

T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**DENEYSEL HEMORAJİK ŞOKTA FARKLI  
SIVI TEDAVİLERİNİN KARACİĞER VE  
BÖBREK ARJİNAZ DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. HAVVA ŞAHİN**

**SAMSUN- 2004**

TC  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**DENEYSEL HEMORAJİK ŞOKTA FARKLI  
SIVI TEDAVİLERİNİN KARACİĞER VE  
BÖBREK ARJİNAZ DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Yrd. Doç. Dr. HAKAN GÜVEN**

**Dr. HAVVA ŞAHİN**

**SAMSUN- 2004**

İÇİNDEKİLER:	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR	I
ŞEKİL LİSTESİ	II
TABLO LİSTESİ	III
A. GİRİŞ ve AMAÇ	1-2
B. GENEL BİLGİLER	
B.1. Şokun tanımı ve sınıflandırılması	3
B.2. Dolaşım dengesi	4
B.3. Hipovolemik şokun patofizyolojisi	5-6
B.4. Hipovolemik şokun evreleri	7-10
B.5. Hipovolemik şokta kompensatuvar cevaplar	10-12
B.6. Şokta oksijen kinetiği	12-13
B.7. Şokun organlar üzerine etkisi	14-15
B.8. Hipovolemik şokun takibinde kullanılan parametreler	15-18
B.9. Hipovolemik şokta tedavi	18-23
B.10. Arjinin metabolizması	23-31
C.GEREÇ VE YÖNTEM	
C.1. Genel hazırlık	32-35
C.2. Hemorajik şok modeli	35-36
C.3. Tedavi protokolleri	36-37
C.4. Doku örneklerinin hazırlanması ve biyokimyasal çalışma	37-38
C.5. İstatistiksel değerlendirme	38
D. BULGULAR	39-51
E. TARTIŞMA	52-62
F. SONUÇLAR	63
G. ÖZET	64
H. ABSTRACT	65
İ. KAYNAKLAR	66-73

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim sırasında emeği geçen tım hocalarıma, arkadaşlarıma, acil servis hemőire ve personeline, tez çalıőmam sırasında yardımcı olan Tez danıőmanım Yrd.Doç.Dr. Hakan Gůven, teknisyen Mustafa İnce ve sorumlu hemőiremiz Rahőan Yılmaz'a, Prof. Dr. Yůksel Bek hocama ve adını sayamadığım diğer emeği geçenlere teőekkůrlerimi sunarım.

## ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1. Üre döngüsü reaksiyonları
- Şekil 2. Enzim yerlerine göre üre döngüsü
- Şekil 3. Nitrik oksit (NO) mekanizması
- Şekil 4. Femoral venden sıvı seti ile kan çekilmesi
- Şekil 5. Laparotomi sonrası serklaj telinin yerleştirilmiş hali
- Şekil 6. Grade-4 dalak yaralanması oluşturulması
- Şekil 7. Deneyimizdeki kontrolsüz hemorajik şok modeli
- Şekil 8. Deney gruplarının ortalama arter basınçlarının grafiksel görünümü
- Şekil 9. Deney gruplarının 15,30, ve 90. dakikalarda BE değerleri
- Şekil 10. Deney gruplarının 30 dakikada BE değerleri
- Şekil 11. Deney gruplarının 15,30 ve 90 dakikalarda pH değerleri
- Şekil 12. Deney gruplarının 15,30 ve 90 dakikalarda Oksijen saturasyon (%) değerleri
- Şekil 13. Deney gruplarının 15,30 ve 90 dakikalarda PO<sub>2</sub> değerleri
- Şekil 14. Deney gruplarının 15,30 ve 90 dakikalarda PCO<sub>2</sub> değerleri
- Şekil 15. Grupların hemoglobin değerleri
- Şekil 16. Grupların hematokrit değerleri
- Şekil 17. Grupların BUN değerleri
- Şekil 18. Grupların kreatinin değerleri
- Şekil 19. Grupların Na değerleri
- Şekil 20. Grupların Cl değerleri
- Şekil 21. Grupların AST enzim değerleri
- Şekil 22. Grupların ALT enzim değerleri
- Şekil 23. Grupların Karaciğer arjinaz aktivite düzeyleri
- Şekil 24. Grupların böbrek arjinaz aktivite düzeyleri
- Şekil 25. Grupların sağkalım oranları

## TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Deney grupları ve verilen sıvı rejimleri

Tablo 2. Grupların başlangıç temel verileri

## A. GİRİŞ VE AMAÇ:

Şok, yetersiz doku perfüzyonuna bağlı olarak oksijen sunumu ( $DO_2$ ) ile tüketimi ( $VO_2$ ) arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıkan jeneralize hücresel hipoksi olarak tanımlanır <sup>(1)</sup>.

Şokta tedavinin temelini devam eden kayıpların kontrol altına alınması ve kaybın yerine konulması oluşturur. Ancak travmatik hemorajik şok olgularında özellikle hastane öncesi ve acil serviste ideal resüsitasyon sıvısı, verilme hızı ve miktarı konusunda tartışmalar sürmektedir <sup>(1)</sup>. Bunların aydınlığa kavuşması akut hemorajik şokun biyokimyasal olaylarının ve fizyolojisinin daha iyi anlaşılmasını gerektirmektedir.

Şokta sıvı resüsitasyonu için en sık kullanılan dengeli tuz solüsyonu (kristaloid) RL solüsyonudur. Güvenli ve ucuzdur, ayrıca damar dışı sıvı açığını hızla yerine koyarak damar dışı sıvı dengesini düzeltir. RL solüsyonunda bulunan laktatın laktik asidoza yol açabileceği öne sürülmüşse de laktatın karaciğerde hızla bikarbonata dönüştürüldüğü ve PH'ı daha çabuk normale getirdiği saptanmıştır. Şokta resüsitasyon için kristaloid solüsyonlar yerine verilen ve damar içinde uzun süre kalan kolloid maddeler interstisyel sıvının damar içi mesafeye çekilmesini sağlar. Böylece hemodinamik stabilite az miktarda kolloid sıvı ile sağlanabilir. Ancak kolloid solüsyonlar pahalıdır ve iyonize Ca'u bağlama, İmmünglobülin düzeyini düşürme ve endojen albümin sentezini azaltma gibi yan etkileri vardır.

L- arjinin organizmanın normal fizyolojisi ile ilişkili pekçok önemli biyokimyasal reaksiyona katılan yarı esansiyel bir aminoasittir <sup>(2,3)</sup>. Protein, kreatin, NO ve agmatin gibi maddelerin üretimine katılır. Bundan başka L-arjinin, üre döngüsünün son basamağında görevli arjinaz enzimiyle de ornitin ve üreye metabolize olur. Açığa çıkan üre böbrekler yoluyla atılırken; L-ornitin ise prolin, poliamin ve glutamatın prekürsörü olarak görev yapar. Arjinaz farklı metabolik yolların merkezinde yer alır ve arjinazın gerek kendisi gerekse ilişkili olduğu diğer enzimatik aktiviteler oldukça stratejik öneme sahiptir. Bugün için biz inanıyoruz ki arjinaz aktivitesi hakkında bilinmeyenler bilinenelerden çok fazladır. Bu nedenle son zamanlarda arjinaza karşı gittikçe artan bir ilgi vardır ve bu konu pekçok araştırmacıya ilham kaynağı olmaktadır.. Travmatik hemorajik şok sonrası arjinaz aktivitesi konusunda sınırlı sayıda çalışmalar bulunsa da bunlar yetersizdir. Bu çalışmalarda travmatik hemorajik şokta arjinaz

aktivitesinin arttığı tesbit edilmiştir. Fakat hemorajik şokta farklı sıvı resüsitasyonlarının çok yönlü bir enzim olan arjinaz aktivitesi üzerine etkileri konusunda ise literatürde bir çalışmaya rastlamadık. Oysa metabolizmanın bu kavşak noktasında çok ilginç olaylar cereyan etmekte olup, bu konu araştırıldıkça şokun fizyopatolojisinin anlaşılması ve tedavisi konusunda çok büyük mesafeler alınacağı kanaatindeyiz.

Bu deneysel çalışma kanamanın cerrahi kontrolü öncesi farklı miktarda ve hızda verilen kristaloid, kolloid sıvı tedavi gruplarının, sıvı verilmeyen kontrol grubuna göre erken dönemde hemodinamik parametrelere ve kan gazına etkileri, geç dönemde ise karaciğer, böbrek arjinaz aktivitesi ve sağkalım üzerine etkilerini araştırmak için yapıldı.

Böylece şokta sıvı resüsitasyonunda erken dönem etkiler kadar geç dönem etkilerin de önemli olduğu ve travmada çok önemli olayların merkezinde yer alan arjinazın araştırılmasının farklı bir pencere açacağını düşünerek bu çalışmayı planladık. Amacımız travmatik hemorajik şokta verilen farklı sıvı tedavileri ile şokta hedef organlardan olan karaciğer ve böbrekte ortak bir enzim olan arjinaz aktivitesini ölçerek bu organların nasıl etkilendiğini tesbit etmektir.

## B. GENEL BİLGİLER

### B.1. ŞOKUN TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI:

Şok, doku perfüzyonunun azalmasına ve hücre düzeyindeki dolaşımın yetersiz duruma düşmesine bağlı olarak başta oksijen olmak üzere hücre için hayati önem taşıyan maddelerin dokulara ve hücrelere geçişinin azalması, böylece hücre fonksiyonlarının bozulmasıdır. Şok, sebebine göre farklılıklar göstermesine rağmen bazı klinik belirti ve bulgulardan oluştuğundan bir sendrom olarak kabul edilebilir.

Şoktaki

fizyopatolojik ve patogenetik olaylar sebebe göre farklılık gösterir.

Ancak şokun sebebi ne olursa olsun, sonuçta hücrelerin metabolik ihtiyaçlarının karşılanamaması söz konusudur. Şokun sınıflandırılması uzun süre etyolojisine göre yapılmıştır<sup>(1,4)</sup>.

#### **Etyolojisine göre şok sınıflaması:**

##### 1. Hipovolemik şok:

Kan kaybı ( Gastrointestinal kanama, travmatik ...gibi)

Plazma kaybı (Yanık, geniş inflamasyonlar)

Sıvı ve elektrolit kaybı (Diare, kusma, diabetik ketoasidoz)

2. Kardiyojenik şok (Kalbin pompa fonksiyonunun yetersizliği, aritmiler, akut kapak disfonksiyonu, ventriküler septum rüptürü ya da ventriküler duvar rüptürü)

3. Obstrüktif Şok (Tansiyon pnömotoraks, perikardial tamponad, masif pulmoner emboli, pulmoner hipertansiyon, kardiyak tümör, sol atriumda mural trombus)

##### 4. Distribütif şok

- Septik şok
- Anaflaktik şok
- Nörojenik şok
- Akut adrenal yetersizlik
- Vazodilatatör ilaçlar

## B.2. DOLAŞIM DENGESİ

Kardiyovasküler sistem, günlük hayatta dış ve iç etkenlerin oluşturduğu değişikliklere rağmen dokulara gönderdiği kanı sabit tutar. İstirahat döneminde kan hacminin büyük bir kısmı venöz sistem içindedir. Venöz sistem, özellikle splanknik dolaşım hipovoleminin fizyolojik kompenzasyonunda önemli rol oynar <sup>(5)</sup>. Venöz kanın kalbe dönüş basıncı (preload); ventriküler diastolik duvar duvar gerilimini ve kalp kan atımını (output) belirleyen en önemli faktördür. (Frank Starling kanunu). İnce duvarlı sistemik venlerin kompliansı (artan basıncı genişleyerek sabit tutabilmesi) yüksektir. Arterioller sistemden gelen kan arttığı zaman venöz sistem kanı depolar, azaldığı zaman venöz düz kasların aktif kasılması ile kalbe dönen kan miktarı sabit tutulmaya çalışılır. Şokta kalp kan atımında (output) oluşan değişiklikler, preload değişikliklerinin yansımasıdır. Pozisyon değişiklikleri, toraks içi basınç, perikard içi basınç ve dolaşımdaki kan hacmi, kalp atımını etkileyen en önemli faktörlerdir. Arter sistemindeki basınç azalması, torasik aorttaki ve glomus karotikumdaki baroreseptörleri uyarır. Bu yolla sempatik sistem uyarılarak preload artırılır. Değişik venöz yataklar, preloadu artırma yönündeki uyarılara farklı tepkiler gösterir. İskelet kası venleri sempatik sistem uyarılarına çok az cevap verir, daha çok yer çekimi ve kas pompasından etkilenir. Toplam kan hacminin %20'sini taşıyan splanknik damar yatağı ise sempatik sistem uyarısına hızlı ve güçlü bir cevap vererek içerdiği kan hacmini önemli miktarda azaltır. Ciltteki venlerin tonüsü ise daha çok vücudun ısı ayarlanması için hipotalamustan gelen noradrenerjik sinirlere bağlıdır. Ancak şokta bu bölgeden de kan çekilir. Afterload (karşı yük), miyokard kasılmasına karşı koyan güçler toplamıdır. Bu damar direnci, temel olarak prekapiller düz kas sfinkterleri ile belirlenir. Afterload sempatik sistem uyarısı ile arttığı zaman, bu, preload artışı ile karşılanır. Dekompanse şok durumlarında bu mekanizma etkisiz kalır

### B.3. HİPOVOLEMİK ŞOKUN PATOFİZYOLOJİSİ

Şok bölgesel veya jeneralize doku hipoperfüzyonu ve hipoksisidir <sup>(6)</sup>. Şoku ve doku hipoksisini daha iyi anlamak için kanın oksijenasyon ve dokulara ulaşma basamaklarının iyi bilinmesi gerekir. Dokulara sunulan oksijen miktarı kanın oksijen içeriği (CaO<sub>2</sub>) ile CO'un çarpımına eşittir. Birinden biri azalırsa doku oksijenasyonu da azalır.

$$O_2 \text{ sunumu} = CaO_2 \times CO$$

Kanın oksijen içeriği ve CO'un formülleri de şöyledir;

$$CaO_2 = (PaO_2 \times 0,0031) + (Hb \times 1,38 \times \%Hb-O_2 \text{ satürasyon})$$

$$CO = MAP / SVR$$

Bu formüllerden de anlaşılacağı gibi PaO<sub>2</sub>, Hb, Hb'in O<sub>2</sub> satürasyonu ve ortalama arter basıncı azalırsa veya SVR artarsa dokulara sunulan oksijen miktarı da azalır.

Şokun herhangi bir tipinde organizma homeostazisi sağlanmaya çalışılırken birçok sistemik yanıt tetiklenir. Şok kliniğini oluşturan başlangıçtaki kompensatuar mekanizmalar, öncelikli olarak beyin ve kalp olmak üzere, vital organların perfüzyonunu sağlamaya çalışan kompleks nöroendokrin ve immünolojik yanıtlar yumağıdır.

Nöroendokrin sistem en çok ağrı ile ve daha sonra hipovolemi, hipksemi, hiperkapni, asidoz gibi değişikliklerle aktive olur. Nöroendokrin cevabın tek amacı, azalan kan hacmine paralel biçimde, diğer organ sistemlerinin perfüzyonunu azaltıp kalp ve beyine yeterli perfüzyonu sağlamaktır. Nöroendokrin cevapta sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ile katekolaminlerin salgılanımı sağlanır.

Hormonal yanıt ise glukagon, büyüme hormonu, kortizol, ACTH ve vazopressinin artan salgılanımı ile renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin uyarılmasıdır. Sonuç, artmış kan hacmi ve vital organlara akımın sağlanmasıdır.

Ultramikroelektrotların üretilmesi ile 1970'li yıllarda tek bir hücrenin membran potansiyelinin incelenmesi mümkün olmuştur. Bu da şokun patofizyolojisinin hücresel boyutta araştırılmasına imkan sağlamıştır. Shires, transmembran potansiyelinin, hemorajiye sekonder hipotansiyon gelişmeden daha önce asit-baz durumundan bağımsız olarak düştüğünü saptamıştır <sup>(7)</sup>. Hemorajik şokta kas oksijen potansiyellerinin incelendiği başka bir deneyde, polarizasyon ile repolarizasyonun uzadığı ve sıvı tedavisi

sonrası membran istirahat potansiyelinin 24 saatte, repolarizasyon süresinin 10 gün içinde normale döndüğü saptanmıştır<sup>(8)</sup>.

Bir dizi deneyde, şokta hücrenin ATP düzeyinin düştüğünün gösterilmesi üzerine hücresel şişme mekanizması, ATP bağımlı Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> pompa inhibisyonu ile açıklanmış ve kabul görmüştür<sup>(9,10)</sup>. Ancak bu teori ATP düzeyinin korunduğu hemorajik şok deneylerinde hücresel fonksiyonun korunamadığının gösterilmesi ile eski popüleritesini kısmen kaybetmiştir<sup>(11)</sup>.

Tüm yarı geçirgen hücre membranları, intra ve ekstrasellüler sıvılardaki iyonik değişimleri aktif transportla sağlar. Negatif hücre membran potansiyeli, sıvı kompartmanlarındaki konsantrasyonların ve hacmin kontrolünde, yani homeostazda önemlidir. Akut hemorajik şokta, iskelet kası transselüler membran potansiyelinin -90 mV 'tan -65 mV'a inmesi asit-baz durumundan bağımsız olarak şokun spesifik göstergesidir. Ekstrasellüler sıvı hacmini de içeren replasman tedavisi ile bu bulgular geri dönebilir. Hücrede mikro düzeyde oluşan iskemi ve hipoksi sonucu ATP bağımlı Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> pompası bozulur, hücre içi sodyum miktarı yaklaşık iki kat artar ve hücre su tutarak şişmeye başlar<sup>(12)</sup>. Resüsitasyon sonrası iskemik bölgenin reperfüzyonu ile mikrovasküler alanda hasar oluşur ; endotel hücre hasarı gelişir ve bu da kapiller permeabilite artışına neden olarak ödeme yol açar. Ödemin artması ileri evrede, dolaşımın daha da kısıtlanmasına ve daha çok iskemiye neden olacaktır.

Birinci Dünya Savaşı'nda tanımlanan "sirküle eden şok proteininin (=CSP) transmembran depolarizasyonu ile ilişkisi ortaya konmuştur<sup>(13,14)</sup>. Bu toksin, trombojenik özellikli aminofosfolipid yapısında olup, hücre membranının iç katmanında bulunur, zedelenme sonucu açığa çıkarak dolaşıma geçer, DIC ve ARDS'ye yol açar<sup>(15)</sup>. Birçok travma hastasının, normovolemik hale geldikten birkaç gün sonra kaybedilmesinde rol oynadığı düşünülmektedir.

#### B.4. HİPOVOLEMİK ŞOKUN EVRELERİ

Kan volümündeki kayıpla orantılı olarak 3 evrede gelişir:

**1. Non progresif (kompanse) şok evresi:** %20'nin altında kan volümü kaybı vardır. %20'nin altındaki volüm kayıplarında negatif feed-back kontrol mekanizmaları ile kalp debisi ve arteriel basınç normal düzeye getirilmeye çalışılır. Bu mekanizmalar:

a) Kan basıncı düşmesine hassas, sempatik uyarımı sağlayan baroreseptör refleksler.

b) Arter basıncı 50mmHg'nın altına düşünce, kuvvetli sempatik stimulasyona neden olan merkezi sinir sisteminin cevabı

c) Kan volümünün kompensasyonu için interstisyel aralıktan, bağırsaklardan fazla miktarda sıvı absorpsiyonu.

d) Periferik damarlarda vazokonstriksiyon ve böbreklerden su ve tuz tutulumunu sağlayan ADH ve Renin- Anjiotensin

sistemi

Volüm kaybına karşı vazokonstriksiyon oluşması oldukça yararlıdır. Fakat uzun süre devam ederse zararlı olur. Çünkü bunun sonucunda kapillerlerde kan durgunlaşır. Perfüzyondaki temel kaide ise kapillerlerde kanın bulunması değil, kapiller vasıtasıyla etkin hareketidir.

**2. Progresif şok evresi:** %20-%40 arası kan volümü kaybı vardır. Bu dönemde dolaşım sisteminin yapısı bozulmaya başlar ve kalp debisi gittikçe düşer. Kan basıncı yeterince düştüğü zaman koroner kan akımı da azalır. Sonuçta kalp debisi daha çok düşerek bir kısır döngüye neden olur. Myokard, koroner kan akımının azalması yanında, myokard depresant faktörlerin etkisiyle de deprese olur. Progresif şokun belirleyicileri <sup>(16,17,18)</sup>;

a) Kanın viskozitesinin artması ve mikrosirkülasyonun bozulması.

b) Hipoksiye bağlı geç evrede gelişen kapiller permeabilitede artış.

c) İskemik dokulardan serbestleşen toksinler.

d) Hücre harabiyetidir.

**3. İrreversibl şok evresi:** %40'ın üzerinde kan volümü kayıplarında görülür. Hipovolemik şokun irreversible döneme girmesinde iki faktör (1. Kaybedilen sıvının miktarı ve kaybediliş hızı, 2. Sıvının yerine konmasına kadar geçen süre) belirleyici rol oynar İrreversibl dönemde tedavi, arter basıncını kısa bir süre için normale getirebilir, fakat progresyon devam ettiği için birkaç saat içinde ölüm kaçınılmazdır. İrreversibl dönemden geri dönüşün olmayışının en önemli nedenlerinden biri de yaşamsal organlardaki yüksek enerjili fosfat depolarının boşalmasıdır <sup>(5)</sup>.

#### ŞOK KLİNİĞİ:

Hipovolemik şokun dört klinik evresi vardır:

**Klas1 hemoraji:** Total kan volümünün % 15'inden azının kaybı söz konusudur. Komplikasyon yokluğunda minimal taşikardi vardır. Genellikle kan basıncı, solunum sayısı ve nabız dolgunluğu değişmez. Kapiller dolum iki saniyeden kısadır.

**Klas2 hemoraji:** Total kan volümünün %15-30'unun kaybı sözkonusudur. Taşikardi (>100/dak.), takipne, nabız dolgunluğunda azalma, soğuk, nemli deri ve hafif anksiyete vardır. Kapiller geri dolum hala iki saniyeden kısadır. Nabız basıncı azalır, katekolamin cevabı sonucu periferik vasküler direnç ve diastolik kan basıncı artar.

**Klas3 hemoraji:** Total kan volümünün %30-40'ının kaybı sözkonusudur. Başka bir yaralanma veya sıvı kaybı olmadığı sürece SKB'da azalmaya yol açabilen minimal kan kaybı %30-40'tır. Bu noktada, hastanın genellikle belirgin taşikardi ve takipnesi vardır. SKB'ı azalmış, oligüri ve mental durumda belirgin değişiklik (konfüzyon, ajitasyon) olmuştur. Bu hastaların çoğuna kan transfüzyonu yapılması gerekir. Ancak transfüzyon kararı, başlangıçtaki sıvı resüsitasyonuna olan cevaba göre verilmelidir.

**Klas4 hemoraji:** Total kan volümünün %40'ından fazlasının kaybı sözkonusudur. Belirgin taşikardi, SKB'nın düşmesi, periferik nabızların alınamaması, DKB'nın ölçülememesi, idrar çıkışında belirgin azalma veya anüri, bilinç kaybı, soğuk ve soluk deri ile karakterizedir. Bu miktarda bir kanama her an ölümcül olabilir <sup>(19)</sup>.

Yukarda klinik bulguları özetlenen hipovolemik şokta sıvı resüsitasyonu ile ortaya çıkan tablo üç dönemde özetlenebilir.

- Birinci dönem: Aktif kanama dönemi
- İkinci dönem: Resüsitasyon ve ödem dönemi
- Üçüncü dönem: Ödemin çözülmesi dönemi

**Birinci dönem:** Sıvının vasküler alanda yeniden lokalize olması, hormonal ve sinirsel faktörlerle interstisyel alanın kontraksiyonu, albüminin üçüncü boşluktan plazmaya geçmesi ve plazma onkotik basıncının yükselmesi ile karakterizedir. Bu değişiklikler hormonların ve sitokinlerin salınımına bağlıdır. Bu fazda kompensatuar mekanizmalar çok etkindir.

**İkinci dönem:** Travma sonrası başlangıç resüsitasyonu ile hayatta kalan hastada masif ekstravasküler sıvı sekestrasyonu ile karakterize ikinci faz başlar. Esas amaç doku perfüzyonunun sağlanmasıdır. Azalmış albümin, interstisyel alanda dalgalanmalara yol açar ve tedavi için fazla miktarda sıvı replasmanı gerekir. Plazma kolloid-onkotik basıncı düşer. Üçüncü boşluk kayıpları yalnızca hemoraji miktarı ile değil aynı zamanda  $Na^+/K^+ATP$ 'az pompan sistemindeki aksamaya bağlı olarak sıvının intrasellüler alana yığılması sonucu da oluşur. Erken sıvı resüsitasyonu hipovoleminin etkilerini azaltır ve ikinci faz daha kısalmır. Bu dönemde yetersiz sıvı resüsitasyonu kadar forse diürezle birlikte kolloid replasmanı uygulaması da ekstrasellüler volüm açığını daha da arttırarak, sistemik organ disfonksiyonuna yol açabilir<sup>(20)</sup>.

**Üçüncü dönem:** Hücrel membran potansiyelinin normalleşmesi, interstisyel boşluğun  $Na^+/K^+ATP$ 'az pompasının yeniden aktivasyonu sonrası sıvının plazmaya mobilizasyonu ile sonuçlanır. Fazla verilen sıvı bol miktarda diürez ile uzaklaştırılır.

## MODS

Şok, MODS ve ARDS için önemli bir risk faktörüdür. MODS, yetersiz ve yanlış resüsitasyon,tekrarlayan inflamasyon, inatçı enfeksiyon ve ciddi multisistem travması gibi nedenlerle ortaya çıkan ortak tablonun son basamağıdır. Multiorgan disfonksiyonu şoktan hemen 12 saat sonra ortaya çıkabileceği gibi, 7-10 güne kadar da gecikebilir. Tek organ yetmezliğinde mortalite oranı %30 iken, iki organ yetmezliğinde bu oran %60, üç ve daha fazla organ yetmezliğinde ise %85'lere kadar çıkmaktadır. Normal şartlarda inflamatuar mediatörlerin salınımı kontrol altındadır, ama MODS'ta bir sitokin fırtınası sözkonusudur ve mods sistemik mediyatörlerin (sitokinler, nöropeptitler, kompleman) aşırı salınımıyla karakterizedir. Patofizyogenezi tam olarak bilinmemekle beraber MODS oluşumunda özellikle mikrovasküler endotel zedelenmesi sonucu ortaya çıkan iskemi-reperfüzyon hasarının önemli katkısı olduğu düşünülmektedir.

Bu süreçte rol oynayan faktörler şöyle sıralanabilir:

- PMNL aktivasyonu
- Endotelial aktivasyon
- C5a artışı
- Platelet aktive edici faktör salınımı(PAF)
- LTB4, prostasiklin, tromboksan salınımı
- Makrofaj aktivasyonu
- Koagülasyon kaskadının aktivasyonu
- Sitokinlerin (TNF, İL-1, İNF vs.) salınımı
- MODS'u önlemek için yapılması gerekenler şöyle özetlenebilir <sup>(21)</sup>.

1. Mikrosirkülasyonun restorasyonu ile iskemi-perfüzyon hasarının azaltılması
2. Erken definitif cerrahi ile doku hasarının kontrolü
3. Nekrotik dokuların debritleme
4. Dokulara oksijen sunumunun artırılması
5. İmmünmodülasyon
6. İnfeksiyon tedavisi
7. GİS ve metabolizmanın desteklenmesi.

Hemorajilerde barsak kaynaklı mikrofloranın mezenterik lenf sitokin yapımını etkilediği gösterilmiştir <sup>(22)</sup>.

## B.5.HİPOVOLEMİK ŞOKTA KOMPENSATUVAR CEVAPLAR

Dolaşan kan hacminin yeniden düzenlenmesi:Artan periferik damar direnci, azalmış kan hacminin yeniden düzenlenmesini sağlar Kalp, beyin gibi kan akımının otoregülasyonu olan organlar korunurken, sempatik sistemin etkilediği cilt, splanknik bölge ve renal akım azalır <sup>(16,23)</sup>.

1. **Kalp fonksiyonları:** Sempatik aktivite artışı, kalp üzerindeki vagus baskılamasını azaltır.Myokard kasılabilirliği, kalp atım sayısı ve venöz dönüş artar, böylece kardiyak output artırılır.
2. **Transkapiller sıvı akımı:** Kapiller hidrostatik basıncın azalması, damar dışı boşluktaki interstisyel sıvının damar içine geçmesini sağlar. Bu da, damar içi hacmin artması ve kan viskozitesinin azalması ile sonuçlanır.

- 3. Kanın oksijen taşıma kapasitesi:** Hemodilüsyon, sistemik oksijen taşıma kapasitesini artırır. Eritrositlerdeki 2,3-difosfogliserat düzeyi artarak dokunun oksijeni çekebilme gücü artmış olur. Laktik asit birikimi ile oluşan asidoz oksihemoglobin eğrisini sağa kaydırır. Böylece hemoglobinin oksijene olan afinitesi azalır ve doku tarafından daha çok oksijen kullanılabilir
- 4. Böbrek filtrasyonu:** Azalan renal kan akımı, kortikomeduller şantların açılmasına yol açar ve glomerüler filtrasyon oranının devam ettirilmesine çalışılır. Ancak üre ve asitlerin klirensi düşer.
- 5. Katekolaminler:** Böbreküstü bezlerinin uyarılması, epinefrin ve norepinefrin salgılanımına yol açar. Bu salgı çabuk ve kısa sürelidir ve çoğu kez hasarın olduğu gün geçerlidir. Artan katekolamin sekresyonu vazokonstriksiyon ve taşikardi ile kardiyak output ve arteriyel tansiyonu artırır. Glikojenoliz, lipoliz ve çizgili kaslarda protein yıkımı uyarılır. İnsülin salgısı da baskılanarak dokuların glikoz kullanımını engellenir. Böylece sadece kalp ve beyin gibi insüline bağımlı olmayan dokular glikoz kullanır.
- 6. Kortikosteroidler:** Hipofizde, ACTH salgılanımı hipotansiyon, ağrı, hipoksi ve hipotermi ile uyarılır. Artan kortizol düzeyi, epinefrin ve glukagon, glikoz metabolizmasındaki etkileri daha da artırır.
- 7. Hipoinsülinemi:** Glikoz, aminoasit ve yağ depolarının çözülmesini sağlar. Şokta protein sentezi azalır ve dolaşan aminoasitlerin düzeyi artar. Üre üretim hızındaki artış aminoasitlerin daha fazla yıkıldığını gösterir <sup>(24)</sup>.
- 8. ADH:** (=AVP=arginin vazopressin , artan serum ozmolaritesi ve hipovolemi nedeniyle daha çok salgılanır. ADH artışı nefronun distal tubuluslarından su geri emilini artırır. ADH aynı zamanda güçlü bir splanknik vazokonstriksiyon yapan hormondur.
- 9. Renin-anjiyotensin sistemi:** Şokta beta-adrenerjik sempatik uyarım, juksttaglomerüler hücreler yoluyla renin anjiyotensin sistemini aktive eder. Anjiyotensin II güçlü bir arteriel ve arterioller vazokonstriksiyona yol açar. Aynı zamanda renal prostaglandin üretimini ve aldosteron ile ACTH salgılanımını artırır. Artmış aldosteron salgılanımına paralel olarak distal nefrondan sodyumun geri emilimi, potasyum ve hidrojen iyonlarının ise atılım potansiyeli yükselir. Prostaglandinler, özellikle PGE2 ve kallikrein, lokal olarak etkili olur ve

renal damarlarda dilatasyon yapar. Tromboksan A2 ise splanknik ve ciltte vazokonstriksiyon yapar ve bir miktar kardiyovasküler işlev bozukluğuna yol açar.

**10. Şokta damar dışı sıvının dağılımı:** Kanın % 10'unun kaybı şok düşündürecek herhangi bir bulgu oluşturmaz. Bu oran, zaten vücutta göllenmiş kana eşit olduğundan damar dışı sıvıda da değışiklik izlenmez. Ancak, kanın %25'inin kaybı ile hipotansiyon gelişir ve damar dışı sıvıda da %18-26 kadar azalma olur. Daha ağır şok modellerinde ise damar dışı sıvının bir kısmı damar içi alana geçer.

Deneysel olarak hemorajik şok yaratıldıktan sonra kaybedilen kanın yerine aynı miktarda kan verilmesinin damar dışı sıvı hacmindeki açığı kapatmadığı gösterilmiştir<sup>(16)</sup>. Ancak kan transfüzyonuna, izotonik elektrolit çözeltileri eklenirse damar dışı sıvı hacmi eski durumuna döndürülebilir. Deneysel, dönüşümsüz hemorajik şok modellerinde, yalnız kan verilerek yapılan resüsitasyonlarda mortalite %80 düzeyinde iken, dengeli elektrolit solüsyonların eklenmesi ile %30'a düşmektedir

**Hücre duvar fonksiyonu:** Yarı geçirgen hücre duvarı, aktif taşıma mekanizmaları ile hücre içi ve dışı iyonik farklılıkları dengelemeye çalışır. Hücre membranında  $-90$  mV'lık negatif potansiyel mevcuttur. Derin akut hemorajik şokta, iskelet kasının hücreler arası membran potansiyel farkı  $-90$ 'dan  $-60$  mV'a düşer. Bu düşüş asit baz dengesindeki değışikliklere bağlı değildir, sadece şok durumuna özeldir. Membran potansiyel farkı değıştiği zaman, hücre içine sodyum, klorür ve su akımı oluşur ve hücre şişer<sup>(25,26)</sup>. Hücre duvarında negatif potansiyeli sağlayan Na-K pompasındaki azalan aktivitenin nedeni inflamatuvar mediyatörlere bağlanmıştır.

**NO:** Nitrik oksit, kan damar tonusunun güçlü bir düzenleyicisidir. Endotoksin ve proinflamatuvar sitokinler (İL1,TNF), nitrik oksit sentetazın aktivitesini arttırlar. Nitrik oksitin tüm sistemlerde yaşamsal düzenleyici rolleri halen araştırılmaktadır.

## B.6. ŞOKTA OKSİJEN KİNETİĞİ

### **Sistemik Oksijen Tüketimi (VO<sub>2</sub>):**

Yaşamın devamı, şimik substratların devamlı oksidasyonu, oksijen tüketimi ve karbondioksit üretimiyle sağlanır. Metabolizmanın bu süresinde oksijen tüketimi, dakikadaki O<sub>2</sub>'nin volümü olarak ifade edilebilir(VO<sub>2</sub>).Erişkinlerde VO<sub>2</sub>, 100-200 ml/dak'dır. Farklı organların metabolizası, hücre kitlesi ve hücresel aktiviteye bağlı

olarak farklı hızlarda olduğundan, bölgesel kan akımındaki değişiklikler belirli derecelerde oksijen tüketimini etkiler. VO<sub>2</sub> aşağıdaki formülle hesaplanır<sup>(1)</sup>.

$$VO_2(\text{ml/dak}) = \frac{\text{Arteriovenöz oksijen farkı} \times CO(\text{L/dak})}{100}$$

#### **Sistemik Oksijen Tüketimi (DO<sub>2</sub>):**

Oksijen kanla akciğerlerden sistemik dolaşıma katılıp dokulara taşınır. Normalde arteriel kandaki O<sub>2</sub> konsantrasyonu (CaO<sub>2</sub>) hemoglobine bağlı oksijeni ve ufak miktarda da plazmada çözülmüş oksijeni kapsar.(hemoglobinin her bir gamı 1,36 ml O<sub>2</sub> bağlar)

Arteriel ve venöz kandaki oksijen konsantrasyonu aşağıdaki formülle hesaplanır:

$$CaO_2 = (1,36 \times \text{hemoglobin} \times O_2 \text{ saturasyonu}) + (0,003 \times PO_2)$$

CaO<sub>2</sub> = 20 ml/dl'dir.

Normal bir şahısta 100ml kanda 15 gr hemoglonin bulunur ve bir gram hemogobin 1,36 ml oksijen bağlar. 100 ml kanda hemoglobin %100 satüre olduğu zaman 20 ml oksijenle birleşir. Bu değer genellikle %20 olarak ifade edilir.

Sistemik oksijen temini (DO<sub>2</sub>) aşağıdaki formülle hesaplanabilir:

$$DO_2 = CO \times CaO_2$$

Normalde DO<sub>2</sub> 1000 ml/dak'dır.

Kardiyak output azaldığı zaman VO<sub>2</sub>, metabolizmanın normal hızında genellikle devam eder ve arteriovenöz oksijen farkı genişler. VO<sub>2</sub>'eki bir değişiklik DO<sub>2</sub>'de de nisbi bir değişikliğe neden olur. Budurum daima, kardiyak outputun hızlı bir oteregülasyonu ile sağlanır. Böylece 5:1 oranı(DO<sub>2</sub>/VO<sub>2</sub>:5/1) devam ettirilebilir. Kardiyak outputtaki bu değişikliğin mekanizması kesin olarak anlaşılamamakla birlikte, venöz yataktaki kemoreseptörlerle ilgili olduğu sanılmaktadır. Buna karşın DO<sub>2</sub>'deki bir değişikliği, VO<sub>2</sub>'deki bir değişiklik takip etmez. Çünkü dokuların oksijen temini hücrelerin kendi metabolik etkinliği ile ilgilidir, sistemik oksijen tüketimi ile ilgili değildir.

## B.7. ŞOKUN ORGANLAR ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

### **Şokta pulmoner değişiklikler**

Şok tablosuna girip başarılı bir sıvı tedavisi ile hemodinamisi düzelen hastaların %1-2'sinde akciğer işlev bozukluğu gelişir. Gerçekte akciğer travması olmadan gelişen bu bozukluk ARDS olarak adlandırılır. Oluşan hasarın klinik tablosu; hipoksi, azalmış pulmoner komplians (artan hacimle dokunun genişleyerek lümen içi basıncı sabitleme yeteneği), akciğer grafisinde yama tarzında veya yaygın infiltrasyon ve kalp dışı nedenlere bağlı akciğer ödemi ile kendini gösterir.

Pulmoner sistem, hasara karşı stereotipik cevap gösterir. Bunun anlamı, değişik travmalar ortak bir son yol ile akciğerde aynı semptomları içeren tabloya yol açar. Bu semptom kompleksine ARDS adı verilir. Akciğere doğrudan zarara veren aspirasyon, inhalasyon, kontüzyon ve boğulma, ya da akciğerle ilgisi olmayan transfüzyon ve çoğul kemik kırıkları gibi olaylar ARDS oluşumuna neden olabilirler. Tüm bu travmaların sonunda oluşan ortak yolda bazı inflamatuvar mediyatörler yer alır. Bunlar, mikrovasküler geçirgenlik artışına ve sonuçta birbirine komşu olan alveol epiteli ile pulmoner kapiller endotel arasındaki mesafede proteinden zengin sıvı birikmesine yol açarlar<sup>(27,28)</sup>. Bu da ventilasyon/perfüzyon oranının bozulması ve hipoksi demektir.

### **Şokta beyin hasarı**

Normotermik durumlarda dolaşım durduktan üç dakika sonra beyin hasarı oluşur. Fakat belirli koşullarda, örneğin boğulma olaylarında, hipotermik koşullarda özellikle çocukların beyin hasarı olmadan on dakikaya kadar dolaşımın durmasına tahammül edebildikleri bilinir. Şok sırasında vücudun tüm fizyolojik aktivitesinin amacı beyin kan akımını devam ettirmek olduğundan çok düşük dolaşım aktivitesi dahi beyin perfüzyonunu devam ettirebilir. Bu nedenle dolaşım durma süresi kısa olan kazazedelerin resüsitasyonu için tüm çaba gösterilmelidir.

### **Şokta böbreklerin durumu**

Şoktan en kısa sürede etkilenen organlardan biri böbreklerdir. İdrar çıkışı hemen azalır. Şok derinleştikçe böbrek şantları açılır ve kan kortekse uğramadan medullaya geçer. Böbrek korteksi 24 saatten fazla kan alamazsa nekroz oluşur ve böbrek yetmezliği gelişir. Bu dönemde dolaşımın yerine konması kalıcı tübüler hasarı önler. Böbrek yetmezliği gelişen hastalar hemodialize alınır ancak böbrek yetmezliği gelişmiş cerrahi hastaların mortalitesi son 20 yıldır %50-100 arasında kalmıştır.

### **Şokta karaciğerin durumu**

Şoka bağlı karaciğer yetmezliği nadiren ölüm nedenidir. Ancak ağır şok koşullarında yükselen serum bilirubin konsantrasyonu ve karaciğer enzimleri artışı sıklıkla eşlik eden bir tablodur. Şokta karaciğerde santral lobüler nekroz gelişir. Araya enfeksiyon gibi bir komplikasyon girmezse karaciğer fonksiyonları düzelir. Karaciğer protein sentezi için gereklidir ve karaciğer fonksiyonları bozulduğu zaman enfeksiyon sıklığı yükselir. Bunun nedeni muhtemelen beslenme bozukluğunun immun protein sentezini azaltması ve retiküloendotelyal sistem hasarıdır.

### **B.8. HİPOVOLEMİK ŞOKUN TAKİBİNDE KULLANILAN PARAMETRELER**

Travma veya majör cerrahi prosedürler sonrası uygun resüsitasyon ve dolaşım hacminin tayininde 3 ana kriter vardır:

- 1.Doku perfüzyon parametreleri
- 2.Hemodinamik parametreler
- 3.O<sub>2</sub> transportu parametreleri

Kan kaybına bağlı hemorajik şokta ani olarak kardiyak output'un azalması ve OAB'nın düşmesi ile sempatik sistem aktive olur. Sempatik sistemin aktivasyonu ise periferik vazokonstriksiyona, kalp atım hızının artmasına, myokard kontraksiyonunun azalmasına neden olur<sup>(29)</sup>. Vücuttaki kan akım yönünün değişmesi ile cilt perfüzyonu azalır (deri soluk, soğuk ve siyanotiktir), böbrek perfüzyonu azalır (oligüri görülür). Vücutta oluşan bu değişiklikler şokun geleneksel takip parametrelerinde temel kriter olarak alınır. Fakat pratikte bu parametreler hakkında üç önemli çekince vardır.

- 1.Bu parametrelerin her birinin tek tek sensitivitesi ve spesifitesi düşüktür.
- 2.Sıvı tedavisi sonucu bu parametreler normal sınırlara gelse dahi tedavinin mikrovasküler alanda yeterli perfüzyonu sağlayıp sağlamadığını göstermez.

Hemorajik şok bir travma sonrası ortaya çıkmış ise, vücudun travmaya karşı oluşturduğu nöroendokrin ve immünolojik cevap ile bu parametrelerin değerlendirilmesi daha güç olur.

Hemorajik şokta sıvı tedavisinin yanında dokulara yeterli O<sub>2</sub> taşınması da hayati öneme sahiptir. Geleneksel takip parametrelerinde dokulara yeterli O<sub>2</sub> ulaşım ulaşmadığını takip etmek mümkün değildir. Bu nedenle şok takibinin devamlı ve

güvenilir uç nokta parametreler ile izlenmesi gerekir <sup>(29)</sup>. Aşağıda tabloda şokun takibinde kullanılan geleneksel ve ileri takip parametreleri özetlenmiştir.

**Kan basıncı:** Multitравmalı hastalarda kanama miktarı ciddi bir düzeye ulaşıncaya kadar (25 ml/kg'ın üstüne kadar) kan basıncı normal kalır <sup>(30)</sup>. Hipovolemide kan basıncının takibi önemli olmakla birlikte tüm hastalar için geçerli bir kan basıncı düzeyi tanımlamak zordur, çünkü normal şartlar altında rölatif olarak düşük arter kan basıncına sahip olabilirler. Daha da önemlisi, arter kan basıncının kabul edilebilir sınırlarda korunması resüsitasyonun etkin bir şekilde olduğunu ekarte ettirmez, çünkü normal arter kan basıncına rağmen bölgesel hipoperfüzyon olabilir. Ortostatik hipotansiyon hipovoleminin daha ince bir göstergesi olabilir, çünkü hem sırtüstü yatma hem de oturma pozisyonlarında arter kan basıncının monitörizasyonu ile tayin edilir. Ancak bu sık bir uygulama değildir, çünkü multitравmalı hastalarda uygulanması zordur.

**1- Geleneksel takip parametreleri**

- kan basıncı
- kalp hızı
- santral venöz basınç
- hematokrit
- idrar çıkışı
- cilt perfüzyonu

**2- İleri takip parametreleri**

A. Daha ileri takip parametreleri

- KO<sub>2</sub>, DO<sub>2</sub>, VO<sub>2</sub>
- SvO<sub>2</sub>

B. Doku oksijenasyonu takip parametreleri

- Baz açığı
- Kan laktat düzeyi
- Gastrik intramukozal pH

**Kalp hızı:** Dolaşan kan hacminde %20 oranında bir azalma kalp atım hızında %21-44'lük bir artış yapar. Bu gerçeği tanı ve tedavide daima göz önünde bulundurarak şokun tüm semptomları ile yerleşmesini önlemek gerekir. Taşikardi,

hipovoleminin göstergesi olabildiği gibi ayrıca düşük hemoglobin seviyelerinin, ateşin, stres cevabının (katekolaminlerin etkisine bağlı olarak) sonucu olarak da ortaya çıkabilir. Ayrıca bazı hastalarda (özellikle çok yaşlı olanlarda) hipovolemiye rağmen taşikardi gelişmeyebilir<sup>(31)</sup>.

Nabız sayısının sistolik arter basınca oranlaması ile 'şok indeksini' hesaplamaktayız. Bu oran 1'in üstünde ise aşikar şoktan bahsedebiliriz (Normal değer <0,5). Kan kaybı %25'in altında olan birçok hastanın şok indeksi 1'in altında olmaktadır.

İdrar çıkışı: İdrar miktarının takibi, şoktaki hastanın kan basıncının yeterli olup olmaması ve renal perfüzyonun göstergesi olması bakımından önemlidir. İdrar miktarının saatte 20 ml'den az olması bunların yetersizliğini düşündürür. Çıkan idrar miktarı saatte ortalama en az 0,5-1 ml/kg olmalıdır<sup>(32)</sup>.

Santral venöz basınç: Santral venöz basınç (SVB) ventriküler fonksiyon ile kan volümü arasındaki ilişkiyi kabaca yansıtır. Kardiyak dolum basınçları kan volümünün göstergeleri değildirler<sup>(29)</sup>. Çünkü SVB sadece kan hacminden değil, kardiyak performanstan, vasküler komplianstan ve ventriküler fonksiyondan da etkilenirler. SVB özellikle sol ventriküler disfonksiyonlu hastalarda güvenilir değildir, çünkü düşük SVB yüksek sol ventrikül dolum basıncıyla birlikte olabilir. Artmış SVB, hipervolemiden çok pulmoner hipertansiyonun göstergesi olabilir. Artmış SVB, hipervolemiden çok pulmoner hipertansiyonun göstergesi olabilir. Ayrıca tansiyon pnömotoraks, kardiyak tamponat veya myokardiyal kontüzyon durumlarında da SVB aniden yükselebilir. Subklavian, juguler, sefalik, bazilik ve femoral vene yerleştirilen kateter yardımıyla SVB ölçülebilir. Normalde SVB 5-8 mmHg civarındadır. Şoklu bir hastada bunun en az 10 mmHg olması istenir.

Hematokrit: Kan transfüzyon ihtiyacının belirlenmesinde, kırmızı kan hücreleri ve plazma arasındaki ilişkinin bir ölçüsü olarak Htc önemli bir parametre olmakla beraber total kan hacminin zayıf bir göstergesidir. Bu yüzden sıvı ihtiyacının saptanmasında güvenilir bir gösterge değildir<sup>(33)</sup>. Htc'nin her 3-4 puan düşüşü ortalama 500 ml kan kaybedildiğini gösterir. Hematokrit %30'dan %25'e düşerse kanın oksijen içeriği de azalır. %35'ten %40'a çıkınca da oksijen içeriğinin yükselmemesi bir yana kanın yoğunluğu da artacağı için oksijenin gerçek düzeyi düşecektir. Bu nedenle

resüsitasyonda verilen eritrosit miktarının %30-35 aralığında tutulacak şekilde ayarlanması özellikle yaşlı, ağır yaralı ve kritik durumdaki hastalarda önemlidir.

O<sub>2</sub> transportu hem kanın oksijenasyonu hem de hemodinamik parametrelerle ilişkilidir. Kanın oksijenasyonu hakkında arteryel kan gazı takipleri ile fikir edinilebilir. Kan gazında klasik olarak bakılabilen parametrelerin dışında mikst venöz oksijen basıncı ve saturasyonu, oksijen sunumu ve kullanımı, karbondioksit yapım indeksi parametreleri de incelenebilmektedir.

Normal oksijen sunumu (DO<sub>2</sub>) 600mL/dakika/m<sup>2</sup> ve normal O<sub>2</sub> tüketimi (VO<sub>2</sub>) 140 mL/dakika/m<sup>2</sup>'dir. O<sub>2</sub> sunumu, arteryel oksijenasyon ve kardiyak output ile ilişkilidir. O<sub>2</sub> sunumu ile tüketimin oranı oksijen kullanım kat sayısı olup, 0,35'ten büyük olması halinde hastanın oksijen ihtiyacının karşılanmasında ciddi sıkıntı olduğunu gösterir.

Laktat düzeyleri ve baz fazlası: Doku hipoksisini en iyi gösteren parametredir. Hemorajik şokta doku hipoksisini ile laktat seviyeleri ve baz fazlalığı korelasyon gösterdiği yapılan çalışmada gösterilmiştir<sup>(34)</sup>.

#### **Diğer biyolojik göstergeler:**

KO azaldığında splanknik kan akımı diğer bölgelere göre daha erken feda edildiği için özellikle gastrik mukozanın anatomik yapısı iskemi riski altındadır. Bu yüzden gastrik intramukozal pH (pHi) monitörizasyonu splanknik iskemi varlığının iyi bir göstergesi olabilir. Özellikle de pHi ve laktat ölçümlerinin kombinasyonu cazip olabilir<sup>(35,36)</sup>.

Sonuç olarak; kan basıncı takibi, sıvı tedavisini kesmek için yetersiz bir işarettir. Yeterli idrar çıkışı, nabızın normale dönmesi, hastanın sakinleşmesi, arteriel baz açığının düzelmesi ve laktik asidozun tersine dönmesi yeterli sıvı verildiğinin daha güvenilir göstergeleridir. Çeşitli yazarlar, arteryel oksijen içeriğinin ve dokularda oksijen tüketiminin normalin üzerindeki değerlere çıkmasını resüsitasyonun sona erdirilme noktası olarak kabul ederler. Bu görüş kısmen kabul görmüştür.

### **B.9. HİPOVOLEMİK ŞOKTA TEDAVİ**

Hipovolemik şokun esas tedavisi hipovoleminin nedenine yönelik olmalıdır, ama sıvı resüsitasyonu da tedavinin en önemli parçasıdır. Hipovolemik şokta kaybedilen sıvının miktarı ve bu miktarın kaybedildiği hız ile, sıvının yerine konmasına kadar

geçen süre son derece önemlidir. Tedavide ana gaye primer sebebin ortadan kalırılması ile birlikte mikrosirkülasyonda yeterli kan akımını ve oksijenasyonu sağlamaktır.

Şokun nedeni ne olursa olsun hipotansif olan bütün hastalara intravenöz sıvı verilmelidir. En az iki damar yolu açılmalıdır, ön kol ve antekubital venler en rahat ulaşılabilen damar yollarıdır. En geniş çaplı ve en kısa kateterler en yüksek akımı sağlar.

Kanayan bir hastada sıvı resüsitasyonunun ilk amacı damar içi hacmi yerine koymaktır. İkinci amaç yeterli oksijeni taşıma kapasitesini sağlayacak eritrosit miktarına ulaşmaktır. Hücrelere yeterli oksijeni taşıyabilmek için kardiyak output ve arteryel oksijen içeriği belirleyicidir. Arteryel oksijen içeriği de hemoglobin ve oksijen doyumuna bağlıdır

Arteryel oksijen içeriği=  $1,36x(Hb)(SaO_2)+0,003(PaO_2)$

#### RESÜSİTASYON SIVILARI

Başlıca 2 grupta inceleyebiliriz:

##### 1. KRİSTALOİD SOLÜSYONLAR

- Dextroz %2,5 %5 %10
- Sodyum klorür %0,45 %0,9 %3 %5 %7,5
- Plazmalit A
- Ringer enjeksiyon
- Ringer asetat
- Ringer laktat

##### 2. KOLLOİD SOLÜSYONLAR

- Plazma protein fraksiyonu
- Albümin
- Nişastralar

Hetastarch %6

Pentastarch %10

- Dextran 40-70
- Jelatinler
- Kan ürünleri

Eritrosit süspansiyonu

Taze dondurulmuş plazma

## Kriyopresipitat

- Kan yerine kullanılabilen solüsyonlar

### KRİSTALOİDLER

Şokta sıvı resüsitasyonu için en sık kullanılan dengeli tuz solüsyonu (kristaloid) laktatlı ringer solüsyonudur. Güvenli ve ucuzdur, ayrıca damar dışı sıvı açığını hızla yerine koyarak damar dışı sıvı dengesini düzeltir. Laktatlı ringer solüsyonunda bulunan laktatın laktik asidoza yol açabileceği öne sürülmüşse de laktatın karaciğerde hızla bikarbonata dönüştürüldüğü ve PH'yı daha çabuk normal değerlere getirdiği saptanmıştır. Dekompanse şok durumlarında resüsitasyonun yalnız kristaloid solüsyonlarla yapılmasının azalan onkotik basınç nedeniyle litrelerce sıvının interstisyel mesafeye kaçarak akciğer ödemi gibi organ disfonksiyonuna neden olabileceği öne sürülmüştür.

Kristaloid solüsyonlar, değişen oranlarda su, elektrolit ve/veya şeker içerir. Bu solüsyonlar plazmaya göre hipotonik, izotonik veya hipertonic olabilir. Ağır hastaların resüsitasyonunda hipotonik solüsyonların rolü yoktur. Kullanımları, elektrolit dengesizliklerinin tedavisi, serbest suyun idrarla kaybına bağlı primer hipernatremi (diyabetes insipidus) ve kronik dehidrasyon gibi total vücut suyunun azaldığı durumlarla sınırlıdır.

İzotonik sıvılar NS, RL ve plazmalit içerir. Hem RL hem de NS, intravasküler hacmi genişletmek için kullanıldıklarında etkilidirler<sup>(37,38)</sup>. İntravasküler hacmi düzeltmek için sıklıkla yüksek miktarlarda verilmesi gerekir ve kristaloid resüsitasyonunda sıvının az veya çok verilmesi yaygın sorunlardır. İntravasküler hacmi düzeltmek için sıklıkla yüksek miktarlarda verilmesi gerekir ve kristaloid resüsitasyonunda sıvının az veya çok verilmesi yaygın sorunlardır.

### HS:

Hipertonik sodyum klorür solüsyonu hemorajik şokun hayvan modellerinde bir resüsitasyon sıvısı olarak geniş çapta incelenmiştir. Bu solüsyonun intravenöz enfüzyonu ile birlikte tanımlanamamış pulmoner reseptörlerden vagus aracılı bir refleks görülür. Bu refleks yaygın venokonstriksiyona neden olur. Aralarında köpek, sıçan ve kedilerin de bulunduğu bazı hayvan türlerinde ortalama dolaşım basınçları düzelir fakat bu refleksi göstermeyen koyunlarda düzelmez. Hipertonik sodyum klorür, plazma

hacmini de benzer hacimdeki izotonik rejimlerden daha fazla artırır. Özellikle hastaneye ulaşmadan önce verilebilecek hacim miktarının kısıtlı olduğu ortamlarda, az miktarda sıvı hacimleriyle anlamlı hemodinamik düzelme sağlama potansiyeli, hipertonic sodyum klorürü cazip bir resüsitasyon sıvısı haline getirmektedir. Diğer potansiyel avantajları arasında %7,5 sodyum klorürle yapılan resüsitasyon sırasında görülen artmış serum osmolaritesi düzeylerindeki sol ventriküler kontraktile artışının bildirilmesi sayılabilir. Köpeklerdeki kafa yaralanması ve hemorajik şok modellerinde izotonik sıvılarla karşılaştırıldığında, hipertonic sodyum klorürle resüsite edilen köpeklerdeki kafaiçi basıncı artışı daha düşüktür. Bu olasılıkla mannitole benzer etkiyle intrasellüler sıvı azalmasına bağlıdır ve hipertonic sodyum klorürü şoktaki kafa travmalı hastalar için potansiyel olarak cazip bir sıvı yapar.

Enfüzyon hacmine ve hızına bağlı olarak geçici hipernatremi, hiperkloremi ve hiperozmolarite görülebilir.

## KOLLOİDLER

Şokta resüsitasyon için kristaloid solüsyonlar yerine verilen ve damar içinde uzun süre kalan kolloid maddeler interstisyel sıvının damar içi mesafeye çekilmesini sağlar. Böylece hemodinamik stabilite az miktarda kolloid sıvı ile sağlanabilir ve sıvı yüklenmesinden de kaçınılabilir. Ancak kolloid solüsyonlar pahalıdır ve iyonize kalsiyumu bağlama, immünoglobülin düzeyini düşürme ve endojen albümin sentezini azaltma gibi yan etkileri vardır. Daha da önemlisi, hemorajik şokta kullanılan kolloidler damar dışı sıvı açığını düzeltmek yerine daha da bozarlar.

Çeşitli çalışmalar kristaloid solüsyonlarla yapılan resüsitasyonun akciğer ödemi ve akciğer disfonksiyonuna yol açmadığını göstermiştir.

Sonuç olarak, tüm bu çalışmalar kristaloid sıvı verilmesinin hem damar içi, hem de toplam damar dışı sıvı açığını düzelttiği için kolloidlere göre üstün olduğunu göstermiştir.

## NIŞASTA İÇEREN ÇÖZELTİLER

Hidroksietil-nişasta, amilopektinden elde edilen yapay bir kolloiddir. Kolloid özellikleri albümine benzer, ancak daha ucuzdu, daha büyük molekül ağırlığı enzimatik parçalanmasını geciktirdiğinden plazma yarı ömrü daha uzundur. Diğer kolloidler gibi

interstisyel mesafeden sıvı çekerek etki gösterir. Bu büyük moleküllerin ozmotik dengeye ulaşması yavaş olduğundan ani santral venöz basınç değişiklikleri nedeniyle resüsitasyonun kontrolü güç olabilir. Hafif ve geçici koagülopati ve retiküloendotelyal sistemi baskılaması olası yan etkileridir.

#### DEKSTRAN

40 kilodalton (kD) ve 70 kD solüsyonlar halinde plazma genişletici olarak kullanılmaktadır. HES'e göre daha kısa, albümine yakın yarı ömrü vardır. Klinik çalışmalar dekstran ile yapılan resüsitasyonun organ işlev bozukluğu ve mortalite açısından kristaloid solüsyonlardan farklı olmadığını ortaya koymuştur. Ancak anafaksi, pıhtılaşma bozukluğu ve immünoglobülin depresyonu yapma riski daha yüksektir.

#### KAN BENZERİ ÜRÜNLER

Kan ürünlerindeki yetersiz üretim ve enfeksiyon riski nedeniyle kan yerine kullanılabilir yarı sentetik ürünler üretilmeye çalışılmıştır. Önceleri, zamanı geçmiş kanlardan üretilen serbest hemoglobin kullanılmış, ancak allerjik reaksiyon, böbrek yetmezliği, koagülopati ve immün yetmezlik tabloları görülmüştür. Bu reaksiyonlar eritrositlerden kalan stromal elemanlara bağlanmıştır. Stromadan arındırılmış hemoglobin bu yan etkileri ortadan kaldırmıştır. Yine de stromadan arındırılmış hemoglobinin yüksek afinitesi nedeniyle oksijeni bırakmaması, kısa plazma yarı ömrü ve yalnız ninsan kaynağından elde edilebilmesi mevcut sorunlardır. Bazı moleküllere bağlanarak oksijen afinitesi ve plazma yarı ömrü düzeltilebilirken insan dışı kaynaklardan üretilmediği sürece yaygın kullanıma geçilmesi olanaksız gözükmektedir.

#### PERFLORO-KİMYASAL BİLEŞİKLER

Bu bileşiklerin oksijen ve karbondioksit gibi gazları çözündürme özelliği vardır. Fakat suda çözünür hale getirilmesi gerekir. Perflorodekalin (Fluorosol-DA), plazma osmotik ve pH dengesini sağlamak amacıyla elektrolitler, bikarbonat ve nişasta eklenmiş bir üründür. Oksijen taşıma kapasitesi hemoglobinden düşüktür, bu nedenle daha yüksek konsantrasyonda oksijen solunmasını gerektirir. Japonya'da yaygın olarak kullanılmış ve hemoglobinin yerine geçebilecek bir ürün olarak nitelenmiştir. Bunun da olası yan etkileri pulmoner ödem, kompleman ve koagülasyon şalesinin aktivasyonu, akut

solunum yetmezliği ve retikuloendotelial sistemin baskılanmasıdır. Pahalıdır ve jelatinizasyonu engellemek için özel koşullarda saklanması gerekir.

#### B.10.ARJİNİN METABOLİZMASI:

L-arjinin ya glukoz sentezini desteklemek için metabolize olur ya da vücudun artan ihtiyacına bağlı enerjiyi üretmek için katabolize olur. Ayrıca L- arjinin hücre ve dokularda protein sentezine katılmanın yanı sıra üre, kreatinin, NO ve agmatin sentezi için gereklidir ve pirimidin bazının sentezi ve hormonal salınımını etkiler. L-arjinin prekürsörleri ve metabolitlerinin organlar arası iletişim ve farklı metabolik yolların etkileşiminin merkezinde olması L-arjinin aminoasidinin önemli bir mevki kazanmasını sağlar. Böylece L-arjininin değişen iç çevrede farklı fakat simültane yollarla; kas metabolizması, dolaşım düzenlenmesi, immün sistem fonksiyonu ve nörotransmisyonun RNA sentezi ve iç çevrenin hormonal düzenlenmesine kadar geniş bir aralıkta görev yapar <sup>(2,3,39)</sup>. Şekil 1’de arjinin metabolik yolları görölmektedir. L-arjinin sağlıklı insanlarda non esansiyel bir aminoasittir. Arjinin büyük oranda böbrek proksimal tübüllerinde L-sitrüllinden endojenöz olarak sentezlenir. Bununla birlikte enfeksiyon, sepsis ve travma sonrası bu aminoasitin ihtiyaç duyulan miktarı için endojen sentezi yeterli olmaz. Bu nedenle yarı esansiyel kabul edilebilir. L-arjinin ince barsakta jejunum ve ileumda absorbe olur. Absorbe olan L-arjininin %60’ı GIS enterositlerinde metabolize olur ve yalnızca %40’ı sistemik dolaşıma ulaşır. Arjinin yolları arasında önemli karşılıklı düzenleme görölr

Arjinin 3 major yolda kullanılır

1. Arjinaz ve ornitin dekarboksilaz (=ODC)
2. Nitrik oksit sentaz (=NOS)
3. Arjinin dekarboksilaz (=ADC)

Bu enzimler böbrek ve karaciğerde karşılıklı etkileşimlerle aktivitelerini düzenleyen üç anahtar enzimdir. Son yıllarda arjinin metabolizmasındaki yollar çok yönlü fizyolojik fonksiyonlar nedeniyle büyük önem kazandı.

Metabolize olurken 3 ana farklı enzimatik yol izler:

##### 1. Arjinaz yolu:

Arjinazın 2 izoenzimi vardır:

- Arjinaz 1: Hepatik

- Arjinaz 2: Ekstrahepatik

Sitozolik bir enzim olan tip1 arjinaz, *ornitin+üre* oluşumunda görevlidir. Karaciğerde yüksek oranda exprese olur, fakat diğer birkaç dokuda da sınırlı olarak vardır. Aksine mitokondriyel bir enzim olan tip 2 arjinaz daha düşük düzeylerde böbrek, beyin, ince barsak, meme glandı ve makrofajlarda vardır, fakat karaciğerde ya hiç yoktur ya da az expresyon vardır. Tip 1 hepatik arjinazında kalıtsal bir defekt parsiyel olarak böbrekte artan tip 2 arjinazı ile kompanse edilir, bu da daha az ciddi klinik bozukluklarla sonuçlanabilir. Klasik olarak üre döngüsünün bir enzimi olan arjinaz karaciğerde L-arjinini, ornitin ve üreye dönüştürerek amonyak detoksifikasyonunda anahtar bir rol oynar. Ekstrahepatik dokularda, üre döngüsünü tamamlamak için gerekli ilave enzimlerin yokluğuna rağmen arjinaz-1 bu dokularda exprese olabilir.

Arjinazın etkisiyle oluşan ornitin hücre çoğalması ve yara iyileşmesinde gerekli olan poliamin ve prolinin prekürsörüdür. Prolin kollajen sentezine katılır. Ornitin üre döngüsü için de önemlidir, aynı zamanda karaciğerin fonksiyonunu iyileştirme ve karaciğeri koruma özelliği vardır. Yara iyileşmesine yardımcı olur ve karaciğerin rejenerasyonunu destekler. Arjinaz aktivitesinin en azından 20 yıldır ekstrahepatik dokularda, özellikle makrofajlarda ve diğer immün hücrelerde varolduğu bilinmektedir. Arjinaz aktivitesi ve expresyonunun upregülasyonu inflamasyon süresince gözlenmiştir. T-helper 2 yanıtının özelliği olan IL-4, IL-10 ve TGF- $\beta$  gibi sitokinler makrofajlarda arjinaz expresyon ve aktivitesini uyarırlar. İlâveten c-AMP analogları da invitro arjinaz aktivitesini artırabilir. Yapılan bir çalışmada arjinaz aktivitesinin makrofaj hücre duvarında katekolaminlerle uyarılabileceği gösterilmiştir. Bu yüzden travmada arjinaz expresyonunun artması hem katekolamin salınımı ve hem de T-helper 2 sitokinlerinin expresyonunda artmayla bağlantılı olduğu düşünülmektedir.

## ÜRE DÖNGÜSÜ

Döngünün Reaksiyonları şekil 1 'de izlenmektedir.

Üre sentezinin ilk iki reaksiyonu mitokondride gerçekleşir. Döngünün diğer enzimleri sitozoldededir. Glutamat dehidrogenaz aynı zamanda mitokondride de bulunur. Bu enzim karbomoil fosfata katılan amonyağı temin eder <sup>(40)</sup>.

**1.Karbomoil fosfat oluşumu:** Karbomoil fosfat sentaz 1'in kataliziyle, 2 ATP harcanarak gerçekleşir. Karbomoil fosfata katılan amonyak glutamatın oksidatif

deaminasyonu ile elde edilir. Bu amonyaktan elde edilen azot atomu daha sonra üre molekülünün azotlarından birini oluşturur. Karbomoil fosfat sentaz 1'in aktivitesi için N-asetil glutamata ihtiyaç vardır. Karbomoil fosfat sentetaz reaksiyonu üre sentezinde hız kısıtlayıcı basamaktır.

**2.Sitrüllin oluşumu:** Ornitin ve sitrüllin üre döngüsüne katılan esas aminoasitlerdir. Bu aminoasitler hücrel proteinlere katılmazlar, çünkü bunlar için genetik kodon yoktur. Ornitin, okzaloasetatın sitrik asit döngüsü reaksiyonlarında tekrar rejenere olması gibi üre döngüsü reaksiyonlarında her seferinde tekrar rejenere olur. Karbomoil fosfatın yüksek enerjili fosfatının Pi şeklinde açığa çıkması, reaksiyonu tek bir doğrultuda devam ettirir. Reaksiyon sonucu oluşan sitrüllin daha sonra sitozole geçer.

**3.Arjininosüksinat sentezi:** Sitrüllin aspartatla birleşerek arjininosüksinatı oluşturur. Aspartatın alfa-amino grubu üre molekülünün ikinci azot atomunu sağlar. Arjininosüksinatın oluşumunda bir molekül ATP harcanarak AMP'ye döner ve PPI'i açığa çıkar. Bu şekilde üre oluşumunda üçüncü ve son ATP molekülü de harcanmış olur.

**4.Arjininosüksinatın parçalanması:** Arjininosüksinat parçalanarak arjinin ve fumarata dönüşür. Bu reaksiyon sonucu oluşan arjinin ürenin prekürsörüdür. Fumarat oluşumu ise üre döngüsü ile daha başka metabolik yollar arasında ilişki kurar. Fumarat malata dönüşerek mitokondriye girer ve TCA döngüsüne katılır veya sitozolik malat okzaloasetata okside olarak aspartat veya glukozaya dönüşebilir.

**5.Arjininin ornitin ve üreye parçalanması:** Arjinaz arjinini ornitin ve üreye parçalar.

**6.Ürenin sonucu:** Oluşan üre karaciğerden kana geçerek böbreklere taşınır ve süzülüp idrarla atılır. Karaciğerde sentezlenen ürenin bir kısmı kandan barsaklara diffüze olur ve bakteriyel üreazla CO<sub>2</sub> ve NH<sub>3</sub>'e parçalanır. Bu amonyak kısmen feçesle çıkar, kısmen de kana reabsorbe olur. Böbrek yetmezliği olan kişilerde plazma üre seviyeleri artar ve barsaklara üre aktarımı da artar

Üre sentezi ile ilgili 6 aa'den birisi (N-asetil glutamat), bir aracı olma yerine bir enzim aktivatörü olarak fonksiyon yapar. Geriye kalan 5 aa'din (aspartat, arjinin, ornitin, sitrüllin ve arjininosüksinat) hepsi en sonunda üre haline gelen atomların taşıyıcısı olarak fonksiyon görürler. İkisi (aspartat ve arjinin) proteinler içinde bulunur;

halbuki geriye kalan 3'ü (ornitin, sitrüllin ve arjininosüksinat) bunu yapmazlar. Bu son 3 aa'in memelilerde oynadıkları başlıca metabolik rol üre sentezidir. Üre sentezinin kısmen bir siklik olay olduğuna dikkat ediniz. 2 nolu reaksiyonda kullanılan ornitin 5 nolu reaksiyonda rejenere olur. Bu nedenle ornitinde, sitrüllinde, arjininosüksinatta veya arjininde üre sentezi sırasında net kayıp veya kazanç yoktur; bununla beraber amonyak, CO<sub>2</sub>, ATP ve aspartat tüketilir.

Arjininin parçalanması ile üre serbest hale geçer ve yeniden ornitini oluşturur. Bu reaksiyon üre siklusunu tamamlar ve 2 nolu reaksiyon için bir substrat olan ornitini rejenere eder. Arjininin guanido grubunun hidrolitik parçalanışı bütün üreotelik organizmaların karaciğerinde varolan arjinaz tarafından katalize olunur. Arjinazın daha ufak miktarları, böbrek dokusunda, beyinde, meme bezinde, testis dokusunda ve deride bulunur. Şekil 2'de enzim yerlerine göre üre döngüsü gösterilmiştir. Memeli karaciğer arjinazı Co<sup>+2</sup> veya Mn<sup>+2</sup> tarafından aktive olunur. Ornitin ve lizin, arjinin ile yarışan güçlü inhibitörlerdir.

**2. ADC(=arjinin dekarboksilaz) yolu:** ADC beyin ve böbrekte aktiftir ve mitokondride yerleşik bir enzimdir. Renal fonksiyon üzerine çeşitli pozitif etkileri olan agmatin bu yolda üretilmektedir. Agmatinin renal dinamikler üzerine olan etkileri parsiyel olarak NO tarafından düzenlenir. Agmatin eNOS'un stümüasyonu yoluyla vazodilatasyona yol açar ve sitokin stümüasyonu sonrası iNOS için endojen inhibitör olarak görev yapar. bundan başka agmatin ve poliamin sentezinin hız sınırlayıcı enzimi olan ODC'yi inhibe ederek hücrel proliferasyonu azaltabilir ve hücre içinde poliamin transportunu suprese edebilir. Bu, böbrekte arjinaz aktivitesi inhibe edildiğinde glomerulosklerozun daha az görülmesini açıklar. Agmatin memeli hücreleri üzerinde nonreseptör düzenlenen fonksiyonları regüle etme kapasitesi olan biojenik aminoasittir. Değişen arjinin metabolik yollarındaki ekspresyondaki değişiklikler deneysel glomerulonefritin patojenezinde suçlanmaktadır. Agmatin endotel hücreleri üzerinde hücre yüzey imidazolin reseptörlerine bağlanabilir ve sitozolik Ca'u artırarak NO üretimini uyarabilir. Böylece agmatin endotel hücreleri üzerine, vazodilatatör bir madde olan NO sentezini artırmak için direkt etki göstermiş olur.

Kısaca söylenirse, NOS ve ADC, L-arjininin dolaşım sistemi üzerine olan etkileri için önemli olarak görülmektedir. Çünkü bu iki enzim arjininden güçlü vazodilatatör olan NO ve  $\alpha$ -2 adrenoseptöre bağlanan endojen nonkatekolamin olan agmatini oluşturur.

### 3. NOS yolu:

Bu enzimin eNOS ve iNOS izoformları vardır; eNOS parakrin etki sırasında sistemik hemodinamikeri düzenler ve eNOS küçük miktarlarda NO sentezler. Oysaki iNOS bir uyarıyla uyarılır ve büyük miktarda NO üretir. Bu da enflamasyon ve serbest radikallerin üretimini artırır.



NO şaşırtıcı özellikteki biyolojik sistemlerde aracı olarak tanınır. NO'un fizyolojik görevleri vardır:

- düz kasları gevşetir
- trombosit agregasyonunu önler
- beyinde nörotransmitter görevi yapar
- makrofajların tümörosidal ve bakterisidal etkilerine aracılık yapar.

NO çok kısa ömürlüdür, 6-12 saniyede etki gösterir, daha sonra oksijen ve su tarafından nitrat ve nitritlere dönüştürülür.

Şekil 3'te NO'nun etki mekanizması görülmektedir.

**1.NO Sentezi:** NO sentaz için substratlar arjinin, O<sub>2</sub> ve NADPH'dır. FMN, FAD, hem ve tetrahidrobiopterin enzimin koenzimleri ve NO ile sitrüllin de reaksiyon ürünleridir. İki grup enzim izole edilmiştir. Yapısal (fizyolojik gereksinimden bağımsız olarak sabit hızda sentezlenir) ve endotel, sinir dokusu, trombositlerde bulunan Ca<sup>2+</sup>-kalmodilin bağımlı enzim. Uyarılabilen, Ca<sup>2+</sup> bağımsız enzim ise hepatosit, makrofaj ve nötrofillerde yer alır. NO sentaz için spesifik uyarıcılar hücre tipine göre değişir; TNF ve İL1'in enzim sentezini arttırdığı gösterilmiştir.

**2.NO'in damar endotel üzerine etkileri:** Damar düz kas tonüsüsünün kontrolünde NO önemli bir aracıdır. NO endotel hücrelerinde sentezlenir ve guanilat siklazın sitozolik formunu aktive ettiği damar düz kas hücrelerine diffüze olur. Bunun sonucunda oluşan cGMP artışı myozin hafif-zincir kinazı fosforilleyerek inaktif hale getiren protein kinaz G'nin uyarılmasınucu kas gevşemesine neden olur. (Nitrogliserin, nitroprussid gibi vazodilatatör nitratlar nitrik oksite metabolize olurlar ve damar düz kas gevşemesini sağlarlar. Bu nedenle, NO endojen nitrovazodilatatör olarak kabul edilebilir.)

**3.NO'nun makrofaj bakterisidal aktivite aracılığındaki rolü:** Makrofajlarda NO sentaz aktivitesi genellikle düşüktür, fakat enzim sentezi bakteriyel lipopolisakkarit ve enfeksiyona cevap olarak salınan gama-interferon tarafından belirgin olarak stümüle edilir. Uyarılmış makrofajlar oksijen serbest radikalleri oluştururlar ve bunlar NO ile birleşerek NO'nun kendisinden daha fazla bakterisidal etkiye sahip bileşikler meydana getirirler.

Not: Endotel ve beyin NO sentetazdan farklı olarak makrofaj NO sentaz Ca-bağımsızdır.

Arjinin katabolizmasının herhangi bir yolunun aktivasyonu sıkı bir şekilde hücrelerde hem substrat hem de enzim konsantrasyonlarına bağlıdır. Arjinin yıkımında temel enzimatik yol olan arjinazın parsiyel inhibisyonu geri kalan yolların arjinini daha fazla kullanmasına izin verir.

İlk bakışta arjinazın; arjinin için çok iyi bir şekilde NO senteziyle yarışmadığı görülebilir. Arjininde Km; memeli arjinazı için 2-20mM aralığındadır. Fakat farklı NO izoenzimleri için 2-20µM aralığındadır. (Agmatin Km değeri 2,5µM). Diğer yandan fizyolojik PH'da Vmax değeri NOS enzimlerinden 1000 kat daha fazladır ki bu da düşük arjinin konsantrasyonlarında arjinin metabolizmasının NO yoluna kaymasına izin verir. Normal ratlarda NO yolunun inhibisyonu sistemik hipertansiyona ilaveten GFR ve etkin renal plazma akımının azalmasıyla sonuçlandı. Bu yolun inhibisyonu sürekli olursa, bunu glomeruloskleroz ve ölüm takip eder.

Travmada artan IL-4, IL-10 ve TGF-β arjinaz ekspresyon ve aktivitesini artırır. İlaveten arjinaz tarafından üretilen üre atılımı artar ve aynı şekilde L-ornitinden poliamin üretiminin artması travmanın bir özelliğidir. Sonuç olarak travma arjinaz ekspresyonu için uyarıcıdır. Artan arjinaz L-arjinini kullanarak NO üretimini düzenleyebilir. Aynı şeyi NOS arjinaza karşı N-hidroksi arjininle yapmaktadır. Travma arjinaz-1 ekspresyon ve aktivitesi üzerine kuvvetli bir uyarandır. Arjinazın biyolojik önemi geleneksel olarak üre döngüsünün bir parçası olarak karaciğerdeki fonksiyonuyla ilişkilidir. Fakat ekstrahepatik dokularda üre döngüsü yoktur ve böylece arjinazın başka roller oynadığı bilinmektedir. Arjinaz L-arjininden L-ornitin üretir. L-ornitin ise hücre proliferasyonu sırasında önemli olan putrescine ve diğer poliaminlerin üretimi içindir. Arjinaz böylece hücre bölünmesinde rol oynayabilir; L-ornitin de yara iyileşmesi sürecinde kollajen oluşumu için gerekli bir aminoasit olan prolinin oluşumu için

prekürsördür. Artan arjinaz-1 ekspresyonunun yaraya uzak yerlerde poliaminlerin üretilmesinde rol oynadığı tanımlanmıştır.

L-arjininden sentezlenen NO'nun keşfi arjinini metabolize eden enzimlerin yeniden tanımlanmasına yol açmıştır. NO sentezi en azından belli ölçüde ekstrasellüler çevrede L-arjinin kullanılabilirliğine bağlıdır. Arjinaz perisellüler çevrede L-arjinini azalttığından NO üretiminde muhtemel düzenleyici olarak görev yapar. Arjinaz aktivitesinin bloke edilmesi NO üretiminde artışa yol açar. Aynı şekilde NO sentezi arjinaz aktivitesini düzenleyebilir. N<sup>G</sup>-hidroksi L-arjinin, NO üretimi sırasında bir ara üründür ve arjinazın güçlü bir inhibitörü iken NO sentezi üzerine agonist etkiye sahiptir. Böylece her iki enzim de L-arjinin metabolizmasını düzenleyebilir. Arjinaz enzimi L-arjinin kullanılabilirliğini ve NO üretimini sınırlayabilir. Bu yüzden travmada NOS ve arjinaz her biri diğerinin ekspresyonunu düzenlemesi muhtemeldir.

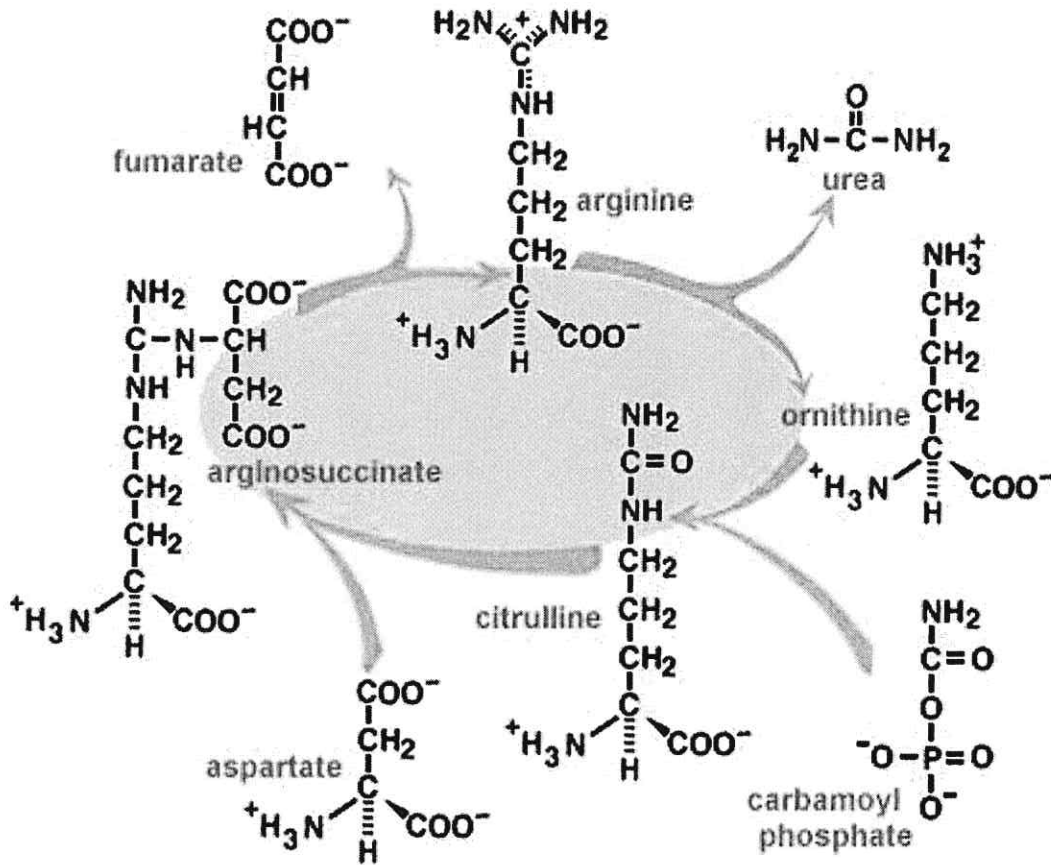
Arjininin metabolizması, arjinini metabolize eden enzimlerin ekspresyonuyla belirlendi. iNOS, T-helper 1 sitokinleri (IL-4, IL-10 ve TGF- $\beta$ ) tarafından oluşturulurken, arjinaz (tip1-2) T-helper 2 sitokinleri ve diğer immün düzenleyiciler tarafından oluşturulur (IL-4,10,13, TGF- $\beta$  ve PGE<sub>2</sub>) Endotoksin iNOS ve arjinaz-1 ve 2'yi uyarır.

Arjinin ve onun metabolitleri damarlar ve böbrek üzerine fizyolojik etkiler göstermenin yanı sıra hücre proliferasyonunun düzenlenmesi üzerine önemli etkiler sağlarlar. Arjininin iki önemli metaboliti NO ve agmatin karşılıklı etkileşim gösterir ve böbrekte GFR'yi artırır. Agmatin iNOS (NOS'ın inflamatuvar izoformu) aktivitesini inhibe ederek bu ortak yolda çalışır. Hem NO, hem de agmatin poliamin sentezine olan etkileri yoluyla hücre proliferasyonunu etkiler. İlaveten hem NO, hem de agmatin ornitin dekarboksilaz (=ODC) ve putresin taşıyıcısı üzerine oldukça önemli, farklı mekanizmalarla inhibitör etkiler gösterirler. Bu yüzden hem arjinin, hem de arjinin metabolitleri hem damarsal düzenleyici fonksiyonlar, hem de hücre proliferasyonunun düzenlenmesi üzerine etki gösterirler.

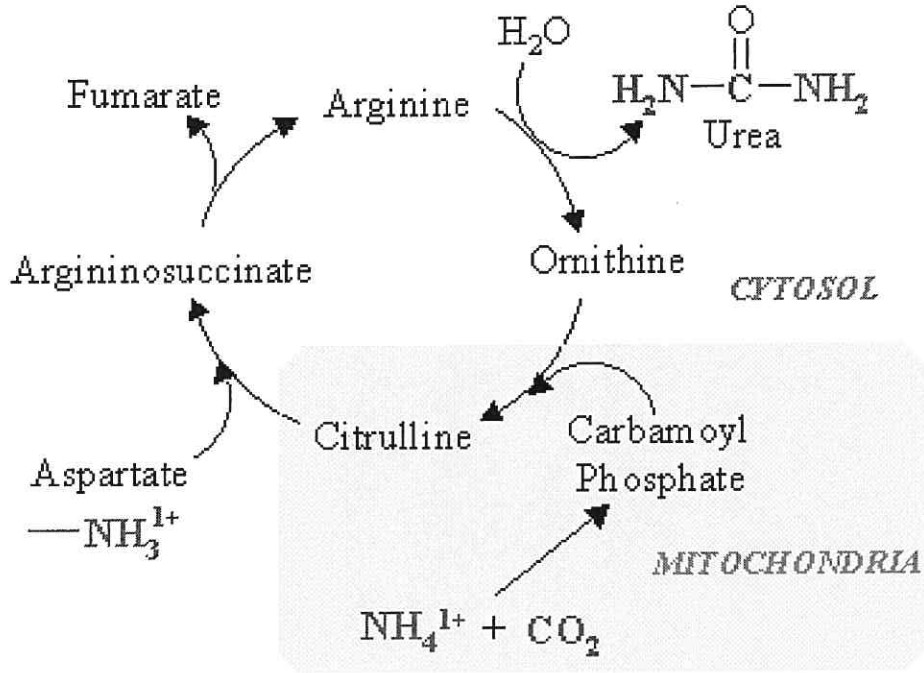
Arjinin metabolizmasında iyi bilinen bir diğer yol kreatin sentezinin olduğu yoldur. Bu yolda görevli olan arjinin-glisin amidinotransferaz mitokondrial bir enzimdir. Bu enzim ornitin ve guanidinoasetat oluşturmak için, glisine guanidino grubu transfer eder. Guanidinoasetat, guanidinoasetat N-metil transferaz (primer olarak karaciğer ve pankreasta daha az olarak ta böbrekte vardır) tarafından kreatin oluşturmak için metillenir. Dolaşıma salınan kreatin iskelet kası ve sinirler tarafından alınır.

Devamlı iskelet kası kontraksiyonu için yüksek enerjili fosfat depo bileşiği olan kreatin vazgeçilmezdir. Kreatinden oluşan kreatinin total vücut suyuna dağılır ve böbrekler tarafından filtre edilir ki bu, böbrek fonksiyonunun en sık kullanılan klinik göstergesidir.

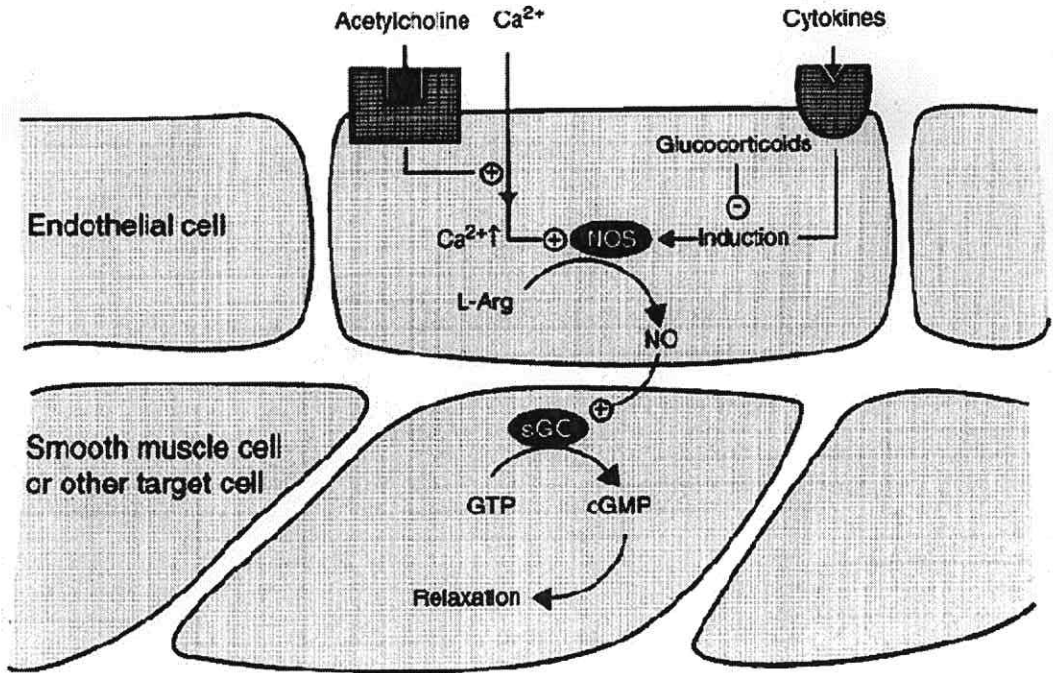
Şekil 1. Üre döngüsü reaksiyonları



Şekil 2. Enzim yerlerine göre üre döngüsü



Şekil 3. NO etki mekanizması



## C. GEREÇ VE YÖNTEM

### C1. GENEL HAZIRLIK

Bu çalışma Ekim 2001-Temmuz 2002 tarihleri arasında, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel araştırmalar Etik Kurulu onayı (TCAM-01/34) alınarak Tıbbi ve Cerrahi Araştırma Merkezinde yapıldı. Çalışmada 50 adet Sprague-Dawley cinsi erkek sıçan kullanıldı.Çalışma öncesi sağlıklı olan sıçanlar deneye dahil edildi. Tüm sıçanlar, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi deney hayvanı üretim merkezinden temin edildi.

Sıçanlar deney öncesi ve sonrasında oda ısısında kafeslerde izlendi. Kendi kafeslerinde hayvan yemi ve suyu ile beslendi. Tüm sıçanlar deneyden 12 saat önce aç bırakıldılar.

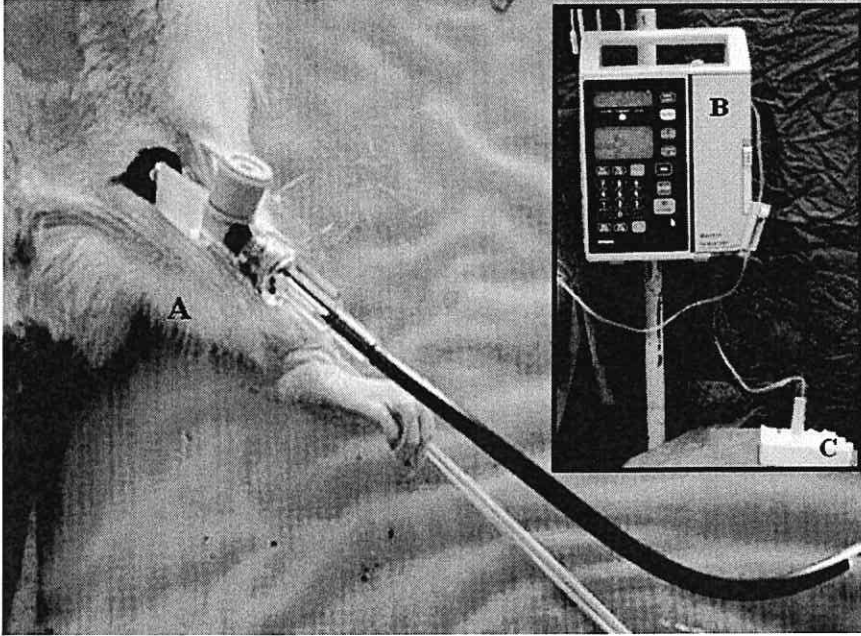
Deney öncesi vücut ağrılıkları ölçülen sıçanlara genel anestezi uygulandı. Anestezi sodyum-tiopental 50mg/kg (penthotal, FAKO) intraperitoneal yapıldı. Çalışma süresince sıçanlar spontan olarak oda havası soludu. Anestezi etkisi başlayınca sıçanlar ısıtıcı battaniyenin üzerine sırtüstü pozisyonunda yatırıldı. Vücut ısısını takip etmek için rektuma ısı ölçer probe yerleştirildi (Thermistor 8402-20, Cole –Parmer Instrument Company, Niles, IL).

Kasık bölgesinin ve batının saha temizliği yapıldı ve bu bölgeler %10'luk povidon iyot solüsyonu (Polyod Solüsyon, Drog-san) ile dezenfekte edildi. Sırt üstü yatan sıçanlarda 3 cm'lik orta hat karın kesi ile laparotomi yapıldı. Dalak travmatize edilmeden karın içerisinde bulunarak dalak hilusundan geçecek şekilde 20 cm uzunluğunda 0,5mm çapında ortodontik tel dalak hilusu ile dalak etrafından sarılarak telin her iki ucu epidural tuohy iğnesinin (Perican 16G, B.Braun, Meslungen AG,GERMANY ) mandreni ucundan ilerletildi ve telin uzun ucu mandrenin arkasından dışarıya çıkartıldı. Daha sonra veres iğnesi karın içerisine yerleştirilerek epidural tuohy iğnesinin mandreninin ucu ve veres iğnesinin ucu karın içerisinde kalacak şekilde karın cildi ve karın duvarı 4/0 ipek sütürlerle kapatıldı. (Şekil 5,6)

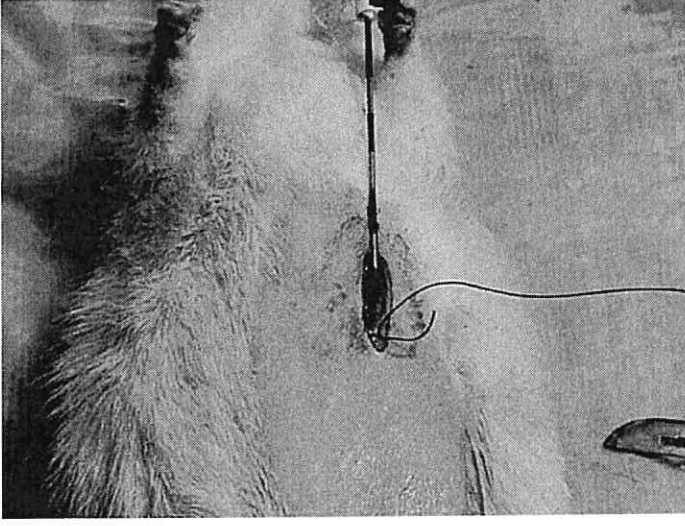
Kasıkta yatay bir kesi ile steril cut-down açılıp femoral arter izole edildi. Ameliyat mikroskobu altında femoral arterden sokulan 22 numaralı katater (Venflon Cannula 22 GA, SWEDEN) lümen içi ana iliak arter seviyesine kadar ilerletildi. Bu arter katateri, ortalama arter basıncının ölçülmesi için önce üçlü bir musluğa ve sonra da Deltran II (Utah Medical Products, Utah, U.S.A) basınç ölçer transüder sistemine bağlandı. Bu sistem ortalama kan basıncının takibi için monitöre bağlandı. (Kontron

Instruments Minimom 7131, ENGLAND). Sol kasıkta da yatay kesi ile steril cut-down açılıp femoral ven izole edildi. Ameliyat mikroskobu altında 20 numara katater ile ( Venflon Cannula 20 GA, SWEDEN) femoral vene girildi ve katater ana iliak vene kadar ilerletildi. Femoral vene yerleştirilen bu katater içi serum fizyolojik ile dolu serum setine ( Baxter ref RMC9611N, FLO-GARD®) bağlandı (Şekil 4-A). Bu set de Güven ve arkadaşları tarafından tarif edildiği gibi <sup>(41)</sup>, bir infüzyon pompasına (Baxter Flo-Gard 6201®, Baxter Thetford, UK) ters olarak bağlandı (Şekil 4-B). Setin cihazdan çıkış kısmına cam tüp yerleştirildi, deney süresince tüp içine serum fizyolojik birikti ve işlem sonunda biriken miktar ölçüldü (Şekil4-C). Set içinde biriken kan deney başlangıç hemogram ve biyokimyasal çalışmalar için kullanıldı.

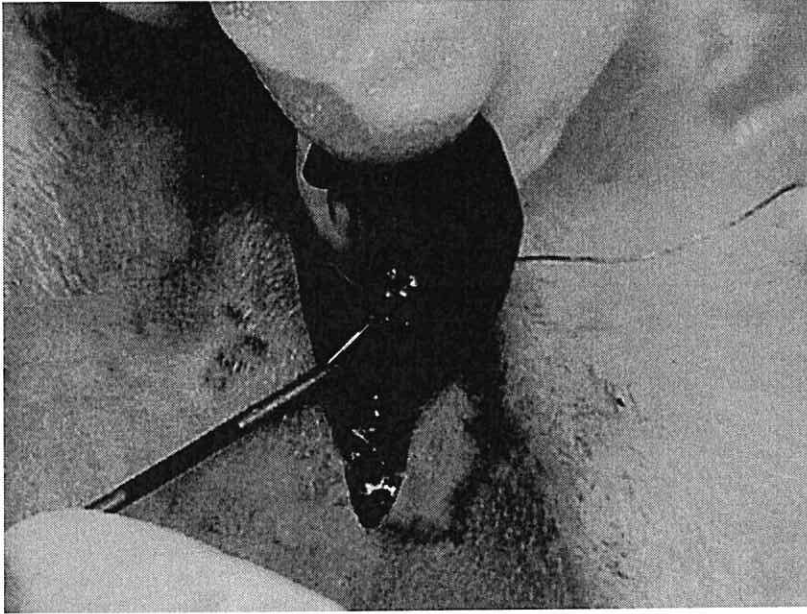
Şekil 4. Femoral venden kan çekilmesi



Şekil 5. Laparotomi sonrası serklaj telinin yerleştirilmiş hali



Şekil 6. Grade 4 dalak yaralanması oluşturulması



Yukarda belirtilen hazırlıklar tamamlandıktan sonra sıçanlar, biri kontrol olmak üzere 5 farklı gruba ayrıldı. Her bir grupta 10 sıçan kullanıldı. Tablo 1’de farklı sıvı verilen tedavi grupları ile kontrol grubu gösterilmiştir. Serklaj telinin çekilmesi ile grade-4 dalak travması başlatıldı. Aynı anda venöz kataterden 2 ml/100g kontrollü kanama başlatıldı. Bu an deney başlangıcı ( $T_0$ ) olarak kabul edildi. Arter kan gazı, hemogram ve biyokimya başlangıç örnekleri alındı. Bundan sonra 10 dakikalık aralarla OAB, rektal ısı ve solunum sayısı kaydedildi.

Tablo 1. Deney grupları ve verilen sıvı rejimleri.

GRUPLAR	DENEK SAYISI	VERİLEN SIVI MİKTARI
GRUP I(KONTROL)	10	–
GRUP II(RL)	10	70ml/kg/saat
GRUP III(HES)	10	7,5ml/kg/saat
GRUP IV(HS)	10	7,5ml/kg/saat
GRUP V(Dekstran-40)	10	7,5ml/kg/saat

## C.2. HEMORAJİK ŞOK MODELİ

Bu deneyde uyguladığımız kontrolsüz hemorajik şok modeli 4 ayır fazdan oluşmaktadır. Bu fazlar aşağıda açıklanmıştır.

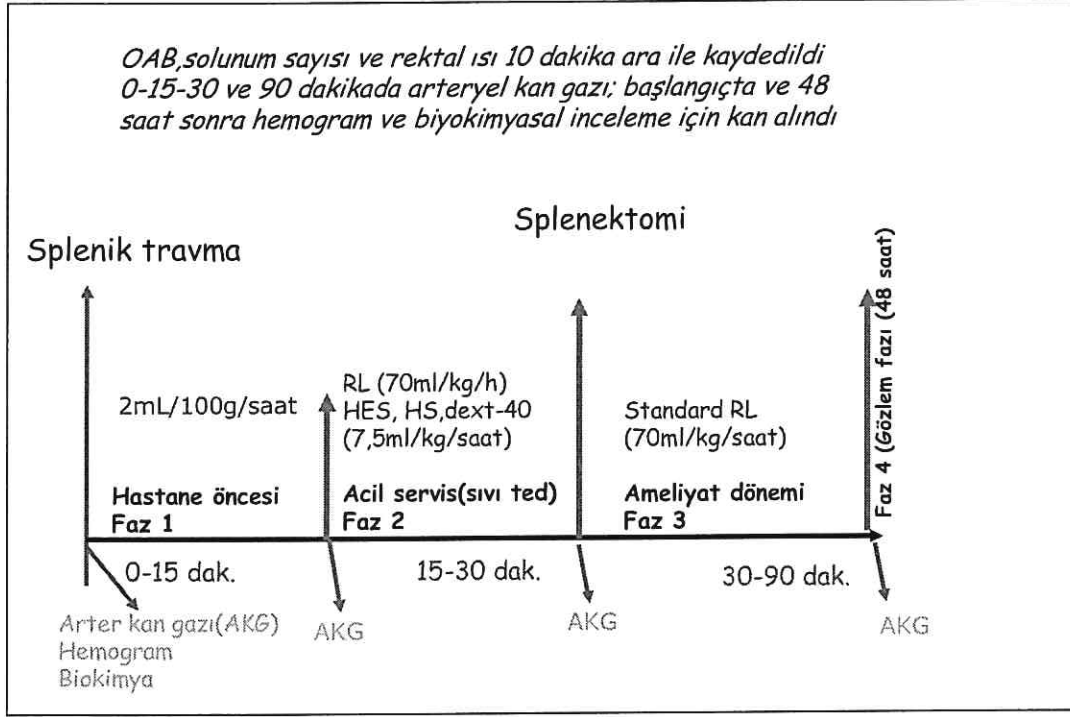
**Faz I (0-15 dk):** Başlangıç temel değerleri alındıktan sonra dalak travması ve kontrollü kanmanın gerçekleştirildiği dönemde hiçbir gruba sıvı verilmedi. Bu dönem sıvı tedavisinin yapılamadığı **HASTANE ÖNCESİ DÖNEME** karşılık gelmektedir.

**Faz II (15-30 dk):** Sıvı resüsitasyonu fazı: 15. dakikada femoral venden kontrollü kanama sonlandırılıp, karın içi kanamanın devam ettiği ve femoral venden farklı sıvı tedavilerinin (Ringer Laktat, HES, HS ve dextran 40) verildiği dönemdir. Bu dönem sıvı tedavisinin başladığı **ACİL SERVİSTE GEÇEN DÖNEME** karşılık gelmektedir.

**Faz III (30-90 dk):** Bu dönemde splenektomi yapılarak kanama, cerrahi olarak kontrol altına alındı ve tüm gruplara 90'ıncı dakikanın sonuna kadar, standart hız ve miktarda RL (70 ml/kg/saat)verildi. Bu dönem **KANAMANIN CERRAHİ KONTROLÜ'nün** yapıldığı ameliyat dönemine karşılık gelmektedir

**Faz IV (90dk-48h):** Gözlem fazı ise 48 saat sürdü. Bu dönemin sonunda sıçanlar sakrifiye edildi. Bu dönem **YOĞUN BAKIM DÖNEMİNE** karşılık gelmektedir.

Şekil 7. Deneyimizde uygulanan kontrolsüz hemorajik şok modeli



### C.3. TEDAVİ PROTOKOLLERİ

Cerrahi kanama kontrolünün yapıldığı 30. dakikaya kadar bu batın içi kanama devam etti. Ancak 15. dakikada femoral venden hemogram ve biyokimyasal incelemeler için kontrollü kan çekilmesi sonlandırılarak, 15-30.dakikalar arasında kontrol grubu hariç tüm sıçanlara farklı sıvı infüzyonu yapıldı. Faz II süresince, Grup II'ye Ringer Laktat (osmolaritesi 275 mOsm/L, ECZACIBAŞI) solüsyonu; Grup III'e HES (HAES- steril 10%), solüsyonu; Grup IV'e HS (Baxter, özel üretim) solüsyonu ve Grup V'e ise Dextran-40 (Rheomacrodex, ECZACIBAŞI) solüsyonları infüzyon pompası (Perfusor Compact- BRAUN) ile femoral venden vena iliaca içine verilmiştir. HES, HS ve dekstran 7,5ml/kg/saat; RL ise 70ml/kg/saat hızında verildi. Cerrahi kanama kontrolü yapıldıktan sonra ise tüm gruptaki deneklere 70 ml/kg/saat olarak deney sonuna kadar RL solüsyonu verildi.

Deney sonunda bütün kataterler çıkarıldı, femoral arter ve femoral ven bağlandı, kasık bölgeleri sütüre edildi. Deney sırasında alınan arteryel kan gazı deney bitiminde arter kan gazı analizatöründe (CHIRON BGA 248, East Walpole, MA,USA) çalışıldı. Yine alınan biyokimya örnekleri deney bitiminde analiz edildi (HITACHI-917). Sıçanlar 48. saate kadar oda havasında kafeslerinde gözlem altında

tutuldu. Sıçanlar deney sonrası normal protein içerikli hayvan yemi ve su ile beslendiler.

#### C.4. DOKU ÖRNEKLERİNİN HAZIRLANMASI VE BİYOKİMYASAL ÇALIŞMA

48 saat yaşayan sıçanlara 50 mg/kg intraperitoneal sodyum-tiopental ile anestezi uygulandı. Apekte kalp vurusu hissedilerek hemogram ve biyokimyasal inceleme için intrakardiyak kan örneği alındı ve kanama yolu ile sıçanlar sakrifiye edildi. Bu işlemin hemen takibinde, orta hat karın kesisi ile batına girildi, karaciğer ve böbrek incelenmek üzere çıkarıldı. Organlar cam tüpler içinde numaralandırılarak -70 derecelik buzdolabında saklandı.

Homojenizasyon öncesi örnekler sırasıyla ve zaman uyumuyla birlikte -70 derecedeki derin dondurucudan çıkarıldı. Bistüri yardımıyla cam petri kutusu içinde bir kısım doku (ortalama 40-50 mg) kesildi. Sonra kesilen doku paçacığı (karaciğer ve böbrek) bir havan içersinde hiç vakit kaybedilmeden acele hareket edilerek sıvı azot ile homojenize edildi. Daha sonra homojenize materyal mmol TRİS-HCl buffer, 100 mikromol/L MnCl<sub>2</sub> (PH=7,5) içeren tampona konuldu. Bütün örnekler eşit zaman aralıklarıyla sıvı azot homojenizasyonu yapıldıktan sonra ayrıca sonikatörde de ileri homojenizasyona tabi tutuldu. Doku homojenizasyonu bittikten sonra homojenize materyal 18.000 g/saat santrifüje edildi (Sigma labarotory centrifuger 3K30, +4 derece). Süpernatant kısım arjinaz enzim aktivitesi belirlenmesinde kullanıldı. Arjinaz enzim aktivitesi Kocna ve arkadaşları yöntemine göre belirlendi<sup>(42)</sup>. Reaktif stok solüsyonlar; 100 mmol/L arginin (günlük taze hazırlandı), 4 mmol/L ornitin (+4 derecede 1 ay stabil), 25 gr/L ninhidrin(sigma)(10 mol/L asetik asit/2,4mol/L fosforik asit içinde çözüldü).

##### **Arjinaz aktivitesi belirleme yöntemi:**

500 mikro/L (35 mmol/L TRİS-HCl buffer PH=9,5-20 mmol/L arginin -1 mmol MnCl<sub>2</sub>) çalışma tamponu örnek çalışma tüplerine konuldu. Üzerine 25 mikro/L homojenat ve 25 mikro/L 5 mmol TRİS-HCl buffer konuldu. Bu karışım 37 derecede 2 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda ornitin konsantrasyonu end-point ninhidrin reaksiyonuyla belirlendi. Bunun için tüplerin üzerine 0,5 ml ninhidrin ve 1,5 ml asetik asit ilave edileek 1 saat kaynar su banyosunda tutuldu. İnkübasyon sonunda örnekler musluk suyu altında 10 dakika soğutuldu. Benzer işlemler deney körü (blank) çalışması için de yapıldı. Bunun için 25 mikro/L örnek homojenat

yerine distile su kullanılarak yapıldı. Sonra UV-160A SHIMADZU model spektrofotometrede deney blanki ile 515 nm’de belirlendi.

4 mmol/L stok ornitin solüsyonu değişik konsantrasyonlarda (2,1, 0.5, 0.25, 0.125, 0.0625) dilüe edildi. Standart ornitin çalışması için her bir dilüe edilen deney tübüne 500 mikro/L distile su, 25 mikro/L ornitin dilüe standart ve 25 mikro/L distile su ilave edildi. Daha sonra 0,5 ml ninhidrin ve 1,5 ml asetik asit ilave edildi ve sonra kayna su banyosunda 1 saat inkübe edildi. Oda ısısında soğutma sonrası her bir dilüe standart çalışma örneklerinin ornitin konsantrasyonu 515 nm’de standart çalışma körüne karşı okundu. Sonra standart ornitin çalışma grafiği oluşturuldu. Daha sonra her bir doku örneğinden belirlen absorbans değerine karşılık grafikten okunarak ornitin konsantrasyonları belirlendi. Ayrıca çalışma örneklerimizin protein içeriği Lowry yöntemiyle belirlendi <sup>(43)</sup>. Çalışma örneklerimizde arjinaz aktivitesi mikromol/L ornitin/dakika/gram protein(ünite/g protein; fakat çalışma örneklerimizdeki arjinaz aktivitesini ünite/mg protein olarak ifade ettik).

#### C.5. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Yapılan bu deneysel çalışma sonunda elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesi Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp fakültesi Biyoistatistik AD’da yapıldı. Normal dağılış göstermeyen verilerde Kruskal-Wallis non-parametrik varyans analizi uygulandı. Normal dağılış gösteren verilerin analizinde tekyönlü varyans analizini takiben Tukey ve Bonferroni çoklu karşılaştırma testleri kullanılarak ortalamaların birbirleri ile olan farklılıkları belirlenmiştir. Bakılan parametrelerin ortalamalarının uygulanan sıvı gruplarına göre farklı olup olmadığının kontrolü, tekrarlanan ölçümlü verilerde kovaryans analizi tekniği kullanılarak yapıldı. Gruplar arasında ortalama yaşam süresi arasındaki farkı belirlemede iki oranın karşılaştırılması için Z-testi uygulandı. Tüm istatistiksel sonuçlarda  $p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi.

## D.BULGULAR

Çalışmada 50 adet sprague -dawley sıçan kullanıldı. Denekler verilen sıvı gruplarına göre 5 gruba ayrıldı. Her grupta 10 hayvan vardı. Grupların başlangıç temel verileri Tablo 2’de gösterilmiştir.

	G I	G II	G III	G IV	G V
Ağırlık(gram)	311,7±81,3	268,0±52,7	300,0±42,8	351,1±69,2	291,6±32,5
OAB(mmHg)	108±13	103±18	101±19	93±23	103±13
SS(dk)	92,6±17,8	113,0±19,3	102,8±23,4	106,6±17,4	99,8±17,6
Rektal ısı(°C)	38±1	36,6±1	36,5±1	36,5±1	37±1
pH	7,16±0,1	7,28±0,1	7,27±0,1	7,24±0,1	7,21±0,1
O2-sat(%)	78±17	92±5	91±3	88±7	89±5
BE(mmol/L)	-7±5	-3±4	-4±3	-6±3	-4±4
Hb(gr/dL)	12,7±0,9	12,1±1,4	12,1±2,6	11,6±2,5	12,5±2,0
HTC(%)	34,2±3,1	35,2±4,3	32,5±6,9	32,5±7,7	34,2±6,1
Na(mEq/L)	146,3±4,5	148,3±2,9	147,0±6,9	144,9±10,3	143,0±6,6
Cl(mEq/L)	98,9±28,6	111,9±9,7	113,4±9,4	106,8±34,8	102,9±8,5
AST(u/L)	79,3±30,6	88,8±49,7	63,2±25,5	86,3±49,0	78,4±42,4
ALT(u/L)	46,3±19,3	66,6±36,5	34,5±14,2	76,6±63,5	66,7±68,2
BUN(mg/dL)	14,7±4,8	20,5±5,0	16,2±4,9	16,8±7,1	16,2±6,0
kreatinin(mg/dL)	0,3±0,1	0,2±0,1	0,1±0,1	0,3±0,2	0,2±0,1

Tablo 2. Grupların başlangıç temel verileri.

### ORTALAMA ARTER BASINCI (OAB: mmHg)

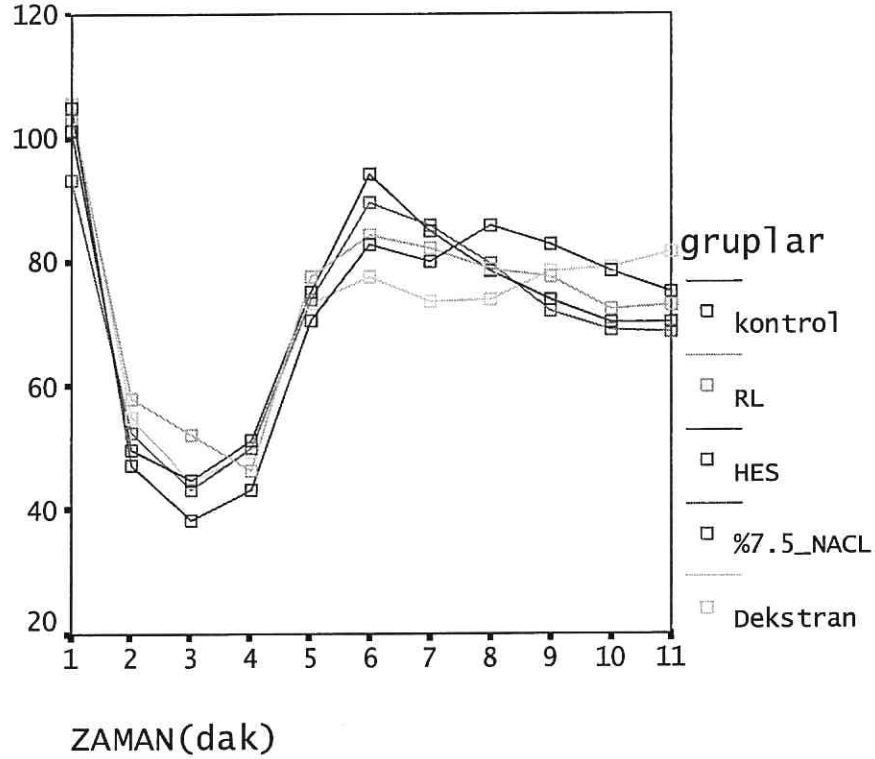
Tüm gruplarda kontrolsüz hemorajik şokun başlangıcından itibaren OAB giderek azaldı ve 15. dakikada en düşük değere ulaştı.

Dalaktan kanamanın devam ettiği, ancak farklı sıvılarla resüsitasyon yapıldığı acil servis döneminde (15-30. dakikalar arasında) OAB yükselmeye başladı.

Splenektomi yapılarak kanamanın kontrol edildiği 30. dakikadan itibaren OAB’ndeki artış devam etti ve 40. dakikada tüm gruplarda pik değerine ulaştı. Deney sonunda OAB 73,5±15,2 idi.

Kontrolsüz hemorajik şokun tüm zaman dilimlerinde OAB’da kontrol grubuyla farklı sıvı resüsitasyonu uygulanan gruplar arasında istatistiksel fark yoktu ( $P>0,05$ ). OAB’daki bu değişiklikler grafiksel olarak Şekil 9’de görülmektedir.

Şekil 8. Grupların deney süresince ortalama arter basıncındaki değişimler

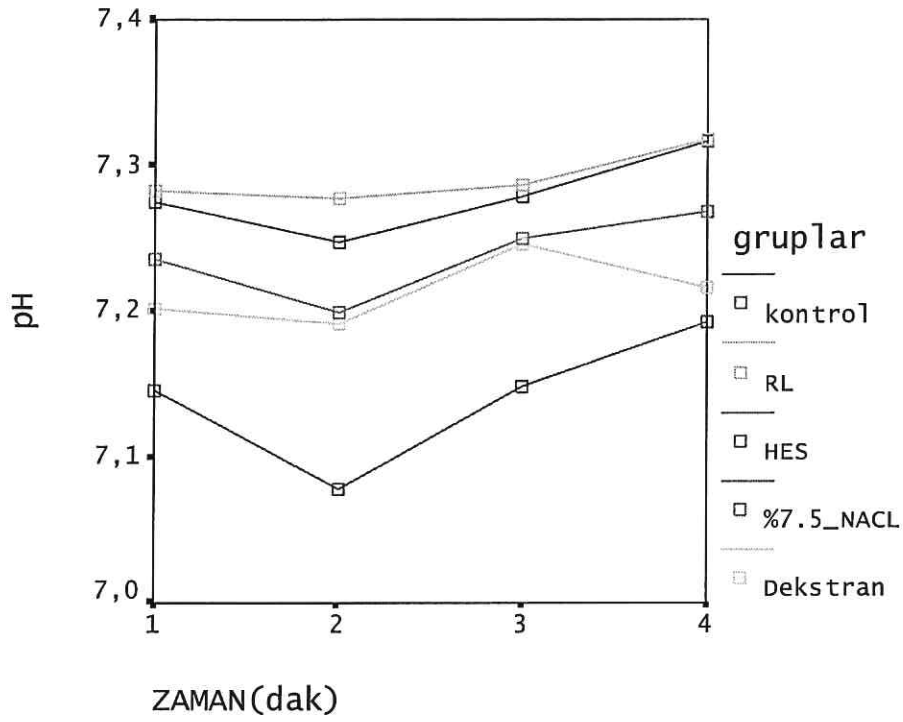


### ARTERYEL KAN GAZI ANALİZİ

- pH:

15. dakikaya kadar tüm gruplarda pH’da azalma ve sonra sıvı resüsitasyonu ile birlikte giderek artma görüldü. En düşük değerler kontrol grubunda izlense de istatistiksel olarak diğer gruplardan farklı değildi. Bu durum şekil 10’da gösterilmektedir

Şekil 9. pH'nın tüm gruplarda zamana göre değişimi



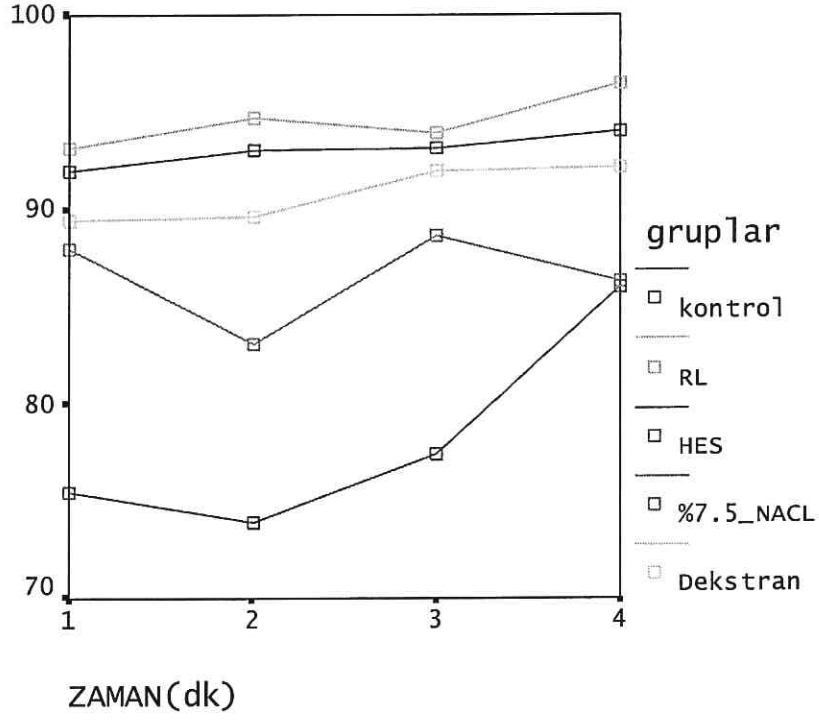
- **Oksijen satürasyonu**

Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında en iyi oksijen satürasyonu değerine G2 (RL) grubu sahip olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $P>0,05$ )

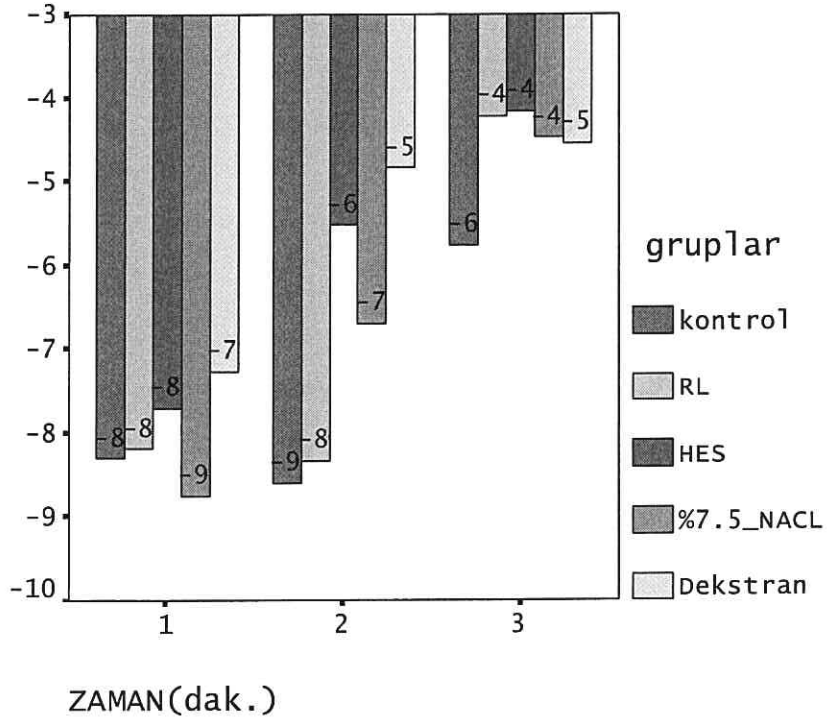
- **Baz açığı**

15. dakikada BE yönünden bakıldığında G I (-10,2) ve G IV (-10,1) en olumsuz değerlere sahipti. 30 ve 90. dakikalarda G I(kontrol) yine en yüksek baz açığına sahipti. Tüm gruplarda 15 ve 30. dakikaya göre 90. dakikada baz açığı daha düşüktü. Zaman ilerledikçe baz açığı tüm gruplarda anlamlı iyileşme gösterdi ( $P<0,05$ ). Ancak tüm gruplar arasında bakıldığında istatistiksel olarak baz açığında fark yoktu ( $P>0,05$ ).

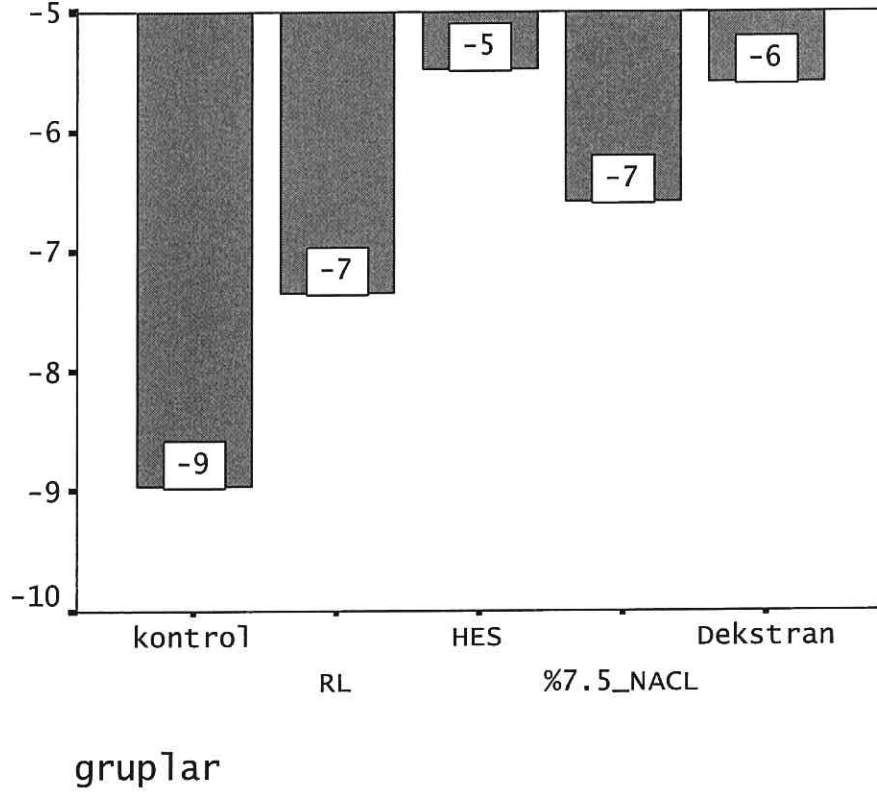
Şekil 10. Oksijen saturasyonu



Şekil 11. Tüm grupların deney süresince BE değerlerinin grafiksel görünümü



Şekil 12. Tüm grupların 30. dakikada BE değerlerinin grafiksel görünümü



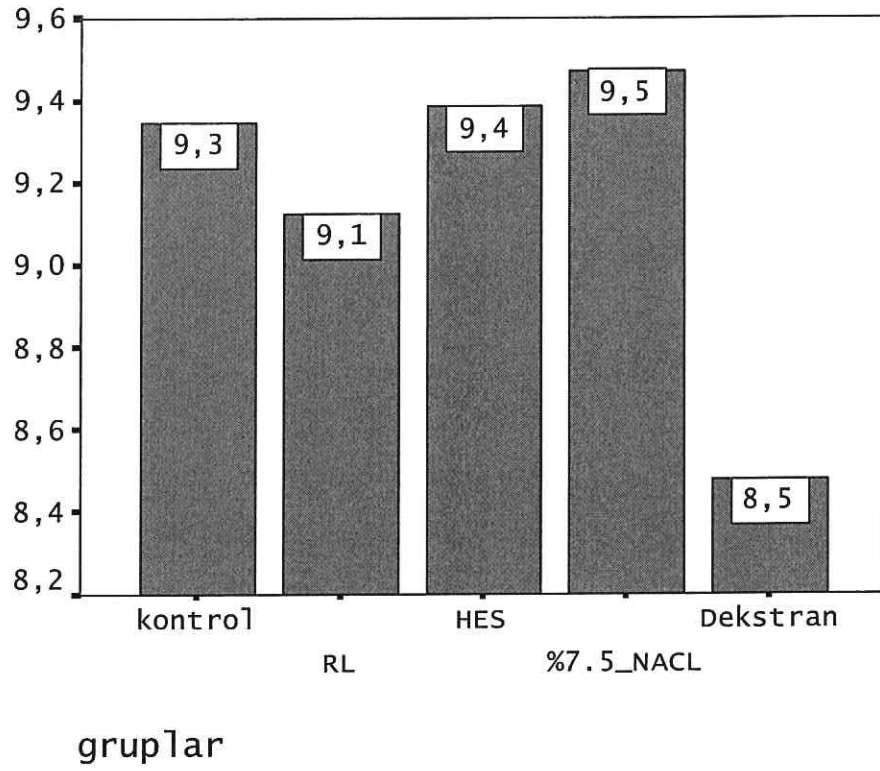
#### **Hemoglobin:**

Grade-4 dalak yaralanması ile kontrolsüz hemorajik şoka sokulup farklı sıvı resüsitasyonları uygulanan deneklerin 48. saatte hemoglobin değerlerine baktığımızda en düşük değerler G V'e aitti, diğer gruplarda birbirine yakın değerler vardı. Ancak tüm gruplar arasında istatistiksel fark yoktu ( $P>0,05$ ) Şekil 14'te bu durum grafiksel olarak gösterilmiştir.

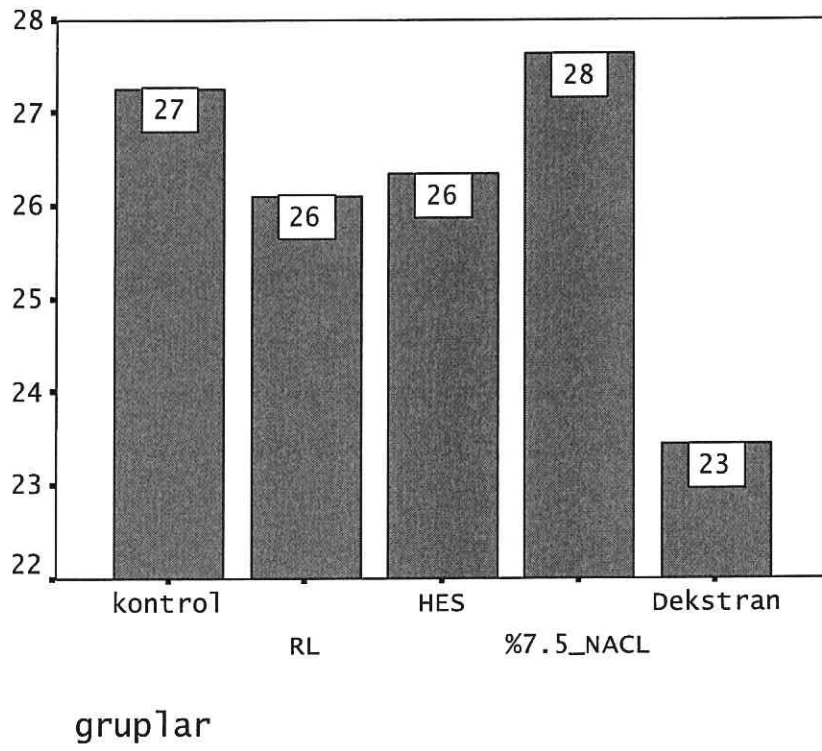
#### **Hematokrit:**

Hemoglobine benzer şekilde hematokrit değerinde de G V en düşük değere sahipti.. Tüm deney grupları arasında istatistiksel fark yoktu ( $P>0,05$ ) Şekil 15'te grafiksel olarak görülmektedir.

Şekil 13. Tüm grupların 48. saat sonunda hb değerleri



Şekil 14. Tüm grupların 48. saat sonunda hematokrit değerleri

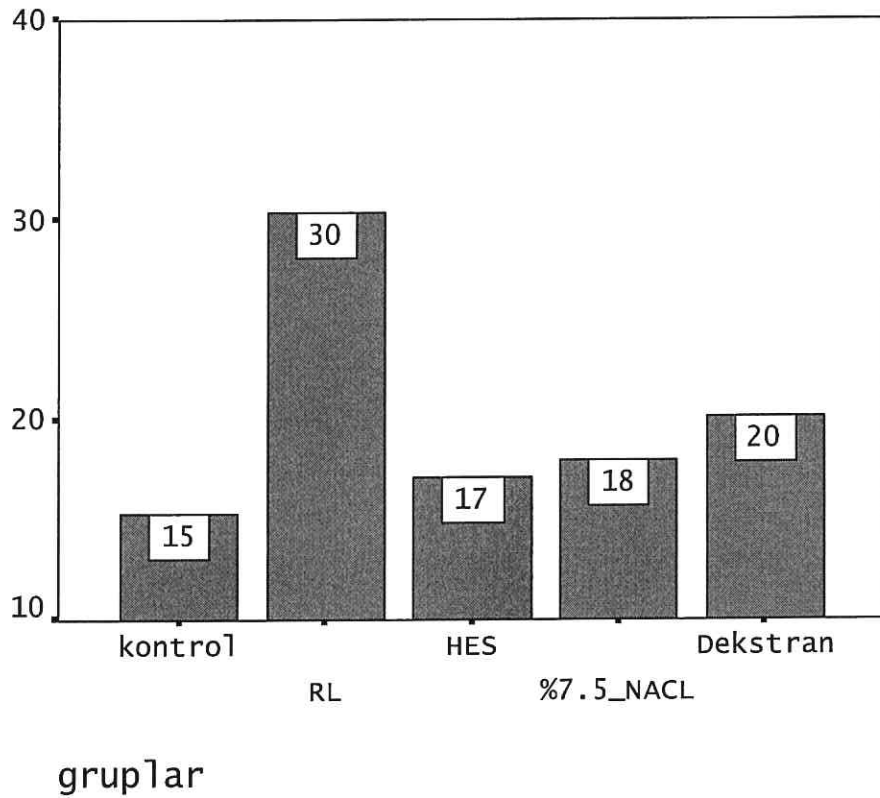


### BUN ve Kreatinin Düzeyi

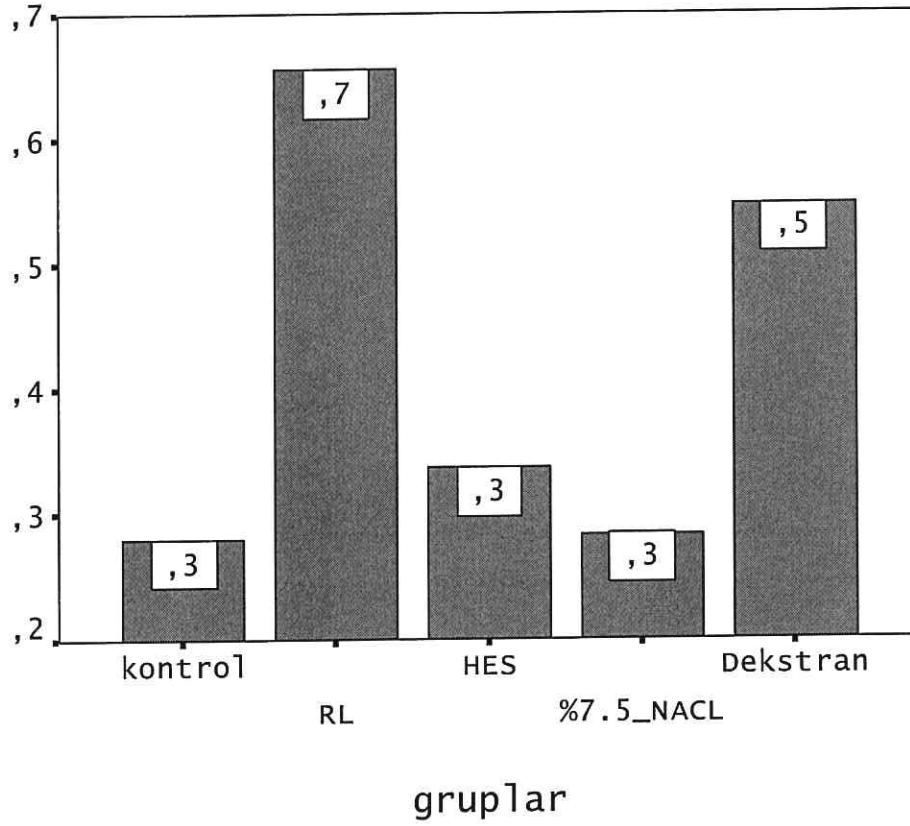
Kontrolsüz hemorajik şokun başlangıcında ve 48 saatlik gözlem süresinin bitiminde BUN değeri ölçüldü. G II'de 30,6 iken kontrol grubunda 15,4 idi. Diğer gruplarda G II'ye göre daha düşük ve birbirine yakın değerler vardı. Tüm gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu ( $P>0,05$ ). Şekil 16'da bu durum grafiksel olarak görülmektedir.

Benzer şekilde deneyin başlangıcı ve gözlem süresi bitiminde kreatinin değerleri hesaplandı. G II 0,6'lık değeriyle en yüksek; G III ise 0,2'lik değeriyle en düşük kreatinin değerine sahipti. Ancak tüm gruplar arasında istatistiksel olarak fark görülmedi ( $P>0,05$ ). Şekil 17'de gösterilmiştir.

Şekil 15. Deney gruplarının 48. saat sonunda BUN düzeyleri



Şekil 16. Deney gruplarının 48. saat sonunda kreatinin düzeyleri

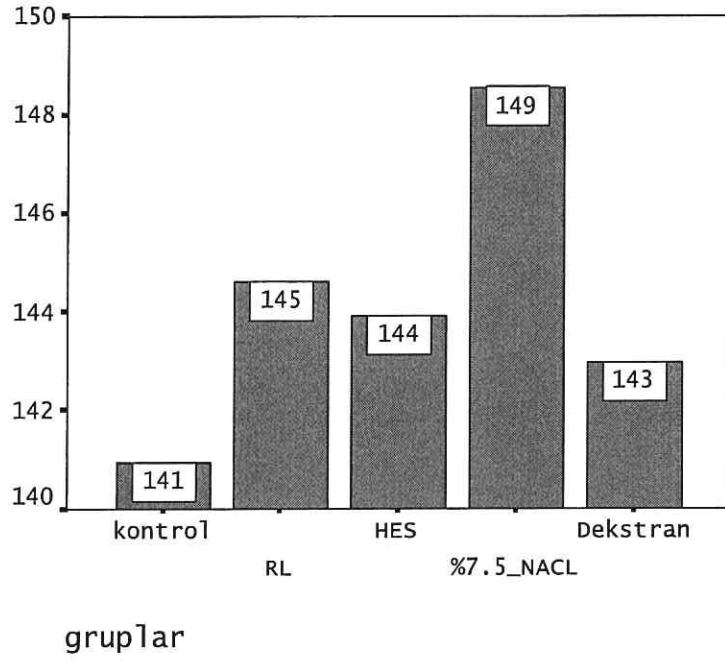


#### Na ve Cl Düzeyleri:

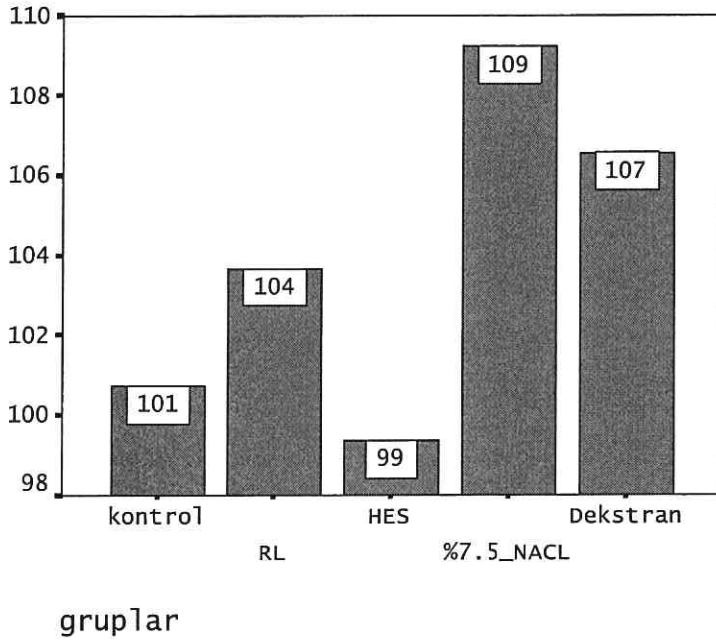
Kontrolsüz hemorajik şokun başlangıcı ve gözlem süresi bitiminde Na düzeyleri ölçüldü. Tüm gruplarda Na normal sınırlardaydı. En yüksek değer %7,5 NaCl verilen G IV'e aitti (149,3), en düşük değer ise kontrol grubunda izlendi (140,4). Böylece hipertonic salin verilen grupta hipernatremi izlenmedi ve tüm gruplar arasında kandaki Na düzeyi bakımından istatistiksel olarak fark yoktu.

Na ölçümünde olduğu gibi deneyin başlangıcı ve gözlem süresinin bitiminde Cl düzeyleri ölçüldü. G IV en yüksek Cl seviyesine (108,5) ve G III ise en düşük Cl seviyesine (99,1) sahipti. Tüm gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu.

Şekil 17. Deney gruplarının 48. saat sonunda Na düzeyleri



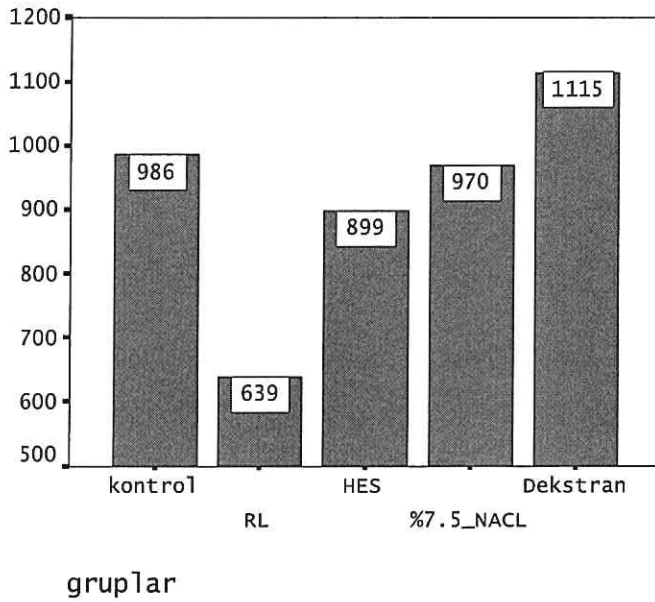
Şekil 18. Deney gruplarının 48. saat sonunda CL düzeyleri



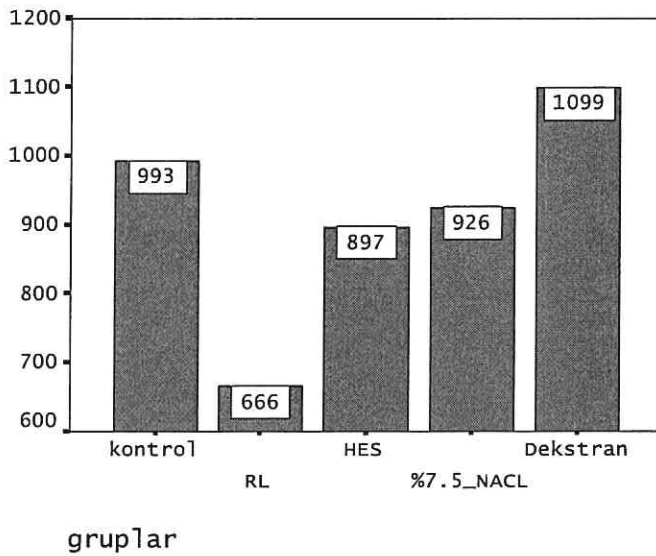
## AST ve ALT düzeyleri

AST G V'te 1101,1'lik değerle en yüksekti. G II ise 661,5 değeriyle en düşük AST değerine sahipti. Benzer Şekilde ALT düzeyinde de G II en düşük; G V ise en yüksek değere sahipti. Ancak tüm gruplar arasında gerek AST gerekse ALT yönünden istatistiksel fark yoktu ( $P>0,05$ ). Şekil 20 ve 21'de grafiksel olarak bu durum gösterimiştir.

Şekil 19. Deney gruplarının 48. saat sonunda AST düzeyleri



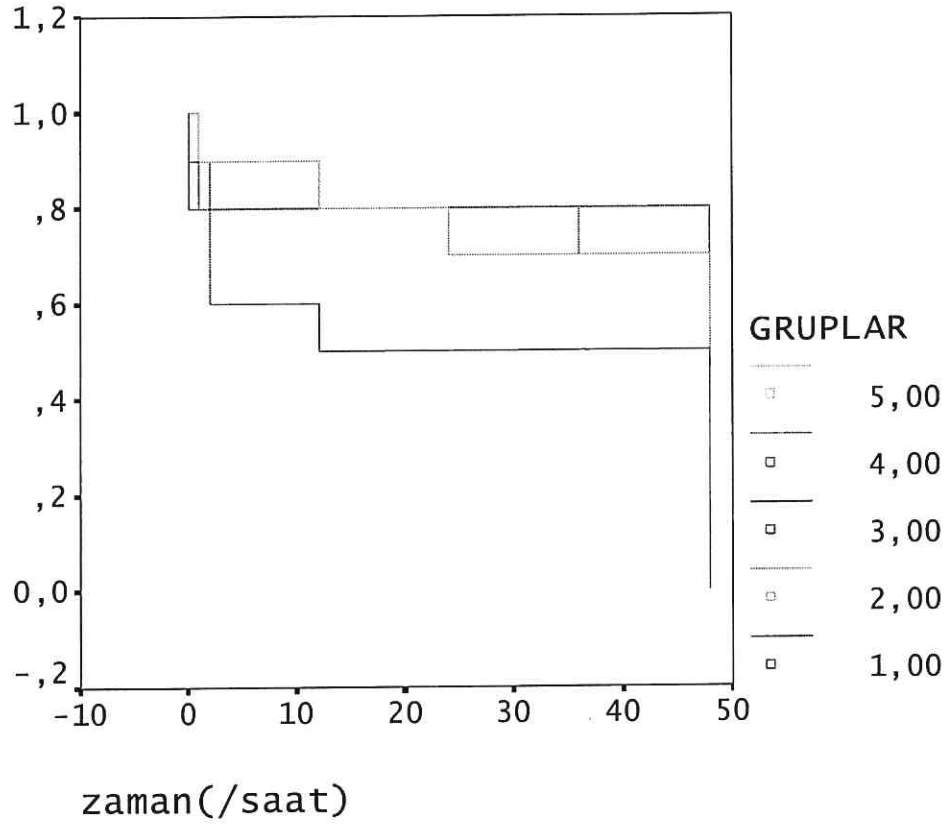
Şekil 20. deney gruplarının 48. saat sonunda ALT düzeyleri



### YAŞAM SÜRESİ:

Kontrolsüz hemorajik şok modelindeki bu deneyi tamamlayan ve 48 saatlik gözlem süresini dolduran sıçanların sağ kaldığı; 48 saati dolduramayanlar ise ex olduğu kabul edildi. Buna göre her grupta 10 sıçan olduğunu hatırlarsak, 48 saati dolduran G I'de 5 sıçan, G II ve G IV'te 7 sıçan, G III ve G IV'te 8 sıçan vardı. Kontrol grubu ile diğer gruplar arasında 2 oranın karşılaştırılması için yapılan Z-testine göre istatistiksel olarak fark yoktu( $P>0,05$ ).

Şekil 21. Deney gruplarının 48 saatlik sağkalım oranları



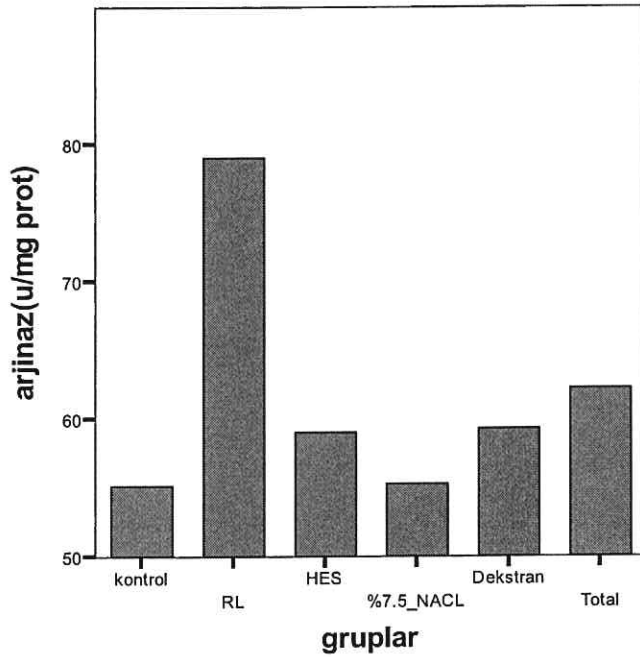
### KARACİĞER ARJİNAZ AKTİVİTESİ (u/mg protein)

Karaciğer arjinaz aktivitesi belirlendiğinde en düşük değere kontrol grubu sahipti. En yüksek değere ise G II(RL) grubu sahipti. *RL grubu diğer tüm gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede diğer gruplardan daha yüksek arjinaz aktivitesine sahipti (P<0,05)*. RL grubu dışındaki sıvı grupları kendi aralarında ve kontrol grubuyla karşılaştırıldıklarında arjinaz aktivitesi yönünden fark yoktu ( $p>0,05$ ). Şekil 23'te grafiksel olarak izlenmektedir.

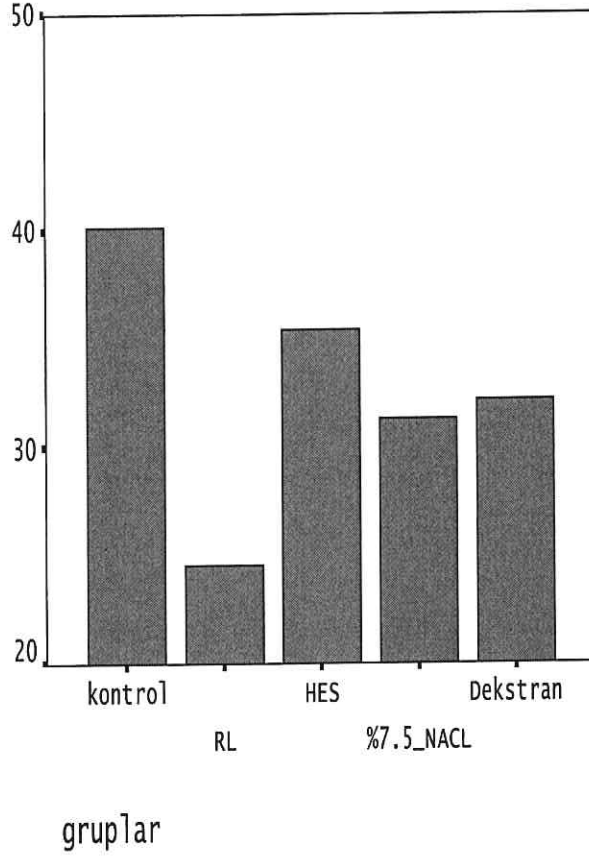
### BÖBREK ARJİNAZ AKTİVİTESİ (u/mg protein)

Böbrek arjinaz aktivitesi ölçümlerinde ise; *G II (RL) grubu G 1,3,5 ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha düşük izlendi (P<0,05)*. Ancak GII ve G IV arasında fark yoktu ( $P>0,05$ ). Şekil 24'te grafiksel olarak gösterilmiştir.

Şekil 22. Deney gruplarının gözlem fazı sonunda ortalama karaciğer arjinaz aktivitesi



Şekil 23. Deney gruplarının gözlem fazı sonunda ortalama böbrek arjinaz aktivitesi



## E. TARTIŞMA

Travma kurbanları arasında ölümlerin yarısı yaralanmanın birinci saati içerisinde olmaktadır. Bu ölümler SSS travması ve hızlı kanamaya bağlı oluşan şok nedeniyle olur.

Son yıllarda cerrahi hemostaz öncesi resüsite edilmesi gereken hastalar üzerine pekçok tartışma vardır. Travma kurbanlarının sahada stabilizasyonu fikri hemorajik şoklu hastalar için tartışmalıdır. Hastane öncesinde havayolu, ventilasyon, immobilizasyon ve hızlı transportun sağ kalımı iyileştirdiği, ancak sıvı resüsitasyonu üzerine tartışmaların devam ettiği bildirilmektedir <sup>(44,45)</sup>.

Şoktaki bir hastaya ne zaman, ne kadar ve hangi sıvı verilmelidir? Her ne kadar klinik ve deneysel çalışmalar ile morbidite ve mortalite oranları zaman içerisinde azaldıysa da bu sorunun cevabı tam olarak bulunamamıştır. Bu konuda henüz tam bir fikir birliği oluşmamasına rağmen kristaloidlerin ilk seçenek olması konusunda yaygın bir görüş vardır.

Sıvı resüsitasyonu travmatik hemoraji durumunda normal organ fizyolojisini düzeltmek için vazgeçilmez bir yaklaşımdır. Erken sıvı resüsitasyonu ve cerrahi girişim ile akut böbrek yetmezliği insidansının azaldığı ve sağkalım oranlarının arttığı geniş kapsamlı klinik çalışmalarda gösterilmiştir <sup>(17)</sup>. Hemorajik şokta erken dönemde sıvı tedavisinin başlanmasını savunanlar, dokulardaki hipoperfüzyon ve hipoksinin erken dönemde geriye döndürülmesinin mikrosirkülasyondaki kompleks immünolojik cevabın şiddetini azaltacağını ve ARDS, akut böbrek ve karaciğer yetmezliği gibi şokun geç komplikasyonlarını önleyeceğini ve mortaliteyi düşüreceğini vurgulamaktadırlar <sup>(16)</sup>.

Bu çalışmalara dayanarak, hemorajiye bağlı şokta olan hastaya bolus tarzında 2 litre kristaloid sıvı verilmesi, alınan cevaba göre kan transfüzyonunun eklenmesi kabul edilen bir tedavi protokolüdür <sup>(17,46)</sup>. Amerikan travma cerrahları birliği tarafından, ileri travma bakımında önerilen bu protokolda hastada kanamanın yeri, miktarı, hızı ve travmanın şekli göz önünde bulundurulmamaktadır. Oysaki travmanın mekanizmasına göre vücutta ortaya çıkan yanıtta farklılık olacaktır. Otörler büyük damar yaralanması ve parankimal injuriler arasında bir farklılığın olduğunu ve damar injurisi araştırmalarından çıkan sonuçların injurinin diğer formlarında (örneğin künt travma) geçerli

olamayacağını öne sürerler. Penetre injurili kurbanlar iv sıvı tedavileri operasyon odasına ulaşınca kadar geciktirildiğinde iyileşmiş sağkalım gösterdi. Bu, operasyon odasına kısa taşınma zamanı için geçerli bir sonuçtur. Bunun aksine çeşitli hayvan çalışmaları hemorajinin kontrolünden önce iv sıvılarla tedavinin, özellikle de OAB yükselirse mortalite oranlarında artmayla sonuçlandığını gösterdi. Bu bahsedilen kötü sonuçlardan sorumlu olan mekanizmalar şunlardır: Definitif tedavi öncesi sıvı resüsitasyonu injurili kan damarlarının vazokonstriksiyonunu tersine çevirmesi, yüksek kan basıncının bir sonucu olarak hemorajinin hidrolik hızlandırılması, yumuşak pıhtı formasyonunun mekanik olarak yerinden oynatılması ve mevcut pıhtılaşma faktörlerinin dilüsyonuna neden olmasıdır <sup>(47)</sup>. Buradaki ince nokta; penetre travmada sıvı vermenin değerinin sorgulanmadığı, ancak sıvı vermenin uygun zamanına dikkat çekildiğidir <sup>(48,49)</sup>. Kanamanın yeri torasik yada abdominal kavite içinde büyük bir damar ise genellikle cerrahi hemostazis gerekir. Buna karşın başka bir çalışmada sahada penetre injurisi olan hastada relatif olarak düşük volümde sıvı verilebileceğine de işaret edilmektedir <sup>(50)</sup>. Kanama kontrol edilir edilmez büyük miktarda iv sıvı gerekli olabilmesine karşılık, hastane öncesi ve acil serviste agresif sıvı resüsitasyonu uygun olmayabilir. Hemorajik şokta hastane ve operasyon öncesi vital parametrelerin hızla düzeltilmesinin (özellikle OAB) vücudun kendi savunma mekanizmaları ile kontrol altına alınmış veya alınmakta olan kanamanın artacağı ve mortaliteyi artıracığı düşünülmektedir. Sınırlı sıvı resüsitasyonunun sağkalımı iyileştirdiği yönünde yayınlar vardır <sup>(51)</sup>. Bu düşüncenin özellikle toraks yaralanması ve penetran yaralanmalarda geçerli olduğunu gösteren çalışmalar vardır <sup>(52-55)</sup>.

Ossama Abu Hatoum ve arkadaşlarının bir çalışmasında massiv splenik injuri sonrası kontrolsüz hemorajik şokun tedavisinde 70 ml/kg/saat olarak verilen RL'in 35 ml/kg/saat olarak verilen gruba göre yaşam süresinin kısaldığı görülmüştür. Oysa bizim çalışmamızda 70 ml/kg/saat olarak RL verilmesi kontrol grubuna göre yaşam süresini kısaltmamıştır. Aksine RL grubunda 10 hayvandan 7'si yaşarken kontrol grubunda 5'i yaşamıştır. Bir çalışmada kentsel hastane öncesi taklit edilerek erken iv normal salin verilmesi hemorajik şokta sağkalım ve

hemodinamikler üzerine etkili olmadığı saptanmıştır <sup>(56)</sup>. Bizim çalışmamızda her ne kadar farklı sıvı rejimleri uygulansa da bu sonuçla paralellik göstermektedir.

Craig RL ve arkadaşlarının yaptıkları deneysel bir çalışmada distal iliokolik arter-ven kesilerek intraperitoneal kanama oluşturuldu. Resüsite edilenlerde (RL ve HES) peritoneal kaviteye daha fazla kanama oldu ve sağkalım resüsite edilmeyen grupta daha iyiydi. Bu sonuçlar kanamanın mekanik kontrolüne kadar sıvı resüsitasyonunun en az düzeyde olması gerektiğini gösteriyor <sup>(57)</sup>. Kuyruk amputasyonu modeli kullanılarak yapılan çalışma sonucu da bu kanaati desteklemektedir <sup>(58)</sup>.

Bunun tersine izole bir ekstremiteden ciddi hemorajisi olan hipotansif bir travma hastasında hızlı hastane öncesi sıvı resüsitasyonu yararlı olabilir. Çünkü operasyon odası dışında da kanama kontrol edilebilir.

Hemorajik şok, hepatik mikrosirkülasyonu ve fonksiyonunu; multi organ yetmezliği ve hapatik yetmezliği ilerletme eğilimiyle ciddi bir şekilde tehlikeye sokar. Hemorajik şok sonrası HSD; endotelyal hücre şişliğini azaltır ve hepatik mikrovasküler perfüzyon ve fonksiyonunu iyileştirmede dextran ve RL'tan üstün bulunmuştur <sup>(59)</sup>. Ancak bizim çalışmamızda değişik sıvı rejimlerinin karaciğer arjinaz düzeyleri üzerinde etkilerin farklı olmadığı izlendi.

Bu çalışmada kontrolsüz kanama modeli olarak massiv splenik injuri oluşturuldu. Bu model kanama hızı açısından bir aort veya arter yaralanmasına göre daha yavaş bir kanama modeli olduğunu söyleyebiliriz. Femoral venden çekilen kan ile de bir uzun kemik kırığına bağlı kanama modeli oluşturulduğu söylenebilir. Fakat bu işlemlerin genel anestezi altında oluşturulması, tüm deneysel modellerde olduğu gibi gerçeği yansıtmayan bir problemdir. Bu problem deney hayvanlarının genel anesteziinde fenobarbital kullanılarak aşılmaya çalışıldı. Fenobarbitalin, periferik vazodilatasyon yapıcı etkisi ketamine göre daha azdır <sup>(60)</sup>. Bu da deney süresince OAB'nın anesteziden en az etkilenmesini sağlamıştır. Çalışmanın kilit noktasını kontrolsüz kanamanın devam ettiği ve farklı sıvı tedavilerinin uygulandığı 15-30. dakikalar arasındaki zaman dilimi oluşturmaktadır. Bu faz ilk yardım ekibinin travma alanına ulaştığı hastane öncesi dönem ve acil servis dönemini karakterize etmektedir. Cerrahi kanama kontrolüne kadar geçen sürede yapılan sıvı resüsitasyonlarının erken dönemde hemodinamik parametreler,

arteryel kan gazı değerleri, 48 saatlik sağkalım ve 48. Saatin sonundaki karaciğer ve böbrek arjinaz düzeylerine etkisi araştırıldı.

Major travmalı hastalar için iv infüzyonların hastane öncesi uygulanmasının etkisi etrafındaki tartışmasına ek olarak verilmesi gereken sıvı tipi üzerine de kaydadeğer tartışma vardır.Bu noktadan hareketle araştırmacılar güvenli ve etkin olarak hücrelere oksijen dağıtacak alternatif ajanlar araştırmaya yönelmiştir. Bizim çalışmamız da bu tartışmaların ışığında gerçekleştirilmiştir.

Kanamalı hayvanlardaki çalışmalar, iki saat sonra, enfüze edilen RL'nin %20'sinden azının intravasküler kaldığına dikkat çekmişlerdir. Çeşitli sıvı protokollerini karşılaştıran klinik çalışmalarda, intravenöz verilen kristaloidler hızla dağılım göstermektedirler. Hauser ve arkadaşlarının bir çalışmasında, <sup>(61)</sup>

1 L kristaloid enfüzyonu, plazma hacmini 194 ml artırmıştır. Plazma hacmi, enfüzyon süresi olan 1 saat sonunda maksimumdu. Sonraki 45 dakikada ise yavaş yavaş azaldı. Bu alışmada Hauser ve meslektaşları, 1 L RL'in kalp atımında yapılan iç endeksini artırabildiğini gösterebilmişlerdir; fakat wedge basıncı, kalp debisi ve oksijen taşınmasındaki artışlar önemsiz ve kısa sreliydi. Moss ve arkadaşları, <sup>(62)</sup> NS'in bir resüsitasyon sıvısı olarak etkisini hayvanda gösterebilmişlerdir; fakat hemodinamik parametreleri düzeltmek için, kaybedilen kan hacminin 4 katı NS gerektiğini belirtmişlerdir.

Klinik Şok alışmalarında, Moss ve arkadaşları <sup>(63)</sup> ayrıca Lowe ve arkadaşları, <sup>(64)</sup> kristaloid solüsyonlarının travma resüsitasyonunda etkili olduğunu göstermişlerdir. Karşılaştırma için çalışmalarda eşit miktarda kristaloid ve kolloid kullanılmıştır. Ayrıca resüsitasyonun fizyolojik u noktalarını ilgilendiren ayrıntılar eksiktir; fakat, kristaloid resüsitasyonu minimal komplikasyonlar ve mortaliteye rağmen etkiliydi. Hipotansif hastaların acil resüsitasyonu ile ilgili bir çalışmada, Shoemaker ve arkadaşları <sup>(65)</sup> kristaloid ve kolloidlerin hemodinamik parametreleri düzelttiğini; ancak kolloid grubu için etkili resüsitasyon sürelerinin önemli oranda daha kısa olduğunu gösterebilmişlerdir.

Kristaloid solüsyonları genellikle güvenli, nontoksik ve reaksiyonsuz olarak kabul edilirler. Bazı formülasyonlar spesifik hastalarda sorunlar oluşturabilir.

Kristaloidlerin yaygın olarak tartışılan komplikasyonları, böbrek yetersizliği ve progresif şok gibi yetersiz hacim infüzyonu ile ilgili olanları, periferik ve pulmoner ödem gibi fazla hacim enfüzyonu ile ilgili olanları ve elektrolit dengesizliklerini içerir. Tek başına kristaloid sıvı uygulandığında, yetersiz sıvı resüsitasyonu başlıca sorunlardan biridir. Başarılı resüsitasyon için gereken hacim, benzer bir kayıpta gereken kolloidden ortalama dört kat daha fazladır <sup>(66,67)</sup>. Vital bulgular, mental durum, idrar miktarı ve periferik temperatürü kullanmak yoluyla, intravasküler hacmi dikkate alarak perfüzyonun yeterliliği hakkında klinik olarak hüküm yürütülmelidir. Resüsitasyonun yeterliliğini saptamada, eğer gerekiyorsa invaziv izleme de yardımcı olabilir; ayrıca labaratuvar analizleri, arteriyel ve miks venöz kan gazı ölçümleri ile arteriyel aktat düzeyleri sıklıkla gerekir.

Kristaloid sıvı uygulamasının bir sonucu olan pulmoner ödem de tartışmalı bir konudur <sup>(68)</sup>. Kanıtlanamamış olmasına rağmen, fazla kristaloid replasmanı sonrası intravasküler onkotik basıncın düşerek, özellikle akciğer ödemi başta olmak üzere, birçok organ disfonksiyonuna yol açabileceği speküle edilmektedir. Bu olasılık çalışan bir lenfatik sistem varlığında düşük görünmektedir. Yine de bu şüphe birçok klinik ve deneysel araştırmaya ilham kaynağı olmuştur.

Bu sıvılar fazla miktarda kullanıldığında oluşan elektrolit dengesizlikleri de dikkate alınması gereken önemli bir noktadır.

HES, minimal reaksiyonları olan bir kolloid bulma çabaları sonucu üretilmiştir. Pekçok çalışmaya göre hetastarch etkili bir hacim genişleticidir <sup>(69,70)</sup>. Etkisi 3 saatten 24 saate kadar görülmektedir. Albümine benzer şekilde, yüksek kolloid ozmotik basınç interstisyel sıvıyı içeri sürüklediğinden; intravasküler hacim, enfüze edilen hacimden daha fazla artar.

Tüm sıvı enfüzyonlarında olduğu gibi, intravasküler aşırı yüklenmeden kaçınmak için özen gösterilmelidir. HES'e bağlı koagülopati gelişmesi tartışmalıdır. İlacın koagülasyon profillerinde değişikliğe neden olmasına rağmen, klinik kanama ile ilişkisi bulunmamıştır <sup>(71)</sup>.

Yüzde onluk dekstran 40 solüsyonu daha yüksek kolloid onkotik basıncı nedeniyle, dekstran 70'ten bile daha güçlü bir hacim genişleticidir; fakat böbrekler tarafından çok daha çabuk temizlendiği için plazma hacim genişletmesi

kısa ömürlü olur. Böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda, enfüze edilen dekstran 40'ın yaklaşık %60'ı 6 saat sonra idrarla atılmış olacaktır. Dekstran 40 ve daha az oranda dekstran 70, kanın viskozitesini azaltarak, periferik kan akımını ve doku oksijenlenmesini daha iyi bir düzeye getirebilirler. Dekstranın reolojik etkisinde birçok faktörün katkısı olabilir. Endotel yüzeyinin kaplanması sonucu, kanın hücresel elemanlarıyla endotel arasındaki etkileşimi azaltması, hemodilüsyon, eritrosit agregasyon ve rijiditesinin azalması, trombositlerin yüzeye yapışma ve agregasyonunun azalması bu faktörler arasında sayılabilir. Dolaşım şokundaki hastalarda, eritrositlerin yavaş hareketi ve çökmesinin, dokudaki hipoksik sürece katkısı vardır ve dekstran 40 enfüzyonu, özelliği bozulan kanın akımını daha iyi hale getirebilir <sup>(72)</sup>.

Dekstran enfüzyonu, akut böbrek yetersizliği, anafaksi ve kanama diyatezini de içeren, hayatı tehdit etme potansiyeline sahip toksisiteler oluşturabilir. Dekstran enfüzyonunu izleyen anaflaktik reaksiyonlarda, büyük olasılıkla bir immün kompleks reaksiyonu vardır <sup>(73)</sup>. Reaksiyon insidansının % 0,03-%5 arasında olduğu bildirilmiştir. Biz çalışmamızda dekstranla ilgili bu tür yan etkilerle karşılaşmadık.

Sıvı resüsitasyonuna yanıtın değerlendirilmesinde, parametre olarak sistolik arter basıncı (>90mmHg) ve kalp atım hızı (<90/dk) kriter olarak alınmaktadır <sup>(17)</sup>. Arter kanında ölçülebilen baz açığı, laktat ve pirüvat değerleri de şokta yardımcı izlem kriterleri arasındadır. Metabolik kötüşmenin ölçülmesinde kullanılan baz açığının geleneksel değişkenler olan kan basıncı, CO ve kanama miktarından daha değerli ölçütler olduğunu belirten çalışmalar vardır<sup>(74)</sup>. Baz açığı ve laktat ölçümleri intestinal intramukozal PH ölçümü kadar değerlidir <sup>(75)</sup>. Shires, 1960'larda hayvan deneyleri ile hipovolemik şokta kristalloid kullanımının etkinliğini açıkça göstermiştir. Kontrollü hayvan deneyleri ve klinik çalışmalar ile intravasküler volümün normalizasyonu sonrası resüsitasyona devam edilerek üçüncü boşluk da doldurulduğunda, mortalite oranlarının %80'den %30'lara düştüğü kanıtlanmıştır <sup>(76)</sup>.

Kristalloidler ekstrasellüler alana hızlı şekilde geçtiğinden, yeterli resüsitasyon için kaybedilenden daha büyük hacimde sıvı replasmanı gerekmektedir. Shires kanama miktarının üç katı kadar kristalloid replasmanı

gerektiğini belirtmiştir <sup>(77)</sup>. Ancak deneysel bir çalışmada %65 oranında kanamanın 3/1 oranında sıvı ile resüsitasyonunda sonuç fatal olmuştur <sup>(78)</sup>. Eritrosit miktarının %73'ünün kaybedildiği Cervera'nın deneysel bir çalışmasında ise deneğin hayatta kalabilmesi ve ekstrasellüler sıvının dengede tutulabilmesi için 7/1 oranında sıvı replasmanı gerektiği gösterilmiştir <sup>(79)</sup>. Kanama miktarı %9 arttırılarak %82'ye yükseltildiğinde bu oranın 7/1'den 12,2/1'e yükseldiği gözlenmiştir. Buna göre kanama miktarı ile verilmesi gereken sıvı miktarı arasında sabit bir oran yoktur. Aynı zamanda mevcut hiçbir yöntem sıvı açığını tam olarak tayin edememektedir <sup>(80)</sup>. Sıvı tedavisinin klinik bulgulara göre yapılması gerekmektedir.

Kolloidal sıvıların intravasküler alanda daha uzun kalmaya eğilimleri vardır. Kolloidler intravasküler onkotik basıncı arttırarak interstisyel alandan damar içine doğru sıvı çekmek suretiyle, daha az miktarlarla hemodinamik stabiliteyi sağlayabilmektedirler. Teorik olarak bunun sonucunda resüsitasyon sonrası yüklenme olasılığı daha düşük olacaktır. Verilen kolloid hacmi, kardiyak output, OAB ve perfüzyon cevabı olarak oranlandığında RL'tan üstün olmakla birlikte varılan son nokta RL'tan farklı değildir <sup>(81)</sup>. Kolloid kullanımı ile ilgili çekinceler şunlardır:

1. Hidrostatik basınç artışı ile pulmoner ödem eğilimi artar
2. Akciğerlerde mikrovasküler permeabilite bozukluğu varsa, endotelden kolloid kaçıışı olacağı için interstisyumda onkotik basınç yükselir ve daha fazla sıvı pulmoner interstisyum ve alveollerde birikerek, mekanik ventilasyon ihtiyacı daha uzun sürer.

Kristalloidlerin kolloidlere üstünlüğü metaanalizler ile de ortaya konmuştur <sup>(82)</sup>. Kristalloidlerin kolloidlere göre üç kat daha fazla kullanılması gerekse de, pulmoner kompliyans veya resüsitasyon sonrası ıslak akciğer oluşması açısından ölçülebilir bir fark olmadığı gözlenmiştir. Kolloidler daha pahalıdır, serum iyonize kalsiyum fraksiyonunu düşürebilir, dolaşan immünglobülinlere ve tetanoz toksoidine karşı immün reaksiyonu ve endojen albümin yapımını azaltabilirler.

HS, akut hemorajili pekçok hayvan çalışmasında etkin hemodinamik etkilere dayanan muhtemel alternatif sıvı resüsitasyonu olarak önerilmiştir. HS,

hızlı biçimde ve sürekli olarak interstisyel aralıktan intravasküler aralığa sıvı geçişine neden olur. Bu çalışmalara bakıldığında HS, hemorajinin hastane öncesi resüsitasyonu için birinci sıraya yükselmektedir <sup>(83,84)</sup>. Hemorajik şok modelinde HS verilmesinin daha hızlı hemodinamik stabilite ve doku oksijenasyonu sağladığını belirten yayınlar vardır <sup>(85)</sup>. Deneysel çalışmalar %50 kan kaybı olan vakalar için kan kaybının 1/10'una eşit miktarda %7,2-7,5 salin infüzyonunun etkin biçimde kardiyak dolum basıncını ve CO'u düzelttiğini ve sistemik basıncı önemli derecede artırdığını göstermiştir <sup>(86)</sup>. Hemorajik şok; HS ile düşük volüm resüsitasyonunun başlıca endikasyonudur <sup>(87)</sup>. Preklinik şartlarda HSD yoluyla düşük volüm resüsitasyonu mikrosirkülasyonu hızla normale getirmeyi, böylece multi sistem organ yetmezliği ve sepsis gibi geç komplikasyonları önlemeyi amaçladı.

Bizim çalışmamızda cerrahi kanama kontrolü öncesi HS ya da başka sıvılar verilmesiyle herhangi bir sıvı verilmemesi arasında hemodinamik durum ve arteryel kan gazı değerleri yönünden farklılık olmadığı saptandı.

HS verdiğimiz grupta Na ve Cl diğer gruplara göre yüksek seyretse de istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Bu yönde çalışmalar vardır <sup>(88)</sup>.

Bir çalışmada massiv splenik injuriyi takiben büyük miktarda RL ve HES verilmesi; tedavi edilmeyen ya da düşük volüm HS veya HES verilenlerle karşılaştırıldığında intraabdominal kanamada artış ve azalmış sağkalımla sonuçlanmış. Bu çalışma da hemodinamik yanıtın; birincil olarak injurinin şiddetine ve sıvı resüsitasyonunun hızına bağlı olduğu sonucunu vermiş <sup>(89)</sup>.

Ancak bizim çalışmamızda sağkalım bakımından değişik sıvı grupları arasında farklılık yoktu. Sıçanlarda kuyruk amputasyonu modeli ile kontrolsüz kanama oluşturularak yapılan bir çalışmada hastane öncesi sıvı tedavisi başlanması mortaliteyi azalttı <sup>(90)</sup>. Ancak bu çalışmanın fazları bizim deneysel modelimizden farklı sürelerle karşılık gelmekteydi. (Hastane öncesi faz 60 dk, hastane fazı 120 dk ve gözlem fazı 72 saat ). Bu çalışma yaklaşık 60 dk'yı bulan hastane öncesi dönemlerde travmatik hemorajisi olan hastalarda sıvı infüzyonunun başlanmasının yerinde olacağını düşündürmektedir.

Hemorajik şok sonrası erken dönemde iv sıvılar verildiğinde hepatik stabilitede iyileşme, idrar çıkışı olması, İL-6 düzeyinde ve mortalitede azalma

olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Ancak bu çalışmalarla aşırı sıvı resüsitasyonunun (100ml/kg) inflamatuvar sitokin ve mortalitede artışla sonuçlandığı da gösterilmiştir <sup>(91)</sup>.

Hemorajik şokta kan transfüzyonu endikasyonu sıklıkla hematokrit gözönüne alınarak yapılır ve değerin %30'un altına düşürülmemesi önerilir <sup>(17)</sup>. Eğer ileri monitörizasyon yapma imkanı varsa dokulara oksijen sunumuna (DO<sub>2</sub> 600ml/dk/m<sup>2</sup>) ve dokuların oksijen tüketimine (VO<sub>2</sub> 150ml/dk/m<sup>2</sup>) bakarak transfüzyon endikasyonu konulur. Hb ve HTC değerlerinin bu dönemde kan volümünü tam yansıtmaması, verilen banka kanında 2,3 DPG düzeylerinin düşük olması, koagülasyon faktörlerini içermemesi, PH'sının asidik olması, immünosüpresif etkisinin olması ve kan yoluyla bazı enfeksiyonların bulaşma riski kan transfüzyonlarının önemli problemlerindendir <sup>(92)</sup>.

Bu deneysel hemorajik şok modelinde, kanamanın cerrahi kontrolü öncesi farklı sıvı tedavilerinin uygulanması ya da sıvı verilmemesinin hemodinamik parametrelere, sağkalım süresine, arter kan gazı değerlerine farklı bir etkisinin olmadığı gösterildi. Benzer şekilde bu modelde gruplar arasında şokun hedef organları olan karaciğer ve böbrek arjinaz düzeylerinde farklılık izlenmedi.

Hipovolemik şoklu hastalarda optimum volüm replasmanını kurabilmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Sıvı resüsitasyonu hemorajik şok tedavisinin ayrılmaz bir parçası olarak görülmelidir. Hipovolemik şokun pek çok deneysel çalışması sıvı infüzyonunun değerini teyit etmektedir. Ancak deneysel modellerde kanama süresi, miktarı, hızı dikkatlice kontrol edilebilirken klinik çalışmalar buna imkan tanımamaktadır. Bu da bizi deneysel çalışma sonuçlarının klinik çalışmalara tümüyle uyarlanamayacağı yorumuna götürmektedir. Bizim deneylerimizin başlangıcında yapılan pilot çalışmalarda cerrahi kanama kontrolü geciktirildiğinde deneklerin bu süreyi genellikle tolere edemedikleri gözlemlendi. Bizim amacımız farklı sıvı rejimlerinin travma sonrası etkilerini değerlendirmek olduğu için de cerrahi kontrol (splenektomi) 30. dk'da uygulandı. Bu şekilde 48 saatlik gözlem fazı ve ardından hedef organlarda arjinaz aktivitesi ölçülebildi. Bunlar bize hastane öncesi dönemin olabildiğince kısa tutulması, cerrahi kanama kontrolünün en kısa sürede yapılması gerektiğini düşündürdü. Splenektomiye kadar resüste etmediğimiz grupta sonuçların diğer gruplardan istatistiksel farklılık

göstermemesi cerrahi hemostazı geciktirecekse damar yolu açmak için zaman kaybetmenin uygun olmayacağını ve cerrahi kanama kontrolünün tedavinin temelini oluşturduğunu söyleyebiliriz.

Travmada T-helper 2 yanıtının özelliği olan IL-4, IL-10 ve TGF- $\beta$  gibi sitokinler arjinaz ekspresyon ve aktivitesini uyarırlar. Yine travmada katekolaminler de arjinaz aktivitesi için uyarıcıdır. Dolayısıyla dışardan bir etkiye bulunulmadığında travmada arjinaz yolu NOS yoluna göre dominant bir yoldur <sup>(93-95)</sup>. NO üretiminin az olması vazokonstriksiyonla vücudun kanamayı sınırlamaya gittiğini düşündürebilir.

Arjinaz aktivitesini değerlendirirken hepatik ve ekstrahepatik arjinaz aktivitesini ayrı ayrı tartışmanın uygun olacağını düşünüyoruz. Çalışmamızda karaciğer arjinaz aktivitesi RL grubunda (=G2), kontrol grubu ve diğer sıvı gruplarına göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Bu bize ilk olarak arjinazın etkisiyle, L-arjininin ornitin ve üreye dönüştürülerek amonyak detoksifikasyonunun RL grubunda daha iyi sağlandığını gösterir. İkinci olarak, açığa çıkan ornitin hücre çoğalması ve yara iyileşmesinde gerekli olan prolin ve poliaminin prekürsörüdür <sup>(96)</sup>. Bu nedenle RL grubunda bahsedilen olayların daha ileri düzeyde olacağını düşündürmektedir. Ornitin karaciğer rejenerasyonunu desteklemektedir. Böylece metabolizmanın temel organı olan karaciğerin korunması tüm vücudun lehine bir durumdur.

Travma ekstrahepatik doku olan böbrekte arjinaz aktivitesini artırmaktadır. Massimo sabbatini ve arkadaşlarının bir çalışmasında arjinaz inhibisyonunun böbrek yetmezliğine gidişi azalttığı saptanmıştır <sup>(97)</sup>. Ratlarda renal arter oklüzyonu ile dehidratasyon oluşturularak yapılan bir çalışmada da, RL'in böbrek yetmezliğini iyileştirdiği; HS'in ise kötüleştirdiği görüldü <sup>(98)</sup>.

Bizim çalışmamızda ise RL grubunda, kontrol, HES ve dekstran grubuna göre arjinaz aktivitesi anlamlı derecede azalmıştı. RL ve HS arasında fark yoktu. Bu sonuç arjinin metabolizmasında arjinaz dışındaki diğer enzimatik yolların RL ve HS grubunda daha dominant çalıştığı anlamına gelir. Çünkü bu enzimatik yollar birbirinin aktivitelerini düzenler. Belli miktarda arjinin substratı için bu enzimler yarışır, fakat arjinaz için Km değeri mM aralığında iken, Agmatin ve NO yolunda  $\mu$ M aralığındadır <sup>(2)</sup>. Dolayısıyla şokta ortamda sınırlı miktarda arjinin

bulduğundan NO ve agmatin yolu daha aktiftir. NO yolu çalıştığında bir ara ürün olan N<sup>G</sup>-hidroksi arjinin, arjinaz aktivitesini inhibe eder. Arjininin ADC enzimi tarafından kullanılmasıyla renal fonksiyon üzerine pozitif etkileri olan agmatin açığa çıkar. Agmatin eNOS'un stümüasyonu yoluyla vazodilatasyona yol açar. Bu böbrek perfüzyonunu, dolayısıyla glomerüler filtrasyon hızını (=GFR) artıran bir durumdur. Diğer taraftan agmatin, iNOS için inhibitör etki göstererek, travmaya sekonder gelişen enflamasyonu baskılar. Ayrıca agmatin poliamin sentezinin hız sınırlayıcı enzimi olan ornitin dekarboksilaz (=ODC)'ı inhibe ederek hücresel proliferasyonu azaltabilir ve hücre içinde poliamin transportunu suprese edebilir <sup>(99-102)</sup>. Böylece arjinaz aktivitesi inhibe olup, agmatin ve NO yolu çalıştığında glomeruloskleroz daha az görülür, yani böbrek yetmezliğine gidiş azalmış olur.

Yapılan çalışmalar normal ratlarda NO yolunun inhibisyonunun, GFR ve etkin renal plazma akımının azalmasıyla sonuçlandığını ve bu yolun inhibisyonu sürekli olursa bunu glomeruloskleroz ve ölümün takip edeceğini belirtir <sup>(97)</sup>. Bizim çalışmamızda RL grubunun bu yolu aktif çalıştırması, GFR ve etkin renal plazma akımını artırması ve glomerulosklerozu azaltması demektir.

Sonuç olarak RL'nin karaciğerde arjinaz aktivitesini artırma ve böbrekte ise azaltma şeklindeki modülatör özelliği sıvı resüsitasyonu için farklı ve ümit verici bir durumdur. Daha ileri çalışmalarla araştırılması gerekmektedir.

## F.SONUÇLAR

1. Bu deneysel modelde massif dalak yaralanmasına bağlı oluşturulan kontrolsüz hemorajik şokun erken döneminde verilen farklı sıvı tedavileri 48 saate kadar olan yaşam süresini değiştirmedir.
2. şokun erken dönemindeki farklı sıvı tedavilerinin hemodinamik parametreler ve arteryel kan gazları üzerine olan etkileri bakımından fark olmadığı saptandı.
3. Bu kontrolsüz kanama modelinde erken dönemdeki farklı sıvı seçenekleriyle yapılan resüsitasyonla şokun hedef organları olan karaciğede arjinaz aktivitesini artırdığı ve böbrek arjinaz aktivitesini azalttığı böylece bu organların fonksiyonlarını iyileştirdiği sonucuna varıldı.
4. Bu çalışma hastaneye hızlı nakil ve kanamanın erken cerrahi kontrolünün, hemorajik şok tedavisinin temelini oluşturduğunu ortaya çıkardı.

## G. ÖZET

Hemorajik şokta sıvı resüsitasyonunun tedavinin temel komponenti olarak kabul edilmesine karşın, uygun sıvı resüsitasyonu üzerine tartışmalar sürmektedir.

Bu deneysel çalışma masif dalak yaralanmasıyla oluşturulan kontrolsüz hemorajik şokta cerrahi kanama kontrolü öncesi farklı sıvı resüsitasyon rejimlerinin etkilerini araştırmak üzere planlandı.

Bu çalışma için 190-450 gr ağırlığında 50 adet sprague-dawley cinsi sıçan kullanıldı. Sıçanlar seçilen sıvı tedavisine göre 5 gruba ayrıldı. Her grup 10sıçandan oluşturuldu. Tüm gruplarda standart dalak yaralanması sıçanın dalak orta bölgesinden transvers bir kesiyle oluşturuldu. Cerrahi kanama kontrolü öncesi (15-30.dakikalar arasında GrupI'e herhangi bir sıvı verilmedi. Grup II'ye 70 ml/kg/saat Ringer laktat verilirken, Grup III, IV ve V'e 7,5 ml/kg/saat hızında sırasıyla HES, HS ve Dekstran 40 verildi. 30. dakikada splenektomi yapıldı. Hemodinamik monitörizasyon ve anestezi 90. dakikaya kadar sürdürüldü. Arteriyel kan gazı analizi için kan örnekleri deneyin başında, 15, 30 ve 90. dakikalarda alındı. Yaşayan sıçanlar 48 saat gözlemlendikten sonra, karaciğer ve böbrekleri çıkarılarak -70°C'de saklandı. Daha sonra bu örneklerde karaciğer ve böbrek arjinaz aktivitesi ölçümleri yapıldı.

Hemodinamik parametreler, arter kan gazı analizleri, sağkalım ve arjinaz aktivitesi yönünden gruplar karşılaştırıldı.

Grup II'de karaciğer arjinaz aktivitesinin artmış olduğu, böbrek arjinaz aktivitesinin ise azalmış olduğu tesbit edildi ( $P<0.05$ ). Tüm gruplarda hemodinamik parametreler, arter kan gazı analizleri ve sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak fark görülmedi.

Bu deneysel çalışma modelinde, masif dalak yaralanması ile oluşturulan kontrolsüz hemorajik şokta cerrahi kanama kontrolü öncesi farklı sıvı rejimlerinin hemodinamik parametreler, arter kan gazı değerleri ve sağkalım üzerine farklı etkileri olmamakla beraber, kontrolsüz hemorajik şokun erken döneminde RL verilmesinin, kontrol grubu ve diğer sıvı gruplarıyla karşılaştırıldığında, karaciğer arjinaz aktivitesini artırdığı, böbrek arjinaz aktivitesini ise azalttığı, dolayısıyla bu organların fonksiyonlarını iyileştirdiği görüldü. Bu çalışma aynı zamanda hastaneye hızlı naklin ve erken cerrahi kanama kontrolünün hemorajik şok tedavisinin temelini oluşturduğu fikrini destekledi.

Anahtar kelimeler: Hemorajik şok, dalak yaralanması, farklı sıvı resüsitasyonu, sağkalım, arjinaz aktivitesi, hemodinamik parametre, sıçan

## H. ABSTRACT

Although fluid resuscitation is considered to be an integral component of the management of the shock, the proper fluid resuscitation of hemorrhagic shock is still controversial.

This experimental study was planned to find out the effects of different fluid resuscitation strategies before the surgical control of the bleeding in uncontrolled hemorrhagic shock constituted by massive splenic injury induced hemorrhage.

50 adult male sprague-dawley rat, weighing 190-450 gr were used for this study. Standardized massive splenic injury was induced by one transverse incision in the middle side of the rat's spleen. The animals were randomized into five groups: In group 1 massive splenic injury was untreated, massive injury was treated with 70 ml/kg/hour RL in group 2, with 7,5 ml/kg/hour HES, HS and dextran 40 in group 3,4,5, respectively between the 15 and 30 minutes of injury. All groups included 10 rats. Splenectomy was performed at the 30<sup>th</sup> minute. Hemodynamic monitoring and anesthesia were continued to 90 minutes. For analyzing arterial blood gases blood samples were drawn before the splenic injury and at 15, 30 and 90 minutes. The survival of the rats in 48 hours was recorded. After 48 hours, liver and kidney of rats were sacrificed and kept in -70°C. Then we determined arginase activity of liver and kidney.

The hemodynamic and metabolic variables and liver and kidney arginase activity were compared between the control group and the other 4 groups.

In this experimental study model, in uncontrolled hemorrhagic shock after massive splenic injury, although different fluid regimens have no any different effects on hemodynamic parameters, arterial blood gases and survival, at the early phase of uncontrolled hemorrhagic shock after massive splenic injury, given RL increased liver arginase activity and decreased kidney arginase activity, compared with control group and other groups. Therefore it was observed that RL resolved the functions of these organs. This study revealed that rapid transportation to hospital and early surgical control of bleeding may make up the basis of the treatment of hemorrhagic shock.

Key words: Hemorrhagic shock, splenic injury, different fluid resuscitation, survival, arginase activity, hemodynamic parameter, rat

## I. KAYNAKLAR

1. Rivers EP, Rady MY, Bilkovski R. Approach to the patient in shock. İn: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS, (eds) Emergency Medicine. Fifth edition New York. Mc Graw Hill Co. 2000:215-222.
2. Guoyao WU, Sidney M, et al. Arginine Metabolism: nitric oxide and beyond Biochem. J. 1998;336:1-17
3. Tapiero H, Mathe G, Couvreur P et al. Arginine. Biomed Pharmacother. 2002;56:439-45
4. Messina LM, Tierney LM, Blood vessels & Lymphatics. İn Tierney LM, mcPhee SJ, Papadakis MA, (eds), Current Medical Diagnosis and treatment, Forty- first edition. New York. Mc Graw Hill Co. 2002. 512-516.
5. Guyton AC, Textbook of Medical Physiology. Türkçe çevirisi. Gökhan N, Çavuşoğlu N. İstanbul Merk Yayıncılık. 1986:391-540.
6. Blalock A. Shock: Further studies with particular reference to the effects of hemorrhage. Arch Surg 1937;29:837-46.
7. Shires GT, Cunningham JN, Baker CRF Jr, et al. Alterations in cellular membrane function during hemorrhagic shock in primates. Ann Surg 1972; 176:288-95.
8. Trunkey DD, Illner H, Wagner IY, et al. The effect of hemorrhagic shock on intracellular muscle action potentials in the primate. Surgery 1973; 74:241-50.
9. Chaudry IH, Sayeed MM, Baue AE. Alterations in high energy phosphates in hemorrhagic shock as related to tissue and organ function. Surgery 1976; 79: 666-8.
10. Peitzman AB, Shires GT III, Illner H, et al. Effect of intravenous ATP-MgCl<sub>2</sub> on cellular function in liver and muscle in hemorrhagic shock. Curr Surg 1981;38:315-22.
11. Illner HP, Cunningham JN Jr, Shires GT. Red blood cell sodium content and permeability changes in hemorrhagic shock. Am J Physiol 1982; 143: 349-55.
12. Shires GT, Barber AE, Illner HP. Current status of resuscitation: Solutions including hypertonic saline. Advances in Surgery 1995;28:133-70.
13. Jones RO, Carlson DE, Gann DS. A circulating shock protein that depolarizes cells in vitro depresses myocardial contractility and rate in isolated rat hearts. J Trauma 1994;37:752-8.

14. Eastridge BJ, Darlington DN, Evans JA, et al. A circulating shock protein depolarizes cells in hemorrhage and sepsis. *Ann Surg* 1994;219:298-305.
15. Hardaway RM. Traumatic shock alias posttrauma critical illness. *Am Surg* 2000;66:284-90.
16. Barber A, Shires GT, Shock. In Schwartz, Shires, Spencer (eds), *Principles of surgery*, New York, Mc Graw-HillCo. Seventh edition 1999,P:101-122
17. Kullins RJ. Management of Shock. in:Mattox KL, Feliciano DV, Moore EE (eds). *Trauma. (Fourth Edition) Vol 11*. New York. McGraw-Hill Co. 2000. P:195-231
18. Bartlatt RH, *Critical Care in Surgery (scientific principles and practise) ed*. Greenfield LJ, Mulholland MW, Oldham KT, Zelenoc GB, JB. Lippincott Co. Philadelphia.1993:195-222
19. Kolecki P, Menckhoff CR. *Medicine Journal* 2001;11.
20. Lucas CE, Ledgerwood AM, Rachwal WJ, et al. Colloid oncotic pressure and body water dynamics in septic and injured patients. *J Trauma* 1991;31: 927-33.
21. Mc Carthy M. The resuscitation game. In: Cernaianu AC (ed). *Critical Issues in Surgery*. New York: 1995:89-94.
22. Guo W, Magnotti LJ, Ding J, et al. Influence on mesenteric lymph cytokine production in rats with hemorrhagic shock. *J Trauma* 2002;52:1178-85.
23. Bulut T, Şok. Kalaycı G, Acarlı K, Demirkol K (eds). İstanbul. Nobel Tıp Kitabevi 2002:97-106
24. Daniel AM. The metabolic utilization of protein and muscle glycogen in experimental shock. *J Surg* 1979; 26:663.
25. Chaudry IH, Sayeed MM, Baue AE. Effect of hemorrhagic shock on adenine nucleotides in conscious rats, *Can J Physiol Pharmacol* 1974; 52: 131-137.
26. Chaudry IH, Sayeed MM, Baue AE. Alterations in adenosine nucleotides in hemorrhagic shock. *Surg forum* 1972; 23: 1-3
27. Kollef MH, Schuster DP: *The Acute Respiratory Distress Syndrome*. The New York England Journal Medicine 1995; Vol 332, No 1
28. Balk RA: Lesson 24, Volume 12-ARDS: Pathophysiology of Systemic Inflammatory Response Syndrome and Multiple Organ Dysfunction Syndrome P: 17-36.

29. Manikis P, Vincent JL, End points of resuscitation. Goris RJA, Tretz O, (eds), The integrated Approach to trauma Care. New York. Springer, 1995: 98-105
30. Waisman Y, Eichacker PQ, Banks SM, et al. Acute hemorrhage in dogs: construction and validation of models to quantify blood loss. *J Appl Physiol.* 1993; 74: 510-519
31. Wo CC, Shoemaker WC, Appel PL, et al. Unreability of blood pressure and heart rate to evaluate cardiac output in emergency resuscitation and critical illness. *Crit Care Med.* 1993; 21:218-223
32. Rowe IM, Pettitt BJ: Management of the critically ill patients. Kenneth JW, Randolph JG, Rowe IM "Pediatric Surgery" Fourth Edition. Chicago, Year Book Med. 1986: 31-50
33. Beak SM, Makabali GG et al. Plasma expansion in surgical patients with high central venous pressure; the relation ship of blood volume to hematocrit, central venous pressure, pulmonary wedge pressure and cardiorespiratory changes. *Surgery* 1975;78:304
34. Siegel JH, Rivkind AI, Dalal S, et al. Early physiologic predictors of injury severity and death in blunt multiple trauma. *Arch Surg.* 1990;125:498-508
35. Friedman G, Berlot G, Khan JL. Combined measurements of blood lactate levels and gastric intramucosal pH in patients with severe sepsis. *Crit. Care Med.* 1995. (in press)
36. Pianim NA, Liu SY, Dubeez S, et al. Tissue oxygenation in hypovolemic shock. *J Surg Res.* 1993; 55:338-343
37. Moss GS, Lowe RJ, Jilek J, et al. Colloid or crystalloid in the resuscitation of hemorrhagic shock: A controlled clinical trial. *Surgery.* 1981; 89:434.
38. Shoemaker WC, Schlutter M, Hopkins JA, et al: Comparison of the relative effectiveness of colloid and crystalloids in emergency resuscitation. *Am J Surg.* 1981;142: 73
39. Nakaki T, Kato R. Beneficial circulatory effect of L-arginine. *Jpn J Pharmacol.* 1994;66(2):167-71.
40. Murray RK, Granner DK, Mayes PM, Rodwell VW, (eds) Harper's Biochemistry. Türkçe çevirisi. Menteş, G. İstanbul Barış Kitabevi. 1993:340-353

41. Güven H, et al. A practical volume controlled bleeding method in animal hemorrhagic shock model. Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery. 2003;9(2):102-103
42. Kocna, P., Fric, P., Zavoral, M. and Pelech, T. Arginase activity determination a marker of large bowel mucosa proliferation. Clin.Chem Clin Biochem 1996;34:619-623
43. Lowry, O.H., Rosebrough, N.J., Farr, A.L., and Randall, R.J.(1951) Protein measurement with the folin phenol reagent. J. Biol. Chem. 193, 265-275
44. Maddox KL, Bickell WH, Pepe PE, et al:  
Prospective randomized evaluation of antishock MAST in posttraumatic hypotension. J.Trauma. ,1986;26:779
45. Kaweski SM, Sise MJ, Virgilio RW: The effect of prehospital fluid on survival in trauma patients. J.Trauma. 1990;30:1215
46. American College of surgeons Committee on Trauma. Advanced Trauma Life Support Course Manual-Chicago, IL: American College of surgeons; 1989. P:57
47. Deakin CD Early fluid resuscitation in hemorrhagic shock. Eur J Emerg Med 1994;1(2):83-5
48. Leppaniemi A, Soltero R, Burriss D, Pikoulis E, Waasdorp C, Ratigan J, Hufnagel H, Malcolm D. Fluid resuscitation in a model of uncontrolled hemorrhage: too much too early, or too little too late? J Surg Res 1996;63(2):413-8
49. Maureen McCunn , Andrew K. Non blood resuscitation. Anesthesiology Clinics of North America. 1999, Volume 17, No 17
50. Paul E. P, Mare E et al. Reappraising The Prehospital Care Of The Patient with Major Trauma Emergency Medicine Clinics Of North America. 1998 Vol 16 No 1
51. Kim SH, Stezoski SW, Safar P, Capone A, Tisherman S. Hypothermia and minimal fluid resuscitation increase survival after uncontrolled hemorrhagic shock in rats. J Trauma 1997;42(2):213-22
52. Selby JB, Mathis JE, Berry CF, et al: Effects of isotonic saline solution resuscitation on blood coagulation in uncontrolled hemorrhage. Surgery 1996; 119(5):528-533

53. Martin RR, Bickell WH, Pepe PE, et al: Prospective evaluation of preoperative fluid resuscitation in hypotensive patients with penetrating truncal injury: A preliminary report. *J Trauma*. 1992; 33:354
- 71AACN Clin Issues 1999;10(1):61-8 Limited volume resuscitation in penetrating thoracoabdominal trauma.
54. Krausz MM. Controversies in shock research: hypertonic resuscitation--pros and cons. *Shock* 1995 ;3(1):69-72
55. Bickell WM, Wall MJ, Pepe, et al: immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *N Engl J Med*. 1994; 331:1105
56. Chudnofsky CR, Dronen SC, Syverud SA, Hedges JR, Zink BJ. Early versus late fluid resuscitation: lack of effect in porcine hemorrhagic shock. *Ann Emerg Med* 1989 ;18(2):122-6
57. Craig RL, Poole GV. Resuscitation in uncontrolled hemorrhage. *Am Surg*. 1994 ; 60(1): 59-62.
58. Capone AC, Safar P, Stezoski W, Tisherman S, Peitzman AB. Improved outcome with fluid restriction in treatment of uncontrolled hemorrhagic shock. *J Am Coll Surg* 1995;180(1):49-56
59. Corso CO, Okamoto S, Leiderer R, Messmer K. Resuscitation with hypertonic saline dextran reduces endothelial cell swelling and improves hepatic microvascular perfusion and function after hemorrhagic shock. *J Surg Res* 1998;80(2):210-20
60. Soucy DM, Sindinger JF, Greene JP, et al. Effects of anesthesia on a model of uncontrolled hemorrhage in rats. *Crit Care Med* 1995; 23(9): 1528-1532
61. Hauser CJ, Shoemaker WC, Turpin I, et al. Oxygen transport responses to colloids and crystalloids in critically ill surgical patients. *Surg Gynecol Obstet*. 1980;150:811
62. Moss GS, Proctor HJ, Homer LD, et al. A comparison of asanguineous fluids and whole blood in the treatment of hemorrhagic shock. *Surg Gynecol Obstet*. 1969;129:1247
63. Moss GS, Lower RJ, Jilek J, et al: Colloid or crystalloid in the resuscitation of hemorrhagic shock: A controlled clinical trial. *Surgery*. 1981; 89: 434
64. Lowe RJ, Moss GS, Jilek J, et al: Crystalloid vs. colloid in the etiology of pulmonary failure after trauma: A randomized trial in man. *Surgery*. 1977;81:676

65. Shoemaker WC, Schlutter M, Hopkins JA, et al: Comparison of the relative effectiveness of colloid and crystalloids in emergency resuscitation. *Am J Surg.* 1981; 142: 73
66. Rackow EC, Falk JL, Fein IA, et al: Fluid resuscitation in shock: A comparison of respiratory effects of albumin, hetastarch and saline solutions in patients with hypovolemic shock. *Crit Care Med.* 1983;11(11): 839
67. Haupt MT, Rackow EC: Colloid osmotic pressure and fluid resuscitation with hetastarch, albumin and saline solutions. *Crit Care Med.* 1982;10:159
68. Holcroft JW, Trunkey DD: Extravascular lung water following hemorrhagic shock in the baboon. *Ann Surg.* 1974;180:408
69. Puri VK, Howard M, Paidipaty BB et al. Resuscitation in hypovolemia and shock: A prospective study of hydroxyethyl starch and albumin. *Crit Care Med.* 1983; 11:518
70. Hankeln K, Radel C, Beez M, et al. Comparison of hydroxyethyl starch and lactated Ringer's solution on hemodynamics and oxygen transport of critically ill patients in prospective crossover studies. *Crit Care Med.* 1989; 17:133
71. Shatney CH, Deepika K, Militello PR, et al. Efficacy of hetastarch in the resuscitation of patients with multisystem trauma and shock. *Arch Surg.* 1983;118: 806
72. Matsuda H, Shoemaker WC: Cardiorespiratory responses to dextran 40: Hemodynamic and oxygen transport changes in normal subject and critically ill patients. *Arch Surg.* 1975; 110:296
73. Ring J, Messmer K: Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet.* 1977;1:466
74. Rixen D, Raum M, Holzgraefe B, Sauerland S, et al. A pig hemorrhagic shock model: oxygen debt and metabolic acidemia as indicators of severity. *Shock* 2001;16(3): 239-44.
75. Schlichting E, Lyberg T. Monitoring of tissue oxygenation in shock: an experimental study in pigs. *Crit Care Med* 1995; 23(10): 1703-10.
76. Shires GT, shires GTIII. Hypovolemic shock. In Shires GT (ed). *Shock and related problems.* New York: Churchill Livingstone, 1984:127.

77. Shires GT, Coln D, Carrico J, et al. Fluid therapy in hemorrhagic shock. *Arch Surg* 1964; 88:868-93.
78. Rush BF, Eiseman B. Limits of noncolloid solution replacement in experimental hemorrhagic shock. *AnnSurg* 1967; 165:977-84.
79. Cervera AL, Moss G. Crystalloid distribution following hemorrhage and hemodilution: Mathematical model and prediction of optimum volumes for equilibration at normovolemia. *J Trauma* 1974; 14:506-20.
80. Kreimeier U. Pathophysiology of fluid imbalance. *Crit Care* 2000; 4:3-7.
81. Groeneveld AB. Albumin and artificial colloids in fluid management: Where does the clinical evidence of their utility stand? *Crit Care* 2000;4:16-20.
82. Velanovich V. Crystalloid versus colloid fluid resuscitation: A meta-analysis of mortality. *Surgery* 1989;105:65-71.
83. Mattox KL, Moningas PA, Moore EE, et al: Prehospital hypertonic saline/dextran infusion for posttraumatic hypotension: The USA multicenter trial. *Ann Surg* 1991;213:482
84. Vassar MJ: A multicenter trail for resuscitation of injured patients with 7,5% Sodium Chloride. *Arch Surg.* 1993;128:1003
85. Us MH, Ozkan S, Oral L, Ogus T, Acar HV, Cakir O, Keskin O, Top C, Gokben M. Comparison of the effects of hypertonic saline and crystalloid infusions on haemodynamic parameters during haemorrhagic shock in dogs. *J Int Med Res* 2001;29(6):508-15
86. Kreimeier U, Messmer K. Use of hypertonic NaCl solutions in primary volume therapy. *Zentralbl Chir* 1992;117(10):532-9
87. Sztark F, Gekiere JP, Dabadie P. Hemodynamic effects of hypertonic saline solutions *Ann Fr Anesth Reanim.* 1997;16(8):1046-7.
88. Velasco I.T, Rocha M, Oliveira M.A et al. Hypertonic and hyperoncotic resuscitation from severe hemorrhagic shock in dogs: A comparative study. *Critical care medicine* 1989; Volüm 17, No 3
89. Krausz MM, Bashenko Y, Hirsh M. Crystalloid and colloid resuscitation of uncontrolled hemorrhagic shock following massive splenic injury. *Shock* 2001;16(5):383-8

90. Capone A, Safar P, Stezoski SW, Peitzman A, Tisherman S. Uncontrolled hemorrhagic shock outcome model in rats. *Resuscitation* 1995; 29(2):143-52
91. Santibanez-Gallerani AS, Barber AE, Williams SJ, Zhao BSY, Shires GT. Improved survival with early fluid resuscitation following hemorrhagic shock. *World J Surg* 2001 ;25(5):592-7
92. Buckley PB, Messmer K: Intentional hemodilution. *Ins. experimental surgery, Uni. Of Munich/German*, 1978.
93. Ochoa JB, Bernard AC, O'Brien WE, Griffen MM, Maley ME, Rockich AK, Tsuei BJ, Boulanger BR, Kearney PA, Morris J Jr. Arginase I expression and activity in human mononuclear cells after injury. *Ann Surg* 2001; 233(3):393-9
94. Alterations in arginine metabolic enzymes in trauma. Bernard AC, Mistry SK, et al. *Shock* 2001; 15(3): 215-9
95. Ochoa JB, Bernard AC, Mistry SK, et al. Trauma increases extrahepatic arginase activity. *Surgery* 2000;127:419-26
96. Blantz RC, Satriano J, Gabbai F, et al. Biological effects of arginine metabolites. *Acta Physiol Scand.* 2000;168(1):21-25
97. Sabbatini M, Pisani A, Uncello F, et al. Arginase inhibition slows the progression of renal failure in rats with renal ablation. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2003;284:680-687
98. Malcolm DS, Friendland M, Moore T, et al. Hypertonic saline resuscitation detrimentally affects renal function and survival in dehydrated rats. *Circ Shock* 1993;40(1):69-74
99. Dudkowska M, Lai J, Gadrini G, et al. Agmatine modulates the in vivo biosynthesis and interconversion of polyamines and cell proliferation. *Biochem Biophys Acta.* 2003;1619(2): 159-66
100. Auguet M, Viossat I, Marin JG, et al. Selective inhibition of inducible nitric oxide synthase by agmatine. *Jpn J Pharmacol.* 1995;69(3):285-7
101. Reyes AA, Karl IE, Klahr S. Role of arginine in health and renal disease. *Am J Physiol* 1994;267:331-46
102. Schwartz D, Peterson DW, Mendonca M, et al. Agmatin affects glomerular filtration via a nitric oxide synthase-dependent mechanism. *Am J*