

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KONTROLLÜ HEMORAJİK ŞOK MODELİNDE DİREKT
PERİTONEAL RESSUSİTASYONUN AKCİĞER HASARINA
ETKİSİ**

Dr. Zafer AKINCI

**UZMANLIK TEZİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ömer Rıdvan TARHAN**

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından
2385-TU-10 proje numarası ile desteklenmiştir.**

ISPARTA - 2011

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgilerinden ve tecrübelerinden yararlandığım, bana her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mahmut Bülbül olmak üzere, Prof. Dr. Nihat Kaymakçiođlu, Prof. Dr. Recep Çetin, Doç. Dr. H. Erol Erođlu, Doç. Dr. Ömer Rıdvan Tarhan, Doç. Dr. İbrahim Barut ve Doç. Dr. Celal Çerçi'ye tesekkür ederim.

Bu tezin gerçekleştirilmesinde, tez konusunun bulunması ve deneyin gerçekleştirilmesi de dahil, gerekli tüm yardım ve yönlendirmeleri yaparak tecrübelerinden yararlandığım sayın hocam Doç. Dr. Ömer Rıdvan Tarhan'a katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Tezimin deneysel aşamasındaki katkılarından dolayı Dr. Mustafa Uđur'a ve Dr. Gülsüm Tozlu'ya, ayrıca asistanlığım süresince birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, Genel Cerrahi hemşire ve sağlık personeline tesekkür ederim.

Akciğer dokularında IL-6,10 ve TNF düzeylerini ölçen Doç. Dr. Selçuk Kaya'ya ve akciğer dokularının patolojik incelenmesini gerçekleştiren Yrd. Doç. Dr. Şirin Başpınar hocalarıma da şükran borçluyum.

Yaşamım boyunca manevi desteklerini esirgemeyen aileme ve eşim Funda Akıncı'ya ve de hayatıma renk katan minik kızım Elif Sıla'ya tesekkür ederim.

Dr. Zafer AKINCI

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
RESİMLER DİZİNİ	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hemorajik Şok ve Tanısı	3
2.1.1. Hemorajik Şokun Fizyopatolojisi	5
2.1.2. Hücresel Yanıt	6
2.1.3. Organ Düzeyinde Yanıt.....	7
2.1.4. Hemorajik Sokun Tedavisi	8
2.2. Akut Akciğer Hasarı	9
2.2.1. Akut Akciğer Hasarının Patofizyolojisi.....	12
2.2.2. Akut Akciğer Hasarının Kliniği.....	13
2.3. İskemi-Reperfüzyon Hasarı	14
2.3.1. Akciğer İskemi Reperfüzyon Hasarı.....	15
2.3.2. Sitokinler	17
2.3.2.1. İnterlökin 6 (IL-6)	18
2.3.2.2. İnterlökin 10 (IL-10)	18
2.3.2.3. Tümör Nekrozis Faktör- α (TNF- α)	19
3. MATERYAL ve METOT	20
3.1. Araştırmanın Tipi	20
3.2. Deney Grubunun Seçimi	20
3.3. Araştırmanın Uygulaması ve Verilerin Toplanması	20
3.4. IL-6, IL-10, TNF- α Ölçümü İçin AC Doku Örneklerinin Hazırlanması	25
3.5. Akciğer Doku Örneklerinin Histopatolojik Olarak İncelenmesi	25
3.6. İstatistiksel Değerlendirme	26
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	37
ÖZET	41
SUMMARY	42
KAYNAKLAR	43

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. İnflamatuar medyatörler ve fonksiyonları.....	18
Tablo 2. Gruplardaki deneklerin akciğer histopatolojik skorları	30

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Graplarda alışılan IL-6 değerlerinin karşılaştırılması.....	27
Şekil 2. Graplarda alışılan IL-10 değerlerinin karşılaştırılması.....	28
Şekil 3. Graplarda alışılan TNF- α değerlerinin karşılaştırılması.....	29
Şekil 4. Grplar arası İnterstisyel PMNL skorlarının karşılaştırılması	31
Şekil 5. Graplarda İntalveolar PMNL skorlarının karşılaştırılması	32
Şekil 6. Grplar arası Alveolar Septal Kalınlık skorlarının karşılaştırılması .	33
Şekil 7. Grplar arası kümülatif histolojik skorlarının karşılaştırılması	34

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Ratlara servikal vertikal kesi uygulaması.....	22
Resim 2. Servikal bölgede Arteria Carotis Communisin izole edilmesi ve 4/0 ipekle askıya alınması.....	22
Resim 3. Arteriyel kanülizasyon uygulaması	23
Resim 4. Ortalama arteriyel basınç (MAP) % 50 düzeyinde tutulacak şekilde arteriyel yolla kan alınarak kontrollü hemorajik şok oluşturulması ...	23
Resim 5. Kuyruk veni yoluyla intravenöz (İV) olarak ringer laktat ile resüsitasyon.....	24
Resim 6. Ratların batın içine Peritoneal diyaliz sıvısı verilmesi	24
Resim 7. Sham grubunda PMNL infiltrasyonu ve alveolar septal kalınlık artışı yok.	35
Resim 8. Hemorajik şok grubunda şiddetli İnterstisyel PMNL infiltrasyonu ve alveolar septal kalınlık artışı	35
Resim 9. SF ile peritoneal resusitasyon grubunda şiddetli İnterstisyel PMNL infiltrasyonu ve alveolar septal kalınlık artışı	36
Resim 10. Diyaliz sıvısıyla peritoneal resusitasyon grubunda minimal PMNL infiltrasyonu ve alveolar septal kalınlık artışı yok	36

SİMGELER ve KISALTMALAR

AC	: Akciğer
ACTH	: Adrenokortikotrop hormon
ADH	: Antidiüretik hormon
ARDS	: Erişkin Sıkıntılı Solunum Sendromu
ATP	: Adenozin Trifosfat
CO₂	: Karbondioksit
CPAP	: Devamlı Pozitif Havayolu Basıncı
CSF	: Koloni Stimülasyon Faktörü
DPG	: Difosfogliserat
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü
Hb	: Hemoglobin
ICAM-1	: İntraselüler adhezyon molekülü-1
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
İ-R	: İskemi reperfüzyon
MOF	: Multipl organ disfonksiyonu
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik oksit sentetaz
O₂	: Oksijen
OD	: Optik dansite
PDGF	: Platelet Büyüme Faktörü
PEEP	: Pozitif End-Expirator Basıncı
PMNL	: Polimorfonükleer lökositler
SOR	: Serbest Oksijen Radikali
SS	: Standart sapma
SSPS	: Statistical Package for Social Sciences
TGF-p	: Transforme Edici Büyüme Faktörü-p
TNF-α	: Tümör Nekrozis faktör alfa

1. GİRİŞ

Şok, ilk olarak 1743 yılında tıp literatürüne girmesi ve bu tarihten çok daha önce tanınmasına rağmen, günümüzde yeni anlayış ve teknolojilerden dolayı tanım ve tedavisi sürekli değişmektedir.(1)

Şok, etkin kan hacminin azalmasıyla gelişen perfüzyon yetersizliğine bağlı doku hipoksisi ve hücresel düzeyde metabolik gereksinimlerin karşılanamaması sonucu oluşan patolojik bir durumdur. (2)

Yetersiz doku perfüzyonu şokta esas olan olaydır. Bu durum organ yetmezliğine neden olan fizyopatolojik etkenleri tetikleyerek doku hasarını oluşturur ve multipl organ yetmezliğine bağlı ölüm gelişir. (3)

Büyük travmalardan ve hemorajik şoktan sonra gelişen akciğer hasarı morbidite ve mortaliteyi anlamlı bir şekilde arttırmaktadır. Hemorajik şokun resusitasyonu sonucunda iskemi/reperfüzyon döngüsü travma hastalarında inflamatuvar uyarıya karşı bir cevabın ortaya çıkmasına neden olmaktadır. İskemi/reperfüzyon döngüsünden sonra açığa çıkan mediatörler sistemik inflamatuvar yolların aktivasyonuna neden olarak başta akciğerler olmak üzere, karaciğer, kalp, beyin ve böbrekler gibi uzak organlarda hasar oluştururlar. İskemi/reperfüzyon döngüsünden sonrasında gelişen sistemik inflamatuvar yanıtın en fazla akciğerler etkilenirler. Oluşan akciğer hasarı hastada sıkıntılı solunum sendromuna yol açarak sistemik inflamatuvar yanıtın ölüme neden olan en önemli komplikasyonunu oluşturur.(4)

Travma hastalarının tedavisindeki büyük ilerlemelere rağmen bu hastaların birçoğu daha sonra hemorajik şok, sepsis ve bunların sonucunda ortaya çıkan multi organ yetersizliği sonucunda ölmektedir.(5)

Cerrahi kliniklerde multiple travmalı hastalarda sıklıkla tanısal amaçlı peritoneal lavaj yapılmaktadır. Serum fizyolojik bu amaçla en yoğun kullanılan ajandır. Zakaria ve ark. yaptıkları çalışmalarda periton diyaliz sıvısı ile yapılan direkt peritoneal resusitasyonun hemorajik şok sonrası gelişen barsak damarlarındaki vazokonstrüksiyonu geri çevirdiğini hatta vasodilatasyon yaptığını ve splanknik alanda kan akımını artırdığını

göstermişlerdir(6). Bu çalışmadaki amacımız, hemorajik şok modeli uygulanan ratlarda periton diyaliz sıvısı ile yapılan direkt peritoneal resusitasyonun hemorajik şok sonrası hedef organ olan akciğerdeki hasarını azaltacağı hipotezini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Şok, doku perfüzyonu ve hücrel atık ürünlerinin atılımındaki yetersizlik veya oksijen sunum, transport ve atılımı ya da her üçünü birden içeren oksidatif metabolizmadaki yetersizliktir (7).

Doku perfüzyonunu sağlayan üç ana unsur; sistemik arter basıncı, dokunun vasküler direnci ve besleyici kapillerlerin durumudur. Bunlardan arteriyel kan basıncı, kalp debisi ve periferik vasküler direnç tarafından belirlenir. Hipovolemik şokta doku perfüzyonunun bozulmasının temel nedeni, kan hacminin azalması nedeniyle kalp dolma basıncının (preload) ve dolayısıyla da atım hacminin düşmesi ve sonuçta bu yolla kalp debisinin azalmasıdır. Bu birincil patolojinin üzerine hücre perfüzyonunu daha da bozacak ikincil etmenler şokun ilerleyen aşamalarında eklenerek olayı daha karmaşık hale getirirler. Kan basıncını yeterli düzeyde tutabilmek için vücudun sempatoadrenal mekanizmalarının yoğun bir şekilde devreye girmesi de ayrıca klinik tablonun şekil değiştirmesine yol açar (8).

1934 yılında Blalock şoku etyolojik nedenlerine göre sınıflandırmıştır ve bu sınıflama günümüzde de kullanılmaktadır(9):

- Hipovolemik (Hemorajik) şok
- Kardiyojenik şok
- Nörojenik şok
- Vazojenik(Septik) şok

Mitokondrinin hücrel fonksiyonunu sürdürmede gerekli enerji üretimini sağlayamadığı durumlarda, şokun daha az görülen formu olan Sitopatik şok oluşabilir.(10)

2.1. Hemorajik Şok ve Tanısı

Vücutta dolaşan ya da efektif intravasküler volümün azalması sonucu hemorajik şok gelişir. Hemorajik şokun semptom ve bulguları; hipovoleminin derinliğine, şokun süresine ve uyum mekanizmalarının etkinliğine bağlıdır.

Hemorajik şokun kendisine ait patognomik bulguları yoktur. Şoktan ve etkilenen organlara ait bulgular aracılığı ile şok tanısına ulaşılır. Volüm kaybı ve hipovolemi sonrası periferik vasküler rezistansta artış oluşur. Soluk, soğuk deri vardır. Hipovolemiye bağlı taşikardi oluşur. Bazal metabolizma için gerekli olan ihtiyacı karşılayabilecek sistemik oksijen taşınmasındaki yetersizlik, diğer şok formlarında olduğu gibi hemorajik şokta da esas problemi teşkil eder. Hemorajik şokun hipoperfüzyonla karakterize olmasına karşın; septik şok, bölgesel veya organ içi kan akımında kötü dağılıma yol açan hiperdinamik bir dolaşım ile birlikte bulunabilir (11).

Hemorajik şok kan kaybının miktarına ve şiddetine bağlı olarak 3 evrede incelenebilir;

Hafif hemorajik şokta kan hacminin % 20'den azı kaybedilmiştir. Bu evrede en duyarlı bulgu, derideki değişmelerdir. Ekstremiteler, özellikle ayaklar, soluk ve soğuktur. Cilt nemli ve kirli sarı-gri renktedir. Yüz, boyun ve gövdede boncuk tarzında ter damlası birikintileri gözlenebilir. Vazokonstrüksiyon nedeniyle subkütan venler kollapse etmiş ve hepsi kaybolmuştur. Tırnak yatağında kapiller dolma azalmıştır. İdrar outputu, nabız hızı ve arteriyel kan basıncı normaldir. Hasta susuzluk duyar ve üşür.(11)

Orta hemorajik şokta kan hacminin % 20-40'ı kaybedilmiştir. Hafif şokta olduğu gibi, deri bulguları belirgindir ve tanıda çok yararlıdır. Deri bulgularına ek olarak oligüri vardır. Oligüri, böbreğe adrenerjik sinir sisteminin hem de vazopressin ve aldesteronun etkilerini yansıtır. Nabız hafif yüksektir. Genellikle 100'ü geçmez. Kan basıncı başlangıçta normaldir, şok derinleştikçe basınç düşer. Burada vurgulanması gereken nokta, normal değerlerdeki nabız ve kan basıncının hekimi yanıltabileceğidir.(11)

Ağır hipovolemik şokta kan hacminin % 40'tan fazlası kaybedilmiştir. Bu evrede cilt bulguları azalmış veya yok olmuştur. Oligüri, taşikardi ve hipotansiyon belirgindir. Elektrokardiografide myokard iskemi bulguları (Q dalgaları, ST, T değişimleri) görülebilir. Hasta ajite ve huzursuzdur, bilinç bulanıklığı gösterebilir.(11)

Hafif bir şokta tanıyı koyamamak hastanın yaşamını hemen o anda tehdit etmeyebilir. Ancak şoka neden olan patolojik durum gizlice devam ederek hastayı ağır şoka taşır. Bu nedenle şoku olabildiğince erken tanımak gerekir. Nabız ve kan basıncı ölçümleri bu nedenle erken devredeki bir şokun tanınmasında yanıtıcı olabilir. Şokun en kıymetli iki bulgusu deri bulguları ve oligüridir. Hastanın alkol alması her iki bulguyu da siler. Orta hemorajik şokun tanısında ortostatik hipotansiyon da tanıda yardımcıdır. Ağır hemorajik şokta beyin ve kalbin kanlanması azalır. Buna bağlı olarak yaşlılarda kalp, gençlerde de nörolojik bulgulara daha sık rastlanır (11).

2.1.1. Hemorajik Şokun Fizyopatolojisi

Hemorajik şokun semptom ve bulguları; hipovoleminin derinliğine, şokun süresine ve uyum mekanizmalarının etkinliğine bağlıdır. Hemoraji, venöz dönüşün azalmasına bağlı olarak ortalama arterial basınçta ve kan kaybının derecesine bağlı olarak kardiyak outputta azalmaya neden olur. Kan volümünün % 10'unun kaybı hemodinamik değişiklik yapmazken, % 35-45 volüm kaybı şoka neden olur (12).

Kanama ve hipotansiyonla birlikte gelişen fizyopatolojik olaylar, homeostazdaki bozulma, karotid sinüs ve arkus aortadaki özel reseptörler tarafından algılanır ve santral sinir sistemine iletilerek sempatik sistem aktive edilir. Kan basıncı 80 mmHg'nin altına düştüğünde baroreseptör uyarılır ve vazomotor refleks oluşur, 40 mmHg'nin altında ise beyin perfüzyonunun azalması sonucu sempatik sistem aktive olur. Oluşan bu cevap çok sayıda nöroendokrin efektöre ulaştırılır. Gelen afferent sinyallere bağlı olarak oldukça kompleks ve diffüz bir nörohormonal tepki ortaya çıkar. Bir bölümü saniyeler içinde diğer bir kısmı ise günler sonra ortaya çıkan bu tepkiler, temel olarak organizmanın yaşamını sürdürmesini amaçlayan uyum mekanizmalarıdır(11).

Hipovolemik şokta aşağıdaki kompensatuvar cevaplar ortaya çıkar:

1. Artmış vasküler tonus, periferik vasküler direnci artırır ve vücudun organ sistemleri arasında kan akımının yeniden dağılımına yol açar.
2. Artmış sempatik aktivite, artmış myokardial kontraktilite ve artmış venöz dönüş
3. Azalmış kapiller hidrostatik basınç ve interstisyel sıvının intravasküler boşluğa mobilizasyonu
4. Hemorajik şokta asidozun varlığı ve eritrosit 2,3 difosfogliserat (2,3-DPG) düzeylerinin artması nedeniyle, dokunun oksijen kullanımının artması
5. Renal kan akımında azalmaya yol açan arteriolar kasılma ve dolaşan volüm kaybı
6. Vazokonstrüksiyon ve taşikardiye yol açan, kardiyak output ve kan basıncı artışına sebep olan epinefrin ve norepinefrin salgılanması
7. Adrenokortikotrop hormon (ACTH) salınımının stimülasyonu
8. Şeker, aminoasit ve yağ depolarının mobilizasyonunu arttıran insülin sekresyonundaki azalma
9. Artmış su rezorbsiyonuna ve splanknik vazokonstrüksiyona izin veren, su geçirgenliğini ve pasif sodyum (Na) transportunu arttıran antidiüretik hormon(ADH) sekresyonunda artış (5,11).

Şokun erken evrelerinde öncelikle organ düzeyinde değil, hücresel seviyede değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Hücresel düzeydeki fizyopatolojik olayları etkileyen önemli faktörler, kanamanın süresi ve derinliğidir (3).

2.1.2. Hücresel Yanıt

Vücuttaki oksijen gereksinimi metabolik ihtiyaca göre değişmektedir. Oksijen kritik seviyenin daha altına indiğinde oksijen alımı ve tüketimi düşmekte, bu da oksijen açığını ortaya çıkartmaktadır. Böylece anaerobik

metabolizmada ve laktat yapımındaki artma sonucu metabolik asidoz gelişir (13).

Hücre içinde ATP kullanımı asidik ortamda engellenir. Hücre membranındaki Na/K ATPaz enzimi çalışamaz hale gelir ve membran permeabilitesi bozulur. Hidrojen iyonunun membran lipitleri ile reaksiyonu sonucu serbest oksijen radikalleri (SOR) oluşur (13).

2.1.3. Organ Düzeyinde Yanıt

Hemorajik şoka bağlı volüm azalması sonrası gelişen organ bozuklukları; bazılarında erken, bazılarında ise geç dönemde ortaya çıkar.

Kalp üzerinde, miyokarda iskemi gelişmesi sonucunda ventriküler extrasistoller ve aritmi oluşabilir (14).

Şokta karaciğer kanlanması bozulmasıyla konjesyon ve hipoksi meydana gelir. Hepatosit zedelenmesini yansıtan enzimlerin serum düzeyleri belirgin biçimde yükselebilir. Hepatositlerdeki ATP düzeyleri iskemi esnasında kesin olarak azalır ve reinfüzyon ile yükselme olmaz. Bununla beraber retikuloendotelial sistemde ve kupffer hücre fonksiyonlarında bozulma olur. İlk tedaviden sonra yaşayan hastalarda gelişen hepatik disfonksiyon multiple organ yetmezliğinin sık görülen bir komponentidir (15).

Böbreklerde sadece total renal kan akımındaki azalma değil; intrarenal korteksten medullaya kan akımında da bozukluk olur. Renin-anjiotensin-aldosteron salınımı olur. Sonuçta dolaşımdaki intravasküler volüm açığını tamamlamak için glomerüler filtrasyonunda artma olur(16).

Gastrointestinal sistem de hipovolemiden çok etkilenir. Splanchnik vazokonstriksiyon meydana gelir, portal kan akımı dolayısıyla hepatik kan akımı etkilenir. Özellikle gastrointestinal kanalda mukozal bariyer yıkımına bağlı olarak bakteriel translokasyon oluşur. Mide kan akımının azalmasına bağlı olarak hidrokolorik asit sekresyonu azalır; buna karşın mukozal iskemi, gastrik mukozal lezyonların oluşmasına ve bu eroziv odaklardan yaygın kanamalara yol açar(3,5,9).

İmmün sistem tümüyle baskılanır, özellikle fagositoz yapan mekanizmalar durur. Baskılayıcı T-hücre aktivasyonu da gözlenebilir. Kan pıhtılaşma kaskadı; önce subklinik düzeyde, ileri dönemlerde tümüyle bozular. Sonuç olarak şok, geçici endotoksemiye neden olur. İmmün sistem etkilenmesi birkaç günü alır ve şok ile beraber ölüm gelişir (8).

Şoktaki bir hastada ağır solunum yetmezliği ortaya çıkabilir. Şokun resüsitasyonu sonrasında gelişen sıkıntılı solunum sendromundan polimorfonükleer lökositler (PMNL) sorumludur. Bu organdaki esas hasar alveolerkapiller membrandır ve alveolokapiller yüzeydeki değişikliklerde proteinöz nitelikli sıvı intravasküler yüzeyden, interstisyuma ve sonuç olarak alveolar boşluğa sızar. PMNL'lerin endotel hücrelerine adezyonu sonrası açığa çıkan toksik maddeler sonucu endotelial tabakada hasar oluşur, kapiller permeabilite artar, alveolar ve interstisyel ödem gelişir. Şoktaki akciğerlerde görülen bu işlevsel ve yapısal bozukluğun kliniği hafif bir tablodan ağır, geri döndürülemeyen solunum yetmezliğine kadar değişebilir. Bu hastalar diğer pulmoner yetmezliklerden farklı olarak hipokarbiktir. İnspirasyon havasında oksijen konsantrasyonu yükseltilmesine rağmen hipoksemi devam etmektedir ve pulmoner kompliansta azalma olmaktadır. Akciğer grafisinde değişiklikler ortaya çıkar. Ayrıntılı incelendiğinde kalp debisinin, şant oranının ve ölü alan ventilasyonunun artmış olduğu görülür. Kardiyolojik nedenlere bağlı olmaksızın pulmoner ödem gelişir (2,3,5,8,9).

2.1.4. Hemorajik Sokun Tedavisi

Şokun tedavisindeki temel amaç, mikrosirkülasyonda yeterli kan akımını sağlamaktır. Bunun içinde intravasküler ve kardiyak dolumun ve yeterli oksijenasyonun sağlanması ve gerekirse ilaçlar ile kardiyovasküler sistemin desteklenmesi ana tedavi girişimleridir (8).

Travma sonrası hemorajik şok tedavisi 3 fazda değerlendirilmektedir. Faz I'de hafif hipovolemi belirtileri mevcut olup, öncelikle periferik bir damar yolu açılarak volum kaybının yerine konması esasını oluşturur (17). İki önemli faktör hipovolemik şokun geri dönmez hale gelmesi açısından belirleyicidir: Kaybedilen sıvının miktarı ve bu miktarın kaybedildiği sıvının yerine

konmasına kadar aradan geçen süre. Plazma volumünün yerine konması için kaybedilen kanın her 1 litresi için 3 litre kristalloid solüsyonu verilmelidir. Kan grubu, cross match ve hemoglobin için yeterli kan alınmalı ve sıvı replasmanı başlanmalıdır. Başlangıç sıvı tedavisi için santral yol kullanılmamalıdır. Santral yol açılması en deneyimli ellerde bile zaman kaybına sebep olmaktadır. Santral yol açılırken yüksek komplikasyon gelişme riski vardır (18).

Ağır hipovolemik şok belirtileri olan faz II de genellikle ekstravasküler sıvı genişlemesi tıbbi müdahaleden etkilenmez. Replasman hastanın vital bulgularına göre yapılmakla beraber erişkinlerde önemli kan kaybı sonrası gelişen yerleşmiş şok için başlangıçta ilk 20-30 dakika içinde 2 litre ringerli laktat solüsyonu verilmesi tercih edilir. Çocuklarda 20 ml/kg hesaplanan ringerli laktat aynı süre içinde verilir (17).

Faz III'te mobilizasyon ve diürez fazıdır. Birçok hastada tedavinin sonraki bölümü başlangıç tedavisine verdiği cevaba göre düzenlenir. Önemli derecede hipotansiyonu olan hastalarda kan verilmesi zorunludur. Hematokrit, kanın akım özelliği ve doku oksijenasyonunun optimal olduğu %30 seviyesine çıkarılmalıdır. Tedavide esası intravasküler volumün en kısa sürede kristalloid solüsyonlar ve kan ile doldurulması oluşturur (17).

Sıvı kaybı %15-20'den az olan hastalar başlangıç tedavisine genellikle iyi cevap verirler. Kan basıncı hızla normal seviyeye çıkar. Eğer tansiyon arteriyel geçici olarak yükselirse volüm tamamlayıcı solüsyonların infüzyonu ve kan transfüzyonu başlanmalıdır. Eğer başlangıç tedavisine cevap sınırlı ise ya da hiç cevap yoksa kan kaybının devam ettiğini, miktarının büyük olduğunu gösterir. Diğer tanılar ekarte edildikten sonra hasta ameliyata alınarak tedavi edilmelidir (18).

2.2. Akut Akciğer Hasarı

Hemorajik şoktan sonra meydana gelen akut akciğer hasarı hastalarda morbidite ve mortaliteyi ciddi bir şekilde arttırmaktadır. Hemorajik şokun resüsitasyonu sonucunda iskemi/reperfüzyon döngüsü, travma hastalarında

inflamatuvar uyarıya karşı abartılmış bir cevabın ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Aktive olmuş hücrelerin sekestrasyonları değişik organlarda doku hasarına ve organ disfonksiyonuna yol açmaktadır. Resüsite edilen şoklardan sonra da ikincil organ hasarları ortaya çıkabilmektedir (19).

Diffüz alveoler hasar, endotel hücrelerinde veya alveoler epitelin herhangi bir şekilde ve orandaki hasarıyla ortaya çıkan non-spesifik patolojik değişimlerle sonuçlanan bir akciğer (AC) hastalığıdır. Diffüz alveoler hasar sonrasında, AC'deki yapılanma rejenerasyon ve destek dokuyla yer değiştirme şeklinde 2 aşama içermektedir. En sık görülen rejenerasyon tipi, hasar sonrası stabil epitel hücre popülasyonunun çoğalıp bazal membran ve stromasının sağlam olduğu tiptir. Bu döngüde oluşan hasarda iz kalmaksızın iyileşme beklenebilir (20).

Diffüz alveoler hasarın en ileri formu, Erişkin Sıkıntılı Solunum Sendromu (ARDS) diye bilinen katastrofik olayla sonuçlanan bir durumdur. Gaz değişimde daha ağır bir bozulma vardır. Akut AC hasarı, obliteran bronşiolit ve intertisyel pnömoniye içerir. Akut intertisyel pnömoni, başlangıçtaki yıkım olayı olmaksızın bir solunum yetmezliğidir. Diffüz alveoler hasarda görülen histolojik proliferatif faz akut intertisyel pnömonide de görülmektedir (20).

Akut akciğer hasarı şok tablosundan başka durumlarda da görülebilmektedir. Bunlar arasında klorin, perkloroetilen ve civa buharı inhalasyonu, paraguayat ve kerosen alımı, yağ embolisi, duman ve yanık hasarı sayılabilir.

Diffüz alveoler hasara götüren genel inflamatuvar mekanizmanın komponentleri şöyle sıralanabilir:

1. Sorumlu ajan (endotoksin, aspirasyon)
2. İnflamatuvar döngünün aktivasyonu (sitokin salınımı, koagülasyon, fibrinolizis)
3. Nötrofillerin AC'de sekestrasyonu (hücre yüzey adhezyon moleküllerinin upregülasyonu)

4. Nötrofilik sitotoksik ürünlerin salınımı (proteaz, oksijen metabolitleri)
5. Alveoler duvar hasarı (endotelial ve epitelyal hasar) (21).

Akut akciğer hasarı gelişen hastalarda birbirini takip eden hasar ve onarım üç fazda gelişir:

1. Akut eksüdatif faz
2. Proliferatif faz
3. Kronik fibrotik faz

Mikroskopik olarak eksüdatif fazda, vasküler konjesyon, intertisyel ve alveolar ödem, epitelyal kayıp, hyalin membran formasyonu ve mikroatektaziler oluşur. Eksüdatif fazın erken döneminde dejenerasyon veya nekroz hem alveoler çeperin hücrelerinde hem de endotelinde rastlanabilmektedir. Kapillerdeki kırmızı kan hücrelerinin konjesyonu, lökosit ve plateletlerin kapillerdeki birikimi olabilmektedir. Alveolar epitel sıkı bileşkelere sahip olsa da hasar durumunda, proteinden zengin sıvı, inflamatuvar hücreler, ekstravaze eritrositler, serum proteinleri, fibrinojen alveoler sahaya dolmaktadır. Proteinden zengin ödem diffüz alveoler hasarda artmış permeabilite defektlerinden kaynaklanmaktadır (22,23).

Yüksek protein permeabilite hasarı, pulmoner sürfaktan sistemini de etkilemektedir. Plazma proteinlerinin varlığında alveoler sürfaktan inaktive olmakta, ultrastrüktürel olarak sürfaktan kalıntıları proteinöz materyal olarak saptanabilmektedir. Bu sürfaktan anormalliği veya kaybı alveoler duktus ve respiratuvar bronşiolde mikroatektaziyle sonuçlanmaktadır. Işık mikroskopunda ektazik alveoler duktus ve respiratuvar bronşiolde hyalin membranlarla sınırlanmış olarak görülür. Alveoler duvarlar çok kalınlaşmış; ama sadece atelektazik durumdadır (24).

Proliferatif faz; tip II epitel hücrelerin hiperplazisi, intertisyel mononükleer inflamatuvar infiltrasyon, hyalin membran organizasyonu ve fibroproliferasyon, proteinöz eksüdasyonla karakterizedir. Tip II epitel hücreleri epitelyal rejenerasyondan sorumludur. Proliferatif fazın majör

komponenti tip II hücrelerin hiperplazi ve hipertrofisidir. Tip II hücreler, tip I hücrelerden daha dayanıklıdır. Tip II hücrelerin proliferasyonu hasarlı alveoler duvarları kaplar, 4-5 haftada yenilenirler. Hasar sonrasında bu oran dramatik olarak artar (25,26).

Akut AC hasarı sonrasındaki ilk gün içinde nötrofilik lökositler alveoler duvar ve boşluklara göç etmektedir. Fibroproliferasyon geniş sahayı tutan mononükleer göçtür. Matür granülasyon doku oluşumunda bu mononükleer lökositlerin ve sitokinlerinin önemli payı vardır. Platelet Büyüme Faktörü (PDGF), Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF), İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGFs) ve İnterlökinler (IL), Transforme Edici Büyüme Faktörü-p (TGFp) ve Koloni Stimülasyon Faktörü (CSFs) kronik fibrozise giden matriks organizasyonundan sorumludur (27).

ARDS de temel patolojik bulgu AC' lerin fibrozisidir. Yüksek oksijene (O₂) rağmen yükseltilemeyen O₂ basıncı, yüksek hava yolu direnci, Pozitif End-Expirator Basınç (PEEP) ve Devamlı Pozitif Havayolu Basıncı (CPAP) uygulanması bilinen bir antitedir. ARDS de ölüm, düzeltilemeyen hipoksemiden çok MOF ve enfeksiyona bağlıdır. Sepsisin % 36-90 oranında ARDS' den ölüme neden olduğu saptanmıştır. ARDS' nin gelişiminde gram (+) ve gram (-) sepsis inflamasyon kaskadında önemli rol oynar. Bu inflamatuvar gelişimde sellüler immünite aktivasyonu ile sitokinler aktive etmekte, alveoler sahalar beyaz küre ile dolmaktadır (26).

2.2.1. Akut Akciğer Hasarının Patofizyolojisi

ARDS, orta derecede pulmoner fonksiyon bozukluğundan başlayarak progressif olarak ilerleyen ve katastrofik akut solunum yetmezliğiyle kendini gösteren, yüksek mortalitesi olan bir antitedir. Diffüz alveoler hasar, pulmoner mikrovasküler tromboz, inflamatuvar hücre agregasyonu ile giden immünolojik reaksiyonlar topluluğudur. ARDS tek bir hastalık değil, fizyolojik bir sendromdur ve tanısı fizyolojik kriterler üzerine kurulur. Bu gün için tanıda bazı temel komponentler söz konusudur. Bunlar; radyolojik olarak pulmoner ödemin ve bilateral infiltrasyonun saptanması, pulmoner ödemin etyolojisinde kalp yetmezliği kliniğinin olmaması, kabul edilebilir bir PaO₂'nin

sürdürülebilmesi için yüksek konsantrasyonda oksijen enspirasyonu ve/veya PEEP gerektiren ciddi hipoksemi (dirençli hipoksemi) ve akciğer kompliansında azalmadır. Bu hastalar klasik pulmoner yetmezlikten hiperkarbikten çok hipokarbik olmaları ile ayrılırlar. ARDS de en sık neden sepsisdir ve diğer risk faktörlerinden çok daha yüksek mortaliteye sahiptir. Sepsis diğer risk faktörlerine göre en az altı kat daha fazla ARDS'ye zemin hazırlamaktadır (28).

Akut AC hasarının ilk saatlerinde epitelyal bariyer hasara uğrar. Pulmoner endotel ve alveol epitelinin birlikte hasarıyla yüksek protein konsantrasyonu olan sıvıyla pulmoner ödem gelişmektedir. Na – K ATPaz enzimiyle alveol epitelyum hücrelerinin bazolateral yüzeyinden Na aktif olarak geçmekte, beraberindeki klor ve su ise pasif olarak geçmektedir. Pulmoner ve bronşiol arterlerdeki değişimler bu mekanizmayı etkilememektedir. Alveol epitel-endotel membranının bariyer hasarına karşı çok daha dirençli olduğu görülmektedir. (29).

2.2.2. Akut Akciğer Hasarının Kliniği

Akut akciğer hasarında, radyolojik değişiklikler daha erken dönemde gözlenmektedir. Alveolar infiltrasyonlar diffüz olarak görülür. Lezyonlar odak şeklinde başlarsa bile genellikle her iki AC'i yaygın olarak kaplamaktadır. Yaygın pulmoner ödem radyolojik olarak görülebilirse de tomografi ile yama tarzındaki infiltrasyonlar gözlenebilir (11).

Sendrom ilerledikçe ve fibrozis diffüzeleştikçe radyolojik olarak nodüler görünüm hakim olur. PEEP AC sıvısını azaltmamakta; fakat fonksiyonel rezidüel kapasiteyi arttırmaktadır. Kardiyotorasik oranın normal olması ARDS'yi kardiyojenik pulmoner ödemden ayırt etmeye yardımcı olmaktadır. ARDS'li hastalarda yaşayanların %80'inde radyolojik olarak düzleşme saptanmaktadır. ARDS'de ilk üç gün içindeki ölümden hastalık sorumlu tutulmakta; daha geç meydana gelen ölümler ise sepsis ve MOF'a bağlanmaktadır, irreversibl solunum yetmezliği % 16 oranında görülmektedir. ARDS'yi atlatan hastaların büyük kısmında bir yıl sonra normale yakın AC fonksiyonu gelişmektedir (30).

Akut akciğer hasarı ve ARDS'nin hemorajik şok sonrası gelişiminde; kanvolümü, hemodinami, O₂ transportu ve sitokin paterni üzerinde durulmaktadır. Hipovolemi sonucunda kan akımının bozulmasıyla doku perfüzyonu azalmakta, doku hipoksisi, O₂ alım ve tüketiminin bozulması ARDS'ye zemin hazırlamaktadır (31).

Organ yetmezliği olan hastalarda O₂ yetmezliğinin diğer hastalardan çok daha yüksek oranda olduğu görülmüştür. Bu gelişmelere dayanarak ARDS nin gelişiminde primer olayın doku hipoksisi olduğu düşünülmektedir. Hemoraji, travma, cerrahi sonrasında periferik vazokonstriksiyon ve kapiller kan akımının çok azalması sonucunda, lokal hipoksi ve asidoz gelişir. Bu hipoksik asidotik kapiller yatakların endotel yüzeyindeki T lenfositleri, makrofaj ve diğer kan hücreleri aktive olup, dolaşıma geçer. Bu aktive hücreler TNF, İnterlökinler, Tromboksan-A₂, Prostaglandin, kompleman sistemi, nöroendokrin peptid, adrenal medüller ve kortikosteroid hormonlar, Platelet aktive edici faktör, ADH, renin anjiyotensin, endorfin ve opioid gibi değişik immünokimyasal medyatörleri açığa çıkartırlar. Resüsitasyon ile beraber bu maddeler mikrosirkülasyondan venöz sirkülasyona, oradan da AC kapillerine geçmekte ve ARDS gelişimindeki rolleri başlamaktadır. Pulmoner kapillerler ince geçirgen bir membrandan aerobik metabolizmayı sağlamak ve hidrojen iyon konsantrasyon homeostazı idame ettirmek için O₂-CO₂ değişimi yaparlar. Birçok farklı fizyolojik olaya bağlı olduğundan doku oksijenasyonu ve CO₂ eliminasyonu bu sistem bozulduğunda aksar. Bu da karşımıza oksijen yetmezliği veya ventilasyon yetmezliği şeklinde çıkabilir. Doku O₂ transportu sadece AC fonksiyonuna değil, arteriyel O₂ basıncına, kardiyak outputa, Hemoglobin (Hb) miktarı ve Hb' nin O₂ taşıma kapasitesine de bağlıdır (19,32).

2.3. İskemi-Reperfüzyon Hasarı

İskemi ve reperfüzyon kliniklerde sık karşılaşılan bir durumdur. İskemi ile dokularda kan akımının engellenmesiyle hücrel bozukluğa yol açan bir dizi olay başlar. İskemiye farklı dokular değişik sürelerde dayanabilirler. Örneğin akciğer hasarı ilk 30 dakikadan itibaren görülmeye başlar.(3,9).

Hücresel yaşam ve sağlıklı hücre işlevleri, mitokondrilere gerekli substratlar ve oksijen sağlanması ile olmaktadır. Yüksek fosfat bağlarını temin eden aerobik metabolizma, normal hücre fonksiyonu için gereklidir. Oksijen yokluğunda oksidatif fosforilasyon kaybolur, ATP yapımı düşer. Anaerobik metabolizma ile laktik asit yapımı artar ve laktik asidoz gelişir. Asidoz normal enzim kinetiğini bozar, daha düşük enerjili bağlar yapılır ve hücre normal homeostazisi korumak için ihtiyacı olan enerjiden kaybeder. İskemik dokulardan reperfüzyon ile enerji ihtiyacı sağlanır ve toksik metabolitler uzaklaştırılır. Ancak toksik metabolitlerin sistemik dolaşıma geçmesi metabolik asidoz gibi ciddi metabolik bir dizi olaya neden olabilir (8,33).

2.3.1. Akciğer İskemi Reperfüzyon Hasarı

Akciğerlerde belirli bir süre kan akımının azalması veya kesilmesi sonucunda iskemik hasar oluşur. Tüm organların iskemiye olan dayanıklılıkları farklılık gösterir ve yapısal özellikleri de olaya katıldığında sonuç kendisini farklı olarak gösterir. Akciğerlerde 30 dakika gibi kısa bir süre iskemi oluşturulması ve daha sonra reperfüzyonun sağlanması iskemi-reperfüzyon hasarının gelişmesi için yeterli olmaktadır (3,9,34).

İskemi-reperfüzyon sırasında meydana gelen hasarın derecesini belirleyen en önemli faktör, esas olarak hasara uğrayan damar duvarını kaplayan endoteldir. Bununla birlikte akciğer parankimini oluşturan düz kas hücreleri ve pnömositler de iskemiden etkilenirler. Reperfüzyon sırasında süperoksit radikali (O₂⁻) ve diğer oksidatif maddeler hem iskemi hem de reperfüzyon sırasında fazla miktarlarda üretilir ve direkt olarak protein ve lipidlere saldırarak etkilerini gösterirler. Endotelin hasarı sonucu endotel hücrelerini birbirine yapıştıran bağlar hasar görür ve hücreler arasından ekstraselüler bölgeye kaçak olur. Endotelin prostasiklin salınımı bozulur ve reperfüzyon sırasında prostasiklin-tromboksan dengesi bozularak, trombosit agregasyonu artar. Mikrosirkülasyonda trombosit agregasyonları sebebiyle tıkanıklıklar oluşur ve doku içerisinde etkin kan dolaşımı sağlanamaz. Hasara uğramış endotel komplement sistemini aktive eder ve nötrofilleri hasar

bölgesine çağırır. En önemli hasar ise nötrofillerin gelmesiyle oluşur. Hemorajik şoka bağlı geniş miktardaki iskemik dokunun reperfüzyonuyla ortaya çıkan medyatörler periferik mikrosirkülasyonda lokal vazodilatasyona neden olur. Bu sonuçlar hemorajik şok ile gelen hastalarda tedaviye anında başlanmasına rağmen hemorajik şok sonrası geç dönemde ortaya çıkan renal yetmezlik, hepatik yetmezlik, sepsis ve dissemine intravasküler koagülopati gibi birçok postoperatif komplikasyonun fizyopatolojisini anlamamızı sağlar. İskemi-reperfüzyon sonrasında gelişen sıkıntılı solunum sendromundan PMNL sorumludur. Diğer yandan, aktive nötrofillerin akciğer, kalp ve barsak dahil birçok organdaki doku hasarı patogenezinde önemli olduklarına ilişkin kanıtlar giderek artmaktadır. Sistemik inflamatuvar yanıtın gelişmesiyle PMNL aktivasyonu, pulmoner mikrosirkülasyonda PMNL sekestrasyonu ve PMNL endotelial hücre adezyonu söz konusudur. PMNL'lerin endotel hücrelerine adezyonu sonrası açığa çıkan toksik maddeler sonucu endotelial tabakada hasar oluşur, kapiller permeabilite artar, alveolar ve interstisyel ödem gelişir. Bozulmuş endotelde nötrofilleri kendisine çeken üzerinde yer alan intraselüler adhezyon molekülü-1 (ICAM-1), p-selektin ve nötrofiller üzerinde yer alan CD11a ve CD18 reseptörleridir. Bu reseptörler nötrofillerin hasar bölgesine gelmelerinden sonra endotele yapışmalarına ve endotel üzerinde kaydıktan sonra açılmış olan hücre aralarında dokuya sızmalarına sebebiyet verirler. Reperfüzyon sırasında endotelden salgılanan Nitrik Oksit'inde (NO) büyük önemi vardır. NO nötrofillerin yapışmasını (CD11b ve CD18 üzerinden), birikmesini ve içerdiklerini boşaltmalarını inhibe eder. Ayrıca hem trombosit agregasyonunu engeller, hem de vazodilatasyon yaparak vasküler dengenin korunmasını sağlar. Endotel hücreleri, reperfüzyon sırasında NO sentezini sağlayan endotelial nitrik oksit sentetaz(iNOS) enziminin sayısını arttıran genleri aktive ederler ve bu şekilde artmış NO miktarı ile hasarı engellemeye çalışırlar. Bütün bunlara rağmen NO kana karıştığı zaman çok çabuk bir şekilde hemoglobine bağlanarak inaktif olur. Yine nötrofillerden salgılanan O₂- ve diğer oksidan maddeler hemen NO ile etkileşime girerler ve NO'nun etkilerini ortadan kaldırılır. Hatta fazla miktarlarda NO'nun

üretildiği durumlarda; O₂-, NO ile reaksiyona girerek daha zararlı bir madde olan peroksinitrit oluşumuna sebep olurlar ve doku hasarını daha da artırır (33,36,36).

2.3.2. Sitokinler

Akciğerlerde iskemik doku hasarının patolojik tablosu inflamatuvar yanıt ile ortak özellikler göstermektedir. İskemiye bağlı olarak akciğerlerde proinflamatuvar sitokinlerin üretimi artmakta, mononükleer ve PMNL aktivasyonu ve dokuya invazyonu görülmektedir. Akciğer inflamasyon yanıtında IL-1 ve IL-6 en çok üzerinde durulan sitokinlerdir. İ-R hasarı sırasında sitokin üretimi ile makrofaj, lenfosit ve nötrofil aktivasyonu paralel olarak gelişmektedir. İskemi, makrofajlardan proinflamatuvar sitokinlerin salınımını tetiklemekte ve erken reperfüzyon hasarı oluşmaktadır. IL-8,IL-12, IL-18, TNF- α gibi sitokinler ise geç dönemde nötrofil ve T- lenfosit aktivasyonuna yol açmakta ve beraberinde geç dönem reperfüzyon hasarı oluşmaktadır. Bu ajanlara karşı antagonistler kullanılarak, IL-1'in ve TNF- α 'nın vasküler yaralanmaya katkıda buldukları ve endotel adezyon moleküllerini arttırdıkları gösterilmiştir (37).

İnflamatuvar süreçte önemli rol oynayan medyatörler ve fonksiyonları Tablo 1'de gösterilmiştir:

Tablo 1. İnflamatuar mediyatörler ve fonksiyonları

İnflamatuar Mediyatörler	Fonksiyonları
IL-1	Pro-inflamatuar, Nötrofil aktivasyonu
IL-6	Hem pro-inflamatuar hem de anti-inflamatuar, Lökosit büyüme ve aktivasyonu, Dolaşımdaki seviyeleri hasar boyutuyla orantılı.
IL-10	Anti-inflamatuar, Pro-inf. sitokin İnhibisyonu TNF- α 'nın modölatörü.
TNF- α	Pro-inflamatuar, Nötrofil aktivasyonu Şok ve katabolizma oluşumunu indükler.
G-CSF	Makrofaj ve nötrofillerin apopitozisini geciktirir. Lökosit aktivasyonu ile inflamasyonu destekler.
PAF	Trombosit ve nötrofil aktivasyonu
ICAM-1	Nötrofil adezyonu
C5a	Lökosit adezyon ve agregasyonu
Kemokinler	Lökosit aktivasyonu ve agregasyonu
Reaktif oksijen ve nitrojen	Damar tonus düzenleyici, Antimikrobiyal

Biz çalışmamızda hemorajik şok sonrası akciğer hasarının oluşma sürecinde önemli olduğu bildirilen sitokinlerden IL-6,IL-10, TNF- α 'yı inceledik.

2.3.2.1. İnterlökin 6 (IL-6)

Akut travma, stres, hemorajik şok sırasında IL-6 kan düzeyi yükseldiğinden genellikle sistemik inflamatuvar yanıt veya postoperatif morbidite indikatörü olarak kullanılır. Yine IL-6 düzeylerinin şok durumundaki mortalite ile korele olarak arttığı gösterilmiştir. Hemorajik şok döngüsünde IL-6 akciğer, karaciğer ve barsak hasarı ile ilişkilendirilmektedir (38).

2.3.2.2. İnterlökin 10 (IL-10)

Antiinflamatuvar bir sitokindir. İki major aktivitesi olup makrofajlar tarafından TNF- α , IL-1, IL-12 sentezini inhibe eder ve T hücre aktivasyonunda makrofajların yardımcı rollerini süprese eder (39). Akciğer hasarı olan hastalarda bronkoalveolar lavaj incelendiğinde IL-10 seviyesinde düşüklük ve TNF- α seviyesinde artış olduğunu tespit eden çalışmalar mevcuttur (40).

2.3.2.3. Tümör Nekrozis Faktör- α (TNF- α)

Travma veya infeksiyonlar sonucu oluşan inflamatuvar yanıt kompleks bir proinflamatuvar sitokin döngüsünün başlamasına neden olur. Bu sitokinler arasında TNF- α konakçı yanıtın oluşmasına yol açan ilk ve en potent mediyatörlerden biridir.

TNF- α sentezinin kaynağı, periton ve splanik dokularda çok bulunan monositler, makrofajlar ve T hücreleridir. Akut travmaya yanıt olarak TNF- α salınımı hızlı ve kısa sürelidir. Endotoksin uyarısı ile akut inflamatuvar yanıt gelişimini taklit eden çalışmalarda TNF- α 'nın monofazik bir eğri izlediği ve 90. dakikada pik yapıp 4 saat içinde ölçülemeyecek düzeye indiği saptanmıştır. Yarı ömrü 15-18 dakika olmasına rağmen TNF- α 'nın kısa süreli ortamda bulunması bile önemli metabolik ve hemodinamik değişikliklerin gelişmesine ve döngünün ileri kısmındaki sitokinlerin aktive olmasına neden olur. Deneysel septik şok modellerinde TNF- α 'nın yükselmesinin şok gelişimine ve hipoperfüzyona neden olduğu, mortalite ile korele olarak arttığı bildirilmiştir (41,42).

3. MATERYAL ve METOT

3.1. Araştırmanın Tipi

Araştırma deneysel araştırma olarak planlandı.

3.2. Deney Grubunun Seçimi

Çalışmada 200-300 gr. ağırlığında 16 haftalık Wistar Albino cinsi toplam 32 adet erkek rat kullanıldı. Denekler, çalışma öncesinde oda ısısında serbest su ve yem verilerek saklandı. Çalışmada 32 erişkin rat randomize olarak 4 gruba ayrıldı (n=8). Denekler Süleyman Demirel Üniversitesi (SDÜ) Tıp Fakültesi Deneysel Çalışma ve Deney Hayvanları Laboratuvarı'ndan temin edildi. Deney Hayvanları Araştırma Etik Kurulu tarafından onay alındıktan sonra çalışmaya başlandı.

3.3. Araştırmanın Uygulaması ve Verilerin Toplanması

Operasyon öncesi ve sonrası tüm ratlar standart yem ve su ile beslendiler. Ratlardaki işlemler genel anestezi altında gerçekleştirildi. Genel anestezi için, intraperitoneal 90 mg/kg ketamin hidroklorür (Alfamine) ve 10 mg/kg xylazin (Alfazyne) kullanıldı.

Gruplar:

Grup I (Sham Grubu) (n=8):

Arteriyel monitörizasyon + Akciğer doku örneği alınması.

Arteria carotis communis kanülize edilerek arteriyel monitorizasyon yapıldı, şok oluşturulmadı, 24 saat sonra Akciğer doku örneği alınarak sham grubu oluşturuldu.

Grup II (Hemorajik Şok Grubu) (n=8):

Arteriyel monitörizasyon + Kontrollü Hemorajik şok + 1 saat sonra sıvı resüsitasyonu + 24 saat sonra Akciğer doku örneği alınması.

Deneklerin arteriyel kan basınçları izlenerek Ortalama arteriyel basınç(MAP) % 50 düzeyinde tutulacak şekilde arteriyel yolla kan alınarak kontrollü hemorajik şok oluşturuldu. Hemorajik şoktan 1 saat sonra alınan kanın iki katı miktarda kuyruk veni yoluyla intravenöz (İV) olarak ringer laktat ile resüsitasyon yapıldı.

Grup III (Hemorajik şok + SF ile peritoneal resüsitasyon) (n=8):

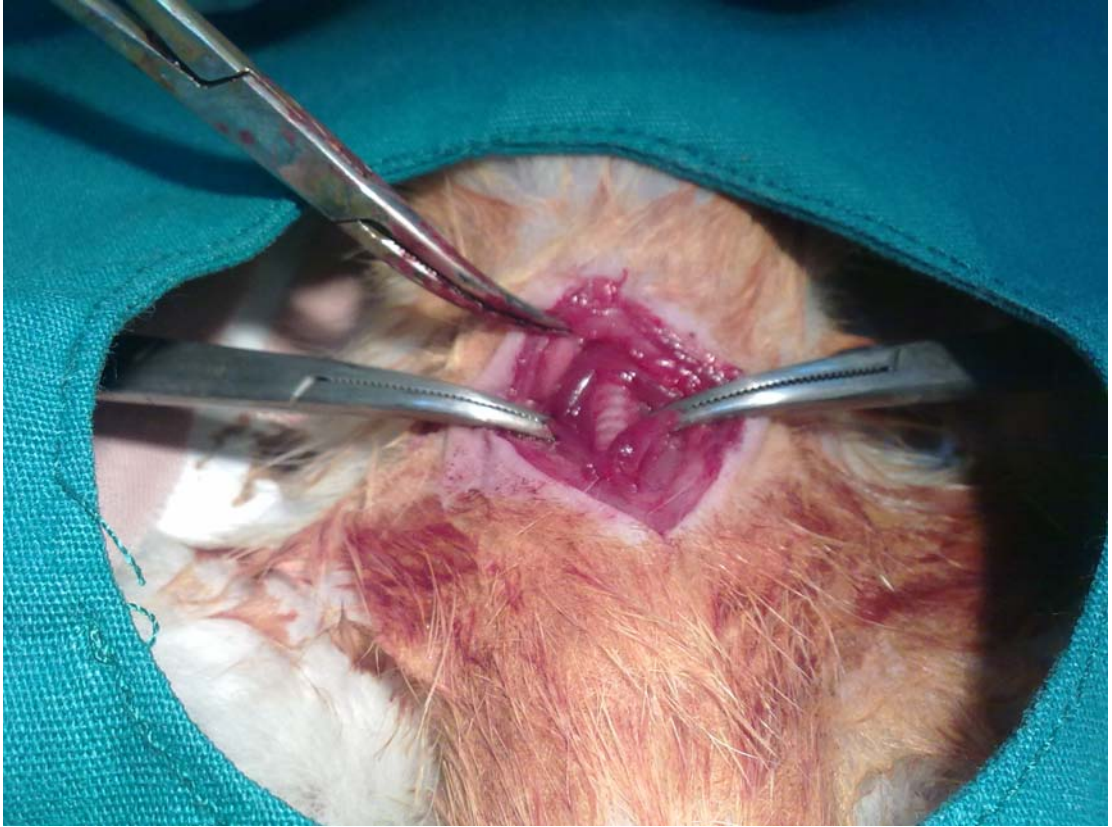
Arteriyel monitörizasyon + Kontrollü Hemorajik Şok + 1 saat sonra sıvı resüsitasyonu ve Batın içine SF ile peritoneal resüsitasyon + 24 saat sonra Akciğer doku örneği alınması.

Deneklerin arteriyel kan basınçları izlenerek MAP %50 düzeyinde tutulacak şekilde arteriyel yoldan kan alınarak kontrollü hemorajik şok oluşturuldu. Hemorajik şoktan 1 saat sonra alınan kanın iki katı miktarda kuyruk veni yoluyla İV olarak ringer laktat ile resüsitasyon yapıldı ve birlikte ratların batın içine feeding tüp yerleştirildi, tüpten 30cc SF verilerek peritoneal resüsitasyon yapıldı, 30 dk sonra verilen sıvı aspire edilerek batın içi kurulandı, ardından tüp giriş yeri suture edildi.

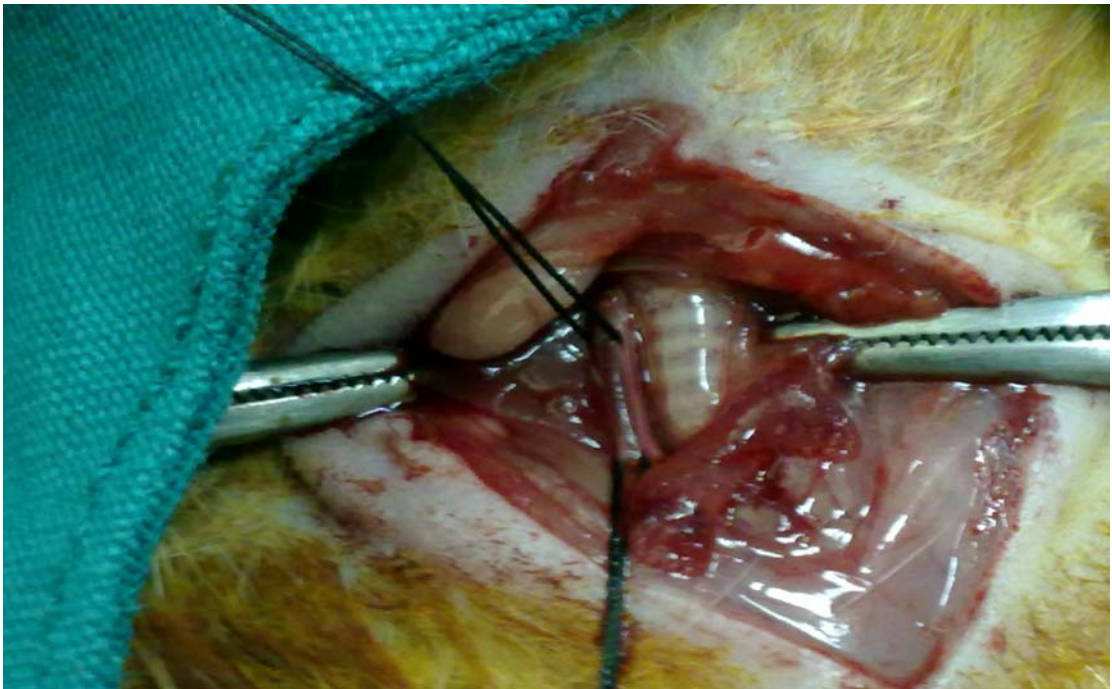
Grup IV (Hemorajik şok + Periton diyaliz sıvısı ile peritoneal resüsitasyon Grubu) (n=8):

Arteriyel monitörizasyon + Kontrollü Hemorajik Şok + 1 saat sonra sıvı resüsitasyonu ve periton diyaliz sıvısı ile peritoneal resüsitasyon + 24 saat sonra akciğer doku örneği alınması.

Deneklerin arteriyel kan basınçları izlenerek MAP %50 düzeyinde tutulacak şekilde arteriyel yoldan kan alınarak kontrollü hemorajik şok oluşturuldu. Hemorajik şoktan 1 saat sonra alınan kanın iki katı miktarda kuyruk veni yoluyla İV olarak ringer laktat ile resüsitasyon yapıldı ve birlikte ratların batın içine feeding tüp yerleştirildi, batın içine 30cc periton diyaliz sıvısı (CAPD/DPCA 4 %2.3 Glucose, Fresenius Medical Care) verilerek peritoneal resüsitasyon yapıldı, 30 dk sonra verilen sıvı aspire edilerek batın içi kurulandı, ardından tüp giriş yeri suture edildi.

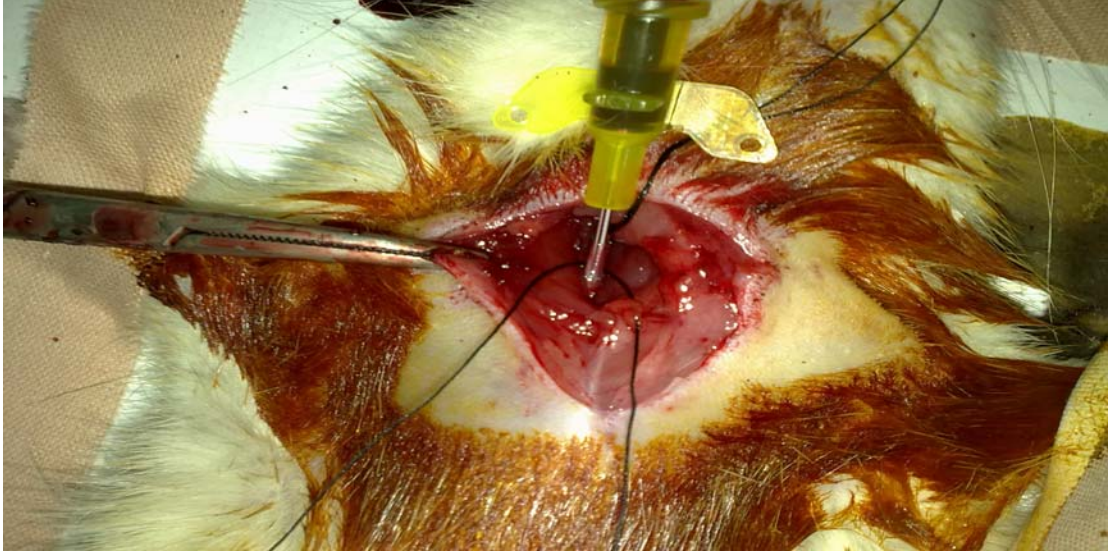


Resim 1. Ratlara servikal vertikal kesi uygulaması



Resim 2. Servikal bölgede Arteria Carotis Communisin izole edilmesi ve 4/0 ipekle askıya alınması

Arteriyel kanülizasyon 24 G Braun marka intraket ile gerçekleştirildi (Resim 3).



Resim 3. Arteriyel kanülizasyon uygulaması

Arteriyel monitörizasyon Bıçakçılar marka basınç izleme seti ile sağlandı ve arteriyel kan basıncı monitörizasyonu Nihon Kohden marka BSM-2353 K model monitör ile yapıldı.



Resim 4. Ortalama arteriyel basınç (MAP) % 50 düzeyinde tutulacak şekilde arteriyel yolla kan alınarak kontrollü hemorajik şok oluşturulması



Resim 5. Kuyruk veni yoluyla intravenöz (İV) olarak ringer laktat ile resüsitasyon



Resim 6. Ratların batin içine Peritoneal diyaliz sıvısı verilmesi

Akciğer dokusunda meydana gelen histopatolojik ve biyokimyasal değişikliklerin incelenmesi amacıyla hemorajik şok sonrası 24. saatte median sternotomi ile toraks açılarak her iki akciğer rezeke edildi. Histopatolojik inceleme için sağ Akciğer dokusu %10 Formaldehit solüsyonu konulmuş tüplere konuldu. Biyokimyasal değişikliklerin değerlendirilmesi için sol Akciğer doku örnekleri ependorf tüplere alındı. -80 C derece dolabında saklandı. Rat spesifik kitler kullanılarak IL-6, IL-10, TNF- α çalışıldı.

3.4. IL-6, IL-10, TNF- α Ölçümü İçin AC Doku Örneklerinin Hazırlanması

Akciğer doku örnekleri ölçüm yapılincaya kadar -80°C'de derin dondurucuda bekletildi.

Parametre ölçümleri SDÜ Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda yapıldı.

IL-6 (ELISA, Raybiotech, Catalog No.ELR-IL6-001, Georgia, USA),

IL-10 (ELISA, İnvitrogen, Catalog No.KRC0101, Nivelles, Belgium),

TNF- α (ELISA, İnvitrogen, Catalog No.KRC 3011, Nivelles, Belgium) tayinleri için uygun rat kitleri kullanılarak talimatlara uygun olarak ölçümler yapıldı.

3.5. Akciğer Doku Örneklerinin Histopatolojik Olarak İncelenmesi

Akciğer doku örnekleri alınarak rutin takip işlemleri sonrası parafinle bloklandı. 5 mikrometrelilik kesitler yapılarak hematoksilen eosin boyasıyla boyandı ve ışık mikroskopu ile incelendi. İnceleme SDÜ Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Patoloji Laboratuvarı'nda tek patolog tarafından kör tarzda yapıldı. Akciğer dokusu, PMNL infiltrasyonu, intraalveolar lökosit ve alveolar septal genişleme açısından incelendi. Her bir özellik 0-3 arası skorlama yapılarak sınıflandırıldı.

Skorlama sistemi;

(0): Değişiklik yok,

(1): Hafif değişiklikler,

(2): Orta derece değişiklikler,

(3): Şiddetli değişiklikler şeklinde gruplandı.

Ayrıca histopatolojik olarak incelenen üç parametrenin toplamı alınarak kümülatif histolojik skor elde edildi.

3.6. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmamızda elde edilen bulguların istatistiksel değerlendirmeleri Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 15.0 istatistik programı ile yapıldı. Veriler Mann Whitney-U testi kullanılarak değerlendirildi. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilmiş ve tüm testlerde $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

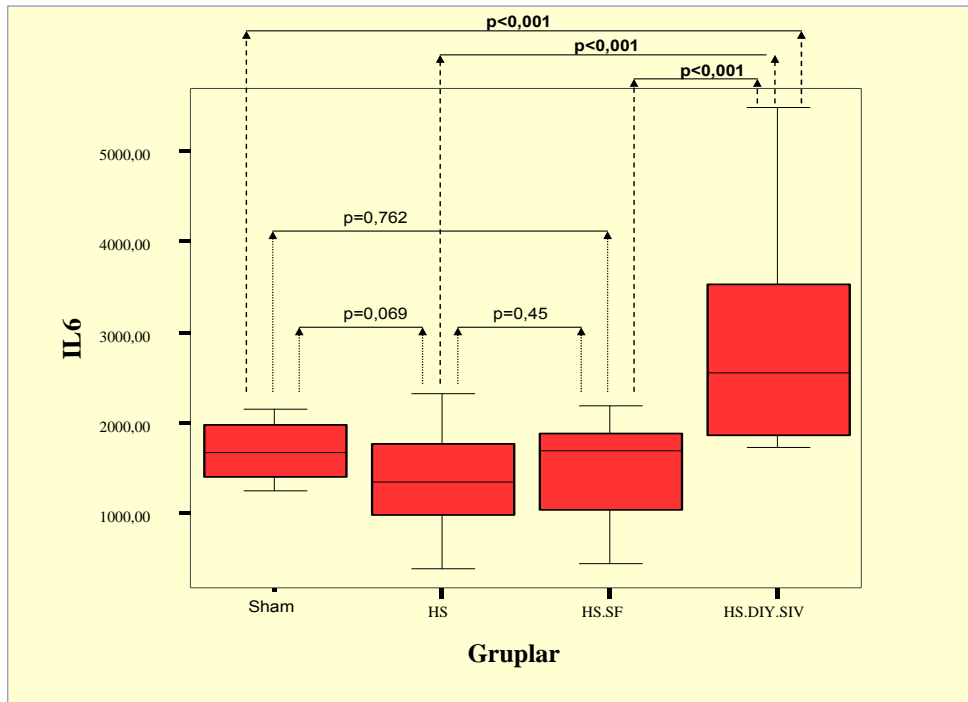
IL-6:

Sham grubuna göre, Hemorajik şok grubunda post hemorajik IL-6 değerlerinin bir miktar azalmış olduğu görüldü; ancak anlamlı farklılık saptanmadı($p=0.069$, Şekil 1).

Hemorajik şok grubu ile Batın içi SF grubu karşılaştırıldığında post hemorajik IL-6 değerleri arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p=0.45$, Şekil 1).

Diyaliz sıvısı ile peritoneal lavaj grubunda post hemorajik IL-6 değerlerinin Hemorajik şok grubuna göre anlamlı yüksek olduğu saptandı($p<0.001$, Şekil 1).

Diyaliz sıvısı ile peritoneal lavaj grubunun IL-6 değerlerinin, SF grubuna göre anlamlı yüksek olduğu saptandı ($p<0.001$, Şekil1).

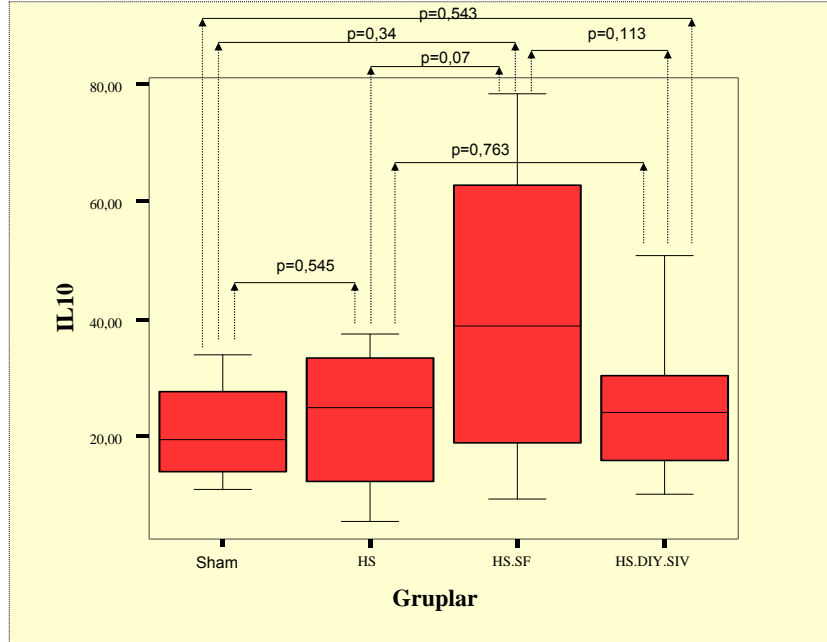


* $p < 0.05$ anlamlı

Şekil 1. Gruplarda çalışılan IL-6 değerlerinin karşılaştırılması

IL-10:

Post hemorajik IL-10 değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Şekil 2).



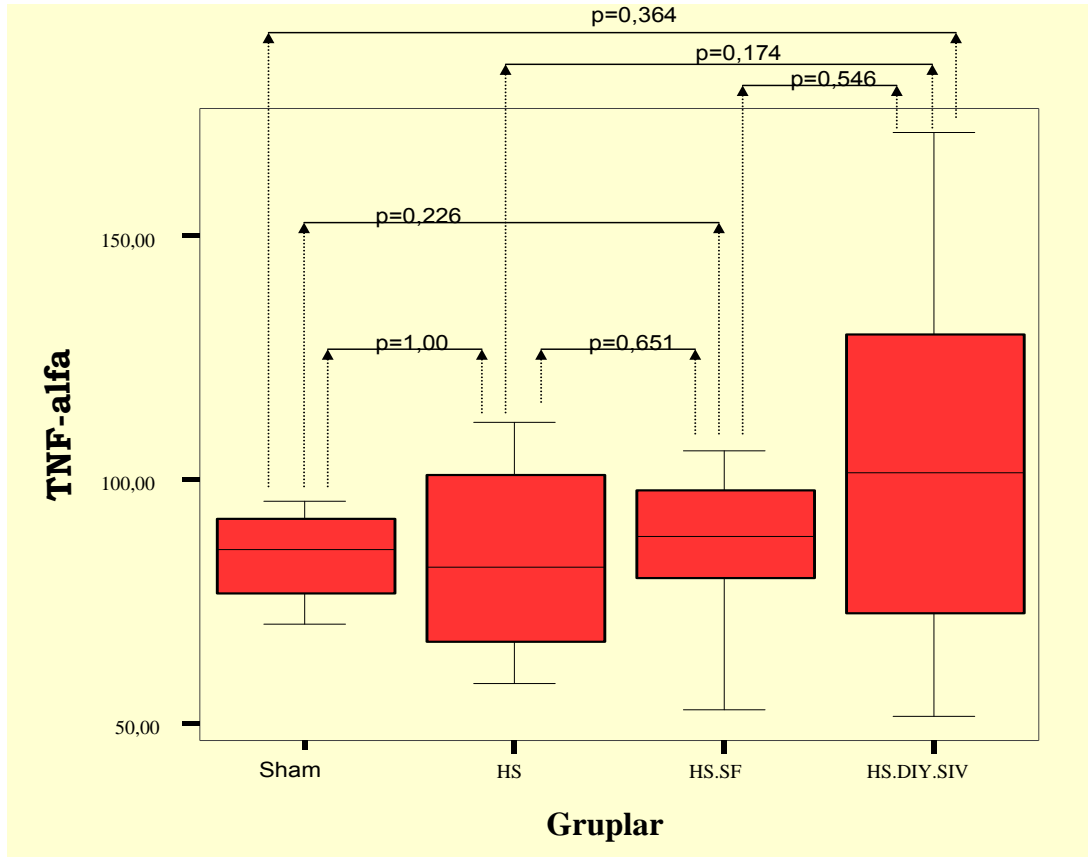
* $p < 0.05$ anlamlı

Şekil 2. Gruplarda çalışılan IL-10 değerlerinin karşılaştırılması

TNF- α :

Sham grubu ile hemorajik şok grubu arasında post hemorajik TNF- α değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=1.00$, şekil 3).

Diyaliz sıvısıyla peritoneal lavaj grubunda, hemorajik şok grubuna göre TNF- α değerlerinde bir miktar yükseklik olduğu görüldü; ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,174$, Şekil 3).



* $p < 0.05$ anlamlı

Şekil 3. Gruplarda çalışılan TNF- α değerlerinin karşılaştırılması

Akciğer Doku Örneklerinin Değerlendirilmesi

Grupların akciğer doku örnekleri interstisyel PMNL, intraalveolar PMNL ve alveolar septal kalınlık bakımından normal akciğer doku örneği ile şiddetli akciğer doku hasarı arasında 0-3 arası skor verilerek sınıflandırıldı.

Gruplardaki deneklerin akciğer doku örneklerinin incelenmesinde histopatolojik skorları Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Gruplardaki deneklerin akciğer histopatolojik skorları

Gruplar	İnterstisyel PMNL Skoru				İntraalveolar PMNL Skoru				Alveolar septal Kalınlık Skoru			
	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
Grup I (n=8)	-	6	2	-	4	4	-	-	-	6	2	-
Grup II (n=8)	-	-	5	3	1	6	1	-	-	-	4	4
Grup III (n=8)	-	1	4	3	3	5	-	-	-	-	4	4
Grup IV (n=8)	-	3	4	1	4	3	1	-	-	3	4	1

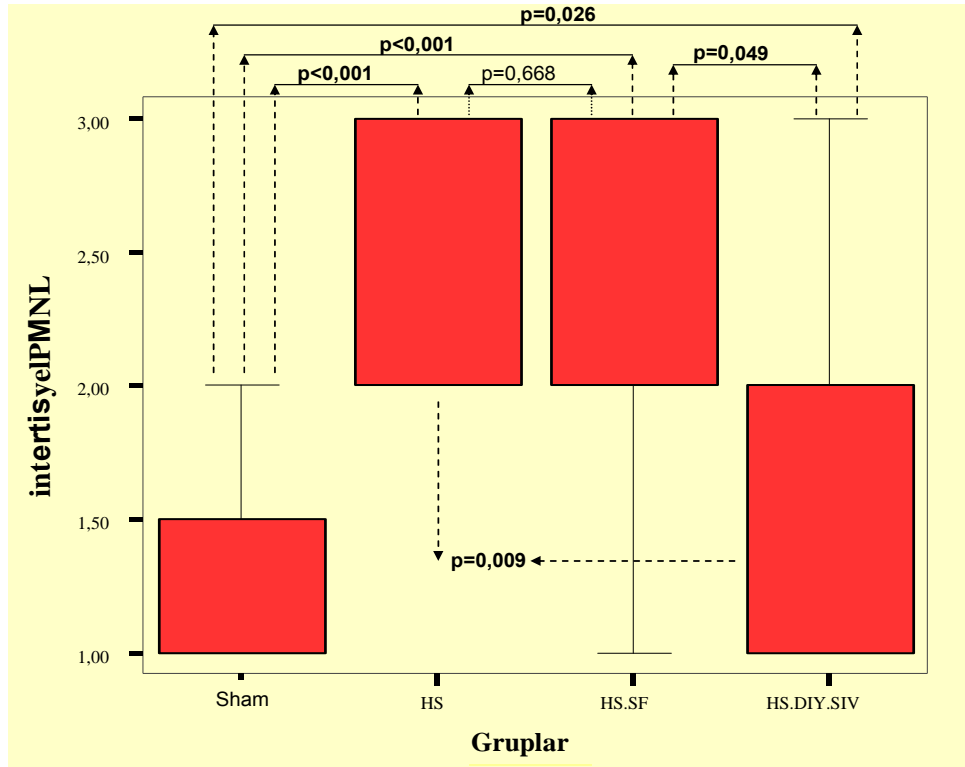
Akciğer İnterstisyel PMNL yoğunluğu

Hemorajik şok grubunda sham grubuna göre AC interstisyel PMNL infiltrasyonu skorunun anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p < 0.001$, şekil 4).

SF ile peritoneal lavajın AC interstisyel PMNL infiltrasyonuna etkisi yoktu ($p = 0,668$, şekil 4).

Diyaliz sıvısı ile peritoneal lavajın AC interstisyel PMNL infiltrasyonunu azalttığı görüldü ($p = 0.009$, şekil 4).

Diyaliz sıvısıyla lavaj grubunda, SF ile lavaj gruba göre PMNL infiltrasyonunun anlamlı olarak düşük olduğu saptandı ($p = 0.049$, Şekil 4).



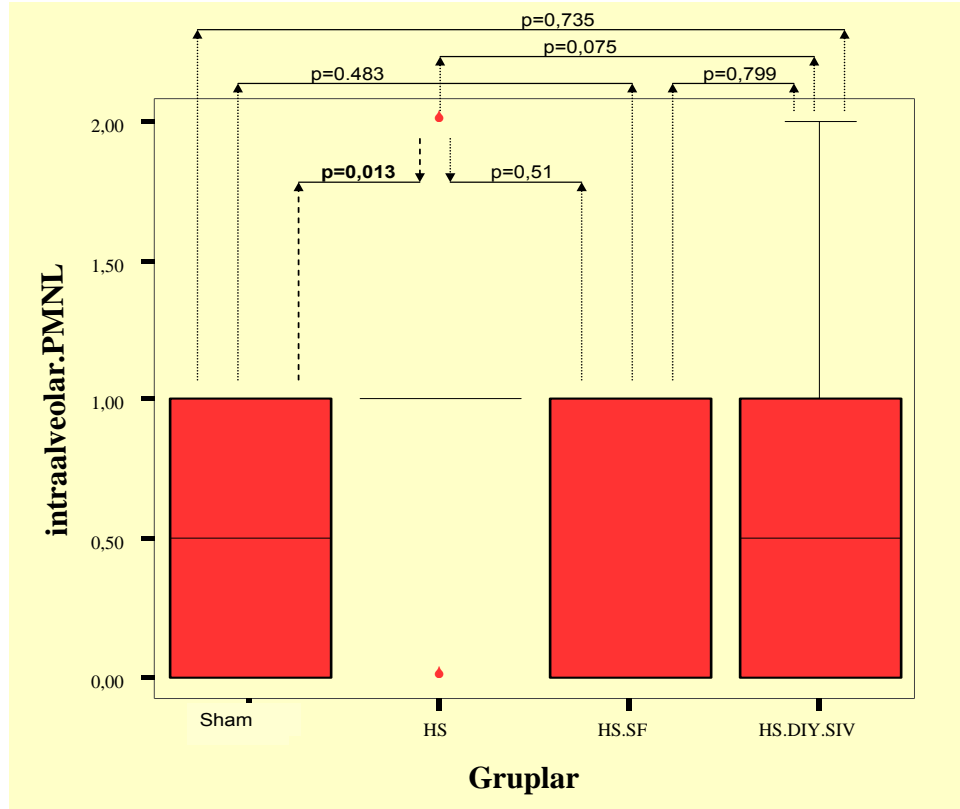
*p <0.05 anlamlı

Şekil 4. Gruplar arası İnterstisyel PMNL skorlarının karşılaştırılması

Akciğer İntraalveolar PMNL yoğunluğu

Hemorajik şok grubunda sham grubuna göre AC intraalveolar lökosit infiltrasyonunun anlamlı şekilde artmış olduğu görüldü ($p=0.013$, şekil 5).

Batın içi SF ve diyaliz sıvısı uygulanan gruplarda şok grubuna göre anlamlı bir fark olmadığı görüldü (Şekil 5).



Şekil 5. Gruplarda İntralveolar PMNL skorlarının karşılaştırılması

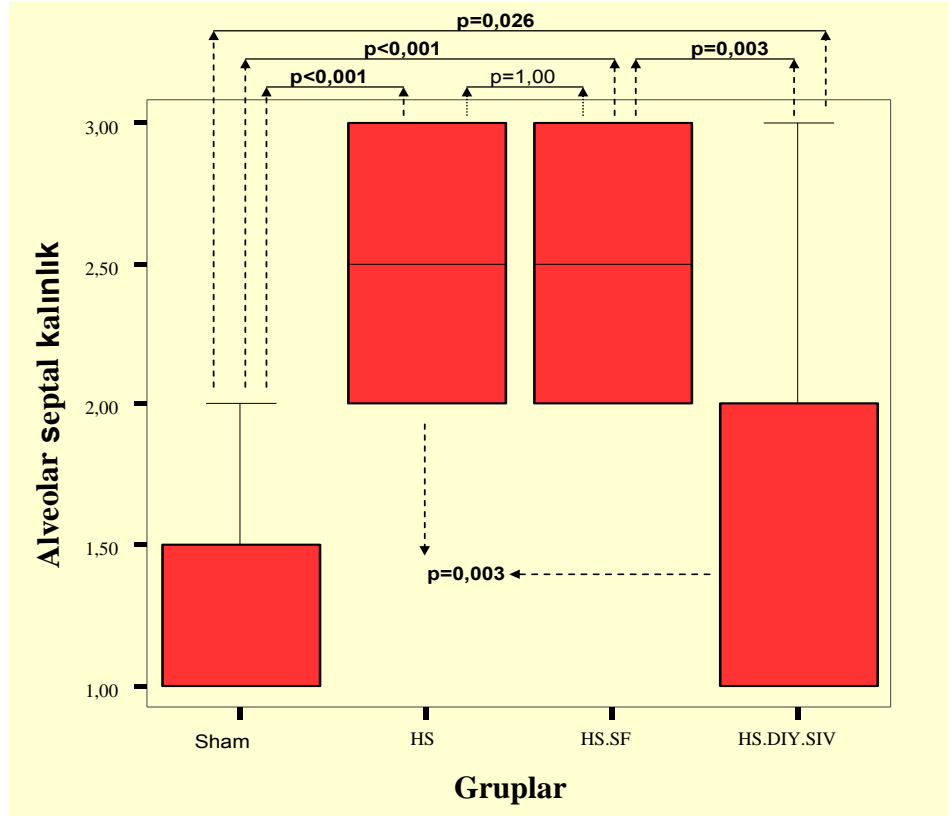
Akciğer Alveolar septal kalınlığı

Hemorajik şok grubunda AC alveolar septal kalınlığının sham grubuna göre artmış olduğu görüldü ($p < 0.001$, şekil 6).

Batın içi SF ile peritoneal lavaj yapılan grubun alveolar septal kalınlık değerleri şok grubunun değerleri ile benzerdi ($p = 1.00$, şekil 6).

Diyaliz sıvısıyla peritoneal lavaj yapılan grupta, şok grubuna göre alveolar septal kalınlığının azalmış olduğu saptandı ($p = 0.003$, Şekil 6).

Diyaliz sıvısıyla peritoneal lavaj yapılan deneklerin, SF ile lavaj grubundakilere göre AC alveolar septal kalınlığı anlamlı olarak azalmıştı ($p = 0.003$, Şekil 6).



*p <0.05 anlamlı

Şekil 6. Gruplar arası Alveolar Septal Kalınlık skorlarının karşılaştırılması

Kümülatif histolojik skorlar

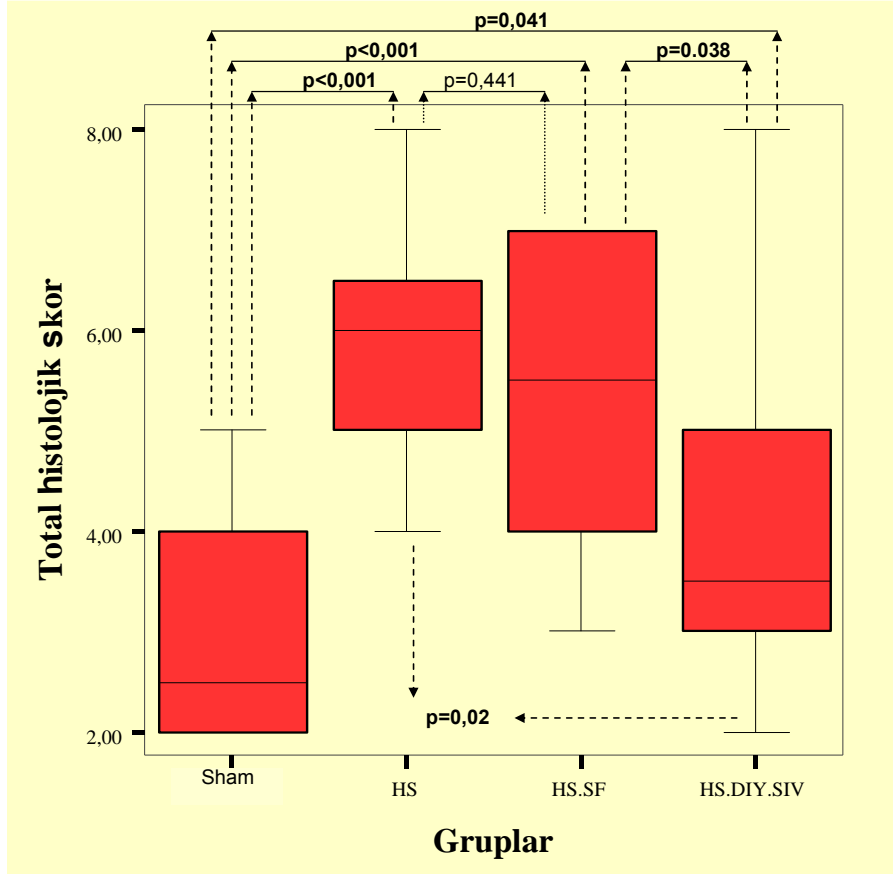
Grupların interstisyel PMNL, intraalveolar PMNL ve alveolar septal kalınlık skorları toplanarak akciğer doku örneği kümülatif histolojik skorları elde edildi.

Hemorajik şok grubunda sham grubuna göre kümülatif histolojik skorlar yüksekti (p<0.001, şekil 7).

Kümülatif histolojik skorlar açısından SF ile peritoneal lavaj uygulanan grup ile şok grubu arasında fark yoktu (p=0.441, şekil 7).

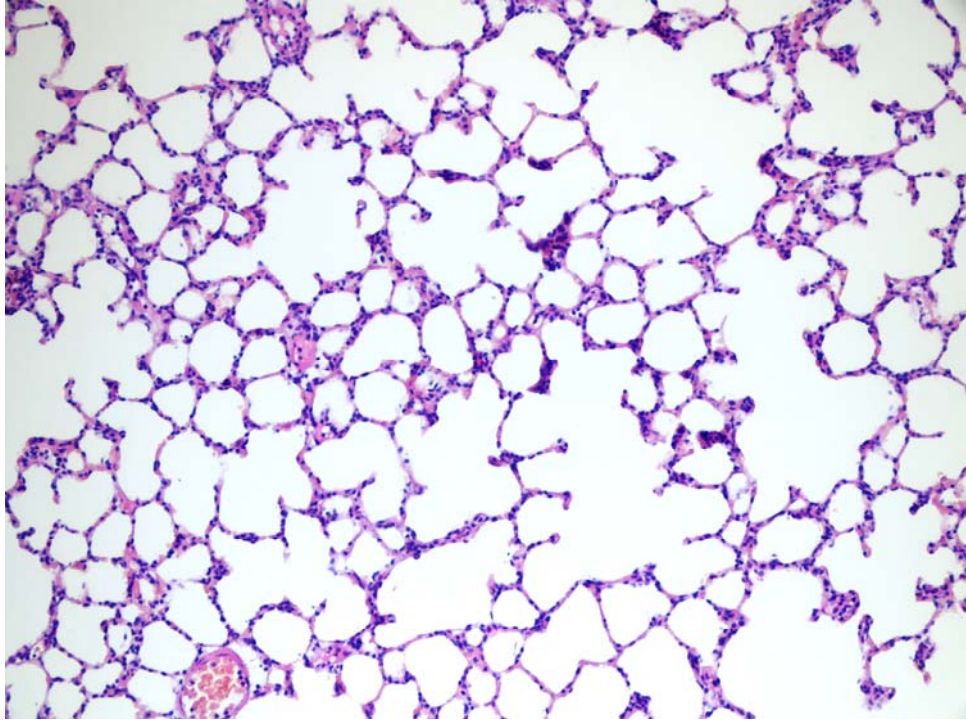
Diyaliz sıvısı ile peritoneal lavaj yapılan grubun, şok grubuna göre Kümülatif histolojik skorlarının düşük olduğu görüldü (p=0.02, Şekil 7).

Diyaliz sıvısı ile peritoneal lavaj yapılan grubun total histolojik skorları SF ile lavaj grubundan düşüktü (p=0.038, Şekil 7).

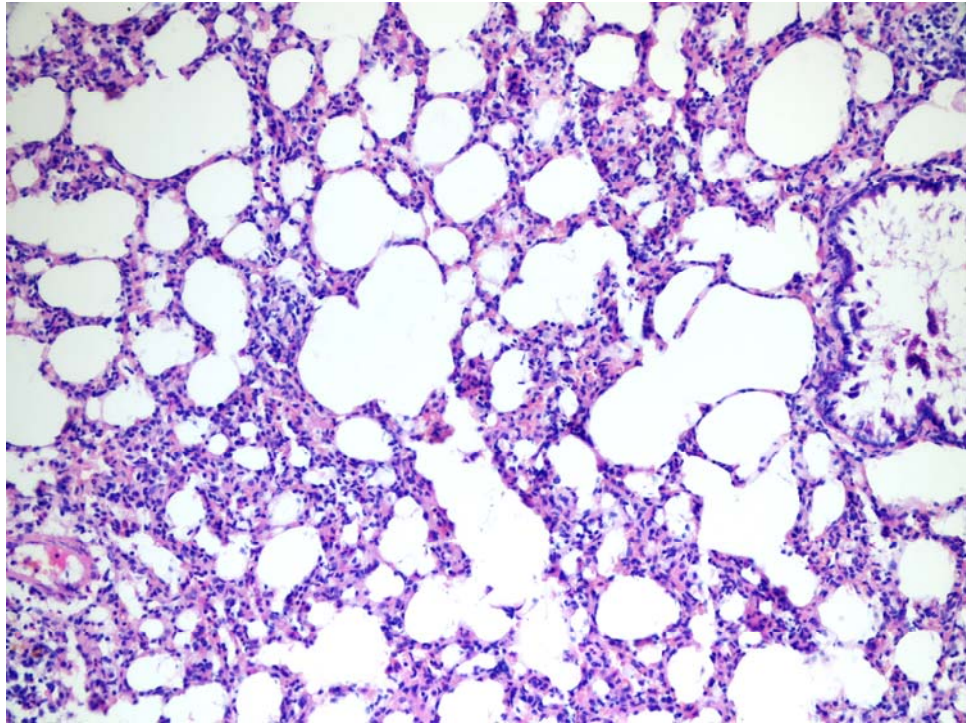


Şekil 7. Gruplar arası kümülatif histolojik skorlarının karşılaştırılması

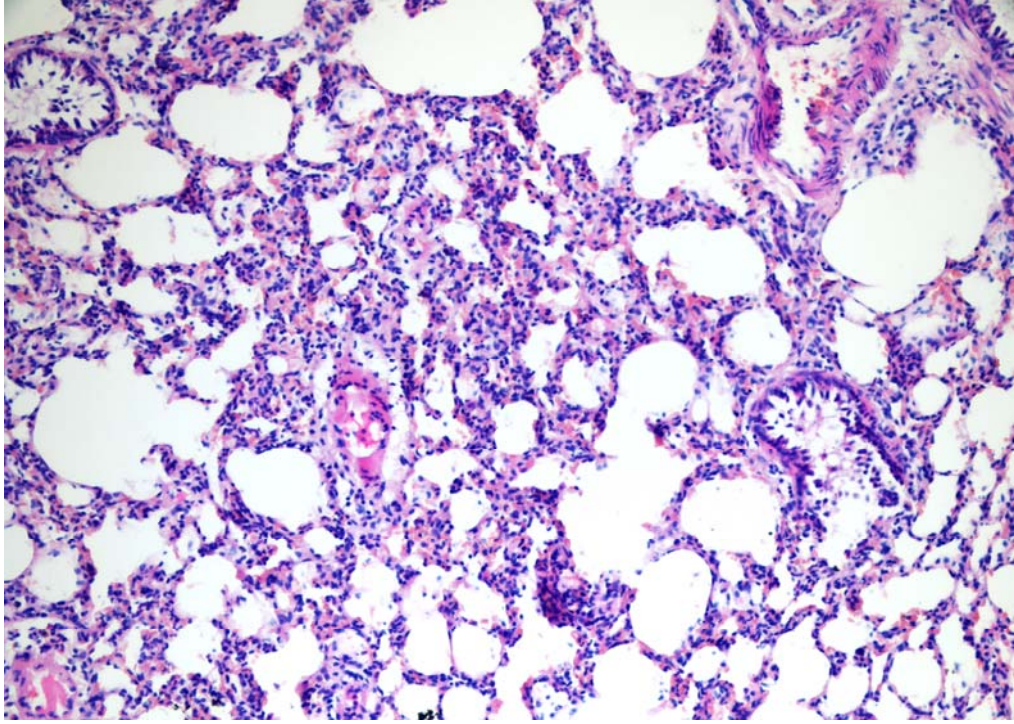
Tüm grupların histopatolojik olarak akciğer doku örneklerindeki mikroskopik görünüşleri sırasıyla Resim 7, 8, 9, 10'da gösterilmiştir.



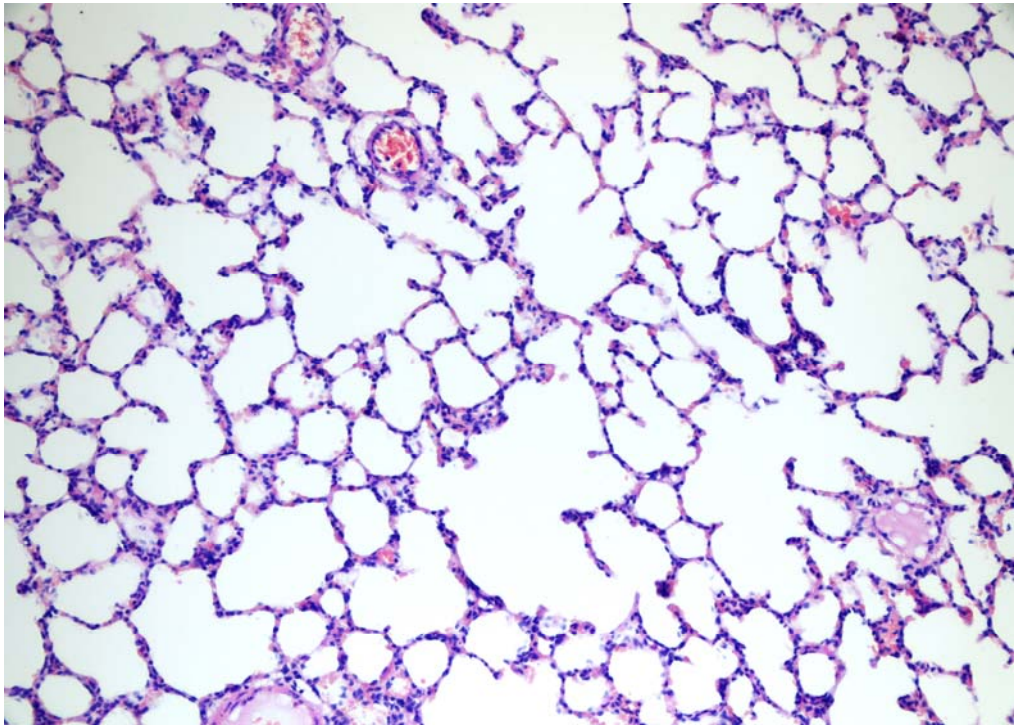
Resim 7. Sham grubunda PMNL infiltrasyonu ve alveolar septal kalınlık artışı yok. (HEX200)



Resim 8. Hemorajik şok grubunda şiddetli İnterstisyel PMNL infiltrasyonu ve alveolar septal kalınlık artışı. (HEX200)



Resim 9. SF ile peritoneal resusitasyon grubunda şiddetli İnterstiyel PMNL infiltrasyonu ve alveolar septal kalınlık artışı (HEX200)



Resim 10. Diyaliz sıvısıyla peritoneal resusitasyon grubunda minimal PMNL infiltrasyonu ve alveolar septal kalınlık artışı yok (HEX200)

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Kullandığımız kontrollü hemorajik şok modeli, histopatolojik olarak akciğer hasarı oluşturmuştur. Hemorajik şok oluşturulan hayvanlarda, periton diyaliz sıvısı ile peritoneal resusitasyonun akciğer hasarını histopatolojik olarak azalttığı gözlenmiştir. Aynı miktarlarda serum fizyolojik ile yapılan lavajların ise akciğer hasarını düzeltici herhangi bir etkisi görülmemiştir.

Çalışmamızda hemorajik şok grubunda şok sonrası IL-6 değeri azalmış, periton diyaliz sıvısı grubunda ise şok sonrası IL-6 değeri artmış olarak tespit edildi. Hemorajik şok sonrası IL-10 değerleri periton diyaliz sıvısı grubunda artmış olduğu görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. TNF- α değerleri periton diyaliz sıvısı grubunda, şok grubuna göre bir miktar artmış olarak tespit edildi ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Hemorajik şok sonrası akciğerlerde oluşan değişikliklerin ARDS'li hastalarda görülenlere benzer olduğu ve multiple organ yetmezliğinin bir parçası olduğu belirtilmiştir. Son birkaç dekattan beri yapılan çalışmalarda nötrofillerin santral bir rol oynadığı çok sayıda medyatör tanımlanmıştır. İskemik dokunun reperfüzyonu, hasar bölgesiyle sınırlı olmayan inflamasyona yol açar. Oksijen serbest radikalleri ve LTB₄ gibi kemoaktivatörlerin dolaşıma salınımının, dolaşan PMNL'leri stimüle ettiğine ve bunların alveolar sekestrasyonuna yol açtığına inanılmaktadır (43).

Yaptığımız çalışmada hemorajik şok sonrası akciğer dokusu histopatolojik değişikliklerin incelemesinde interstisyel PMNL, intraalveolar PMNL, alveolar septal kalınlık değişikliklerine bakıldı.

Hemorajik şok uygulanan grupta akciğer doku incelenmesinde interstisyel PMNL ve alveolar septal kalınlık yönünden orta ve şiddetli değişiklikler görüldü. İntraalveolar PMNL yönünden hafif ve orta değişiklikler görüldü.

Hemorajik şok sonrası SF ile peritoneal resusitasyon uygulanan grupta interstisyel PMNL ve alveolar septal kalınlık yönünden orta ve şiddetli

değişiklikler görüldü. İntraalveolar PMNL yönünden hafif değişiklikler mevcuttu. Bulgular şok grubuyla benzerdi.

Periton diyaliz sıvısıyla peritoneal resusitasyon uygulanan grupta intraalveolar PMNL ve interstisyel PMNL ve alveolar septal kalınlık yönünden sham grubuna yakın değişiklikler olduğu, şok grubundaki AC hasarını iyileştirici etkisi olduğu saptandı.

Kümülatif akciğer hasar skoruna göre incelendiğinde de, hemorajik şok ve SF ile peritoneal resusitasyon grubunda sham grubuna göre oluşan hasar anlamlı bulundu. Bununla birlikte hemorajik şok grubunda oluşan akciğer hasarının, periton diyaliz sıvısı ile peritoneal resusitasyon grubunda azalması da anlamlı bulundu.

Hemorajik şok grubunda interstisyel PMNL, alveolar septal kalınlık, kümülatif akciğer hasar skoru yönünden değerlerinin sham grubuna göre istatistiksel olarak da anlamlı yüksek olduğu saptandı.

Hemorajik şok grubuyla SF ile peritoneal lavaj yapılan grup arasında histopatolojik incelemede istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Diyaliz sıvısıyla peritoneal lavaj yapılan grubun SF ile lavaj yapılan gruba göre, interstisyel PMNL, alveolar septal kalınlık yönünden ve akciğer hasar skorunun anlamlı olarak düşük olduğu görüldü.

İskemi sonrasındaki reperfüzyonda aktive nötrofiller akciğer hasarına çeşitli yollarla katkıda bulunur. Endotelyuma adhere ve migrate olan nötrofiller süperoksit anyonu, hidroksil radikali ve H₂O₂ gibi reaktif oksijen metabolitleri üreterek, kollajenaz, elastaz, katepsin G gibi proteolitik enzimler ile peroksidazları serbestleştirerek direk ya da indirek olarak pulmoner endotelyumu hasara uğratabilirler. Aktive nötrofillerin akciğer ve diğer organlara sekestrasyonu multisistem organ yetmezliği gelişiminde önemli bir basamaktır. Pulmoner mikrovasküler yatakta lökosekestrasyona ilave olarak alveolar boşluklar içersinde de inflamatuvar hücrelerin varlığı gösterilmiştir. Aktive notrofiller belirgin miktarlarda TNF - α , IL-1,IL -6 ve IL-8, LTB₄ oluşturabilirler(44).

Biz de bu konuya dayanarak çalışmamızda hemorajik şok modeli uygulanan ratlarda periton diyaliz sıvısıyla yapılan peritoneal resusitasyonun akciğer dokusundaki IL -6, IL-10 ve TNF - α düzeylerine etkisini araştırmayı planladık. Bu amaçla şok sonrası 24. saatte AC doku örneklerinde IL-6, IL-10 ve TNF- α düzeylerini inceledik.

Yapılan çalışmalar incelendiğinde IL-6'nın inflamatuvar sistem üzerine proinflamatuvar ve antiinflamatuvar olarak iki etkisi olduğu görüldü. Antiinflamatuvar etkinin incelenmesi amacı ile yapılan çalışmalardan biri Aderka ve ark.'nın yaptığı çalışmada, IL-6 intraperitoneal olarak enjekte edilmiş ve plazma TNF ve IL-1 seviyeleri ölçülmüştür. IL-6'nın bu sitokinlerin salınmasını azalttığını tespit etmişlerdir(45).Antiinflamatuvar etkinin belirtildiği diğer bir çalışmada Camargo ve ark. sistemik IL-6 uygulanması ile karaciğer hasarı ve TNF- α seviyesinin azaldığını, mortalite puanlarının düştüğünü bildirmişlerdir (46). Zhi hong Meng ve ark. hemorajik şok uyguladıkları ratlarda, IL-6 tedavisinin akciğer hasarını azalttığını bildirmişlerdir(38). Çalışmamızda hemorajik şok grubunda akciğer hasarının şiddetli, periton diyaliz sıvısı grubunda ise akciğer hasarının daha hafif olmasının Camargo ve Aderka'nın bulgularıyla açıklanabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda hemorajik şok sonrası IL-10 değerleri periton diyaliz sıvısı grubunda artmış olduğu görüldü; ancak istatikselsel olarak anlamlı fark yoktu. Welborn ve ark.(47) ayrıca Farivar ve ark.(48) yaptıkları iki ayrı çalışmada reperfüzyon sonrası 4. saate kadar olan süreçte IL-10 değerleri ölçülmüş, IL-10 seviyesi yüksekliğinin akciğer hasarını azalttığı gösterilmiştir.

TNF- α değerleri Şok grubunda Sham grubuna göre bir miktar düşük olduğu saptandı, bu düşüklüğün şoktan sonra gelişen AC dokusundaki ödeme bağlı rölatif bir düşüklük olabileceği düşünüldü. Periton diyaliz sıvısı grubunda, şok grubuna göre bir miktar artmış olarak tespit edildi; ancak fark istatikselsel olarak anlamlı değildi. Bu konuda yapılan çalışmalar TNF- α üretiminin hemoraji ve iskemi durumlarında arttığı gösterilmiştir. TNF- α düzeylerinin deneysel hemorajik şok modellerinde mortalite ile korelasyonu vardır (41). Jiang ve ark. (41) hemorajik şok sonrası vital organlar ve plazma

sitokin seviyelerinin resüsitasyon sonrası belirli saatlerdeki değerlerini karşılaştırmışlar ve şok sonrası TNF- α ve IL-1'in erken fazda yükseldiğini, resüsitasyondan 3 saat sonra ise doku değerleri yüksek kalmasına rağmen plazma TNF- α ve IL-1 seviyelerinin bazal değere indiğini göstermişlerdir. Bunun sonucunda hemorajik şok sonrası organ hasarında doku sitokin salınımının önemli rol oynadığını bildirmişlerdir.

Cerrahi kliniklerde multiple travmalı hastalarda sıklıkla tanısal amaçlı peritoneal lavaj yapılmaktadır. Serum fizyolojik bu amaçla en yoğun kullanılan ajandır. Bizim deneysel olarak gözlemlerimize dayanarak, şoklu hastalarda peritoneal resüsitasyonun periton diyaliz sıvısı ile yapılmasının faydalı olabileceği kanaatindeyiz.

ÖZET

Kontrollü hemorajik şok modelinde direkt peritoneal resusitasyonun akciğer hasarına etkisi

Büyük travmalardan ve hemorajik şoktan sonra gelişen akciğer hasarı morbidite ve mortaliteyi anlamlı bir şekilde arttırmaktadır. Cerrahi kliniklerde multiple travmalı hastalarda sıklıkla tanısız amaçlı peritoneal lavaj yapılmaktadır. Serum fizyolojik bu amaçla en yoğun kullanılan ajandır. Bu konuda yapılan bazı çalışmalarda periton diyaliz sıvısı ile yapılan direkt peritoneal resusitasyonun hemorajik şok sonrası gelişen barsak damarlarındaki vazokonstrüksiyonu geri çevirdiğini, hatta vasodilatasyon yaptığını ve splanknik alanda kan akımını artırdığını göstermişlerdir. Bizim de bu çalışmadaki amacımız, hemorajik şok modeli uygulanan ratlarda periton diyaliz sıvısı ile yapılan direkt peritoneal resusitasyonun hemorajik şok sonrası hedef organ olan akciğerdeki hasarını azaltacağı hipotezini araştırmaktır.

Çalışmamızda 32 adet yetişkin Wistar Albino cinsi erkek rat kullanıldı ve her grupta 8 adet rat olacak şekilde dört gruba ayrıldı. Yapılan girişimlerin hepsi genel anestezi altında gerçekleştirildi. Karotis arteri, hemorajik şok oluşturmak üzere kanüle edildi. Ortalama arteriyel kan basınçları 40 mmHg olacak şekilde kontrollü hemorajik şok oluşturuldu.

Grup I'de sadece arteriyel monitörizasyon yapılarak sham grubu oluşturuldu. Grup II'ye Arteriyel monitörizasyon yapılarak kontrollü hemorajik şok oluşturuldu ve 1 saat sonra İV sıvı resüsitasyonu yapıldı. Grup III'e Arteriyel monitörizasyon yapılarak kontrollü hemorajik şok oluşturuldu ve 1 saat sonra İV sıvı resüsitasyonu ve batin içine SF ile peritoneal resusitasyon yapıldı. Grup IV Arteriyel monitörizasyon yapılarak kontrollü hemorajik şok oluşturuldu, 1 saat sonra İV sıvı resüsitasyonu ve batin içine periton diyaliz sıvısı ile peritoneal resusitasyon yapıldı. Tüm gruplardaki ratlardan median sternotomi ile 24 saat sonra akciğer doku örneği alınarak histopatolojik olarak incelendi ve Rat Spesifik ELISA Kitleri ile akciğer dokusunda IL-6, IL-10 ve TNF- α çalışıldı.

Çalışmamızda hemorajik şok grubunda şok sonrası IL-6 değeri azalmış, periton diyaliz sıvısı grubunda ise şok sonrası IL-6 değeri artmış olarak tespit edildi. Periton diyaliz sıvısı grubunda şok sonrası IL-10 ve TNF- α değerleri bir miktar artmış olarak tespit edildi; ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Yaptığımız deneysel çalışmanın verilerine dayanarak kontrollü hemorajik şok modelinde periton diyaliz sıvısı ile peritoneal resusitasyon yapılan grubun akciğer doku incelenmesinde interstisyel PMNL infiltrasyonunu azalttığı, alveolar septal kalınlık artışını engellediği ve akciğer hasarı üzerine iyileştirici etkisini gözledik.

Anahtar Sözcükler: Hemorojik şok, peritoneal resusitasyon, IL-6,IL-10, TNF- α

SUMMARY

The effect of direct peritoneal resuscitation on lung injury in controlled hemorrhagic shock model.

Lung injury developed after the great trauma and hemorrhagic shock increases morbidity and mortality in a meaningful way. Diagnostic peritoneal lavage is making often in patients with multiple trauma in surgery clinics. Saline the most heavily used agent for this purpose. Some studies on this subject, peritoneal the direct resuscitation made with dialysis fluid turns back vasoconstriction developing bowel of blood vessels after hemorrhagic shock and showed increased blood flow in the splanchnic area. Our aim in this study, to investigate the hypothesis that the decrease damage of target organ in the lungs of peritoneal the direct resuscitation made with dialysis fluid after hemorrhagic shock in rats applied model of hemorrhagic shock.

In our study, 32 adult male Wistar Albino rats were used and divided into four groups to be 8 rats in each group. All of the initiatives carried out under general anesthesia. Carotid artery was cannulated to create hemorrhagic shock. Mean arterial blood pressure to be 40 mmHg to was created controlled hemorrhagic shock.

In Group I, sham group consisted of only by arterial monitoring. In Group II, controlled hemorrhagic shock consisted of by arterial monitoring and after an hour was made IV fluid resuscitation. In Group III, controlled hemorrhagic shock consisted of by arterial monitoring and after an hour was made IV fluid resuscitation and was made SF and peritoneal resuscitation into abdomen. In Group IV, controlled hemorrhagic shock consisted of by arterial monitoring and after an hour was made IV fluid resuscitation and was made peritoneal dialysis fluid and peritoneal resuscitation into abdomen. Lung tissue samples from rats in all groups were taken with median sternotomy after 24 hours and examined histopathologically. IL-6, IL-10 and TNF- α were studied with Rat Specific ELISA kits in lung tissue.

In our study, IL-6 values decreased after hemorrhagic shock in hemorrhagic shock group, In the group of peritoneal dialysis fluid after the shock was found to be increased value of IL-6. Peritoneal dialysis fluid after the shock group, the IL-10 and TNF- α values were found to be increased in an amount but was not statistically significant.

By based data of our experimental study, in controlled hemorrhagic shock model, we observed to decreased to interstitial PMNL infiltration, prevented the increase in alveolar septal thickness and healing effect on lung injury in examination of lung tissue of group with peritoneal dialysis fluid and peritoneal resuscitation.

Key words: Hemorrhagic shock, peritoneal resuscitation, IL-6, IL-10, TNF- α

KAYNAKLAR

1. Ünal M, Buğra D. Şok. Değeli Ü. Genel Cerrahi. Beşinci baskı. İstanbul, Nobel Tıp 1995; s:61-75
2. Birgel H. Şok. Genel Cerrahi. Birinci baskı. Avrupa Tıp kitapçılık. 2007; s:83-99
3. Fink MP. Shock, İn: Rippe JM, Irwin RS, Alpert JS, Fink MP (eds). Intensive Care Medicine. Little, Braun And Company, Boston, 1417-1434, 1991.
4. Ertürk S. Şok. Özçelik MF, (ed). Schwartz Cerrahi Prensipleri El Kitabı, I. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 87-101, 2002.
5. Köylüoğlu G, Bakıcı MZ, Elagöz Ş, Arpacık M. The effects of pentoxifylline treatment on bacterial translocation after hemorrhagic shock in rats. *Clin Exp Med* (1):61-6, 2001.
6. Zakaria el R, Garrison RN, Spain DA, Matheson PJ, Harris PD, Richardson JD. Intraperitoneal resuscitation improves intestinal blood flow following hemorrhagic shock. *Ann Surg*. 2003 May; 237(5):704-11; discussion 711-3. Department of Surgery, University of Louisville, Louisville, KY 40292, USA.
7. Yang Xin, S. Hachimi-Idrissi, Luc Huyghens. Effects of resuscitative mild hypothermia, oxygen concentration on survival time after uncontrolled hemorrhagic shock in mechanically ventilated rats. Master program in medical and pharmaceutical research free University of Brussels (V.U.B) Belgium. 1999-2001,
8. Çakmakçı M, Sayek İ (ed). Temel Cerrahi, III. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi 177-184, 2004
9. Schwartz SI, Shires GT, Daly JM. Principles of Surgery 2005, Volume I; 89-112.
10. Gutierrez G, Reines HD, Wulf-Gutierrez M. clinical review: Hemorrhagic shock. *Crit care*. 2004; 8:373-81
11. Malazgirt Z. Şok. Özkan K, Özen N, Malazgirt Z (eds). Asistan ve Uzmanlar için yeni görüş ve ek bilgilerle Genel Cerrahi Ders Kitabı, I. Baskı. Ankara: Feryal matbaası, s 35-55, 1996
12. Guyton, AC. Shock. Textbook of Medical Physiology 9th Ed, Guyton AC, Hall JE (eds). WB Saunders: Philadelphia, 1996; p: 285-94.
13. Hierholzer C, Billiar TR. Molecular mechanisms in the early phase of hemorrhagic shock. *Langenbecks Arch Surg*. 2001; 386: 302-8.
14. Britt LD, Weireter LJ Jr, Riblet JL, Asensio JA, Maull K. Priorities in the management of profound shock. *Surg Clin North Am*. 1996; 76: 645-60.
15. Özoran Y. Sıvı ve Hemodinamik Bozukluklar. Uluoğlu Ö (ed). Robbins and Kumar Basic Pathology, Patoloji, IV. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 1990. s75-102,
16. Singri N, Ahya SN, Levin ML: Acute Renal Failure. *JAMA* 2003; 289: 747-51.
17. Lucas CE. Resuscitation through the three phases of hemorrhagic shock after trauma. *C J Surgery* 1990; 33(6):451-6.
18. Çalıkusu A. Travma Sonrası Acil Yardım 1996; 13-6.

19. LaRocco MT, Rodriguez LF, Chen CY, et al. Reevaluation of the linkage between acute hemorrhagic shock and bacterial translocation in the rat. *Circ Shock* 40(3):212-20,1993.
20. Katzenstein AA, Askin FB. Diffuse alveolar damage, in: Bennington JL (ed). *Surgical Pathology of Non-neoplastic Lung Disease*. 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 9-42, 1982.
21. Simon R, Ward P. Acute respiratory distress syndrome, in: Gallin JI, Goldstein IM, Synderman R (eds). *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*. 2nd ed. New York, Raven Press, 999-1016, 1992.
22. Pietra G, Ruttner J, Wust W, et al. The lung after trauma and shock: Fine structure of the alveolar capillary barrier in 23 autopsies. *J Trauma* 21:454-462,1981.
23. Holter J, Weiland J, Pacht E, et al. Protein permeability in the adult respiratory distress syndrome: Loss of size selectivity of the alveolar epithelium. *J Clin Invest* 78:1513-1522.
24. Holm B, Enhorning G, Notter R. A biophysical mechanism by which plasma proteins inhibit lung surfactant activity. *Chem Phys Lipids* 49:49-55,1998.
25. Bachofen M, Wiebel E. Structural alterations of lung parenchyma in the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 3:35-56,1982.
26. Fukuda Y, Ishizaki M, Masuda Y, et al. The role of intra-alveolar fibrosis in the process of pulmonary structural remodelling in patients with diffuse alveolar damage. *Am J Pathol* 126:171-182,1987.
27. Snyder L, Hertz M, Harmon K, et al. Failure of lung repair following acute lung injury: Regulation of the fibroproliferative response (part 2) *Chest* 98:989-993,1990.
28. Meduri G. Late adult respiratory distress syndrome. *New Horiz* 1:563-577,1993.
29. Sakuma T, Pittet JF, Jayr C, et al. Alveolar liquid and protein clearance in the absence of blood flow or ventilation in sheep. *J Appl Physiol* 74:176,1993.
30. Peruzzi W, Garner W, Bools J, et al. Portable chest roentgenography and computed tomography in critically ill patients. *Chest* 93:727,1988.
31. Katzenstein ALA, Askin FB. Acute lung injury patterns, in: Bennington JL (ed). *Surgical Pathology of Non-neoplastic lung disease*. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 9-57, 1990.
32. Dantzker DR, Scharf SM. *Cardiopulmonary Critical Care*. 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 41-42, 1998.
33. Grace PA. Ischaemia-reperfusion injury. *Br J Surg* 81:637-647,1994.
34. Mentzer SJ, Reilly JJ, DeCamp M, Sugarbaker DJ, Faller DV. Potential mechanism of vasomotor dysregulation after lung transplantation for primary pulmonary hypertension. *J Heart Lung transplant* 14:387-93,1995.
35. Deitch EA, Bridges W, Berg R, Specian RD, Granger DN. Hemorrhagic shock-induced bacterial translocation: the role of neutrophils and hydroxyl radicals. *J Trauma* 30(8):942-51,1990.
36. Köksoy C, Kuzu MA, Ergün H, Gürhan I. Role of tumor necrosis factor in lung injury caused by intestinal ischemia-reperfusion. *Br J Surg* 88:464-468,2001.

37. Krishnadasan B, Naidu BV, Byrne K, Fraga C, Verrier ED, Mulligan MS. The role of proinflammatory cytokines in lung ischemia-reperfusion injury. *J Thorac Cardiovasc Surg J. Surg.* 2003; 125: 261-72.
38. Meng ZH, Dyer K, Billiar TR, Tweardy DJ. Essential role for IL-6 in postresuscitation inflammation in hemorrhagic shock. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2001; 280: 343-51.
39. Kaur K, Dhingra S, Slezak J, Sharma AK, Bajaj A, Singal PK. Biology of TNF alpha and IL-10 and their imbalance in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2009 Jun;14 (2):113-23.
40. Armstrong L, Millar AB. Relative production of tumour necrosis factor alpha and interleukin 10 in adult respiratory distress syndrome. *Thorax.* 1997; 52:442-6.
41. Jiang J, Bahrami S, Leichtfried G, Redl H, Ohlinger W, Schlag G. Kinetics of endotoxin and tumor necrosis factor appearance in portal and systemic circulation after hemorrhagic shock in rats. *Ann Surg.* 1995; 221: 100-6.
42. Bhatia M, Moochhala S. Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome. *J Pathol.* 2004; 202: 145-56.
43. Ayala A, Ertel W, Chaudry IH. Trauma-induced suppression of antigen presentation class II antigen complex in leukocytes. *Shock* 1996;5:79-90.
44. Standiford TJ, Kunkel SL, Basha MA. Interleukin-8 gene expression by a pulmonary epithelial cell line a model for cytokine networks in the lung. *J Clin Invest* 1990; 86:1945-53.
45. Aderka D, Le JM, Vilcek J. IL-6 inhibits lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor production in cultured human monocytes, U937 cells, and in mice. *J Immunol.* 1989; 143: 3517-23.
46. Camargo CA Jr, Madden JF, Gao W, Selvan RS, Clavien PA. Interleukin-6 protects liver against warm ischemia/reperfusion injury and promotes hepatocyte proliferation in the rodent. *Hepatology.* 1997; 26: 1513-20.
47. Welborn MB 3rd, Moldawer LL, Seeger JM, Minter RM, Huber TS. Role of endogenous interleukin-10 in local and distant organ injury after visceral ischemia-reperfusion. *Shock.* 2003; 20: 35-40.
48. Farivar AS, Krishnadasan B, Naidu BV, Woolley SM, Verrier ED, Mulligan MS. Endogenous interleukin-4 and interleukin-10 regulate experimental lung ischemia reperfusion injury. *Ann Thorac Surg.* 2003; 76: 253-9.