noktası veya buhar basıncı gibi fizyolojik özelliklerindeki değişimlere dayanarak osmolaliteyi ölçmektedir. Serum osmolalitesinin hesaplanmasında aşağıdaki formülden (1) yararlanılmaktadır (Koeppen ve Stanton, 2001):

$$\text{Osmolalite (mOsm/kg)} = [\text{Na}^+, \text{mEq/l}] \times 2 + [\text{glukoz, mg/dl}] / 18 + [\text{BUN, mg/dl}] / 2.8 \quad (1)$$

Osmolalitedeki değişiklikler merkezî sinir sistemi (MSS) tarafından direkt veya indirekt mekanizmalar aracılığı ile algılanır (O'Connor, 1997). Osmotik değişiklikler indirekt olarak algılanması merkezî veya periferel sinir sistemindeki osmoreseptörler tarafından gerçekleştirilir. Bu özelleşmiş nöronlar anti-diüretik hormonun (ADH) salınımını ve dolayısıyla da susuzluk mekanizmasını kontrol ederler. Plazma osmolalitesi böylece belli sınırlar arasında tutulur. Bir diğer yol ise osmotik iletinin non-nöral hücreler tarafından algılanarak MSS'ne bir dizi hormon salınımı aracılığı ile indirekt olarak gönderilmesidir. Vücutta genellikle her iki mekanizma birlikte çalışır (Stanton ve Koeppen, 1993).

Osmolalitenin hesaplanmasında kullanılan Na^+ tuzları ve glukoz, plazma tonisitesine etki ederek sıvının transselüler dağılımını etkilemektedir (Weiss-Guillet ve ark., 2003). Ekstraselüler sıvı volümünün dengede tutulmasında temel mekanizma Na^+ 'un dengede tutulmasıyla sağlanmaktadır. Ekstraselüler bölümlerdeki Na^+ 'un artması Na/K-ATPaz 'ı uyararak hücre içine sızması olan Na^+ 'un derhal dışarı atılmasını ve ekstraselüler bölümlerde bulunan K^+ 'un hücre içine alınmasını uyarır (Xie ve Askari, 2002). Ekstraselüler Na^+ konsantrasyonunun artması intraselüler bölümlerdeki sıvının osmotik basıncını etkisiyle, ekstraselüler bölüme çekilmesini sağlar. Sıvının bu hareketi her iki alandaki osmotik denge yeniden kuruluncaya kadar devam eder. Vücuttaki Na^+ oranı ve osmotik potansiyel düşükçe hücre içinde

tutulan K^+ tekrar hücre dışına çıkararak homeostatik dengenin sağlanmasında yardımcı olur (Guyton ve Hall, 1996).

Plazma osmolalitesi, gıda ile alınan sıvı ve elektrolitler yanı sıra; terleme, diüresis ve gastrointestinal kayıplar, geri emilim ve atılım gibi bir çok faktöre bağlı olarak değişim göstermektedir (Stanton ve Koeppen, 1993; Guyton ve Hall, 1996). Ekstraselüler sıvıya su ilavesi, damar içine veya deri altına sıvı uygulaması veya gastrointestinal kanaldan intravasküler kompartımana sıvı geçimi gibi yollarla olur. Sıvı, ekstraselüler kompartımandaki sıvıyı seyrelterek intraselüler alandakine göre hipotonik yapar. Bu durumda sıvı osmozla hücre membranlarından geçerek hücre içine girer. Kısa bir süre içinde bütün kompartımanlar arasındaki osmolalite eşitlenir. Sıvı, deriden ve akciğerlerden buharlaşarak ya da dilüe idrar çıkarılmasıyla vücuttan uzaklaştırılabilir. Bu gibi durumlarda sıvı kaybı ekstraselüler kompartımandan olur. Bu amaçla intraselüler kompartımandan osmoz yoluyla bir miktar sıvı ekstraselüler kompartımana geçerek her iki kompartıman osmolalitesi eşit duruma gelir (Lord, 1999).

Ekstraselüler sıvı kompartımanına izotonik NaCl uygulaması sonrası ekstraselüler sıvının osmolalitesi değişmez ve osmoz da görülmez. Sadece ekstraselüler sıvı volümü artar. Bununla beraber ekstraselüler sıvıya hipertonic bir solüsyon verilirse bu kompartımanda osmolalite yükselerek, sıvının osmozla hücrelerden ekstraselüler kompartımana geçimine yol açar. Hipotonik solüsyonlar ise ekstraselüler sıvının osmolalitesini azaltarak bir miktar sıvının bu alandan hücre içine geçimini sağlar (Lord, 1999).

Plazma osmolalitesinin, çevre faktörlerine, türlere ve ırklara göre farklılık gösterebileceği bildirilmektedir (Baker ve Dawson, 1985; Stanton ve Koeppen, 1993).

Sarıklı düvelerde 5 ml/kg dozda uygulanan %7.2 hipertonic NaCl (HS) solüsyonu, uygulamadan 5 dk sonra plazma osmolalitesini 280 mOsm/kg düzeylerinden 305 mOsm/kg'a yükseldiği ve çalıtma sonuna kadar plazma

osmolalitesinin 300 mOsm/kg düzeyinin altına dümedi i bildirilmektedir (Suzuki ve ark., 1998).

Sa lıklı köpeklerde 311 mOsm/l olarak belirlenen ortalama plazma osmolaritesinin, ticari aktif kömür süspansiyonunun oral yolla verilmesinden sonra önemli düzeyde artı göstererek ortalama 353 mOsm/l düzeylerine ula tı ı bildirilmektedir (Burkitt ve ark., 2005).

Rasyonunda su kısıtlamasına gidilen koyunlarda ise plazma osmolaritesinin 380 mOsm/l'ye kadar ula abildi i belirtilmektedir (Stanton ve Koeppen, 1993).

Sa lıklı ratlarda plazma osmolalitesi 280 mOsm/kg düzeylerinde bulundu u ve fizyolojik üst sınırın 294 mOsm/kg oldu u bildirilmektedir (Voisin ve Borque, 2002).

Ad libitum olarak gıda ve su verilen laboratuvar farelerinde osmolaritenin 292-305 mOsm/l oldu u bildirilmektedir (Di Nicolantonio ve Mendelsohn, 1986; Fitts ve Simpson, 1986).

2.1.2.2. Sıvı Dengesi

Vücut sıvılarının osmolalitesi dar bir aralıkta sabit tutulması gerekti inden sıvı dengesinin sa lanması arttır. Bunun için de alınan ve kaybedilen sıvıların kabul edilebilir düzeylerde olması gerekmektedir. Vücut sıvılarının osmolalitesini düzenleyen ba lıca organlar beyin ve böbreklerdir (Stanton ve Koeppen, 1993). Vücut sıvılarının osmolalitesinin de i ikli ini düzenlemeye yönelik olarak bir dizi mekanizma bulunmaktadır (ekil 2.3.) (Moffet ve ark, 1993). Bu temel mekanizmalar unlardır:

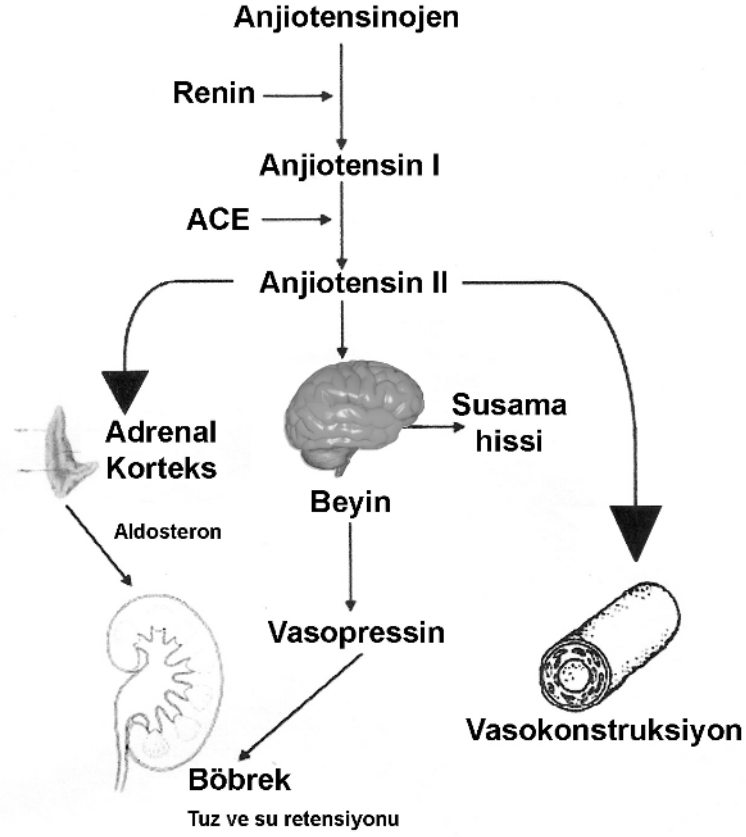
- 1. Renin –Anjiotensin- Aldosteron:** Aldosteron sekresyonu distal nefronlardan Na^+ reabsorpsiyonunu arttırır ve idrar Na^+ atılımında en önemli rolü oynar.

Renin ve Anjiotensin II proksimal tübüllerdeki Na^+ reabsorpsiyonu de i tirerek etki eder.

2. **Atriyal Natriüretik Peptid (ANP):** Bu peptid hem sa hem sol atriyal hücrelerden atriyal basınç de i imlerini takiben salınır. ANP, arteriyel vazodilatasyon ve renal toplayıcı tübülleri etkileyerek idrar Na^+ ve su atılımını sa lamak gibi iki önemli etkiye sahiptir.
3. **Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu:** Artmış sempatik aktivite proksimal renal tübülerden Na^+ reabsorpsiyonunu artırır. Bu Na^+ retensiyonu ile sonuçlanır. Ayrıca renal kan akımını azaltan renal vazokonstriksiyonda rol oynar. Tersine sol atriyal reseptörlerin stimülasyonu renal sempatik tonusu azaltır ve renal kan akımını özellikle de glomerüler filtrasyonu artırır (kardiorenal refleks).
4. **Glomerüler Filtrasyon Hızı ve Plazma Na^+ Konsantrasyonu:** Böbreklerdeki Na^+ filtrasyonunun miktarı plazma Na^+ konsantrasyonuna ve glomerüler filtrasyon hızına direkt olarak ba lıdır. Glomerüler filtrasyon hızı intravasküler volüme ba lı olduğundan intravasküler volüm artışı Na^+ atılımını artırabilir. Bunun tersi durumda Na^+ atılımı azalır.
5. **Tübüloglomerüler Denge:** Nefronlardan Na^+ filtrasyon miktarındaki farklılıklar a ra men proksimal tübüldeki Na^+ reabsorpsiyonu dar limitler içerisinde kontrol edilir. Peritübüler kapiller hidrostatik basınç ve onkotik basınçtaki de i iklikler ve renal tübüler akımın hızı dahil olmak üzere tübüloglomerüler dengeden sorumlu faktörler çok hassastır. Proksimal tübüllerdeki Na^+ reabsorpsiyonu de i ikli i renal Na^+ atılımına önemli etki yapar.
6. **Antidiüretik Hormon:** Hipotalamusun supra-optik nükleusundaki özelle mi nöronlar, ekstrasellüler osmolalitedeki de i ikliklere çok duyarlıdır.

Ekstraselüler sıvı osmolalitesi arttı ında bu hücreler büzülür ve posteriyor hipofizden ADH salınır. Bu hormon böbrekleri hedef alarak sıvının vücutta normal düzeylerde kalmasının sa lanmasından sorumludur. ADH böbrek tubüllerine ula tı ında, tubüllerden suyun geri emilimini artırır. Fazla miktarlarda sıvı gereksinimi oldu unda hipofiz bezinden daha yüksek konsantrasyonlarda ADH salgısı olur ve bu sayede tubüller daha geçirgen bir hal alarak vücutun idrarla sıvı kaybetmesi engellenir. Ekstraselüler sıvı osmolalitesi dü tü ünde bu hücreler osmoreseptörleri nedeniyle i er ve ADH salınımını inhibe ederler. Azalan ADH sekresyonu sıvı diürezine izin verir ve osmolalite artarak normale döner. Di er taraftan, kan volümündeki %5-10'luk bir azalma karotid baroreseptörlerinin ve atriyal basınç reseptörlerinin uyarılmasına ve ADH salgılanmasına neden olabilir.

Bu mekanizmalar genel olarak böbreklerde artan veya azalan sıvı ekskresyonu, ADH etkinli i ve yo un hipertonsiteden korunma amacıyla susama hissinin geli mesinde rol oynamaktadır.



ekil 2.3. Vücutta sıvı dengesinin sağlanmasından sorumlu hormonal mekanizmalar (Sjostrand, 2005)

2.1.3. Vücut Sıvılarındaki Değişiklikler

2.1.3.1. Dehidrasyon

Dehidrasyon, vücut sıvılarındaki azalmayı ifade etmektedir. Total vücut ağırlığındaki %5 ve üzerindeki kayıplar klinik bulguların ortaya çıkmasına neden olabilirken, %10 ve üzeri kayıplar şok durumu oluşturabilmekte ve hayatı tehdit edebilmektedir (Guyton ve Hall, 1996).

Temelde vücutta hipotonik, izotonik ve hipertonic olmak üzere üç ana tipte dehidrasyon olu abilmektedir (Fanestil ve Moore, 1994).

Hipotonik dehidrasyon, belirgin Na^+ kayıplarında ortaya çıkar. Serum Na^+ konsantrasyonu 130 mEq/l'nin altına düşmektedir. Serum osmolalitesinin düşük olmasından dolayı ekstraselüler volümün azalmasına ve dolayısıyla da hücre içine önemli oranlarda sıvı giri ine yol açmaktadır (Fanestil ve Moore, 1994; Guyton ve Hall, 1996).

izotonik dehidrasyon, sıvı ve Na^+ arasında herhangi bir konsantrasyon farklılı mın olmadığı sıvı kayıplarıdır. izotonik dehidrasyonda sıvı ve Na^+ iyonları aynı fizyolojik oranlarda kaybedilmektedir. Böylece Na^+ iyon konsantrasyonları normal sınırlarda kalmaktadır (Fanestil ve Moore, 1994; Guyton ve Hall, 1996).

Hipertonik dehidrasyon, ekstraselüler volüm osmolalitesinin yüksek olduğu durumlardır. Serum Na^+ konsantrasyonu 150 mEq/l'nin üzerine çıkmaktadır. Ekstraselüler sıvının hiperosmolal olmasından dolayı sıvı intraselüler bölüme hareket etmektedir (Fanestil ve Moore, 1994; Guyton ve Hall, 1996).

2.1.3.2. Hiperhidrasyon

Hiperhidrasyon, ekstraselüler alanda gere inden fazla sıvı ve Na^+ bulunduğu durumlarda total vücut sıvısının artmasıdır. Bu gibi durumlarda intersitisyel sıvı hacmi artar ve ödem ortaya çıkar. Hiperhidrasyon ço unlukla sıvı tedavileriyle ilgili kildir ve akci erlerde, ayaklarda (ço unlukla ön ekstremitelerde) ve abdominal bölükta sıvı toplanmasına yol açabilir. Bu durum cerrahi girişimler, anestezi ve yoğun bakım gibi müdahalelerle ilgili en önemli sorunlardan biridir (Sjostrand, 2005).

Bir çok hasta, dehidrasyona ve hiperhidrasyona karşı gerekli toleransı sağlamaya yönelik olarak etkin fizyolojik rezervlere sahiptir. Yoğun sıvı tedavisi uygulanan önemli sayıda hastada hiperhidrasyona ve organ fonksiyon bozukluklarına rastlanmaktadır (Lowell ve ark., 1990). Operasyon sonrası hiperhidrasyona bağlı gelişen en önemli istenmeyen durumlar arasında akciğer ödemi, parolitik ileus ve i emik kardiyak disfonksiyon yer almaktadır. Meydana gelen ödem dokulara hipoksiye, geciken yara iyileşmesine ve enfeksiyona neden olur (Lobo ve ark., 2002).

Temelde vücutta hipotonik, izotonik ve hipertonic olmak üzere üç ana tipte hiperhidrasyon oluşabilmektedir (Sjostrand, 2005).

Hipotonik hiperhidrasyon, hipotonik sıvıların fazla miktarlarda verildiği durumlarda ortaya çıkmaktadır. Serum osmolalitesinde meydana gelen azalma sonucu dolaşımdaki sıvı intersitisyel ve intraselüler kompartımanlara geçmektedir (Sjostrand, 2005).

izotonik hiperhidrasyon, ekstraselüler kompartımanda yoğun miktarda sıvı birikmesi sonucu ortaya çıkan ödem ifade eder. Kalp ve böbrek yetmezliği olan ve fazla miktarlarda izotonik sıvı verilen olgularda görülebilen bir durumdur (Cogan, 1994).

Hipertonik hiperhidrasyon, artan serum osmolalitesine bağlı olarak interstisyel ve intraselüler kompartımanlardan dolaşıma sıvı geçişinin olduğu bir durumdur. Hücrelerde büzülme yanı sıra aort volümü artmasına bağlı olarak kan basıncında önemli yükselmelere yol açabilmektedir (Sjostrand, 2005).

2.2. Küçük Volüm Canlandırma

Hipovolemi ve şok durumlarında başlangıç tedavisine yönelik olarak geliştirilmiş olan küçük volüm canlandırma; HS veya HSD solüsyonlarının küçük

hacimlerde hızlı infüzyonunu ifade etmektedir (Nakayama ve ark., 1984; Rocha-e-Silva ve Figueiredo, 2005).

Küçük volüm canlandırma, intraselüler boşlukla intravasküler boşluk arasında meydana gelen osmotik farklılıktan dolayı endojen sıvı mobilizasyonu temeline dayanmaktadır. intraselüler bölgeden sıvı mobilizasyonunun iki önemli avantajı bulunmaktadır; birincisi plazma volümü infüzyon volümünden üç dört kat daha fazla artmakta, ikincisi endotel hücre volümünün normale dönmesi ile küçük damarların lumen çapları yeniden düzenlenmekte ve bu sayede mikrosirküler kan akımı artmaktadır (Mazzoni ve ark., 1990; Kreimeier ve Messmer, 2002).

Küçük volüm canlandırma terimini ilk kez kullanan Nakayama ve ark. (1984), hemorojik şok olu turulan koyunlarda HS solüsyonu (2400 mOsm/l= $\% 7.5$ NaCl) infüzyonundan kısa bir süre sonra kardiyak outputun düzenlendi ini ve sistemik basıncın belirgin bir şekilde arttığını rapor etmektedirler. Klinik kullanıma ilk uyarlayan Holcroft ve ark. (1987), travmalı hastalarda $\%3$ HS ve $\%7.5$ HS + $\%4.2$ dekstran 70 solüsyonu kullanarak yaptıkları küçük volüm canlandırmadan sonra laktatlı Ringer solüsyonu ile yapılan canlandırmaya göre daha yüksek yaşam oranları sağlandı nı bildirmektedirler.

Küçük volüm hipertonic canlandırma hayvan modellerinde ve hipovolemik oklarda kardiyovasküler parametreleri önemli düzeyde iyile tirdi i ve kristalloid veya kan ürünleri ihtiyacını belirgin oranlarda dü ürdü ü rapor edilmektedir (Bickell ve ark., 1992; Younes ve ark., 1992).

Hipertonik NaCl solüsyonunun intravenöz uygulamaları sonrasında domuzlarda ve köpeklerde kardiyak indeksin (kg vücut a ırlı na göre kalbin birim zamanda pompaladı ı kan miktarı) arttığını bildirilmektedir (Kien ve ark., 1991; Hellyer ve Meyer, 1994). Velasco ve ark. (1980), 4 ml/kg gibi dü ük hacimlerde HS solüsyonunun, $\%50$ 'lik bir kan kaybının varlı ında bile çok kısa bir süre içerisinde kardiyak outputun düzenlendi ini ve bölgesel organ kan akımının ok öncesi

de erlere döndü ünü aynı zamanda sistemik arteriyel basıncın belirgin düzeyde arttı nı ortaya koymu lardır.

Freshman ve ark. (1993), akut kafa travmalı 14 koyunda % 7.5 HS ve %20 mannitol solüsyonlarının etkinli ini kar ıla tırdıkları bir çalı mada, gruplar arasında hemodinamik de i ikliklerde belirgin farklılıklar ortaya koymamakla birlikte HS solüsyonunun mannitole göre intrakranial basınçta önemli düzeyde azalmaya yol açtı nı bildirmektedirler.

Constable ve ark. (1994), köpeklerde 4 ml/kg dozda uyguladıkları %7.2 HS solüsyonunun uygulanmasından sonra serum Na^+ ve Cl^- konsantrasyonlarını arttırdı nı ve serum K^+ konsantrasyonunu ise dü ürdü ünü ortaya koymu lardır. K^+ konsantrasyonundaki azalma kısmen plazma volüm artı ıyla ili kili olabilece i dü ünülse de i tirak eden tüm faktörlerin tam olarak açık olmadı nı bildirmektedirler. Uygulamadan 2 saat sonra bile Na^+ ve Cl^- düzeylerinin çıkı de erlerinden daha yüksek oldu unu ancak K^+ düzeylerinin uygulama sonrası 30. dk'da çıkı de erlerine döndü ü belirtilmektedir.

Ajito ve ark. (1999), 8 aylık sa lıklı 16 Beagle köpekte yaptıkları çalı mada, köpekleri 3 gruba ayırarak 2.5, 5 veya 15 ml/kg miktarlarda HS solüsyonunu damar içi uygulamı lar, serum elektrolitleri ve osmolarite üzerine etkisini ara tırmı lardır. Çalı manın sonunda, 5 ml/kg HS solüsyonu uygulamasında sa lıklı Beagle'larda hipernatremiye neden olmadan plazma volümünde artı meydana geldi ini belirtmi ler ve köpeklerde canlandırma solüsyonu olarak 5 ml/kg HS solüsyonu uygulamasını önermi lerdir.

Cai ve ark. (2002), hipovolemik ok olu turulan 45 köpekte hızlı volüm canlandırmada NaCl'ün en uygun konsantrasyonun %7.5, en uygun infüzyon oranının 20 ml/dk ve en uygun dozunun 5.71 ml/kg oldu unu ortaya koymu lardır.

Zakaria ve ark. (2006), hemorajik ok olu turulan anestezi altındaki ratlara kan transfüzyonu, 4 ml/kg dozda %7.5 HS solüsyonu ile birlikte kan transfüzyonu ve tek ba ına 4 ml/kg dozda %7.5 HS solüsyonu uyguladıkları bir çalı mada, küçük volüm hipertonic canlandırma solüsyonunun tek ba ına yeterli olabildi ini ve ok düzeylerinde bile barsak reperfüzyonunu sa layabildi ini bildirmektedirler.

Küçük volüm canlandırmada kullanılan HS solüsyonunun kısa sürede sonlanan etkinli inin arttırılabilmesi için yüksek sıvı ba layabilme kapasitesine sahip bir kolloidle kombine edilmektedir. Bu sayede, HS solüsyonuna ilave edilen bir kolloid solüsyon ile plazmada sa lanan volüm artı ı uzun süreler korunabilmektedir (Kramer, 2003).

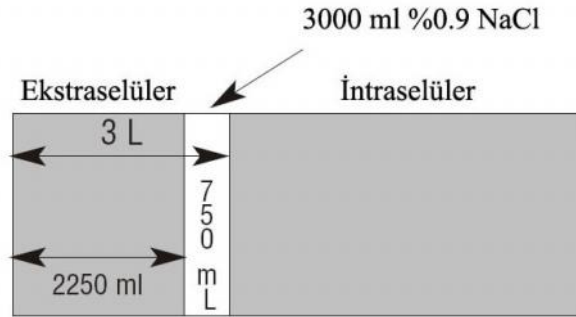
2.3. Hipertonik Sodyum Klorür + Dekstran

ntravenöz sıvılar, temelde vasküler bo lukta olu an aç ı nı kapatılmasını sa lamak amacıyla kullanılmaktadırlar. Sa lanacak hacimsel artı nın miktarı ve süresi vasküler endotelden sıvıların serbestçe geçebilme özelli ine ba lıdır. Damar içi yolla uygulanan izotonik NaCl vasküler endotelden göreceli olarak hızlı bir ekilde geçmektedir. Uygulanan izotonik kristalloid solüsyonlar sadece %10-20 veya daha da az oranlarda intravasküler bo lukta kalabilmektedir (Lamke ve Liljedahl, 1976; Tollofsrud ve ark, 1993). Dekstrozo solüsyonları ise hızlı metabolize olurlar ve aç ı a çıkardıkları serbest su plazma osmolalitesini dü ürür ve vasküler bo luktan osmotik kayba neden olur (Richardson ve Deakin, 2004). HS solüsyonu intravasküler alanda osmotik bir farklılık olu turarak intersitisyel ve intraselüler alanlardaki sıvının intravasküler alana geçi ini hızlandırmaktadır. HS solüsyonu içerisine ilave edilen kolloid bile ikleri serbest su moleküllerini ba layarak osmotik etkinli i arttırmaktadır. Küçük volüm canlandırmada %6 dekstran 70 solüsyonu di er hiperonkotik kolloid solüsyonlara göre daha sıklıkla tercih edilmektedir. Dekstran 70 tercih edilmesinin en önemli nedenleri arasında insan albumini gibi di er hiperonkotik kolloidlere göre iki-üç kat daha fazla kolloid osmotik basınç olu turması (Tonnessen ve ark., 1993) ve sa ladı ı plazma volüm artı mının daha fazla ve etkili olmasıdır (Kashtan ve ark., 1981; Kramer ve ark., 1982). Yüksek bir

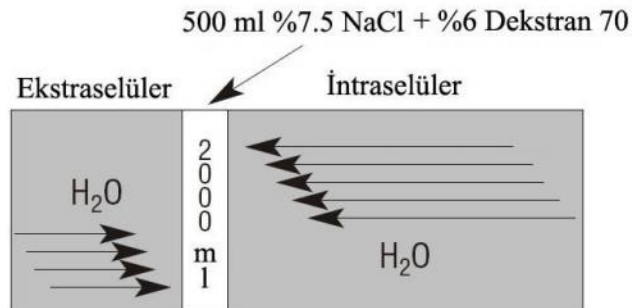
hipertonik solüsyon olan dekstran 70, infüzyon volümünden yaklaşık %20-50 daha fazla oranlarda hacim kapatabilmektedir (Lamke ve Liljedahl, 1976).

Maningas ve ark. (1986), iddetli hemorajili domuzlarda 11.5 ml/kg dozda uyguladıkları HSD solüsyonunun hayatta kalma oranını arttırdığını ve benzer volümlerdeki izotonik NaCl'den, tek başına dekstran 70 solüsyonundan ve tek başına HS solüsyonundan daha yüksek hayatta kalma yüzdesine sahip olduğunu belirtmektedirler.

%7.2 hipertonik NaCl + %6 dekstran 70 solüsyonunun, izotonik solüsyonlara göre plazma volümünü arttırdığını ve artırımın infüzyon volümünden üç dört kat daha fazla olduğunu bildirilmektedir (Şekil 2.6.) (Johnson ve Criddle, 2004).



a) izotonik NaCl solüsyonunun intravasküler kompartımandaki etkisi

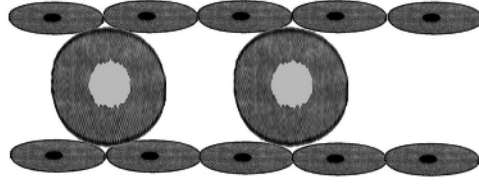


b) HS solüsyonunun intravasküler kompartımandaki etkisi

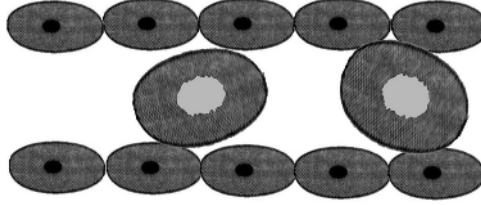
ekil 2.4. ntravenöz yolla uygulanan izotonik ve hipertonic sıvıların intravasküler kompartıman üzerindeki etkileri

Hipertonik NaCl'ün kolloidle kombine kullanıldığı durumlarda tek başına kullanılmasına kıyasla ya am oranlarını daha fazla arttırdığı ve yeterli dolaşım volümü sağladığı rapor edilmektedir (Kreimeier ve Messmer, 2002). Hemorajik hayvan modellerinde 4 ml/kg dozda bolus HSD solüsyonunun ortalama arteriyel basıncı ve renal kan dolaşımını % 80 oranında arttırdığı ve kardiyak outputu ve glomerular filtrasyon oranını düzenlediği bildirilmektedir (Sondeen ve ark., 1990).

%7.2 hipertonic NaCl + %6 dekstran solüsyonu uygulamasından sonra gözlenen plazma volüm artışıının temel kaynağı eritrositler ve damar endotelleridir. Endotel hücre volümünün normale dönmesi sonucu küçük damarların lumen çapları yeniden düzenlenmekte ve mikrosirküler kan akımı artmaktadır (ekil 2.5.) (Mazzoni ve ark., 1990; Kreimeier ve Messmer, 2002). Hemorajik ok durumlarında endotel hücrelerinde ve eritrositlerde gelişen ödem kapillar kan akımını bozmaktadır. Endotelin ödematöz hale gelmesi sonucu damar lumeni çapı azalmakta ve eritrosit çapları artmaktadır. Bu durumda selüler ödem mikrosirkülasyondaki kan akımını bozmaktadır. Ödematöz hale gelen bu hücreler HSD solüsyonunun uygulamasından sonra volümlerinin yaklaşık % 8'ini kaybederler (Rocha-e-Silva ve Figueiredo, 2005). Küçük volüm hipertonic canlandırma bu fiziksel anormalliği hızlı bir şekilde düzeltirken daha fazla hacimlerde kullanılan izotonik sıvılar ancak uzun bir sürede tedavi etkinliğine ulaşabilmektedir (Mazzoni ve ark., 1988; Mazzoni ve ark., 1990).



a) Normal endotel hücreleri



b) Endotel hücrelerinde ödem

ekil 2.5. HSD endotel hücrelerindeki ödemi azaltarak, kan akımını normal düzeylere yakla tırmaktadır.

%7.2 hipertonic NaCl + %6 dekstran solüsyonunun makro ve mikrosirkülasyon düzeylerinde hızlı hemodinamik restorasyonun olu masında ciddi yararlı etkiler sa lamaktadır. Post-travmatik oklarda HS solüsyonunun dekstran veya hidroksietil ni asta ile birlikte de erlendirildi i çalı malarda bu etkinlik açıkça ortaya konmu tur (Mullins ve Hudgens, 1987; Armistead ve ark., 1989; Kreimeier ve ark., 1991).

Hipovolemik domuzlarda, HSD solüsyonu uygulamasının, endotelden sıvı geçi ini arttırarak kalp, böbrek, karaci er ve barsaklara giden kan akımını önemli düzeyde arttırdı ı bildirilmektedir (Maningas, 1987; Sondeen ve ark., 1990).

Hipertonik NaCl uygulamasının neden oldu u hipertonsite periferel dola ımda ve mikrosirkülasyonda kan akımının artmasını sa lamaktadır. Bu yanıt, hipertonsitenin damar düz kasları üzerindeki direkt gev etici etkisinden kaynaklanmaktadır. Hipertonik solüsyonların neden oldu u hızlı hemodilüsyon kan

viskozitesinde azalmanın yanı sıra vasküler direnci de azaltmaktadır. ok durumlarında uygulanan HS solüsyonunun vazodilatasyon olu turarak koroner, renal, intestinal ve iskelet kaslarında bölgesel kan akımını arttırdı ı bildirilmektedir (Rocha-e-Silva ve ark., 1986; Maningas, 1987; Crystal ve ark., 1994).

oklu hayvanlarda HSD solüsyonunun infüzyonu sonrası, böbrek fonksiyonlarında geli melerin gözlemlendi i bildirilmektedir (Sondeen ve ark., 1990). HSD solüsyonunun bu yararı hacim artı ı, genel hemodinamik iyile me ve artan renal kan akımı ile ili kilendirilmektedir.

Hipertonik canlandırmanın önemli bir yararı da hemorajik ok esnasında serebral hemodinamiklerde gözlenmektedir (Prough ve ark., 1986). Arteriyal basıncın hızlı bir ekilde düzenlenmesi intrakranial hipotansiyona ili kin geli ebilecek olan lezyonların giderilmesini sa lamaktadır. Klinik denemelerde travma sonrası geli en hipotansiyonlu hastalarda ba langıç solüsyonu olarak hipertonik solüsyonların tercih edilmesinin prognozu iyile tirdi i bildirilmektedir (Wade ve ark., 1997a).

Küçük volüm canlandırmanın dola ımdaki fiziksel ve fizyolojik etkileri kısa sürelidir (Elgjo, 2003; Kramer, 2003; entürk, 2003). Bununla birlikte son 10 yıldır bahsedilen uzun süreli etkilerine yönelik olarak yeterli ara tırmalar bulunmamaktadır.

Hipertonik NaCl solüsyonları, travmalı hastalarda potansiyel önemli bir immunomodülatör ajan olarak görülmektedir. Septik okun tedavisinde de HS solüsyonu sistemik, bölgesel ve immunomodülatör etkiler göstermektedir (Wade, 2002). HS solüsyonu uygulmasının hemoraji sonrası geli en hücrel immun fonksiyonlardaki azalmayı geri çevirdi i bildirilmi tir (Coimbra ve ark., 1996). Bu etkilerini plazma interleukin-4 ve prostaglandin E₂'yi azaltarak ortaya çıkardıkları dü ünülmektedir. HSD solüsyonunun lökosit aktivasyonunu baskıladı ı bilinmekle birlikte bir dizi deneysel çalı mada immun yanıtları önemli düzeyde etkiledi i de bildirilmektedir (Coimbra ve ark., 1995; Ciesla ve ark., 2000; Deitch ve ark., 2003).

Hemorajik olu turulan farelerde HS solüsyonu tedavisinden sonra nötrofil aktivasyonunun da önemli düzeylerde sınırlandırıldı ı ve bakteriyel translokasyonu ve bakterilerin neden oldu u akci er lezyonlarındaki iyile meyi hızlandırdı ı rapor edilmektedir (Coimbra ve ark., 1997; Deitch ve ark., 2003). nce barsaklarda hemorajiler, apoptosis ve doku hasarıyla HS solüsyonu arasında olası bir ili ki oldu u bildirilmektedir (Muraio ve ark., 2003). Ba ka bir çalı mada, hemorajik ok sonrası kullanılan HS solüsyonunun kemik ili i apoptosisini düzenledi i ortaya konmu tur (Parreira ve ark., 2004).

Brauer ve ark. (2002), splenektomi yapılmı 6 koyunda HSD solüsyonunun kısa ve uzun süreli uygulamasında volüm kinetiklerinin belirlenmesine yönelik yaptıkları bir çalı mada HSD solüsyonunun küçük hacimlerde hızlı uygulamasının volüm kinetik etkinli i ile izotonik NaCl solüsyonunun büyük hacimlerde uzun süreli uygulamasına benzerlik gösterdi ini belirlemi lerdir.

Bruttig ve ark. (2005), kontrol altına alınmamı hemorajili domuzlarda HSD solüsyonunun hayatta kalma oranını arttırdı ını ortaya koymu lardır.

%7.2 hipertonic NaCl + %6 dekstran solüsyonu genel olarak hipovolemik okta kullanılmakla birlikte; kafa travmaları, yanıklar ve sepsiste uygulanmaktadır (Richardson ve Deakin, 2004). HS solüsyonu ve kolloid solüsyonların küçük volüm canlandırmada de erlendirildi i hastane çalı malarında acil cerrahi müdahale gerektiren iddetli travmalı hastalarda (Mattox ve ark, 1991), dü ük tansiyonlu travma hastalarında (Younes ve ark, 1997) ve dü ük tansiyon geli memi kafa travmalı hastalarda oldukça iyi sonuçlar elde edildi i bildirilmektedir (Vassar ve ark, 1991; Wade ve ark, 1997b).

2.3.1. Klinik Kullanım

Klinik denemeler HS solüsyonlarının etkin ve güvenilir oldu unu ortaya koymaktadır. Çalışmalar, HS solüsyonu kullanılan hastalarda hayatta kalma oranlarının, izotonik solüsyon kullanılan hastalara göre çok daha yüksek düzeylerde oldu unu i aret etmektedir (Vassar ve ark., 1991; Younes ve ark., 1992; Wade ve ark., 1997a,b).

%7.2 hipertonic NaCl + %6 dekstran 70 solüsyonu uygulamaları plazmada hızlı volüm artı mını sa lamakta ve uzun süre koruyabilmektedir. Bu sayede, HSD vücutta uzun süreli hemodinamik ve metabolik yararlar sa layabilmektedir (Smith ve ark., 1985; Kramer ve ark., 1986). HSD solüsyonu genel olarak hemorajik-hipovolemik okta kullanılmakla birlikte; kafa travmaları, yanıklar ve sepsislerde de uygulanmaktadır (Richardson ve Deakin, 2004).

Hemorajik - Hipovolemik ok: Akut hemorajilerin tedavisinde hayati öneme sahip iki unsur kan volümünün hızlı bir ekilde tamamlanması ve kardiyovasküler fonksiyonların düzenlenmesidir. Hemorajik okun HS solüsyonları ile tedavisi kardiyak parametreleri ve arteriyel basıncı düzeltirken vazodilatasyon ve hemodilüsyona neden olmaktadır (Rocha-e-Silva ve Figueiredo, 2005). Bu gibi durumlarda izotonik kristalloidlerin fazla hacimlerde kullanılması uygun de ildir ve onun yerine küçük volümlerde HSD solüsyonu kullanarak hemodinamik parametreler düzenlenebilmektedir (Richardson ve Deakin, 2004). HSD solüsyonu kullanımı aynı zamanda fazla hacimlerde izotonik kristalloid kullanımının neden olabilece i komplikasyonların da önüne geçebilmeyi sa lamaktadır. Ancak; bazı ara tırmacılar, hipertonic solüsyonların iç kanama riskini arttırabildi ini ve kontrol altına alınamayan kanamalarda kullanılmaması gerekti ini vurgulamaktadırlar (Krausz ve ark., 1992; Gross ve ark., 1995). Bununla birlikte mikrosirkülasyon ve endotel üzerindeki etkileri de hesaba katıldı nda HSD solüsyonu kullanımı daha çekici bir hal almaktadır (Richardson ve Deakin, 2004).

Hemorajik ok olu turulan 11 koyunda 4 ml/kg HSD solüsyonunun bolus uygulaması ile 40 ml/kg isotonik NaCl infüzyonunun benzer hemodinamik etkiler olu turdu u, HSD solüsyonunun yeniden canlandırmada daha etkin oldu u ve HSD solüsyonunun bolus uygulamasının hemorajik ok sonrasında kardiyak diastolik fonksiyonları de i tirmed i bildirilmektedir (Ogino, 2002).

DeneySEL intraabdominal hemorajili domuzlarda HSD solüsyonunun tekrarlayan uygulamalarının sınırlı kardiyovasküler geli meye yol açtı ı bununla birlikte; hayatta kalma oranlarını arttırdı ı bildirilmektedir (Stapley ve ark., 2002).

Hipovolemik oklu 16 buza ıda hızlı volüm HSD solüsyonu uygulamasının oral rehidrasyon solüsyonu uygulamasına göre daha etkili ve yeterli oldu u rapor edilmektedir (Constable et al., 1996).

Travma: Tüm canlılar için travmatik beyin hasarları ölümün en önemli nedenleri arasında yer almaktadır. Büyük travmalarda olu abilen hematom, vazojenik ödem ve beyindeki kapillar endotel bütünlü ünün bozulması beyinde hacimsel bir artı a neden olabilmektedir. ntrakranial basıncıdaki bu artı serebral perfüzyonu dü ürmekte, dokuların oksijen alımını azaltmakta ve vazodilatasyona neden olabilmektedir.

Travmatik beyin hasarının tedavisi sekonder geli ebilecek hasarların önlenmesine yöneliktir. Bu amaçla nörolojik hastalıklarda tablonun kötüle mesine neden olan hipoksi ve hipotansiyonun düzeltilmesi gerekmektedir (Kokoska ve ark., 1998; Chesnut ve ark., 1993). Travmatik beyin hasarının tedavisinde HSD solüsyonunun potansiyel yararları hemodinamik etkilerine dayanmaktadır. HSD solüsyonu intrakranial basıncı azaltmanın yanı sıra vazoregülatör ve immunoregülatör etkilere de sahiptir. Hemorajik oklu domuzlarda HS solüsyonu beyin korteksinin su ihtiyacını azalttı ı, beyindeki oksijenlenmeyi arttırdı ı ve uygulama sonrası 24 saat süreyle serebral kan akımını düzenledi i bildirilmektedir (Schmoker ve ark., 1991).

%7.2 hipertonic NaCl + %6 dekstran'ın travma sonrası yeniden canlandırma üzerindeki etkilerinin araştırıldı ı bir çalı mada intra-abdominal hemoraji olu turulan genel anestezi altındaki 17 domuz 3 gruba ayrılarak 1. gruba herhangi bir tedavi uygulanmamı ; 2. gruba travma sonrası 1. ve 4. saatlerde 4 ml/kg dozda HSD solüsyonu ve 3. gruba travma sonrası 1. ve 7. saatlerde 4 ml/kg dozda HSD solüsyonu tekrarlayan dozlarda damar içi bolus ekinde uygulanmı tır (Stapley ve ark., 2002). Çalı manın sonunda, ikinci infüzyonlardan sonra belirgin bir hipernatreminin geli ti i ve hastaların ba arılı bir ekinde tedavi edildi i bildirilmektedir.

Wade ve ark. (1997b), travmalı hastalarda HSD solüsyonunun etkinli inin incelendi i meta-analiz çalı mada; 1400 travmalı hastada HSD solüsyonunun güvenli ve etkin bir ekinde kullanıldı ı ve bu hastaların yüksek düzeylerde ya ama oranlarına sahip oldu u rapor edilmektedir.

Yanıklar: iddetli yanıklar sonrası intravasküler sıvı damar dı na çıkarak volüm eksikli ine ve kardiyovasküler disfonksiyona neden olur. Standart kristalloid solüsyonlar kullanılarak yapılan canlandırma kardiyak parametreleri ve renal fonksiyonları düzeltmekte ancak ödem olu umunu ve gaz de i imini daha da kötüle tirmektedir. Hipertonic sıvılar ihtiyaç duyulan sıvı hacmini dü ürmekte ve intravasküler alana sıvının geri çekilmesini sa lamaktadır. Bununla birlikte HS solüsyonunun yanıklardaki etkinli i ancak ilk 4 saat içinde uygulandı nda ortaya çıktı ı, 8. saatte yapılan uygulamaların belirgin bir etki olu turmadı ı bildirilmektedir (Horton ve ark., 1990; Horton ve ark., 1995).

Guha ve ark. (1996), yanık olu turulan 18 koyunda laktatlı ringer, hidroksietil ni asta ve HSD solüsyonlarının etkinliklerini kar ıla tırdıkları bir çalı mada, laktatlı ringer ve hidroksietil ni asta solüsyonu uygulanan grupta hiponatremi geli ti ini bildirmektedirler.

Immunomodulator etkileri: iddetli travmaların sistemik bir yangısal yanıt olu turdu u iyi bilinmektedir. Sepsisli hayvanlarda HS solüsyonu uygulamasının

albuminin damar dı na geçi ini azalttı ı bildirilmektedir (Rotstein, 2000). HSD solüsyonunun immunomodulör etkilerine yönelik sınırlı sayıda çalı ma bulunmasına kar ın, yangısal süreçte meydana gelen lökosit aktivasyonunu ve endotelial etkile imleri azalttı ı rapor edilmektedir (Coimbra ve ark., 1995; Ciesla ve ark., 2000; Deitch ve ark., 2003).

Oliviera ve ark. (2002), bir üniversite hastanesinin yo un bakım ünitesindeki sepsisli 29 hasta üzerinde yapmı oldukları bir çalı mada, HSD solüsyonlarının herhangi bir yan etki olu turmaksızın kardiyovasküler performansı arttırdı ını ve hacim etkinli inin hemodinamik etkilerle ili kili oldu unu bildirmektedirler.

Travma sonrası hemorajik ok olu turulan ratlarda HS solüsyonu uygulaması Ringer laktat solüsyonuna göre daha dü ük düzeylerde nötrofil aktivasyonu olu turdu u bildirilmektedir (Deitch ve ark. 2003).

2.3.2. stenmeyen Etkileri

%7.2 hipertonic NaCl + %6 dekstran solüsyonunun olumlu klinik kullanımlarına ra men çe itli istenmeyen etkileri bulunmaktadır. Bunlar;

Demiyelinizasyon: Osmotik demiyelinizasyon sendromu temelde HS solüsyonu infüzyonu sonrasında plazma Na⁺ düzeylerindeki ani yükselmeye ba li olarak ortaya çıkan bir sendromdur. Serum Na⁺ konsantrasyonundaki hızlı artı lar letarji, güçsüzlük, depresyon, konvulziyon, koma gibi nörolojik bozukluklara ve ölüme neden olabilmektedir (Feig ve McCurdy, 1977; Tyler ve ark., 1993; Bermueller ve ark., 2006).

Geçici hiperkloremik asidoz: Hemorajik ok tedavisinde HSD solüsyonunun asit/baz dengesi üzerine olan etkisine yönelik çeli kili bilgiler bulunmaktadır. Bazı çalı malarda (Muir ve Sally, 1989; Prough ve ark., 1991) HSD solüsyonunun asit/baz dengesi üzerinde herhangi bir etkisinin olmadı ını bildirmekle birlikte bazı

ara tırmacılar (Velasco ve ark., 1980; Vassar ve ark., 1990; Schmall ve ark., 1990) PaCO₂ düzeyindeki artışı, i emi sonrası laktik asidemiye ve gelişen iddetli hiperkloremiye dayanarak asidoz geliştiğini iddia etmektedirler. Hemorajik oklu hayvanlarda HSD solüsyonu uygulanması pH'da ani bir düşüşe neden olan hiperkloremiye sonuçlanabilir. HSD solüsyonu uygulanan hayvanlarda 2 saat içerisinde asit/baz dengesi ve Cl⁻ konsantrasyonları normal düzeylere yaklaşırken aynı sürede izotonik NaCl uygulananlarda bu düzeylerin daha da kötüye gittiği bildirilmektedir (Moon ve Kramer, 1995).

Akut Renal Yetmezlik: HS solüsyonu kullanımı sonrasında renal yetmezlik geliştiği bildirilmektedir (Huang ve ark., 1995; Richardson ve Deakin, 2004). HS solüsyonu uygulanan hastalarda renal yetmezliğin uygulanmayanlara oranla 4 kat daha fazla geliştiği bildirilmektedir. Bunun yanı sıra birçok insan ve hayvan çalışmasında HS solüsyonunun hemodinamik parametreleri ve renal kan akımını iyileştirdiği bildirilmektedir (Rocha-e-Silva ve ark., 1986; Maningas, 1987; Sondeen ve ark., 1990).

Dehidrasyon: Dehidre hayvanlarda intraselüler bölümlerde kayıplar geliştiği için HS solüsyonu uygulamasına yönelik çelişkiler bulunmaktadır. Hipertonik dehidrasyon, başlı başına hafif düzeyde bir hipernatremi oluşturduğundan dolayı HS solüsyonu uygulamasıyla birlikte iddetli bir hipernatremi tablosu ekilebilir. Bununla birlikte, HSD solüsyonunun hemorajili ve dehidre hayvanlarda etkili ve güvenli bir şekilde kullanım alanı bulunduğ bildirilmektedir (Wade ve ark., 1992; McKirnan ve ark., 1994; Alemayehu ve ark., 1996).

Hematolojik stenmeyen Etkileri: Cerrahi işlemlerle kanamanın durdurulmasından önce HSD solüsyonu kullanılarak kan basıncının düzenlenmesindeki yararları halen tartışılmaktadır (Vassar ve ark., 1991; Vassar ve ark., 1993). Bununla birlikte, HSD solüsyonu sistolik kan basıncında artışı neden olduğundan izotonik sıvılarla karşılaştırıldığında kanamanın kontrol altına alınabileceğine yönelik bir literatür bilgiye rastlanmamıştır.

Hipertonik NaCl içine dekstran ilavesi kanama e iliminin artması, kanın hatalı tiplendirilmesi ve yanlı çaprazlamalar gibi bir dizi hematolojik soruna yol açmaktadır (Richardson ve Deakin, 2004). HSD solüsyonu kullanımını takiben protrombin zamanında hafif bir uzama ve trombosit agregasyonunda azalmaya rastlandı ı bildirilmektedir (Hess ve Ark., 1992).

Anaflaksi: HSD solüsyonunun klinik kullanımında özellikle dekstrana kar ı geli ebilecek bir alerji riski her zaman var olmakla birlikte henüz anaflaktik bir reaksiyonun bildirildi i rapor bulunmamaktadır (Kreimeier ve Messmer, 2002; Richardson ve Deakin, 2004).

Damar Dı ına Kaçırılması: HSD solüsyonu infüzyon esnasında yanlı lıkla damar dı ına verilirse bölgede önemli düzeyde bir doku hasarına neden olabilir. Özellikle hastane dı ında yapılan uygulamalarda sıvının damar dı ına kaçırılmamasına dikkat edilmesi gerekmektedir (Richardson ve Deakin, 2004).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Hayvan Materyali

Ara tırmanın hayvan materyalini klinik açıdan sağlıklı 8 aylık 14 adet dişi Sakız-Merinos melezi koyun oluşturdular. Vücut ağırlıkları 11.6 ile 18.1 kg arasında değişen koyunlara deri altı yolla 7.5 mg/kg dozda levamisol (Actipar[®], Alke), oral yolla 10 mg/kg dozda praziquantel (Tenikur[®], Topkim) ve derin kas içi 1 ml/10 kg dozda vitamin kombinasyonu (Ademin[®], Doğu ilaç) uygulandı. Uygulama sonrası koyunlar fizyolojik adaptasyon için 3 hafta süreyle bir arada havalandırılmalı bir odada, aynı bakım ve besleme koşulları altında barındırıldı. Gıda günde iki kez; günlük olarak 50 gr/gün'den 21. gün sonunda 500 gr/gün olacak şekilde kuzu büyütme yemi (Kuzu G, Zirve Gıda), kuru ot ve su ise *ad libitum* olarak verildi. Koyunlar her türlü fizyolojik stres unsurundan (aırı sıcak, yüksek alçak nem oranı, açlık, susuzluk, gürültü vb.) uzak tutuldu. Fizyolojik adaptasyon sürecinin sonunda yapılan klinik muayenede sağlıklı olduğu belirlenen koyunlar rastgele örnekleme yöntemiyle iki gruba ayrıldı (Grup 1, n=7; Grup 2, n=7). 4 ml/kg dozda %7.2 hipertonic NaCl ve %6 dextran 70 (Macrodex, Eczacıbaşı) kombinasyonu; birinci gruba (Grup 1) 2 dk içerisinde bolus (büyük hacimde kısa süreli direkt intravenöz uygulama) şeklinde, ikinci gruba (Grup 2) ise 20 dk içerisinde yavaş infüzyon şeklinde uygulandı.

3.2. Gözlem ve Muayene

3.2.1. Klinik Muayeneler

infüzyon öncesinde ve çalışmaya boyunca tüm koyunların klinik muayeneleri yapıldı, vücut ısıları (T), kalp frekansları (P) ve solunum sayıları (R) belirlendi.

3.2.2. Laboratuvar Muayeneleri

Koyunlardan kan örnekleri sıvı uygulamasından önce ve sonrası 0, 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 360. dakikalarda tekni ine uygun olarak *V. jugularis*'ten antikoagulanlı (lityum heparin) tüplere alındı. Plazma örneklerinin elde edilmesi için alınan kan 3000 devirde 10 dk. santrifüj edildi. Hematokrit (Htc) düzeyleri kan alma i lemini takiben belirlenirken, plazma örnekleri analiz edilene kadar -20°C'de bekletildi.

Plazma Na⁺, K⁺ ve Cl⁻ konsantrasyonları iyon selektif cihazıyla (Easylite Plus, Medica, Germany) kan alma i leminden hemen sonra belirlendi. Plazma osmolalitesinin ölçülmesinde osmometre cihazından (Osmometer Model 3250, Advanced Instruments Inc., USA) yararlanıldı.

3.2.3. Hesaplamalar

Plazma volümündeki yüzde de i imin (PVD) hesaplanmasında a a ıdaki e itlikten (2) yararlanıldı (Kramer, 1999):

$$\text{Plazma Volüm De i ikli i (\%)} = [(A-B)/B] \times 100 \quad (2)$$

A = Uygulama öncesi belirlenen Htc de er

B = De i imin belirlenece i dakikada saptanan Htc de er

3.3. statistiksel De erlendirme

Sayısal verilerin istatistiksel de erlendirmesi SPSS 10.0 software programında ANOVA tekrarlayan ölçümler testiyle yapıldı. Grupların kar ıla tırılmasında Student *t* testinden yararlanıldı. Bu amaçla, uygulama öncesi ve sonrası zamanlarda parametrelerin aritmetik ortalaması (\bar{X}) ve standart sapmaları (S_x) hesaplandı.

4. ARA TIRMA BULGULARI VE TARTI MA

4.1. Ara tırma Bulguları

%7.2 hipertonic NaCl ve %6 dextran 70 solüsyonunun bolus ve yava infüzyonundan önce ve sonrası 0., 5., 10., 15., 30., 60., 90., 120., 180. ve 360. dakikalarda belirlenen vücut ısısı, nabız ve solunum sayısı, plazma osmolalitesi, elektrolit konsantrasyonları, hematokrit de er ve plazma volüm de i ikliklerinin ortalama ve standart sapmaları ($\bar{X} \pm S_x$), bu parametrelerin istatistiksel de erlendirme sonuçları Çizelge 4.1.-4.4.'de ve ekil 4.1.-4.6.'da gösterildi.

4.1.1. Klinik Muayene Bulguları

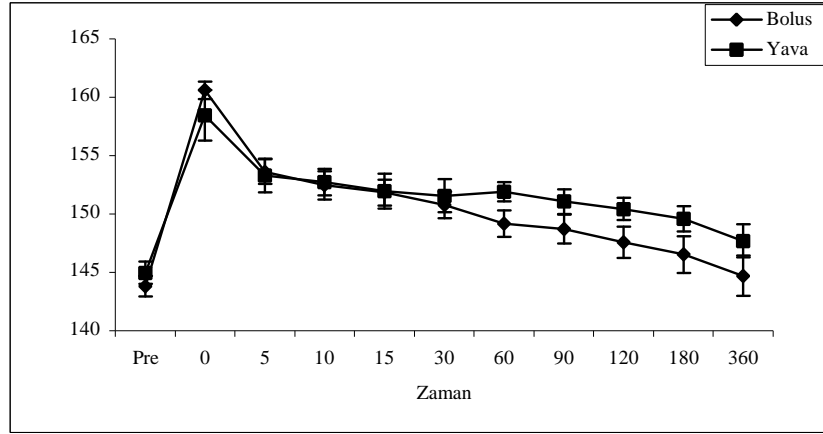
Çalı ma öncesi ve sonrası klinik muayeneleri yapılan koyunların vücut ısıları, kalp frekansları ve solunum sayılarının ortalama ve standart sapma de erleri Çizelge 4.1. ve 4.2.'de verildi. Bolus infüzyon uygulanan grupta vücut ısısı ve solunum sayısının grup içindeki zamana göre yapılan de erlendirmesinde istatistiksel bir öneme rastlanmazken kalp frekansının tekrarlanan ölçümlerinde zamana ba lı de i imde infüzyon sonrası (0. dk.) istatistiksel bir önem ($p<0.01$) belirlendi. Bununla birlikte, yava infüzyon yapılan grupta vücut ısısı, solunum sayısı ve kalp frekansının zamana ba lı de i iminde grup içinde istatistiksel bir farklılık rastlanmadı. Her üç parametrenin de gruplar arasında, zamana ba lı de i iminin incelenmesine yönelik yapılan kar ıla tırmasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık gözlenmedi.

4.1.2. Laboratuvar Bulguları

Ortalama Na⁺ konsantrasyonları uygulama öncesi bolus ve yava infüzyon uygulanan gruplarda sırasıyla 143.83 ± 0.88 mmol/l ve 144.97 ± 0.97 mmol/l olarak belirlendi. Bolus infüzyon sonunda (0. dk.) Na⁺ konsantrasyonu önemli ($p<0.001$)

düzyede artarak 160.60 ± 0.76 mmol/l'ye yükselirken yava infüzyon sonunda 158.45 ± 2.14 mmol/l ($p<0.001$) düzeyine yükseldi. Her iki grupta da Na^+ konsantrasyonları uygulama sonrası 0. dk.'dan itibaren istatistiksel olarak önemli ($p<0.001$) düzeylerde azaldı. Bununla birlikte uygulama sonrası 360. dk.'da her iki grupta da Na^+ konsantrasyonları uygulama öncesi düzeylerden yüksek olarak belirlendi. Plazma Na^+ konsantrasyonunun gruplar içinde zamana ba lı de i imi her iki grupta da istatistiksel olarak önemli ($p<0.001$) bulundu. Çalışma süresince Na^+ konsantrasyonlarındaki de i imlerde gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık rastlanmadı. Çalışma öncesi ve sonrasında koyunların ortalama plazma Na^+ konsantrasyonları ve standart sapma de erleri ekil 4.1., Çizelge 4.3. ve Çizelge 4.4.'de verildi.

ekil 4.1. Uygulama öncesi ve sonrası plazma Na^+ konsantrasyonundaki de i im



Çizelge 4.1. Bolus infüzyon uygulaması öncesi ve sonrasında vücut ısısı, kalp frekansı ve solunum sayısı.

	nfüzyon Öncesi ($\bar{X} \pm S_x$)	nfüzyon Sonrası ($\bar{X} \pm S_x$)										P
		0. dk	5. dk	10. dk	15. dk	30. dk	60. dk	90. dk	120. dk	180. dk	360. dk	
T (°C)	40.0 ± 0.26	40.0 ± 0.18	40.0 ± 0.20	40.0 ± 0.17	40.1 ± 0.18	40.1 ± 0.19	39.9 ± 0.14	39.8 ± 0.15	39.7 ± 0.13	39.8 ± 0.14	39.8 ± 0.21	ÖD
P (vurum/dk)	84.0 ± 7.00 ^c	116.0 ± 6.77 ^a	108.7 ± 13.12 ^{ab}	100.0 ± 5.93 ^{abc}	98.7 ± 5.90 ^{abc}	100.7 ± 6.06 ^{abc}	95.3 ± 4.06 ^{abc}	89.3 ± 5.53 ^{bc}	91.0 ± 5.93 ^{bc}	81.3 ± 3.21 ^c	84.0 ± 3.27 ^c	**
R (sayı/dk)	54.7 ± 10.72	68.7 ± 16.95	75.3 ± 12.88	78.7 ± 11.39	93.3 ± 15.24	90.3 ± 12.27	60.7 ± 10.25	64.7 ± 9.66	64.7 ± 8.54	47.7 ± 4.80	58.7 ± 7.06	ÖD

** : P<0.01

ÖD: Önemli De il

a,b,c: Aynı satırda farklı harf ta ıyan ortalamalar arası fark istatistiksel olarak önemli (P<0.05)

Çizelge 4.2. Yava infüzyon uygulaması öncesi ve sonrasında vücut ısısı, kalp frekansı ve solunum sayısı.

	nfüzyon Öncesi ($\bar{X} \pm S_x$)	nfüzyon Sonrası ($\bar{X} \pm S_x$)										P
		0. dk	5. dk	10. dk	15. dk	30. dk	60. dk	90. dk	120. dk	180. dk	360. dk	
T (°C)	40.0 ± 0.20	39.9 ± 0.16	39.9 ± 0.19	39.8 ± 0.18	39.9 ± 0.15	39.9 ± 0.16	39.9 ± 0.13	39.9 ± 0.10	39.8 ± 0.11	39.8 ± 0.08	39.6 ± 0.16	ÖD
P (vurum/dk)	104.0 ± 11.59	113.3 ± 7.57	108.0 ± 8.52	113.3 ± 9.89	108.7 ± 8.54	102.0 ± 8.81	105.3 ± 6.90	107.3 ± 8.79	92.7 ± 5.70	93.3 ± 6.25	103.3 ± 9.15	ÖD
R (sayı/dk)	60.7 ± 12.79	76.7 ± 16.47	78.0 ± 12.21	80.0 ± 10.22	88.0 ± 6.77	73.3 ± 9.50	71.3 ± 8.48	79.3 ± 8.73	72.0 ± 9.96	78.0 ± 12.93	56.7 ± 6.48	ÖD

ÖD: Önemli De il

Çizelge 4.3. Bolus infüzyon uygulaması öncesi ve sonrasında Na⁺, K⁺ ve Cl⁻ konsantrasyonları, hematokrit de er, plazma volüm de i ikli i ve plazma osmolalitesi.

	nfüzyon Öncesi ($\bar{X} \pm S_x$)	nfüzyon Sonrası ($\bar{X} \pm S_x$)										P
		0. dk	5. dk	10. dk	15. dk	30. dk	60. dk	90. dk	120. dk	180. dk	360. dk	
Na (mmol/l)	143.83 ± 0.88 ^f	160.60 ± 0.76 ^a	153.63 ± 1.05 ^b	152.45 ± 1.23 ^{bc}	151.83 ± 1.13 ^{bc}	150.77 ± 1.13 ^{bcd}	149.18 ± 1.14 ^{cde}	148.70 ± 1.24 ^{cde}	147.57 ± 1.34 ^{def}	146.67 ± 1.64 ^{ef}	144.70 ± 1.72 ^f	***
K (mmol/l)	4.67 ± 0.09 ^a	4.14 ± 0.09 ^b	4.05 ± 0.16 ^b	4.01 ± 0.07 ^b	3.97 ± 0.14 ^b	3.88 ± 0.11 ^b	4.01 ± 0.16 ^b	3.94 ± 0.13 ^b	3.98 ± 0.08 ^b	4.18 ± 0.17 ^b	4.78 ± 0.11 ^a	***
Cl (mmol/l)	105.37 ± 0.69 ^f	124.50 ± 1.70 ^a	115.95 ± 1.07 ^b	114.80 ± 1.13 ^{bc}	113.85 ± 1.35 ^{bc}	111.88 ± 1.01 ^{cd}	109.92 ± 1.38 ^{de}	109.30 ± 1.32 ^{def}	107.65 ± 1.44 ^{ef}	109.40 ± 1.65 ^{de}	108.03 ± 0.93 ^{def}	***
Htc (%)	30.83 ± 1.54 ^a	24.67 ± 1.33 ^{bc}	24.17 ± 1.38 ^c	24.33 ± 1.20 ^{bc}	25.00 ± 1.13 ^{bc}	25.00 ± 1.18 ^{bc}	25.33 ± 1.26 ^{bc}	26.17 ± 1.30 ^{bc}	26.67 ± 1.48 ^{abc}	28.00 ± 1.48 ^{abc}	28.83 ± 1.60 ^{ab}	*
PVD (%)	-	20.03 ± 1.61 ^a	21.73 ± 1.45 ^a	20.96 ± 1.87 ^a	18.71 ± 1.92 ^{ab}	18.83 ± 1.38 ^{ab}	17.74 ± 1.80 ^{abc}	15.10 ± 1.18 ^{bc}	13.61 ± 1.20 ^c	9.25 ± 0.97 ^d	6.59 ± 1.70 ^d	***
Osm (mOsm/kg)	296.83 ± 1.42 ^g	328.17 ± 1.51 ^a	314.33 ± 0.99 ^b	311.67 ± 1.50 ^{bc}	311.00 ± 0.73 ^{bcd}	309.67 ± 0.88 ^{bcd}	306.50 ± 0.76 ^{cde}	305.33 ± 0.99 ^{def}	303.00 ± 1.24 ^{ef}	301.00 ± 1.24 ^{efg}	300.00 ± 1.53 ^{fg}	***

***: P<0.001

*: P<0.05

a,b,c,d,e,f,g,h: Aynı satırda farklı harf ta ryan ortalamalar arası fark istatistiksel olarak önemli (P<0.05).

Çizelge 4.4. Yava infüzyon uygulaması öncesi ve sonrasında Na⁺, K⁺ ve Cl⁻ konsantrasyonları, hematokrit de er, plazma volüm de i ikli i ve plazma osmolalitesi.

	nfüzyon Öncesi ($\bar{X} \pm S_x^-$)	nfüzyon Sonrası ($\bar{X} \pm S_x^-$)										P
		0. dk	5. dk	10. dk	15. dk	30. dk	60. dk	90. dk	120. dk	180. dk	360. dk	
Na (mmol/l)	144.97 ± 0.97 ^d	158.45 ± 2.14 ^a	152.87 ± 1.07 ^b	152.73 ± 1.13 ^b	151.95 ± 1.48 ^b	151.57 ± 1.44 ^{bc}	151.92 ± 0.82 ^b	151.07 ± 1.05 ^{bc}	150.43 ± 0.95 ^{bc}	149.57 ± 1.09 ^{bc}	147.70 ± 1.40 ^{cd}	***
K (mmol/l)	4.24 ± 0.22 ^{ab}	3.63 ± 0.17 ^{cd}	3.53 ± 0.11 ^d	3.65 ± 0.13 ^{cd}	3.60 ± 0.12 ^{cd}	3.73 ± 0.17 ^{bcd}	4.24 ± 0.26 ^{ab}	3.97 ± 0.18 ^{bcd}	3.84 ± 0.19 ^{bcd}	4.15 ± 0.17 ^{abc}	4.66 ± 0.16 ^a	***
Cl (mmol/l)	106.37 ± 1.01 ^e	123.15 ± 2.10 ^a	116.65 ± 0.84 ^b	116.80 ± 1.13 ^b	114.90 ± 1.29 ^{bc}	114.05 ± 1.08 ^{bc}	113.58 ± 0.91 ^{bcd}	113.62 ± 1.35 ^{bcd}	111.85 ± 0.82 ^{cd}	112.02 ± 1.60 ^{cd}	109.48 ± 2.03 ^{de}	***
Htc (%)	33.00 ± 1.06 ^a	26.83 ± 1.25 ^c	26.67 ± 1.02 ^c	27.00 ± 1.06 ^c	27.17 ± 0.87 ^c	27.83 ± 1.33 ^c	29.00 ± 1.13 ^{bc}	28.83 ± 1.25 ^{bc}	29.67 ± 1.43 ^{abc}	30.67 ± 1.61 ^{abc}	32.00 ± 1.55 ^{ab}	**
PVD (%)	-	18.85 ± 1.57 ^a	19.23 ± 1.48 ^a	18.18 ± 2.07 ^{ab}	17.48 ± 2.49 ^{abc}	15.85 ± 1.54 ^{abcd}	12.03 ± 2.47 ^{cde}	12.66 ± 2.11 ^{bcd}	10.24 ± 2.03 ^{de}	7.73 ± 1.88 ^{ef}	4.10 ± 1.47 ^{fg}	***
Osm (mOsm/kg)	301.17 ± 2.15 ^c	327.33 ± 5.02 ^a	316.33 ± 2.53 ^{ab}	315.33 ± 3.06 ^{ab}	316.33 ± 3.15 ^{ab}	315.17 ± 3.35 ^{ab}	315.50 ± 2.35 ^{ab}	313.17 ± 2.33 ^{bc}	311.50 ± 2.33 ^{bc}	310.83 ± 1.74 ^{bc}	309.83 ± 2.24 ^{bc}	***

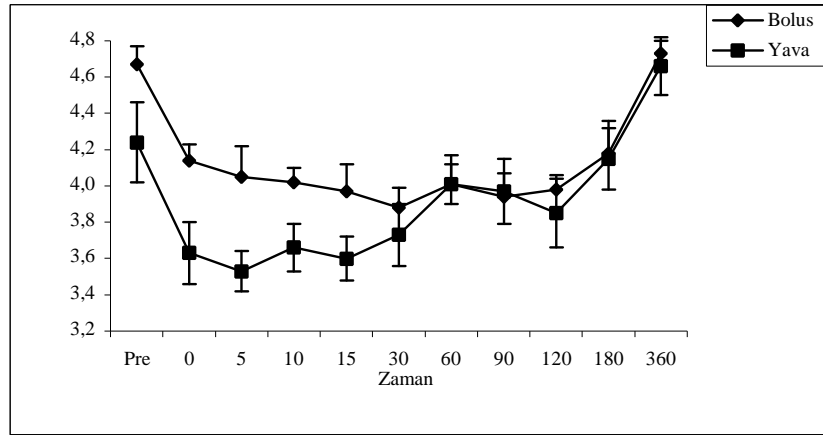
***: P<0.001

** : P<0.01

a,b,c,d,e,f,g: Aynı satırda farklı harf taşıyan ortalamalar arası fark istatistiksel olarak önemli (P<0.05).

Bolus ve yava infüzyon uygulanan gruplarda, uygulama öncesi sırasıyla 4.67 ± 0.09 mmol/l ve 4.24 ± 0.22 mmol/l olarak saptanan K^+ konsantrasyonları Grup 1’de bolus infüzyon sonunda önemli ($p<0.001$) düzeyde azalarak 4.14 ± 0.09 mmol/l’e ve Grup 2’de yava infüzyon sonunda 3.63 ± 0.17 mmol/l ($p<0.001$) düzeylerine düştü. Her iki grupta da K^+ konsantrasyonunun grup içinde zamana bağlı değişimlerinin istatistiksel olarak önemli ($p<0.001$) olduğu görüldü. Her iki grupta da K^+ konsantrasyonları uygulama sonrası 120. dk.’ya kadar uygulama öncesine göre düşük düzeylerde seyrederken 180. dk.’dan itibaren artmaya başlayarak 360. dk.’da uygulama öncesi düzeylere yükseldi. Gruplar arasında uygulama sonrası 0., 5. ve 10. dakikalarda istatistiksel olarak önemli ($p<0.05$) bir farklılık rastlandı. Çalışma öncesi ve sonrasında koyunların ortalama plazma K^+ konsantrasyonları ve standart sapma değerleri ekil 4.2., Çizelge 4.3. ve Çizelge 4.4.’de verildi.

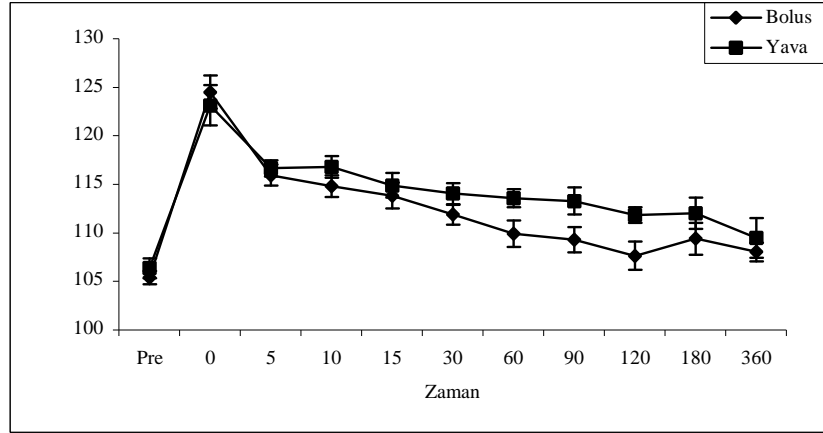
ekil 4.2. Uygulama öncesi ve sonrası plazma K^+ konsantrasyonundaki değişim



Uygulama öncesi ortalama Cl^- konsantrasyonları bolus infüzyon uygulanan grupta 105.37 ± 0.69 mmol/l düzeyindeyken yava infüzyon uygulanan grupta 106.37 ± 1.01 mmol/l olarak belirlendi. Her iki grupta da Cl^- konsantrasyonunun grup içinde zamana bağlı değişimlerinin istatistiksel olarak önemli ($p<0.001$) olduğu görüldü. Bolus ve yava infüzyonları sonunda Cl^- konsantrasyonu her iki grupta da önemli ($p<0.001$) düzeyde artarak sırasıyla, 124.50 ± 1.70 mmol/l’ye ve 123.15 ± 2.10

mmol/l düzeyine yükseldi. Gruplar arasında plazma Cl⁻ konsantrasyonlarının zamana bağlı değişimleri istatistiksel olarak önemli (p<0.001) olduğu belirlendi. Çalışma sırasında 90. ve 120. dk.'larda Cl⁻ konsantrasyonlarının gruplar arasında istatistiksel olarak önemli (p<0.05) düzeyde farklı olduğu belirlendi. Bununla birlikte uygulamanın 5. dakikasından itibaren Cl⁻ düzeyleri bolus infüzyon yapılan grupta yava infüzyon yapılan gruba kıyasla daha düşük düzeylerde seyretti. Çalışma öncesi ve sonrasında koyunların ortalama plazma Cl⁻ konsantrasyonları ve standart sapma değerleri Şekil 4.3., Çizelge 4.3. ve Çizelge 4.4.'de verildi.

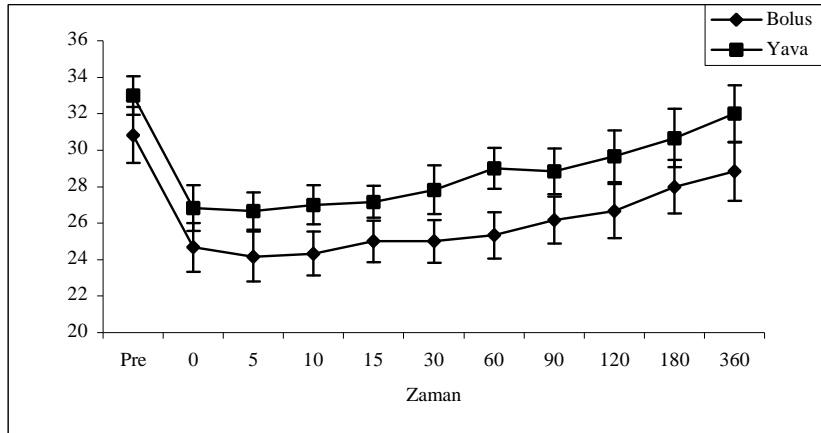
Şekil 4.3. Uygulama öncesi ve sonrası plazma Cl⁻ konsantrasyonundaki değişim



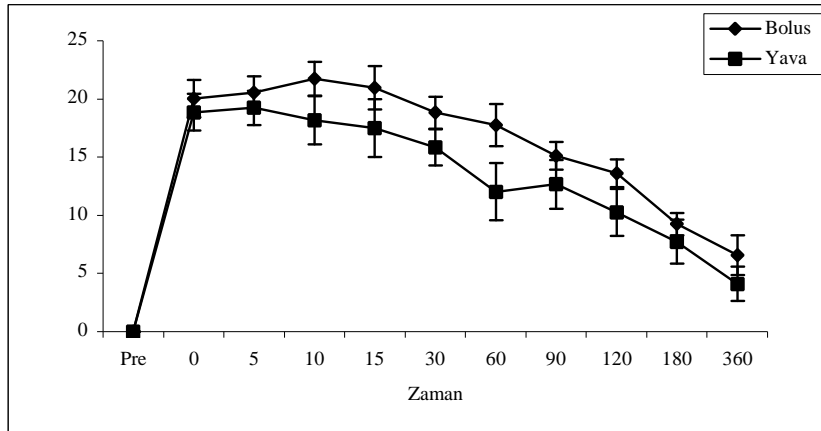
infüzyondan önce fizyolojik sınırlar içinde olan Htc düzeyleri, infüzyon sonunda her iki grupta da önemli düzeyde (p<0.001) azaldı. Bolus infüzyon uygulanan grupta % 20.03 ± 1.61 'lik volüm değişikliğiyle infüzyon sonunda (0. dk.) % 24.67 ± 1.33 düzeyine ve yava infüzyon uygulanan grupta da % 18.85 ± 1.57 'lik bir değişimle % 26.83 ± 1.25 düzeyine düştü. Htc düzeyleri her iki grup içinde zamana bağlı değişimlerinin istatistiksel olarak önemli (p<0.001) olduğu belirlendi. 5. dakikadan itibaren her iki grupta da Htc düzeyleri artma eğilimi göstererek çalışma sonunda infüzyon öncesi değerlere yaklaştı. Htc düzeylerinde çalışma boyunca gruplar arasında istatistiksel bir farklılık rastlanmadı. Çalışma öncesi ve sonrasında koyunların ortalama plazma Htc düzeyleri ve plazma volüm

değişiklikleri ile birlikte standart sapma değerleri ekil 4.4., ekil 4.5., Çizelge 4.3. ve Çizelge 4.4.'de verildi.

ekil 4.4. Uygulama öncesi ve sonrası Htc düzeylerindeki değişim



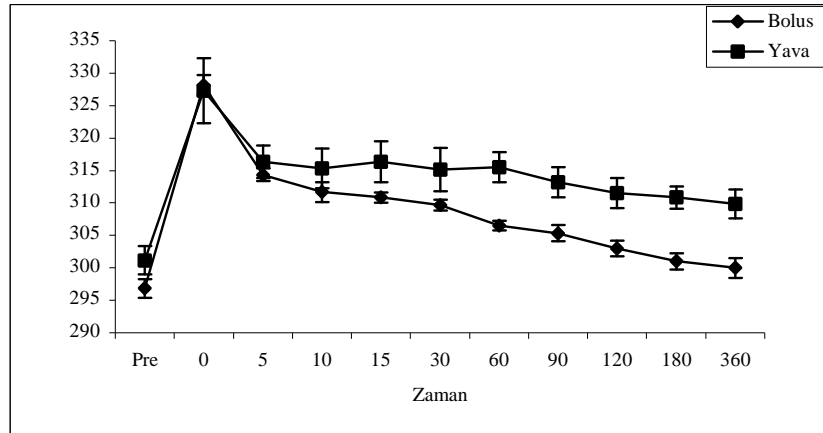
ekil 4.5. Uygulama öncesi ve sonrası plazma volüm değişikliği



Ortalama plazma osmolalitesi uygulama öncesi bolus ve yava infüzyon uygulanan gruplarda sırasıyla 296.83 ± 1.42 mOsm/kg ve 301.17 ± 2.15 mOsm/kg olarak saptandı. Bolus infüzyon sonunda (0. dk.) plazma osmolalitesi önemli ($p < 0.001$) düzeyde artarak 328.17 ± 1.51 mOsm/kg'a yükselirken yava infüzyon sonunda 327.33 ± 5.02 mOsm/kg düzeyine ($p < 0.001$) yükseldi. Her iki grupta da

plazma osmolalitesi uygulama sonrası 0. dk.'dan itibaren istatistiksel olarak önemli ($p<0.001$) düzeylerde azaldı. Plazma osmolalitesinin gruplar içinde zamana ba lı de i imi her iki grupta da istatistiksel olarak önemli ($p<0.001$) bulundu. Çalı ma sonunda (360. dk.) her iki grupta da plazma osmolalitesi uygulama öncesi düzeylerden önemli oranda ($p=0.001$) yüksekti. Çalı manın 60. dakikasından itibaren plazma osmolalitesindeki de i imlerde gruplar arasında istatistiksel olarak önemli ($p<0.05$) bir farklılı a rastlandı. Çalı ma öncesi ve sonrasında koyunların ortalama plazma osmolalite ve standart sapma de erleri ekil 4.6., Çizelge 4.3. ve Çizelge 4.4.'de verildi.

ekil 4.6. Uygulama öncesi ve sonrası plazma osmolalitesindeki de i im



4.2. Tartı ma

Hipertonik NaCl veya HSD solüsyonunun küçük hacimlerde hızlı infüzyonunu ifade eden küçük volüm hipertonic canlandırma ok tedavisine yönelik olarak son yirmi yılda geli tirilmi bir yakla ımdır (Nakayama ve ark, 1984). Tüm türlerde farklı fizyolojik ve fizyopatolojik durumlarda HSD solüsyonunun kardiyak outputta belirgin bir artı a neden oldu u bildirilmektedir (Cambier ve ark., 1997). Kardiyak outputta meydana gelen artı nın, kalp frekansında ve plazma volümünün tamamlanması nedeniyle stroke volümde ortaya çıkan artmaya ba lı olu tu u rapor edilmektedir (Kien ve ark, 1991). Bu çalı mada, bolus HSD solüsyonu infüzyonu uygulanan grupta kalp frekansının zamana göre de i iminin önemli ($p<0,01$) oldu u belirlendi. Bu durumun, Cambier ve ark. (1997), belirtti i gibi sa lıklı hayvanlarda HSD solüsyonunun bolus uygulamasından sonra vazopressin ve nor-epinefrin salınımındaki azalma ve vaso-aktif maddelerin salınmasıyla ortaya çıkan sistemik vazodilatatör etki ile ili kili oldu u dü ünülmektedir.

Büyük hacimlerde izotonik kristalloid uygulaması onkotik basıncı dü ürmekte ve özellikle akci erlerde interstisyel ödemle sonuçlanabilecek dilüsyonlara yol açabilmektedir. Bu durumun fazla miktarda sıvı uygulanan hastalarda solunum sayısını arttırdı ı bildirilmektedir (Arnold ve ark., 1997; Rudloff ve Kirby, 1998). Bununla birlikte HS solüsyonu plazma osmolalitesini arttırırken dekstran 70 ilavesi ile onkotik basınçta bir artı sa lanarak akci erlerde ve di er dokularda ödem olu um riski en aza indirilmektedir (Haskins, 1992; Arnold ve ark., 1997). Di er ara tırmacıların (Cambier ve ark., 1997; Elgjo, 2003; entürk, 2003) bulgularına benzer ekilde bu çalı mada da; bolus ve yava HSD solüsyonu infüzyonu uygulanan gruplarda solunum sayısı gruplar arasında ve zamana göre grup içi de i imlerde istatistiksel olarak önemli bir farklılı a rastlanmadı.

Hipertonik NaCl veya HSD solüsyonu uygulamalarının plazma Na^+ düzeylerini ve osmolaliteyi arttırdı ı bildirilmektedir (Constable ve ark., 1996). Plazma Na^+ konsantrasyonundaki hızlı artı lar letarji, güçsüzlük, depresyon, konvulziyon, koma gibi nörolojik bozukluklara ve ölüme neden olabilmektedir (Feig

ve McCurdy, 1977; Tyler ve ark., 1993; Bermueller ve ark., 2006). Dekstan 70 solüsyonunun ise koagülasyon problemleri, hiperhidrasyon ve anafilaktik reaksiyonlara neden olabildi i bildirilmektedir (Rudloff ve Kirby, 1997; Grocot ve Hamilton, 2002). Bu çalı mada; her iki grupta bu klinik bulgulara rastlanmazken; infüzyon sonrasında plazma Na⁺ konsantrasyonlarında gruplar arasında istatistiksel bir farklılı a da rastlanmadı. nfüzyon sonrası 0. dk. plazma Na⁺ konsantrasyonu gruplar arasındaki istatistiksel bir önem göstermezken, bolus infüzyon uygulanan grupta daha yüksek bulundu. Ek olarak, bu çalı mada, her iki grup içinde zamana ba lı plazma Na⁺ konsantrasyonlarının infüzyon sonrasında önemli (p<0.001) düzeyde arttı ı belirlendi. HSD solüsyonu uygulanan gruplar arasında herhangi bir farklılık olmamakla birlikte bolus infüzyon uygulanan grupta plazma Na⁺ konsantrasyonu, uygulama sonrası 120. dk'da infüzyon öncesi de erine yakla ırken; yava infüzyon uygulanan grupta bu süre 360. dk olarak belirlendi. Bu durum bazı ara tırcıların bildirdi i gibi hipertonic solüsyonlara ba lı klinik ve biyokimyasal yanıtın büyük ölçüde infüzyon oranlarına ba lı oldu una (Nakayama ve ark., 1984; Smith ve ark., 1985; Kramer ve ark., 1986) ve hipernatremiyi dengelemeye yönelik mekanizmaların (Na/K pompası, ADH, aldostreon, vb.) infüzyon hızına ba lı olarak de i ti ine ve yava infüzyonlarda reaksiyonun daha yava geli ti ine (Cogan, 1994) i aret etmektedir.

Hayvanlarda yapılan çalı malarda HSD solüsyonu uygulamasından sonra serum Cl⁻ ve hidrojen iyonu konsantrasyonlarının hızla yükseldi i bildirilmektedir (Moon ve Kramer, 1995). Cl⁻ konsantrasyonlarının yükselmesi hiperkloremik asidoz geli me riskini de ortaya çıkarmaktadır. HSD solüsyonu uygulanan 106 hasta insandan 8'inde çe itli düzeylerde hiperkloremik asidozun geli ti i bildirilmektedir (Vassar ve ark., 1990). Scheingraber ve ark. (1999), cerrahi giri imde bulunan veya anestezi altındaki hastalarda yakla ık 70 ml/kg dozda izotonok NaCl uygulamasının hiperkloremi ile ili kili metabolik asidoz ekillendirdi ini bildirmektedirler. Bu doz, %7.2 HS solüsyonunun 4 ml/kg uygulanan dozundan neredeyse iki kat daha fazla Na⁺ ve Cl⁻ içermektedir. Bu açıdan, hipertonic sodyum klorür solüsyonunun hızlı infüzyonu hiperkloremik asidoz ekillenmesinden tek ba ina sorumlu tutulmamalıdır. Bu çalı mada her iki gruptada HSD solüsyonu

infüzyonu sonrası zamana ba lı olarak plazma Cl^- konsantrasyonunda önemli bir de i im oldu u belirlendi. Bu durum di er ara tırmacıların (Constable ve ark., 1996; Suzuki ve ark., 1998; Ajito ve ark., 1999) bulguları ile benzerlik göstermektedir. Gruplar arasında 90. ve 120 dakikalarda ortaya çıkan önem ($p<0.05$) Elgjo'nun (2003) bildirdi i gibi hızlı infüzyonlarda olu an hemodinamik de i kenlerdeki belirgin farklılıkların bireyler tarafından iyi tolere edilememesinden kaynaklandı ı dü ünülmektedir.

Hipertonik NaCl veya HSD solüsyonu uygulanan hayvanlarda uygulamadan kısa bir süre sonra plazma K^+ konsantrasyonunun azaldı ı ve 120 dk içerisinde tekrar yükseli e geçti i bildirilmektedir (Smith ve ark., 1985; Maningas, 1987; Tollofsrud ve ark, 2001; Kolsen-Petersen ve ark., 2005). Bununla birlikte, sadece bir çalı mada plazma K^+ konsantrasyonun dü tü ü ve çalı ma sonuna kadar yükselmedi i bildirilmektedir (Nakayama ve ark, 1984). Bu durumun çalı ma süresinin 120 dk ile sınırlı tutulmasından kaynaklandı ı dü ünülmektedir. Bu çalı mada da di er ara tırmacıların (Smith ve ark., 1985; Maningas, 1987; Tollofsrud ve ark, 2001; Kolsen-Petersen ve ark., 2005) bulgularıyla uyumlu olarak her iki grupta da uygulamadan hemen sonra (0 dk.) plazma K^+ konsantrasyonunun dü ük seviyelere indi i ve 120. dakikadan itibaren yükseli e ilimine girdi i belirlendi. Plazma K^+ konsantrasyonundaki bu dü menin Tollofsrud ve ark. (2001), belirtti i gibi özellikle plazma volüm artı ma ba lı ekillenen dilüsyonla ili kili oldu u dü ünüldü. Bolus infüzyon yapılan grupta HSD solüsyonu infüzyonu sonrası 0., 5. ve 10. dk.'larda plazma K^+ konsantrasyonu yava infüzyon yapılan gruba kıyasla önemli ($p<0.05$) düzeyde yüksekti. Bu durum, plazma K^+ konsantrasyonundaki azalmanın esasta plazma dilüsyonu ile ili kili oldu undan dolayı bolus infüzyon yapılan grupta plazma dilüsyonunun yava infüzyon yapılan gruba göre daha geç ekillenmesinin bir sonucu oldu u dü ünülmektedir.

%7.2 hipertonik NaCl + %6 dekstran 70 infüzyonu, sa ladı ı hemodinamik geli menin yanı sıra plazma volümünde infüzyon volümünden üç dört kat artı olu turdu u bildirilmektedir (Smith ve ark., 1985; Kramer, 2003). Tollofsrud ve ark. (2001), splenektomi yapılmı normovolemik koyunlarda 4 ml/kg dozda HSD

solüsyonunun plazma volümünü artırdığını ve Htc de erini belirgin düzeyde düşürdüğü bildirilmektedir. Bu çalışmada da, HSD solüsyonu infüzyonundan sonra her iki grupta plazma volümünde önemli artış, Htc düzeyinde ise önemli azalma belirlendi. Bu durumun Kreimeier ve Messmer'in (2002) bildirdiği gibi intraselüler alanla intravasküler alan arasında meydana gelen osmotik farklılıktan dolayı endojen sıvı mobilizasyonu sonucu olduğu düşünülmektedir. Tek doz uygulanan hipertonic sıvıların çok kısa bir süre içerisinde plazma osmolalitesine belirgin bir artış olduğu rapor edilmektedir (Alemayehu ve ark., 1996; Suzuki ve ark., 1998; Ajito ve ark., 1999; Tollofsrud ve ark., 2001; Alpar ve Killampalli, 2004). Her ne kadar başlangıçta plazma osmolalitesindeki artışın hemodinamik etkilerin ortaya çıkmasında büyük önemi olsa da yararlı etkinliğin devam edebilmesi için belli sürelerde yüksek düzeylerde korunması gerekmektedir. HSD solüsyonu uygulanan hastalarda laktatlı Ringer solüsyonu uygulananlarla kıyaslandığında serum osmolalitesinde 25 mOsm düzeylerinde sağlanan bir artış hayatta kalma oranlarını %5 oranında arttırmaktadır (Vassar ve ark., 1991). Benzer şekilde yanıklı koyunlarda ilk 10-16 saat içerisinde plazma osmolalitesinde sağlanan 20-30 mOsm'lük bir artış, sıvı gereksinimini tek başına azaltmaya yeterli olmaktadır (Elgjo, 2003). Bu çalışmada da, diğer araştırmacıların (Vassar ve ark., 1991; Suzuki ve ark., 1998; Tollofsrud ve ark., 2001; Elgjo, 2003) bulgularına benzer şekilde her iki grupta da HSD solüsyonu infüzyonunun sonunda (0. dk.) ortalama 25-35 mOsm'lük artış belirlendi. Ancak plazma osmolalitesinde meydana gelen artışın 60. dakikadan itibaren gruplar arasında farklılık göstererek bolus infüzyon yapılan grupta yava infüzyon yapılan gruba kıyasla daha hızlı bir azalma gösterdi. Bu durum, muhtemelen bolus HSD solüsyonu uygulaması sonucu oluşan hipernatremiye bir yanıt olarak gelişen natriüresise bağlı ekilebileceğini düşündürdü.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Be eri hekimlikte iddetli hipovolemi ve ok durumlarının ba langıç tedavisinde son 20 yıldır kullanım alanı bulan küçük volüm canlandırma, %7.2-7.5 HS veya HSD solüsyonlarının az miktarlarda hızlı infüzyonunu ifade etmektedir. Bu tedavi, intraselüler alanla intravasküler alan arasında meydana gelen osmotik farklılıktan dolayı endojen sıvı mobilizasyonunun olu umu temeline dayanmaktadır. Hızlı volüm canlandırma sıvılarının istenmeyen etkilerinin olu umunun açıklanmasında solüsyonların kompozisyonu, dozu ve infüzyon oranları dikkatli bir ekilde ele alınmalıdır. Bu nedenle HSD solüsyonunun infüzyon oranıyla klinik yanıt arasındaki ili kilerin ayrıntılı ekilde ortaya konmasına gereksinim duyulmaktadır. Sa lıklı koyunlarda hızlı volüm canlandırmada kullanılan HSD solüsyonunun bolus ve yava infüzyonların elektrolitler ve osmolalite üzerine etkilerinin ara tırıldı ı bu çalı mada ;

1. HSD solüsyonunun bolus ve yava infüzyonu sonrasında koyunlarda letarji, güçsüzlük, depresyon, konvulziyon, koma gibi nörolojik bozukluklara veya ölüme rastlanmadı ı,
2. HSD solüsyonu infüzyonu sonrasında plazma Na^+ konsantrasyonunda gruplar arasında herhangi bir farklılık olmamakla birlikte; bolus infüzyon uygulanan grupta daha hızlı yükseldi i ve daha kısa süreli etkiye sahip oldu u,
3. HSD solüsyonunun infüzyonu sonrasında plazma Cl^- konsantrasyonundaki meydana gelen artı ın yava infüzyon sonrasında daha uygun dengelendi i,
4. Bolus infüzyon uygulanan grupta plazma K^+ konsantrasyonundaki azalmanın dilüsyon tamamlanana kadar devam etti i,

5. HSD solüsyonunun yava infüzyonunun plazma osmolalitesi üzerine etkisinin daha uzun sürdü ü ortaya konuldu.

Bu bulgular ı ı ında;

- HSD solüsyonunun bolus ve yava infüzyonların plazma Na^+ , Cl^- , K^+ konsantrasyonları ve osmolalite üzerine etkilerinin de i iklik gösterdi i,
- HSD solüsyonunun uygulama hızının klinik indikasyona göre de erlendirilerek tercih edilmesi gerekti i,
- HSD solüsyonundan sonra uygulanacak sıvı tedavilerinin zaman ve miktarında HSD solüsyonunun uygulama hızının dikkate alınması gerekti i sonucuna varıldı.

TE EKKÜR

Yüksek lisans tez çalı mamda ilgi ve yardımlarını esirgemeyen danı manım Sayın Doç. Dr. Bülent ULUTA 'a te ekkürü bir borç bilirim.

Çalı mamın tüm a amalarında yardımcı olan ç Hastalıkları Anabilim Dalı öretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Mehmet Besim ÖZLEM, Doç. Dr. Hüseyin VOYVODA ve Doç. Dr. Serdar PA A'ya, Biyokimya Anabilim Dalı Öretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Pınar A. ULUTA , Zootekni Anabilim Dalı Öretim Üyesi Doç. Dr. Erbay BARDAKÇIO LU, Cerrahi Anabilim Dalı Öretim Üyesi Doç. Dr. Murat SARIERLER, ba ta Ara . Gör. Abidin Atasoy ve Uzm. Vet. Hek. Halide Esra YA CI olmak üzere anabilim dalındaki Ara tırma Görevlisi ve Yüksek Lisans Örencisi arkadaş larıma te ekkür ederim.

Ayrıca tüm e itim hayatım boyunca ilgi ve güvenlerini hep hissetti im aileme ve çalı mamın tüm a amalarında deste ini esirgemeyen e im Ara . Gör. Göksel BAYRAMLI'ya te ekkür ederim.

KAYNAKLAR

- AJITO, T., SUZUKI, K. ve S. IWABUCHI, 1999. Effect of intravenous infusion of a 7.2% hypertonic saline solution on serum electrolytes and osmotic pressure in healthy Beagles. *J. Vet. Med. Sci.*, 61(6):637-641.
- ALEMAYEHU, A., MCKIRNAN, M.D., MOZINGO, R.D. ve C.G. GRAY, 1996. Hypertonic saline/dextran treatment for severe pressure-driven hemorrhage in dehydrated conscious swine. *Shock*, 6:298-306.
- ALPAR, E.A. ve V.V. KILLAMPALLI, 2004. Effects of hypertonic dextran in hypovolaemic shock: a prospective clinical trial. *Injury*, 35:500-506.
- ARMISTEAD, C.W.J., VINCENT, J.L., PREISER, J.C., DE BACKER, D. ve T. LE MINH, 1989. Hypertonic saline solution-hetastarch for fluid resuscitation in experimental septic shock. *Anesth. Analg.*, 69:714-720.
- ARNOLD, P., SUTER, P.F. ve A. HAGEN, 1997. New aspects of therapy in hypovolemic and septic shock in small animals. *E. J. C. A. P.*, 7:49-53.
- BAKER, M.A. ve D. D. DAWSON, 1985. Inhibition of thermal panting by intracarotid infusion of hypertonic saline in dogs. *Am. J. Physiol.*, 249:787-791.
- BERMUELLER, C., THAL, S.C., PLESNILA, N., SCHMID-ELSAESSER, R., KREIMEIER, U. ve S. ZAUSINGER, 2006. Hypertonic fluid resuscitation from subarachnoid hemorrhage in rats: A comparison between small volume resuscitation and mannitol. *J. Neuro. Sci.*, 241(1-2):73-82.
- BICKELL, W.H., BRUTTIG, S.P., MILLNAMOW, G.A., O'BENAR, J. ve C.E. WADE, 1992. Use of hypertonic saline/dextran versus lactated Ringer's solution as a resuscitation fluid after uncontrolled aortic hemorrhage in anesthetized swine. *Ann. Emerg. Med.*, 21:1077-1085.
- BOSSINGHAM, M.J., CARNELL, N.S. ve W.W. CAMPBELL, 2005. Water balance, hydration status, and fat-free mass hydration in younger and older adults. *Am. J. Clin. Nutr.*, 81:1342-1350.
- BOURQUE, C.W., OLIET, S.H.R. ve D. RICHARD, 1994. Osmoreceptors, osmoreception, and osmoregulation. *Front Neuroendocrin.*, 15:231-274.
- BRAUER, L.P., SVESEN, C.H., HAHN, R.G., KILICTURGAY, S., KRAMER, G.C. ve D.S. PROUGH, 2002. Influence of rate and volume of infusion on the

- kinetics of 0.9% saline and 7.5% saline/6.0% dextran 70 in sheep. *Anesth. Analg.*, 95:1547-1556.
- BRUTTIG, S.P., O'BENAR, J.D., WADE, C.E. ve M.A. DUBICK, 2005. Benefit of slow infusion of hypertonic saline/dextran in swine with uncontrolled aortotomy hemorrhage. *Shock*, 24(1):92-96.
- BURKITT, J.M., HASKINS, S.C., ALDRICH, J., JANDREY, K.E., REZENDE, M.E. ve J.E. BOYLE, 2005. Effects of oral administration of a commercial activated charcoal suspension on serum osmolality and lactate concentration in the dog. *J. Vet. Intern. Med.*, 19(5):683-686.
- CAI, X., HUANG, D., MU, Y. ve S. PENG, 2002. Hypertonic saline solution resuscitation in hemorrhagic shock dogs. *Chin. J. Traumatol.*, 5(3):180-185.
- CAMBIER, C., RATZ, V., ROLLIN, F., FRANS, A., CLERBAUX, T. ve P. GUSTIN, 1997. The effects of hypertonic saline in healthy and diseased animals. *Vet. Res. Commun.*, 21:303-316.
- CHESNUT, R.M., MARSHALL, L.F., KLAUBER, M.R., BLUNT, B.A., BALDWIN, N., EISENBERG, H.M., JANE, J.A., MARMAROU, A. ve M.A. FOULKES, 1993. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *J. Trauma*, 34:216-222.
- CIESLA, D.J., MOORE, E.E., GONZALEZ, R.J., BIFFL, W.L. ve C.C. SILLIMAN, 2000. Hypertonic saline inhibits neutrophil (PMN) priming via attenuation of p38 MAPK signaling. *Shock*, 14:265-269.
- COGAN, M.G., 1994. Water homeostasis. (in *Fluids and electrolytes: Physiology and pathophysiology*). Bari Kitabevi/Apleton Lange Co., Ankara, 95-121s.
- COIMBRA, R., JUNGER, W.G. ve D.B. HOYT, 1995. Immunosuppression following hemorrhage is reduced by hypertonic saline resuscitation. *Surg.*, 46:84-87.
- COIMBRA, R., JUNGER, W.G., HOYT, D.B., LIU, F.C., LOOMIS, W.H. ve M.F. EVERS, 1996. Hypertonic saline resuscitation restores hemorrhage-induced immunosuppression by decreasing prostoglandin E2 and interleukin-4 production. *J. Surg. Res.*, 64:203-209.

- COIMBRA, R., HOYT, D.B., JUNGER, W.G., ANGEL, N., WOLF, P., LOOMIS, W.H. ve M.F. EVERS, 1997. Hypertonic saline resuscitation decreases susceptibility to sepsis after hemorrhagic shock. *J. Trauma*, 42(4):602-606.
- CONSTABLE, P.D., MUIR III, W.W. ve G.F. HOFFSIS, 1994. Hypertonic saline is a negative inotropic agent in normovolemic dogs. *Am. J. Physiol.*, 267:667-677.
- CONSTABLE, P.D., GOHAR, H.M., MORIN, D.E. ve J.C. THURMON, 1996. Use of hypertonic saline-dextran solution to resuscitate hypovolemic calves with diarrhea. *Am. J. Vet. Res.*, 57(1):97-104.
- CRYSTAL, G.J., GUREVICIUS, J., KIM, S.J., ECKEL, P.K., ISMAIL, E.F. ve M.R. SALEM, 1994. Effects of hypertonic saline solutions in the coronary circulation. *Circ. Shock*, 42:27-38.
- DEITCH, E.A., SHI, H.P., FEKETEOVA, E., HAUSER, C.J. ve D.Z. XU, 2003. Hypertonic saline resuscitation limits neutrophil activation after trauma-hemorrhagic shock. *Shock*, 19:328-333.
- DI NICOLANTONIO, R. ve F.A. MENDELSON, 1986. Plasma renin and angiotensin in dehydrated and rehydrated rats. *Am. J. Physiol.*, 250:898-901.
- DIBARTOLA, S.P., 1985. Disorders of fluid, acid-base, and electrolyte balance. (in *Medical Emergencies (Contemporary Issues in Small Animal Practice)*, Ed. R.G. SHERDING. Churchill Livingstone, New York, 137-162s.
- DUBICK, M.A., DAVIS, J.M., MYERS, T., WADE, C.E. ve G.C. KRAMER, 1995. Dose response effects of hypertonic saline and dextran on cardiovascular responses and plasma volume expansion in sheep. *Shock*, 3(2):137-44.
- ELGART, H.N., 2004. Assessment of fluids and electrolytes. *AACN Clin. Issues*, 4:607-621.
- ELGJO, G.I., 2003. Small volume hypertonic fluid treatment of burns. *J. Burns & Surg. Wound Care*. 2(1):1-26.
- FANESTIL, D.D. ve F.D. MOORE, 1994. Compartmentation of body water. (in *Clinical disorders of fluid and electrolytes metabolism*, Ed R.G. NARINS). McGraw-Hill, New York, 3-20 s.
- FEIG, P.U. ve D.K. McCURDY, 1977. The hypertonic state. [Review]. *New Eng. J. Med.*, 297(26):1444-54.

- FITTS, D.A. ve J.B. SIMPSON, 1986. Drinking and natriuresis during volume expansion and intracranial angiotensin or carbachol. *Am. J. Physiol.*, 251:381-387.
- FRESHMAN, S.P., BATTISTELLA, F.D., MATTEUCCI, M. ve D.H. WISNER, 1993. Hypertonic saline (7.5%) versus mannitol: a comparison for treatment of acute head injuries. *J. Trauma*, 35(3):344-348.
- GROCOTT, M.P.W. ve M.A. HAMILTON, 2002. Resuscitation fluids. *Vox Sang.*, 82:1-8.
- GROSS, D., LANDAU, E.H., ASSALIA, A. ve M.M. KRAUSZ, 1995. Is hypertonic saline resuscitation safe in "uncontrolled" hemorrhagic shock?. *J. Trauma*, 28:751-756.
- GUHA, S.C., KINSKY, M.P., BUTTON, B., HERNDON, D.N., TRABER, L.D., TRABER, D.L. ve G.C. KRAMER, 1996. Burn resuscitation: Crystalloid versus colloid versus hypertonic saline hyperoncotic colloid in sheep. *Crit. Care Med.* 24(11): 1849-1857.
- GUYTON, A.C. ve J.E. HALL, 1996. The microcirculation and the lymphatic system: capillary fluid exchange, intersititial fluid and lymph flow. (in *Textbook of Medical Physiology*, Ed. A.C. GUYTON ve J.E. HALL). WB Saunders Co., Philadelphia, 183-197s.
- HALVORSEN, L, GUNTHER, R.A., DUBICK, M.A. ve J.W. HOLCROFT, 1991. Dose response characteristics of hypertonic saline dextran solutions. *J. Trauma*, 31(6):785-93.
- HASKINS, S.C., 1992. Management of septic shock. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 200:1915-1924.
- HELLYER, P.W. ve R.E. MEYER, 1994. Effects of hypertonic saline on myocardial contractility in anaesthetized pigs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 17(3): 211-217.
- HESS, J.R., DUBICK, M.A., SUMMARY, J.J., BANGAL, N.R. ve C.E. WADE, 1992. The effects of 7.5% NaCl/6% dextran 70 on coagulation and platelet aggregation in humans. *J. Trauma*, 32:40-44.
- HOLCROFT, J.W., VASSAR, M.J., TURNER, J.E., DERLET, R.W. ve G.C. KRAMER, 1987. 3% NaCl and 7.5% NaCl/Dextran 70 in the resuscitation of severely injured patients. *Ann. Surg.*, 206:279-288.

- HORTON, J.W., WHITE, D.J. ve C.R. BAXTER, 1990. Hypertonic saline dextran resuscitation of thermal injury. *Ann. Surg.*, 211:301-311.
- HORTON, J.W., WHITE, D.J. ve J.L. HUNT, 1995. Delayed hypertonic saline dextran administration after burn injury. *J. Trauma*, 38:281-286.
- HUANG, P.P., STUCKY, F.S., DIMICK, A.R., TREAT, R.C., BESSEY, P.Q. ve L.W. RUE, 1995. Hypertonic sodium resuscitation is associated with renal failure and death. *Ann. Surg.*, 221:543-557.
- JOHNSON, A.L. ve L.M. CRIDDLE, 2004. Pass the salt. Indications for and implications of using hypertonic saline. *Crit. Care Nurse*, 24(5):36-48.
- KASHTAN, J., GREEN, J.F., PARSONS, E.Q. ve J.W. HOLCROFT, 1981. Hemodynamic effects of increased abdominal pressure. *J. Surg. Res.*, 30:249-255.
- KIEN, N.D., KRAMER, G.C. ve D.A. WHITE, 1991. Acute hypotension caused by rapid hypertonic saline infusion in anesthetized dogs. *Anesth. Analg.*, 73:597-602.
- KIRBY, R. ve E. RUDLOFF, 2000. Fluid and electrolyte therapy. (in *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 5th Eds., Ed. S.J. ETTINGER ve E.C. FELDMAN). WB Saunders Co., Philadelphia, 325-347.
- KOKOSKA, E.R., SMITH, G.S., PITTMAN, T. ve T.R. WEBER, 1998. Early hypotension worsens neurological outcome in pediatric patients with moderately severe head trauma. *J. Pediatr. Surg.*, 33:333-338.
- KOLSEN-PETERSEN, J.A., NIELSEN, J.O. ve E. TONNESEN, 2005. Acid base and electrolyte changes after hypertonic saline (7.5%) infusion: a randomized controlled clinical trial. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 65(1):13-22.
- KOEPPEN, B.M. ve B.A. STANTON, 2001. *Renal Physiology*. Mosby, St. Louis, 9 s.
- KRAMER, G.C., GUNTHER, R.A., NERLICH, M.L., ZWEIFACH, S.S. ve R.H. DEMLING, 1982. Effect of dextran 70 on increased microvascular fluid and protein flux after thermal injury. *Circ. Shock*, 9:529-543.
- KRAMER, G.C., PERRON, P.R., LINDSEY, D.C., HO, H.S., GUNTHER, R.A., BOYLE, W.A. ve J.W. HOLCROFT, 1986. Small volume resuscitation with hypertonic saline dextran solution. *Surgery*, 100(2):239-246.

- KRAMER, G.C., 1999. Plasma volume expansion with solutions of hemoglobin, albumin, and Ringer lactate in sheep. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 276:2194-2203.
- KRAMER, G.C., 2003. Hypertonic resuscitation: physiologic mechanisms and recommendations for trauma care. *J. Trauma*, 54:89-99.
- KRAUSZ, M.M., LANDAU, E.H., KLIN, B. ve D. GROSS, 1992. Hypertonic saline treatment of uncontrolled hemorrhagic shock at different periods from bleeding. *Arch. Surg.*, 127:93-96.
- KREIMEIER, U., FREY, L., DENTZ, J., HERBEL, T. ve K. MESSMER, 1991. Hypertonic saline/dextran resuscitation during the initial phase of acute endotoxemia: effect on regional blood flow. *Crit. Care Med.*, 19:801-809.
- KREIMEIER, U. ve K. MESSMER, 2002. Small-volume resuscitation: from experimental evidence to clinical routine. Advantages and disadvantages of hypertonic solutions. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 46:625-638.
- LAMKE, L.O. ve S.O. LILJEDAHL, 1976. Plasma volume changes after infusion of various plasma expanders. *Resuscitation*, 5:93-102.
- LOBO, D.N., BOSTOCK, K.A., NEAL, K.R., PERKINS, A.C., ROWLANDS, B.J. ve S.P. ALLISON, 2002. Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial. *Lancet*, 359(9320):1812-1818.
- LORD, R.C.C., 1999. Current concepts: Osmosis, osmometry and osmoregulation. *Postgrad. Med. J.*, 75:67-73.
- LOWELL, J.A., SCHIFFERDECKER, C., DRISCOLL, D.F., BENOTTI, P.N. ve B.R. BISTRAN, 1990. Postoperative fluid overload: not a benign problem. *Crit. Care Med.*, 18(7):728-733.
- MANINGAS, P.A., DEGUZMAN, L.R., TILLMAN, F.J., HINSON, C.S., PRIEGNITZ, K.J., VOLK, K.A. ve R.F. BELLAMY, 1986. Small-volume infusion of 7.5% NaCl in 6% Dextran 70 for the treatment of severe hemorrhagic shock in swine. *Ann. Emerg. Med.* 15(10):1131-1137.
- MANINGAS, P.A., 1987. Resuscitation with 7.5% NaCl in 6% dextran-70 during hemorrhagic shock in swine: effects on organ blood flow. *Crit. Care Med.*, 15:1121-1126.

- MATTOX, K.L., MANINGAS, P.A., MOORE, E.E., MATEER, J.R., MARX, J.A. ve C. APRAHAMIAN, 1991. Prehospital hypertonic saline/dextran infusion for post-traumatic hypotension – the USA multicenter trial. *Ann.Surg.*, 213:482-491.
- MAZZONI, M.C., BORGSTROM, P., ARFORS, K.E. ve M. INTAGLIETTA, 1988. Dynamic fluid redistribution in hyperosmotic resuscitation of hypovolemic hemorrhage. *Am. J Physiol.*, 255:629-637.
- MAZZONI, M.C., BORGSTROM, P., INTAGLIETTA, M. ve K.E. ARFORS, 1990. Capillary narrowing in hemorrhagic shock is rectified by hyperosmotic saline-dextran reinfusion. *Circ. Shock*, 31:407-418.
- MCKIRNAN, M.D., WILLIAMS, R.L., LIMJOCO, U., RAGLAND, J. ve C.G. GRAY, 1994. Hypertonic saline/dextran versus lactated Ringer's treatment for hemorrhage in dehydrated swine. *Circ. Shock*, 44: 238-246.
- MICHELL, A.R., BYWATER, R.J., CLARKE, K.W., HALL, W.L. ve E.A. WATERMAN, 1989. *Veterinary Fluid Therapy*. Blackwell Scientific Publ., London, 1-20s.
- MOFFET, D.F., MOFFET, S.B. ve C.L. SCHAUF, 1993. Control of Body Fluid, Electrolyte, and Acid-base Balance. (in *Human Physiology 2nd Eds.*, Ed. J.M. SMITH ve R.J. CALLANAN). Mosby, St. Louis, 562-591s.
- MOON, P.F. ve G.C. KRAMER, 1995. Hypertonic saline-dextran resuscitation from hemorrhagic shock induces transient mixed acidosis. *Crit. Care Med.*, 23:323-331.
- MUIR, W.W. ve J. SALLY, 1989. Small-volume resuscitation with hypertonic saline solution in hypovolemic cats. *Am. J. Vet. Res.*, 50:1883-1888.
- MURAO, Y., HATA, M., OHNISHI, K., OKUCHI, K., NAKAJIMA, Y., HIASA, Y., JUNGER, W.G. ve HOYT, D.B. ve T. OHNISHI, 2003. Hypertonic saline resuscitation reduced apoptosis and tissue damage of the small intestine in a mouse model of hemarogic shock. *Shock*, 20(1):23-28.
- MULLINS, R.J. ve R.W. HUDGENS, 1987. Hypertonic saline resuscitates dogs in endotoxin shock. *J. Surg. Res.*, 43:37-44.
- NAKAYAMA, S., SIBLEY, L., GUNTHER, R.A., HOLCROFT, J.W. ve G.C. KRAMER, 1984. Small-volume resuscitation with hypertonic saline (2,400 mOsm/liter) during hemorrhagic shock. *Circ. Shock*, 13:149-159.

- O'CONNOR, M.D., 1997. Decreased osmolality in conscious rats: cardiorespiratory and metabolic effects. MSc Thesis, University of Kingston, Canada.
- OGINO, R., 2002. Effects of hypertonic saline and dextran 70 on cardiac diastolic function after hemorrhagic shock. *J. Surg. Res.*, 107:27-36.
- OLIVEIRA, R.P., WEINGARTNER, R., RIBAS, E.O., MORAES, R.S. ve G. FRIEDMAN, 2002. Acute haemodynamic effects of a hypertonic saline/dextran solution in stable patients with severe sepsis. *Intensive Care Med.*, 28:1574-1581.
- PARREIRA, J.G., RASSLAN, S., POLI DE FIGUEIREDO, L.F., BORTOLHEIRO, T.C., SINOSAKI, S., HARDT, D., LANGUI, M.Y., ROCHA, M.N., LONGUI, C.A., CHIATONNE, C. ve M. ROCHA E SILVA, 2004. Impact of shock and fluid resuscitation on the morphology and apoptosis of bone marrow: an experimental study. *J. Trauma*, 56:1001-1008.
- PROUGH, D.S., JOHNSON, J.C., STUMP, D.A., STULLKEN, E.H., POOLE, G.V. ve G. HOWARD, 1986. Effects of hypertonic saline versus lactated Ringer's solution on cerebral oxygen transport during resuscitation from hemorrhagic shock. *J. Neurosurg.*, 64:627-632.
- PROUGH, D.S., WHITLEY, J.M., OLYMPIO, M.A., TAYLOR, C.L. ve D.S. DEWITT, 1991. Hypertonic/hyperoncotic fluid resuscitation after hemorrhagic shock in dogs. *Anesth. Analg.*, 73:738-744.
- RICHARDSON, D. ve C.D. DEAKIN, 2004. Hypertonic saline dextran. A review of current literature. *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.*, 12:142-146.
- ROCHA-E-SILVA, M., NEGRAES, G.A., SOARES, A.M., PONTIERI, V. ve L. LOPPNOW, 1986. Hypertonic resuscitation from severe hemorrhagic shock: patterns of regional circulation. *Circ. Shock*, 19:165-175.
- ROCHA-E-SILVA, M. ve L.F.P. FIGUEIREDO, 2005. Small volume hypertonic resuscitation of circulatory shock. *Clinics*, 60:159-172.
- ROTSTEIN, O.D., 2000. Novel strategies for immunomodulation after trauma: revisiting hypertonic saline as a resuscitation strategy for hemorrhagic shock. *J. Trauma*, 49:580-583.
- RUDLOFF, E. ve R. KIRBY, 1997. The critical need for colloids: Selecting the right colloid. *Comp. Cont Edu.*, 19:811-825.

- RUDLOFF, E. ve R. KIRBY, 1998. The critical need for colloids: Administring colloids effectively. *Comp. Cont Edu.*, 20:27-43.
- SCHEINGRABER, S., REHM, M., SEHMISCH, C. ve U. FINSTERER, 1999. Rapid saline infusion produces hypercloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anaesthesiology*, 90:1265-1270.
- SCHMALL, L.M., MUIR, W.W. ve J.T. ROBERTSON, 1990. Haematological, serum electrolyte and blood gas effects of small volume hypertonic saline in experimentally induced haemorrhagic shock. *Equine Vet. J.*, 22:278-283.
- SCHMOKER, J.D., ZHUANG, J. ve S.R. SHACKFORD, 1991. Hypertonic fluid resuscitation improves cerebral oxygen delivery and reduces intracranial pressure after hemorrhagic shock. *J. Trauma*, 31:1607-1613.
- SJOSTRAND, F., 2005. Volume kinetics of glucose solutions given by intravenous infusion. PhD Thesis. Karolinska University, Sweden.
- SMITH, G.J., KRAMER, G.C., PERRON, P., NAKAYAMA, S., GUNTHER, R.A. ve J.W. HOLCROFT, 1985. A comparison of several hypertonic solutions for resuscitation of bled sheep. *J. Surg. Res.*, 39:517-528.
- SONDEEN, J.L., GONZALUDO, G.A., LOVEDAY, J.A., RODKEY, W.G. ve C.E. WADE, 1990. Hypertonic saline/dextran improves renal function after hemorrhage in conscious swine. *Resuscitation*, 20:231-241.
- STANTON, B.A. ve B.M. KOEPPEN, 1993. Control of Body Fluid Osmolality and Volume. (in *Physiology*, 3rd Eds., Ed. R.M. BERNE ve M.N. LEVY). Mosby, St Louis, 754-783s.
- STAPLEY, S.A., CLASPER, J.C., HORROCKS, C.L., KENWARD, C.E. ve P.E. WATKINS, 2002. The effects of repeated dosing with 7.5% sodium chloride/6% dextran following uncontrolled intra-abdominal hemorrhage. *Shock*, 17(2):146-150.
- STRANZ, M. ve E.S. KASTANGO, 2002. A review of pH and osmolality. *Int. J. Pharmaceutic. Compound.*, 6:216-220.
- SUZUKI, K., AJITO, T. ve S. IWABUCHI, 1998. Effect of a 7.2% hypertonic saline solution infusion on arterial blood pressure, serum sodium concentration and osmotic pressure in normovolemic heifers. *J. Vet. Med. Sci.*, 60(7):799-803.

- ENTÜRK, S., 2003. Effects of a hypertonic saline solution and dextran 70 combination in the treatment of diarrhoeic dehydrated calves. *J. Vet. Med. A*, 50:57-61.
- TOLLOFSRUD, S., BJERKELUND, C.E., KONGSGAARD, U. ve H. NODDELAND, 1993. Cold and warm infusion of Ringer's acetate in healthy volunteers: the effects on haemodynamic parameters, transcapillary fluid balance, diuresis and atrial peptides. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 37:768-773.
- TOLLOFSRUD, S., ELGJO, G.I., PROUGH, D.S., WILLIAMS, C.A., TRABER, D.L. ve G.C. KRAMER, 2001. The dynamics of vascular volume and fluid shifts of lactated Ringer's solution and hypertonic-saline-dextran solutions infused in normovolemic sheep. *Anesth. Analg.*, 93:823-831.
- TONNESSEN, T., TOLLOFSRUD, S., KONGSGAARD, U.E. ve H. NODDELAND, 1993. Colloid osmotic pressure of plasma replacement fluids. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 37:424-426.
- TORTORA, G.J. ve S.R. GRABOWSKI, 1996. Principles of anatomy and physiology. 8th Eds, Harper Collins, New York.
- TYLER, J.W, WELLES, E.G., SORJONEN, D.C., SPANO, J.S., GASLIN, J.T. ve H. SPEARS, 1993. Cerebrospinal compositions of cattle with endotoxin-induced mastitis treated with isotonic (0.9%) or hypertonic (7.5%) sodium chloride. *J. Vet. Int. Med.*, 7:91-94.
- VASSAR, M.J., PERRY, C.A. ve J.W. HOLCROFT, 1990. Analysis of potential risks associated with 7.5% sodium chloride resuscitation of traumatic shock. *Arch.Surg.*, 125(10):1309-1315.
- VASSAR, M.J., PERRY, C.A., GANNAWAY, W.L. ve J.W. HOLCROFT, 1991. 7.5% sodium chloride/dextran for resuscitation of trauma patients undergoing helicopter transport. *Arch. Surg.*, 126:1065-1072.
- VASSAR, M.J., FISCHER, R.P., O'BRIEN, P.E., BACHULIS, B.L., CHAMBERS, J.A., HOYT, D.B. ve J.W. HOLCROFT, 1993. A multicenter trial for resuscitation of injured patients with 7.5% sodium chloride. The effect of added dextran 70. The Multicenter Group for the Study of Hypertonic Saline in Trauma Patients. *Arch. Surg.*, 128:1003-1011.

- VELASCO, I.T., PONTIERI, V. ve M. ROCHA E SILVA, 1980. Hypertonic NaCl and severe hemorrhagic shock. *Am. J. Physiol.*, 239:664-673.
- VOISIN, D.L. ve C.W. BOURQUE, 2002. Integration of sodium and osmosensory signals in vasopressin neurons. *Trends. Neurosci.*, 25(4):199-205.
- WADE, C.E., TILLMAN, F.J., LOVEDAY, J.A., BLACKMON, A., POTANKO, E., HUNT M.M. ve J.P. HANNON, 1992. Effect of dehydration on cardiovascular responses and electrolytes after hypertonic saline/dextran treatment for moderate hemorrhage. *Ann. Emerg. Med.*, 21:113-119.
- WADE, C.E., GRADY, J.J., KRAMER, G.C., YOUNES, R.N., GEHLSSEN, K. ve J.W. HOLCROFT, 1997a. Individual patient cohort analysis of the efficacy of hypertonic saline/dextran in patients with traumatic brain injury and hypotension. *J. Trauma*, 42:61-65.
- WADE, C.E., KRAMER, G.C., GRADY, J.J., FABIAN, T.C. ve R.N. YOUNES, 1997b. Efficacy of hypertonic 7.5% saline and 6% dextran-70 in treating trauma: a meta-analysis of controlled clinical studies. *Surgery*, 122:609-616.
- WADE, C.E., 2002. Hypertonic saline resuscitation in sepsis. *Crit. Care*, 6:418-423.
- WEISS-GUILLET, E.M., TAKALA, J. ve S.M. JAKOB, 2003. Diagnosis and management of electrolyte emergencies. *Best Pract. Res. Cl. En.*, 17(4):623-651.
- XIE, Z. ve A. ASKARI, 2002. Na/K-ATPase as a signal transducer. *Eur. J. Biochem.*, 269:2434-2439.
- YOUNES, R.N., AUN, F., ACCIOLY, C.Q., CASALE, L.P., SZAJNBOK, I. ve D. BIROLINI, 1992. Hypertonic solutions in the treatment of hypovolemic shock: a prospective, randomized study in patients admitted to the emergency room. *Surgery*, 111:380-385.
- YOUNES, R.N., AUN, F., CHING, C.T., GOLDENBERG, D.C., FRANCO, M.H. ve F.K. MIURA, 1997. Prognostic factors to predict outcome following the administration of hypertonic/hyperoncotic solution in hypovolemic patients. *Shock*, 7:79-83.
- ZAKARIA, R., TSAKADZE, N.L. ve R.N. GARRISON, 2006. Hypertonic saline resuscitation improves intestinal microcirculation in a rat model of hemorrhagic shock. *Surgery*, 140(4):579-588.

ÖZGEÇM

28.05.1979'da Ankara'da do dum. İlk, orta ve lise ö renimimi Mu la'da tamamladım. Üniversite e itimime 1997 yılında Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nde ba ladım. 2002 yılında mezun oldum, bir yıl sonra özel bir Veteriner Poliklini i'nde çalı maya ba ladım ve 2004 yılında Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi ç Hastalıkları ABD'nda Yüksek Lisans e itimine ba lamaya hak kazandım. Halen Mu la'da aynı Veteriner Poliklini i'nde çalı maktayım.