

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

123902

DENEYSEL HEMORAJİK ŞOKTA, MİNİMAL VE AGRESİF
SIVI TEDAVİLERİNİN SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİLERİ

123902

UZMANLIK TEZİ

Dr. AHMET BAYDIN

TC YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

SAMSUN- 2002

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

**DENEYSEL HEMORAJİK ŞOKTA, MİNİMAL VE AGRESİF
SIVI TEDAVİLERİNİN SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİLERİ**

123902

TEZ DANIŞMANI

Yrd.Doç.Dr. HAKAN GÜVEN

UZMANLIK TEZİ

Dr. AHMET BAYDIN

SAMSUN- 2002

İÇİNDEKİLER:

	<u>Sayfa</u>
A. GİRİŞ ve AMAÇ	1-2
B. GENEL BİLGİLER	
B.1. Şokun tanımı ve sınıflandırılması	3
B.2. Dolaşım dengesi	3-4
B.3. Hipovolemik şokun fizyopatolojisi	4-5
B.4. Hipovolemik şokun evreleri	5
B.5. Hipovolemik şokta kompensatuvar cevaplar	6-8
B.6. Şokta oksijen kinetiği	8-9
B.7. Hipovolemik şokun organlar üzerine olan etkileri	9-11
B.8. Hipovolemik şokun takibinde kullanılan parametreler	12-14
B.9. Hipovolemik Şokta tedavi	15-18
B.10. Şokta ek tedaviler	18-19
C. GEREÇ ve YÖNTEM	
C.1. Genel hazırlık	20-21
C.2. Çalışmada kullanılan hemorajik şok modeli	21-24
C.3. Hemoraji ve tedavi protokolleri	24-25
C.4. Ayrıntılı nörolojik muayene	25-26
C.5. Histopatolojik değerlendirme	26-27
C.6. İmmünokimyasal değerlendirme	27
C.7. İstatistiksel değerlendirme	28
D. BULGULAR	29-40
E. TARTIŞMA	41-47
F. SONUÇLAR	48
G. ÖZET	49
H. ABSTRACT	50
I. KAYNAKLAR	51-56

A. GİRİŞ ve AMAÇ

Travmaya bağlı ölümler, kırk yaşın altındaki ölüm nedenleri arasında birinci sırayı almaktadır. Bu ölümlerin de %30-40'ı eksternal veya internal kanamalar sonucu gelişen hemorajik şokun erken veya geç komplikasyonlarına bağlıdır ^(1,2,3).

Şok, özellikle de hemorajik şok, uzun yıllardır bilinen bir klinik tablo olmasına rağmen bugün bile tam açıklanamayan karmaşık bir fizyopatolojiye sahiptir. Bu karmaşanın altındaki bilinmezlik azaldıkça yeni yaklaşımlar gündeme gelmektedir. Son yıllardaki gelişmeler, fizyopatolojisinin yanında geleneksel tedavi yöntemlerinin de tekrar gözden geçirilmesine neden olmuştur. Buradaki en önemli gelişme, moleküler biyolojinin ilerlemesine bağlı olarak mikrodolaşımdaki değişikliklerin daha yakından izlenebilmesidir.

Hemorajik şokta bugün kullanılan agresif sıvı tedavisi, vasküler yataktan boşalan tam kanın yerine kristaloid, kolloid sıvılar ve kan tranfüzyonları ile, hastanın bozulan hemodinamik parametrelerinin ve doku perfüzyonunun hızla düzeltilmesi esasına dayanır. Sıvı resüsitasyonunun etkinliğini ölçmek için kontrol noktaları olarak, yeterli idrar çıkışı, kardiyak output, hücresel asidoz bulguları ve vital bulgular kullanılmaktadır. Fakat bu parametrelerdeki anormallikler hızla düzeltilse dahi şokta geç dönemde görülen komplikasyonlar ve buna bağlı ölümler engellenememektedir. Ayrıca, travma hastalarında kanama kontrolü öncesi yapılan agresif sıvı tedavisinin, dilüsyonel koagülopati, kanama volümünün artması, hipotermi gibi prognozu kötü yönde etkileyen sonuçlara neden olduğu bildirilmiştir ^(4,5,6). Agresif sıvı tedavisinin yan etkileri arasında intravasküler sıvı hacminin artmasına bağlı akciğer ödemi, beyin ödemi, gastrointestinal iskemi ve masif sistemik ödem gösterilmiştir ^(4,7).

Son yıllarda yapılan deneysel çalışmalar, hemorajik şokta kısıtlı sıvı tedavisinin yaşam süreleri üzerinde olumlu yönde etkisinin olduğunu bildirmektedirler. Bu deneysel modellerde daha ziyade arter yaralanması ile yüksek debili kanamalar oluşturulmuştur. Klinik olarak penetran yaralanmalara (arter veya ven yaralanmaları) benzer bu travmalarda kanamanın cerrahi kontrolü öncesi uygulanan agresif sıvı tedavisi ile arter basıncının arttırılmasının, savunma cevabı

içinde var olan trombüs oluşumunu kopartarak kanamayı arttıracak ve sonuç olarak sağ kalım oranlarını azaltacağını bildirmektedirler ^(8,9,10,11,12,13).

Özelliği olan bazı bölgesel travmalarda, örneğin pulmoner kontüzyonda agresif kristaloid resüsitasyonunun akciğerlerde sıvı birikimini arttırdığı ve sonuçta Akut Respiratuvar Distres Sendromu (ARDS) gelişimine neden olduğu bildirilmiştir ^(14,15).

Masif dalak travması (major parankim yaralanması) oluşturulan deneysel modellerde farklı hızda ve miktarda verilen kristaloid sıvının sağ kalım üzerine farklı etkilerinin olduğu bildirilmiştir ⁽⁶⁾. Bu model künt karın travmasına bağlı oluşan internal kanama için iyi bir model olmakla beraber erken dönemde minimal ve agresif sıvının stratejik farklılıklarının mortaliteye etkisini tam değerlendirme imkanı vermemiştir.

Bu deneysel çalışma klinik olarak künt travmayı karakterize edebilecek yavaş akımlı kan kaybına bağlı hemorajik şok modelinde, kanamanın cerrahi kontrolü öncesi farklı miktarda ve hızda verilen kristaloid sıvı ve buna kan transfüzyonunun da eklendiği deney gruplarında sıvı resüsitasyonunun etkilerini incelemek için planlandı. Amacımız, minimal ve agresif sıvı tedavisinin kontrolsüz hemorajik şokta erken dönemde hemodinamik parametrelere ve arter kan gazına nasıl etkisinin olduğunu, geç dönemde ise akciğer histopatolojisine, IL-6 seviyelerine ve sağ kalım üzerine etkilerini incelemektir.

B. GENEL BİLGİLER

B.1. ŞOKUN TANIMI ve SINIFLANDIRILMASI

Şok, yetersiz doku perfüzyonu nedeniyle özellikle oksijen (O₂) ve beslenme ürünleri açısından hücrelerin metabolik ihtiyacının karşılanamaması durumudur. Şokun sınıflandırılması uzun süre etyolojisine göre yapılmıştır ^(16,17). Bu tür sınıflamaya göre şok;

1. Hipovolemik şok

Kan kaybı (Gastrointestinal sistemden kanama, hemotoraks...gibi)

Plasma kaybı (Yanık, geniş inflamasyonlar)

Sıvı ve elektrolit kaybı (Diare, kusma, diabetik keto asidoz)

2. Kardiyojenik şok (Kalbin pompa fonksiyonunun yetersizliği, aritmiler, akut valvüler disfonksiyon, ventriküler septum rüptürü ya da ventrikül duvar rüptürü)

3. Obstrüktif şok (Tansiyon pnömotoraks, perikardial tamponad, masif pulmoner emboli, pulmoner hipertansiyon, kardiak tümör, sol atriumda mural trombüs)

4. Distribütif şok

Septik şok

Anafilaktik 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 kompensasyonunda önemli rol oynar ⁽¹⁸⁾. Venöz kanın kalbe dönüş basıncı (preload); ventriküler diyastolik duvar gerilimini ve

dolayısı ile kardiyak outputu (KO) 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 KO'da oluşan değişiklikler, preload (önyük) değişikliklerinin yansımasıdır. Pozisyon değişiklikleri, toraks içi basınç, perikard içi basınç ve dolaşımdaki kan hacmi, kalp kan atımını etkileyen en önemli faktörlerdir.

Arter sistemindeki basınç azalması, torasik aorttaki ve glomus karotikumdaki baroreseptörleri uyarır. Bu yolla sempatik sistem uyarılarak preload arttırılır. Değişik venöz yataklar, preloadu arttırma 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), myokard 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 FİZYOPATOLOJİSİ

Hipovolemik şokta kapiller perfüzyon bozulunca nöroendokrin savunma mekanizmaları aktive olmaktadır. Nöroendokrin sistem en çok ağrı ile ve daha sonra hipovolemi, hipoksemi, hiperkapni, asidoz gibi değişikliklerle aktive olur ⁽¹⁹⁾. Nöroendokrin cevapta sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ile katekolaminlerin salgılanması sağlanır. Nöroendokrin cevap, temel olarak eldeki mevcudun organların ihtiyaçlarına göre tekrar dağılımını temin etmek üzere vücudun kendini korumaya yönelik oluşturduğu bir cevaptır. Nöroendokrin cevabın tek amacı, azalan kan hacmine paralel biçimde, diğer organ sistemlerinin perfüzyonunu azaltıp kalp ve beyine yeterli perfüzyonu sağlamaktır.

Hormonal cevap ise glukagon, büyüme hormonu (GH), kortizol, adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve vazopressinin artan salınımı ile Renin-Anjiotensin-Aldosteron sisteminin uyarılmasıdır. Sonuç, artmış kan hacmi ve vital organlara akımın sağlanmasıdır.

B.4. HİPOVOLEMİK ŞOKUN EVRELERİ

Hipovolemik şokun şiddeti, kan volümündeki kayıpla orantılıdır ⁽²⁰⁾. Hipovolemik şokun üç evresi vardır.

1. Kompanse hemorajik şok evresi: %20'nin altında kan volümü kaybı vardır. Kompanse hemorajik şok, nöroendokrin sistem cevabı ile organ perfüzyonunun devam ettiği aşamadır. Bu dönemde organ işlev bozukluklarına ait bulgular yoktur.

2. Dekompanse hemorajik şok evresi: %20-40 arası kan volümü kaybı vardır. Dekompanse hemorajik şok, kanamanın devam ettiği ve hücre hasarının olduğu aşamadır. 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. Eğer yeterli resüsitasyon zamanında yapılırsa geriye dönüş vardır. Dekompanse şokun belirleyicileri ^(18,21);

- 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 hemorajik şok evresi: %40'ın üzerinde kan volümü kayıplarında görülür. 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 ⁽¹⁸⁾.

B.5. HİPOVOLEMİK ŞOKTA KOMPENSATUVAR CEVAPLAR

1. Dolaşan kan hacminin yeniden düzenlenmesi: Artan periferik vasküler rezistans (PVR), azalmış kan hacminin yeniden dağılımını sağlar. Kalp, beyin gibi kan akımının otheregölasyonu olan organlar korunurken, sempatik sistemin etkilediği cilt, splanknik bölge ve renal akım azalır ^(19,22).

2. Kalp fonksiyonları: Sempatik aktivite artışı, kalp üzerindeki vagal baskıyı azaltır. Myokard kasılabilirliği, kalp atım sayısı ve venöz dönüş artar, KO arttırılır.

3. 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.

4. Kanın oksijen taşıma kapasitesi: Hemodilüsyon, sistemik oksijen taşıma kapasitesini arttırır. Eritrositlerdeki 2,3-difosfogliserat (2,3-DFG) düzeyi arttarak dokunun oksijeni çekebilme gücü artmış olur. Laktik asit birikimi ile oluşan asidoz oksihemoglobin disosiyasyon eğrisini sağa kaydırır. Böylece hemoglobinin oksijene olan afinitesi azalır ve doku tarafından daha çok miktarda oksijen kullanılabilir.

5. Böbrek filtrasyonu: Böbrek kan akımının azalması kortikomedüller şantların açılmasına yol açar. Kortikomedüller şant sonucu idrar miktarı azalır, su ve sodyum (Na⁺) tutulumu artar, üre ve asidlerin klirensi azalır.

6. Katekolaminler: Böbreküstü bezlerinin uyarılması, epinefrin ve norepinefrin salgılanmasına yol açar. Bu salınım çabuk ve kısa sürelidir ve çoğu kez hasarın olduğu gün için geçerlidir. Artan katekolamin sekresyonu taşikardi ve vazokonstriksiyon ile kardiyak outputu, arteryal tansiyonu arttırır. Katekolaminlerin vasküler etkilerinin yanında metabolik etkileri de ortaya çıkar. Glikojenoliz, lipoliz, ve çizgili kaslarda protein yıkımı uyarılır ve negatif nitrojen dengesi oluşur. İnsülin salgısı da baskılanarak dokuların glukoz kullanımı engellenir. Böylece sadece kalp ve beyin gibi insüline bağımlı olmayan dokular glukoz kullanır.

7. Santral endokrin cevap: Hipofizden adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılanır. ACTH hipotansiyon, ağrı, hipoksi ve hipotermi ile uyarılır. ACTH böbreküstü bezinden kortizol salgılanmasını arttırır. Artan kortizol böbrekte Na⁺ ve su tutulmasına neden olur.

8. Antidiüretik hormon (ADH): ADH hipotalamusta yapılarak aksonlar içinde hipofiz arka lobuna taşınır ve buradan kana verilir. ADH artan serum osmolaritesi ve hipovolemi nedeniyle daha çok salgılanır. ADH nefronun distal tubuluslardan su ve Na⁺ tutulumunu artırır. Ayrıca splanknik sahada vazokonstrüktör etkisi vardır.

9. Hipoinsülinemi: Şokta insülin salınımı azalır. Hipoinsülinemi glukoz, amino asit ve yağ depolarının çözülmesini sağlar. Şokta protein sentezi azalır ve dolaşan aminoasitlerin düzeyi (özellikle Alanin) artar. Üre üretim hızındaki artış aminoasitlerin daha fazla yıkıldığını gösterir ⁽²³⁾.

10. Renin-Anjiotensin-Aldosteron sistemi aktive olur: Anjiotensin II güçlü bir vazokonstriktördür. Anjiotensin II aynı zamanda renal prostaglandin sentezini ve aldosteron ile ACTH salgılanmasını artırır. Artmış aldosteron salgılanmasına paralel olarak distal nefrondan Na⁺'un geri emilimi, potasyum (K⁺) ile hidrojen (H⁺) iyonlarının atılımı artar. Prostaglandinler (özellikle PGE₂ ve kallikrein), lokal olarak etkili olur ve böbrek damarlarında dilatasyon yapar.

11. Şokta damar dışı sıvının dağılımı: Kanın %10'nun kaybı şok düşündürecek herhangi bir belirti yaratmaz. Ancak, kanın %25'nin kaybı ile hipotansiyon gelişir ve damar dışı sıvıda da %18-26 kadar azalma olur. Deneysel olarak hemorajik şok yaratıldıktan sonra kaybedilen kanın yerine aynı miktarda kan verilmesinin damar dışı sıvı hacmindeki açığı kapatmadığı gösterilmiştir ⁽¹⁹⁾. Ancak kan transfüzyonuna, izotonik solüsyonlar eklenirse damar dışı sıvı hacmi eski durumuna döndürülebilir.

12. Hücre duvar fonksiyonu: Yarı geçirgen hücre duvarı, aktif transport mekanizmaları ile hücre içi ve dışı iyon dengesini ayarlamaya çalışır. Hücre membranında -90mV'luk negatif potansiyel vardır. Derin akut hemorajik şokta, iskelet kasının hücre membran potansiyeli -90mV'dan -60mV'a düşer (bu düşüş şoka özeldir). Şoktaki ilerleyici hücresel değişiklikleri gösteren bulgular hayvan deneylerindeki çalışmalardan elde edilmiştir. Shires ve ark. ağır şokta kas hücrelerinde membran potansiyel değişikliklerini ve ekstrasellüler sıvıdaki azalmayı göstermişlerdir ^(19,22,24). Membran potansiyeli azalınca Na⁺, klor (Cl⁻) ve su hücre

içine girerken, K^+ hücre dışına çıkar. Na^+-K^+ -ATPaz enzim sistemi harekete geçirilir. Hücrelerin metabolik yeteneği değişir, ATP kullanılır ancak yinelenemez. Mitokondriler uyarılmalarına rağmen enerji ihtiyacına cevap vermezler, ATP ve c-AMP düzeyleri azalır. Hücrenin metabolik sistemleri ilerleyici olarak bozulurken hücre şişmesi gelişir^(25,26).

13. Nitrik oksit: Vücudun farklı hücrelerinden (Endotel, Kupffer hücreleri, makrofajlar, nötrofiller) değişik mediatörler ve serbest O_2 radikalleri (TNF, IL-1, Nitrik oksit) salgılanır. Nitrik oksit potansiyel olarak kan damar tonusunun regülasyonunda işlev görür. Nitrik oksitin tüm sistemlerde yaşamsal düzenleyici rolleri halen araştırılmaktadır.

B.6. ŞOKTA OKSİJEN KİNETİĞİ

Sistemik oksijen sunumu (DO_2): Oksijen akciğerlerden sistemik dolaşıma geçerek dokulara taşınır. Normalde arter kanındaki O_2 içeriği (CaO_2) hemoglobine (Hb) bağlı O_2 'ni ve ufak bir miktarda da plazmada çözülmüş O_2 'ni kapsar (Normal bir şahısta 100ml kanda 15gr Hb bulunur ve 1gr Hb 1.38ml O_2 bağlar). 100ml kanda Hb %100 satüre olduğu zaman 20ml O_2 ile birleşir. Arter ve venöz kandaki O_2 konsantrasyonu aşağıdaki formülle hesaplanır.

$$CaO_2 = (1.38 \times Hb \times O_2 \text{ saturasyonu}) + (0.0031 \times PO_2) = 20.1 \text{ ml/100ml' dir.}$$

Erişkinlerde DO_2 1000ml/dk'dır. Sistemik O_2 sunumu aşağıdaki formülle hesaplanabilir⁽¹⁷⁾.

$$DO_2 = CO \times CaO_2 \times 10$$

Sistemik oksijen tüketimi (VO_2): Yaşamın devamı, substratların devamlı oksidasyonu, O_2 tüketimi ve karbondioksit (CO_2) üretimiyle sağlanır. Metabolizmanın bu sürecinde O_2 tüketimi, dakikadaki O_2 'nin volümü olarak (VO_2) ifade edilir. Erişkinlerde VO_2 100-200ml/dk'dır. Farklı organların metabolizması (hücre kitlesi ve hücresel aktiviteye bağlı olarak) farklı hızlarda olduğundan, bölgesel kan akımındaki değişiklikler belirli derecelerde O_2 tüketimini etkiler. VO_2 aşağıdaki formülle hesaplanır⁽¹⁷⁾.

VO_2 (ml/dk) = KO (L/dk) x Hbx 1.38x (Arter kanındaki O_2 satürasyonu-Mixt venöz O_2 satürasyonu) x 10

Vücutta oksijen sunumu ile tüketimi arasında bir oran vardır. Bu oran (VO_2 / DO_2) 1/5dir.

B.7. ŞOKUN ORGANLAR ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

Akciğerlere etkisi: Şok tablosuna girip başarılı bir sıvı tedavisi ile hemodinamisi düzelen hastaların %1-2'sinde akciğer işlev bozukluğu gelişir. Şokta gelişen bu tabloya Akut Respiratuuar Distress Sendromu (ARDS) denmektedir. ARDS bir hastalık değil fizyolojik bir sendromdur. Oluşan hasarın klinik tablosu, O_2 tedavisine dirençli hipoksi, azalmış pulmoner komplians, akciğer grafisinde yama tarzında veya yaygın infiltrasyon ve nonkardiak akciğer ödemi ile kendini gösterir. Hipovolemik şok tek başına pulmoner disfonksiyona neden olmaz ve primer ARDS nedeni değildir ⁽¹⁹⁾. Akciğere doğrudan zarar veren aspirasyon, inhalasyon, kontüzyon ve boğulma, yada multipl kan transfüzyonları ve multipl kemik kırıkları gibi olaylar ARDS oluşumuna neden olabilirler. Tüm bu travmaların sonunda oluşan ortak yolda bazı inflamatuuar mediyatörler rol oynar. Bunlar, mikrovasküler geçirgenlik artışına ve sonuçta perivasküler, interstisyel ve intraalveolar sıvı birikimine yol açarlar. Bu da ventilasyon/perfüzyon oranının bozulması ve hipoksi demektir. Son Avrupa-Amerikan Konsensus konferansında ARDS'nin tanımı aşağıdaki şekilde yapılmıştır ^(27,28).

1. Akciğer grafisinde bilateral pulmoner infiltratların bulunması
2. Bozulmuş bir oksijenizasyon durumu (hipoksemi)
3. Parsiyel oksijen basıncının inspire edilen oksijene oranının (PO_2/FiO_2) < 200 mmHg olması
4. Pulmoner kapiller wedge basıncının < 18mmHg olması veya yükselmiş sol kalp dolum basınçlarının hiçbir klinik kanıtının olmaması.

Normal şartlarda; pulmoner kapillerlerden az miktarda sıvı sızar ve hücreler arası boşluktan akciğer lenfatikleri yoluyla temizlenir. Ancak, patolojik durumlarda alveolokapiller arası mesafeye lenf akımının taşıyabileceğinden daha fazla sıvı birikir

(27,29,30). Bu birikimin neden olduğu ödem, akciğer grafisinde görünür hale gelmeden çok önce başlar ve sıvı kısıtlaması ile diüretiklerden oluşan tedaviye cevap vermez. Tedaviye kolloidlerin eklenmesi de damar dışındaki suyun çekilmesini sağlamaz. Çünkü normal bariyer yıkılmış, albumin gibi büyük moleküllerin geçişine izin verir hale gelmiştir.

ARDS'nin spesifik tedavisi yoktur. ARDS tedavisinde amaç doku oksijenasyonunun sağlanmasıdır (PO₂, 65mmHg'nin üzerinde tutulmalıdır). Erken dönemde oksijen verilmesi hipoksemiye düzeltmek için yeterli olabilir, fakat hastalık ilerledikçe mekanik ventilasyon desteği gerekir. Esas tedavi mekanik ventilasyon ve PEEP ile spontan tamir süreci gelişinceye kadar hastayı desteklemektir. Ventilatöre bağlanan hastanın tidal volüm ve solunum sıklığı yeterli CO₂ atılımı yapacak şekilde ayarlanır. Bu çoğu kez, dakikada 10-12 solunum sayısı ve 10-12ml/kg tidal volüm ile sağlanır. Ventilatörün ekspiryum sonu pozitif basıncı (PEEP) 5cmH₂O ile başlanır. Sedasyon ve kas gevşetici gerekli olabilir. PEEP'in amacı toksik olmayan düzeyde (%50'nin altında) O₂ ile yeterli oksijenasyonu sağlamaktır.

Kalbe etkisi: Kardiyojenik şok dışındaki durumlarda kalp fonksiyonları iyi korunmaya çalışılır. Ancak kan basıncının düşmesi ile, özellikle koroner arter hastalığı olanlarda, myokard iskemisi oluşur ve bu da kasılma gücünü azaltır. Kasılma gücünün düşmesi ise kan basıncının daha da düşmesine neden olur. Ayrıca şokta pankreatik lizozomal enzimlerin etkisiyle, bir protein olan myokardiyal depresan faktör (MDF) ortaya çıkar ve myokardın kasılma gücünün azalmasına katkıda bulunur⁽³¹⁾. Myokard perfüzyonu ve kontraktilesi şokun ileri evrelerinde lökotrienler, platelet aktive edici faktör (PAF), tümör nekrozis faktör (TNF) ve MDF'lerin etkisi ile bozulabilir^(19,32).

Böbreklere etkisi: Şoktan en kısa sürede etkilenen organlardan biri böbreklerdir. Hipovolemik şokta renal kan akımı düşer, aynı zamanda kan akımı korteksten medullaya kayar. Glomerül filtrasyon hızı (GFH) azalır ve oligoüri gelişir. Böbreğin korteksi 24 saatten fazla yeterli kan dolaşımı olmaz ise akut tübüler nekroz (ATN) oluşur ve böbrek yetmezliği gelişir. Bu da kendisini proteüri,

hematüri ve izostenüri ile gösterir. Şokta böbreklerde oligoüriden yüksek debili renal yetmezliğe kadar değişik derecelerde fonksiyon bozukluğu görülebilir ⁽³²⁾.

Karaciğere etkisi: Şoka bağlı karaciğer yetmezliği nadiren ölüm nedenidir. Ancak ağır şok durumlarında serum bilirubin konsantrasyonunda ve karaciğer enzimlerinde (SGOT,SGPT,LDH) yükselme şoka eşlik eder. Şokta karaciğerde santral lobuler nekroz gelişir. Karaciğer iskemisinin çok erken dönemdeki belirtilerini tanımak veya tarif etmek güçtür. Laktatı metabolize etme veya diğer ürünleri detoksifiye etme kabiliyeti azalır, özellikle albumin yapımı düşer ⁽¹⁹⁾.

Gastrointestinal sisteme etkisi: Gastrointestinal sistem aktivitesi şokta azalır. Gastrik mukozanın kan akımı azaldıkça yaralanmalara daha yatkın hale gelir. Bu durum hidroklorik asitle birlikte stress ülseri ve kanamaya yol açar. Kompansatuvar splanknik vazokonstriksiyon, multisistem organ yetmezliğine gidişte önemli bir rol oynar. Barsaklardan absorpsiyonun azalması veya iskemik nekroz barsak bariyerinin bozulmasına endotoksinlerin ve bakterilerin translokasyonuna, ayrıca immün sistem disfonksiyonuna neden olur ⁽²¹⁾.

Beyine etkisi: En iyi korunan organdır. Şok sırasında vücudun tüm fizyolojik aktivitesinin amacı beyin kan akımını devam ettirmek olduğundan çok düşük dolaşım aktivitesi dahi beyin perfüzyonunu devam ettirebilir. Ortalama arter basıncı (OAB) 50mmHg'nın altına düşene kadar beyin kendini korur. Bunuda, arter kanındaki O₂ ve CO₂ basıncındaki değişikliklere cevap olarak oluşturduğu serebral vazodilatasyon ile sağlar ⁽³³⁾.

Pankreasa etkisi: Pankreas şokun hedef organlarından biri değildir. Yine de splanknik iskemi nedeniyle pankreas ödemli, iskemik ve bazen nekrotik görünümündedir. Ayrıca proteazlar ve myokardiyal depresan faktör (MDF) ortaya çıkar.

B.8. HİPOVOLEMİK ŞOKUN TAKİBİNDE KULLANILAN PARAMETRELER

Kan kaybına bağlı hemorajik şokta ani olarak KO'un azalması ve OAB'nın düşmesi ile sempatik sistem aktive olur. Sempatik sistemin aktivasyonu ise periferik vazokonstrüksiyona, kalp atım hızının artmasına, myokard kontraksiyonunun artmasına neden olur⁽³⁴⁾. Vücuttaki kan akım yönünün değişmesi ile cilt perfüzyonu azalır (deri soluk, soğuk ve siyanotiktir), böbrek perfüzyonu azalır (oligoüri 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 spesivitesi düşüktür.
2. Sıvı tedavisi sonucu bu parametreler normal sınırlara gelse dahi tedavinin mikrovasküler alanda yeterli perfüzyonu sağlayıp sağlamadığını göstermez.
3. 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 O₂ taşınması da hayati öneme sahiptir. Geleneksel takip parametrelerinde dokulara yeterli O₂ ulaşım sağlanmadığını takip etmek mümkün değildir. Bu nedenle şok takibinin devamlı ve güvenilir uç nokta parametreler ile izlenmesi gerekir⁽³⁴⁾. Aşağıda tablo 1'de şokun takibinde kullanılan geleneksel ve ileri takip parametreleri özetlenmiştir.

Kan basıncı: Multitramalı hastalarda kanama miktarı ciddi bir düzeye ulaşınca kadar (25ml/kg'ın üstüne çıkıncaya kadar) kan basıncı normal kalır⁽³⁵⁾. Hipovolemide kan basıncının takibi önemli olmakla birlikte tüm hastalar için geçerli bir kan basıncı düzeyi tanımlamak zordur, çünkü bazıları 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

indikatörü olabilir, çünkü hem sırtüstü yatma hem de oturma pozisyonlarında arter kan basıncının monitörizasyonu ile tayin edilir. Ne varki bu yaygın uygulama değildir çünkü multitravmalı hastalarda uygulanması zordur.

1- Geleneksel takip parametreleri
- Kan basıncı
- Kalp hızı
- Santral venöz basınç
- Hematokrit
- İdrar çıkışı
- Cilt perfüzyonu
2- İleri takip parametreleri
A) Daha ileri takip parametreleri
- KO, DO ₂ , VO ₂
- SvO ₂
B) Doku oksijenasyonunu takip parametreleri
- Baz açığı
- Kan laktat düzeyi
- Gastrik intramukozal pH

Tablo 1. Şokun takibinde kullanılan geleneksel ve ileri takip parametreleri.

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 indikatörü 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⁽³⁶⁾.

Nabız sayısının sistolik arter basınca oranlanması ile 'şok indeksi'ni hesaplamaktayız⁽³⁷⁾. 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 20ml'den az olması bunların yetersizliğini düşündürür. Çıkan idrar miktarı saatte ortalama en az 0.5-1ml/kg olmalıdır ^(19,22,38).

Santral venöz basınç: Santral venöz basınç (SVB) ventriküler fonksiyon ile kan volümü arasındaki ilişkiyi kabaca yansıtır. Kardiak dolum basınçları kan volümünün güvenilir indikatörü değildirler ⁽³⁴⁾. Çünkü SVB sadece kan hacminden değil, kardiak 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 indikatörü olabilir. Ayrıca Tansiyon pnömotoraks, kardiak tamponat veya myokardial kontüzyon durumlarında da SVB aniden yükselebilir. Subklavian, juguler, sefalik, bazilik ve femoral vene yerleştirilen kateter yardımıyla SVB ölçülebilir ⁽³⁸⁾. Normalde SVB 5-8 mmHg civarındadır. Şoklu bir hastada bunun en az 10mmHg 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 ^(34,39). Hematokritin her 3-4 puan düşüşü ortalama 500ml kan kaybedildiğini gösterir ⁽³⁹⁾.

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 ⁽⁴⁰⁾.

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 (pH_i) monitörizasyonu splanknik iskemi varlığının iyi bir göstergesi olabilir. Özellikle de pH_i ve laktat ölçümlerinin kombinasyonu cazip olabilir ^(41,42).

B.9. HİPOVOLEMİK ŞOKTA TEDAVİ

Hastane öncesi dönemde hastaya sıvı verilmesine şüpheyle bakılabilir. Ancak, dolaşım kollapsını önlemek için mutlak surette sıvı verilmelidir. Burada hastanın hastaneye ulaştırılma süresi önemlidir. Hastaneye transport süresinin 30 dakikadan uzun sürdüğü durumlarda hastane öncesi dönemde sıvı tedavisinin yararlı olduğu kanıtlanmıştır ⁽⁴⁾. Aynı zamanda yapılan başka bir çalışmada hastaneye transport sırasında verilen küçük miktarlardaki izotonik sıvıların sağ kalım üzerinde etkisinin olmadığı gösterilmiştir ⁽⁴⁾.

Travmatik hemorajik şoktaki hasta acil servise ulaştığında yapılacak ilk iş solunumun kontrolü ve sürdürülmesidir. Yeterli hava yolu ve solunum sağlandıktan sonraki basamak dolaşımın değerlendirilmesi ve sıvı tedavisidir. Sıvı olarak başlangıçta ne verilmesi gerektiği hakkında tam bir fikir birliği olmamasına karşın, bugün için hemorajik şokta sıvı replasmanında kristaloid solüsyonlar tercih edilmektedir. Hastane resüsitasyon fazında şoktaki yetişkin hastalara 30ml/kg izotonik kristaloid sıvılar intravenöz infüzyon olarak verilmelidir ⁽⁴⁾. Sıvı tedavisinin temel amacı yalnızca kan hacminin tamamlanması değil, aynı zamanda bozulmuş doku perfüzyonunun normalleştirilmesi ve organlara yeterli O₂'nin sağlanması da sıvı tedavisinin amacıdır. Verilecek sıvıların mümkün olduğu kadar vücut ısısına yakın olmasına dikkat edilmelidir ^(4,19,31,43).

Şokta uygulanabilecek sıvıları kolloidler ve kristaloidler olarak iki ana grupta toplayabiliriz. Kolloid grubunda kan, plazma, sentetik ve semisentetik volüm genişleticileri yer almaktadır. Kristaloid grubunda ise dengeli tuz solüsyonları, tamponlu tuz solüsyonları ve hipertonic tuz solüsyonları yer almaktadır ^(19,38,44).

Kristaloidler

Kan kaybının devam ettiği durumlarda dengeli tuz solüsyonlarının (kristaloid) kullanılması ile kan basıncını yükseltmek, nabız hızını düşürmek genellikle geçicidir. Şokta sıvı resüsitasyonu için en sık kullanılan kristaloid RL'dir. RL, damar dışı sıvı açığını hızla yerine koyarak damar dışı sıvı dengesini düzeltir. RL'in, Na⁺ içeriği düşüktür ve içinde bulunan laktat karaciğerde metabolize edilerek bikarbonata

dönüşür. Dolayısı ile şokta ortaya çıkan metabolik asidoz tamponlanmış olur. RL'in pH'sının arteriyel pH'ya serum fizyolojiktan daha yakın olması, içerdiği laktatın karaciğerde hızla bikarbonata metabolize edilmesi ve yan etkisinin olmaması nedeniyle diğer izotonik solüsyonlardan avantajlıdır ⁽⁴⁵⁾. Dekompanse şok durumlarında resüsitasyon yalnız kristaloid solüsyonlarla yapılmasının azalan onkotik basınç nedeniyle litrelerce sıvının interstisyel mesafeye kaçarak akciğer ödemi gibi organ disfonksiyonuna neden olabileceği öne sürülmüştür.

Hipertonik tuz solüsyonları

Hipertonik tuz solüsyonları (HTS), günümüzde hem eksperimental hem de klinik koşullarda hemodinamik parametreleri düzeltmek amacı ile artan oranda kullanılmaktadır. HTS'nin Na⁺ içeriği, plazma konsantrasyonunun 2-7 katıdır. İlk resüsitasyon sıvısı olarak az miktarda HTS kullanılmasının etkili olduğu gösterilmiştir. HTS'nin istenmeyen potansiyel yan etkileri vardır. Bunlar; HTS'nun asidik pH'da olması ve yüksek Cl⁻ içermesi nedeniyle hemorajik şok sonrası ortaya çıkan asidoz tablosunun derinleşmesi (Hiperkloremik asidoz) ve özellikle kontrolsüz hemorajik şokta hızlı kan basıncının yükselmesine bağlı hemorajiyi arttırmasıdır.

HTS ile resüsitasyonu takiben kafa içi basınç anlamlı oranda düşer ⁽⁴⁾. Düşük kafa içi basınç, hemodilüsyona bağlı hemoglobindeki düşüş, kanın O₂ kapasitesinde azalmaya neden olur. Serebral kan akımının düzenlenmesindeki yetersizlik sadece HTS ile yapılan resüsitasyonlarda değil RL ve tam kan ile yapılan resüsitasyonlarda da görülür ⁽⁴⁶⁾.

Kolloidler

Şokta resüsitasyon için kristaloid solüsyonlar yerine verilen ve damar içinde uzun süre kalan kolloid maddeler interstisyel sıvının damar içine çekilmesini sağlar. Böylece hemodinamik stabilite az miktarda kolloid sıvı ile sağlanabilir ve sıvı yüklenmesinden de kaçınılabilir. Ancak kolloid solüsyonlar pahalıdır ve iyonize kalsiyumu bağlama, immünglobülin düzeyini düşürme ve albumin sentezini azaltma gibi yan etkileri vardır ⁽⁴⁾. Daha da önemlisi, hemorajik şokta kullanılan kolloidler damar dışı sıvı açığını düzeltmek yerine daha da bozarlar. Sonuç olarak, yapılan

çalışmalar kristaloid sıvı verilmesinin hem damar içi, hem de damar dışı sıvı açığını düzelttiği için kolloidlere göre üstün olduğunu göstermiştir.

Dekstran

40 kilodalton (kD) ve 70 kD solüsyonlar halinde, klinikte volüm genişletici olarak kullanılan, suda eriyebilen bir glukoz polimeridir ⁽⁴⁷⁾. Sürekli hacim genişletici etkileri; moleküllerin böbrek eşiğinden daha büyük molekül yapısına sahip olması ve böbreklerden atılamamasıyla gerçekleşir. Dekstran solüsyonlarının büyük molekülü olanları pıhtılaşma mekanizmasını bozduğu için şokta kullanımını hemen hemen terkedilmiştir. Ancak Dekstran 40 (düşük molekül ağırlıklı) şokta resüsitasyon sıvısı olarak kullanılmaktadır.

Hidroksietil-niştaya göre daha kısa, albumine yakın yarı ömrü vardır. Dekstran solüsyonları onkotik etkileri ile kan hacmini arttırıp, kan akımını düzenlerler. Dekstran solüsyonlarının antitrombotik etkileri vardır. Antitrombotik etki, trombosit kümeleşmesini azaltmak, fibrin pıhtı yapısını değiştirmek ve kan akımını düzenlemek şeklinde ortaya çıkar. Kolloidler kanama zamanını da arttırlar ^(45,48,49).

Niştaya içeren solüsyonlar

Hidroksietil-niştaya, amilopektinden elde edilen yapay bir kolloiddir. Kolloid özellikleri albumine benzer, ancak daha ucuzdur, daha büyük molekül ağırlığına sahip olduğundan plazma yarı ömrü daha uzundur. Diğer kolloidler gibi interstisyel mesafeden sıvı çekerek etki gösterirler. Yan etkileri hafif ve geçici koagülopati ve retiküloendotelyal sistemin baskılamasıdır.

Perfloro-kimyasal bileşikler (Perflorodekalin)

Bu bileşiklerin O₂ ve CO₂ gibi gazları çözündürme özelliği vardır. Fakat suda çözünür hale getirilmesi gerekir. Bu bileşiğin, plazma osmotik basıncını ve pH dengesini sağlaması için içine elektrolitler, bikarbonat ve niştaya eklenmiştir. O₂ taşıma kapasitesi Hb'den düşüktür, bu nedenle daha yüksek konsantrasyonda O₂ solunmasını gerektirir. Japonyada yaygın olarak kullanılmış ve Hb'nin yerine geçebilecek bir ürün olarak nitelenmiştir. Yan etkileri, akciğer ödemi, kompleman ve

koagülasyon sisteminin aktivasyonu, akut solunum yetmezliği ve retiküloendotelial sistemin baskılanmasıdır.

Kan benzeri ürünler

Kan ürünlerindeki yetersiz üretim ve enfeksiyon riski nedeniyle kan yerine kullanılabilir yarı sentetik ürünler üretilmeye çalışılmıştır. Önceleri, zamanı geçmiş kanlardan üretilen serbest Hb kullanılmış, ancak alerjik reaksiyon, böbrek yetmezliği, koagülopati ve immün yetmezlik tabloları görülmüştür. Bu reaksiyonlar eritrositlerden kalan stromal elemanlara bağlanmıştır. Stromadan arındırılmış Hb bu yan etkileri ortadan kaldırmıştır. Stromadan arındırılmış Hb'nin yüksek O₂ afinitesi nedeniyle oksijeni bırakmaması, kısa yarı ömrü ve yalnız insandan elde edilmesi mevcut sorunlardır.

B.10. ŞOKTA EK TEDAVİLER

Vazopresörler: Geçmiş yıllarda kan basıncını yükseltmek için yaygın şekilde kullanılmıştır. Bu yolla kan basıncının yükseltilebileceği doğru olmakla birlikte, vazopresör uygulaması şok tedavisinin doku perfüzyonunu artırma ilkesine ters düşmektedir. Çünkü vazopressörler, periferde dolaşımı daha da bozarak santral basıncı yükseltmektedir. Sıvı tedavisinin yerine bu tip ilaçların tek başına kullanılması tavsiye edilmez.

Kortikosteroidler: Hipovolemik şoktaki travma hastalarına kortikosteroid yapılmasının endikasyonu yoktur. Ancak yaşlı hastalarda, Addisona, adrenalektomili hastalarda veya eksojen steroid alımı nedeniyle adrenal baskılanma gelişmiş hastalarda steroid eksikliği oluşabilir ve bu gibi durumlarda kortikosteroid kullanılabilir.

Adenozin Trifosfat (ATP): Hemorajik şokta, hücre içi ATP üretiminin düştüğü göz önünde tutularak ek tedavide ATP replasmanı yapılması düşünülmüştür. Deneysel olarak öldürücü düzeyde şok oluşturulan modellerde sıvı tedavisi ile birlikte ATP-MgCl₂ verilmesinin sağ kalımı arttırdığı gösterilmiştir ⁽²²⁾. Ancak elektrik yükü nedeniyle ATP hücre duvarını geçemez ve plazmada hızla parçalanır. Hipovolemide hemodinamik dengesizliklere de yol açması kullanımını sınırlamıştır.

Naloksan: Şokta bozulan $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPaz}$ pompasının naloksan tarafından korunduğu düşünölmektedir. Araştırmacılar naloksan'ın başlangıçta 2-3mg/kg bolus tarzda daha sonra 2mg/kg/saat infüzyonunu önermektedirler^(38,44).

Antibiyotikler: Antibiyotiklerin hipovolemik şok tedavisinde düşük vücut direnci nedeniyle koruyucu etkisi olduğuna dair görüş artık geçerli değildir. Açık veya kontamine yarası olan hastalara geniş spektrumlu antibiyotikler ve cerrahi debridman yapılmalıdır.

Analjezikler: Hipovolemik şoktaki hastaya analjezik yapılması sorun yaratmaz. Şiddetli ağrı yapan kırık, peritonit veya kaburga kırığı gibi durumlarda hastaneye gelinceye kadar narkotik analjezik yapılabilir. Narkotik analjezikler cilt altı yolla yapıldığı zaman çok geç etki gösterdiğinden küçük dozlarda ve intravenöz olarak yapılmalıdır.

Antişok pantolonlar: Askeri amaçla üretilmiş ve bir süre kullanılmıştır. Alt ekstremitelere basınç uygulayarak kan dönüşünü arttıracığı ve venöz kanamaları durduracağı düşünölen bu pantolonların karın kısımlarının venöz dönüşü engellediği gösterilmiş ve sağlam bacakta kompartman sendromu ile reperfüzyon hasarına yol açtığı vakalar da bildirilmiştir. Kanamalı pelvis kırıklarında faydalı olabilir.

C. GEREÇ ve YÖNTEM

C.1. GENEL HAZIRLIK

Bu deneysel çalışma Ocak 2001-Haziran 2001 tarihleri arasında, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırmalar Etik Kurulu onayı (TCAM-01/34) alınarak Tıbbi ve Cerrahi Araştırma Merkezinde gerçekleştirildi. Çalışmada toplam 56 adet wistar cinsi erkek sıçan (292.4 ± 24.4 gr) kullanıldı. Sağlıklı ve nörolojik olarak sağlam olan sıçanlar çalışmaya dahil edildi. Tüm sıçanlar, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi deney hayvanı üretim merkezinden temin edildi.

Sıçanlar deney öncesi ve sonrası oda ısısında kafeslerde izlendi. Denekler çalışma öncesi kendi kafeslerindeki hayvan yemi ve su ile beslendi. Tüm sıçanlar deneyden 12 saat önce aç ve susuz bırakıldılar. Deney sonrası erken dönemde, sıçanlar kafeslerindeki su şişesinden su içinceye kadar belli aralıklarla enjektör ile ağızdan su verilerek beslendi.

Deney öncesi, vücut ağırlıkları ölçülen sıçanlara genel anestezi yapıldı. Anestezi sodyum-tiopental 50mg/kg (Pentotal, FAKO) intraperitoneal yapılarak sağlandı. Çalışma süresince sıçanlar spontan olarak oda havası soludu. Anestezi altındaki sıçan, ısıtıcı battaniyenin üzerine sırtüstü pozisyonunda yatırıldı. Vücut ısısının monitirizasyonu için rektuma ısı ölçer probe yerleştirildi (Thermistor 8402-20, Cole-Parmer Instrument Company, Niles, IL). Kalp atım hızının takibi için üst ekstremitelerine ve sol alt ekstremitesine 3 adet EKG elektrotu yapııştırıldı.

Kasık bölgelerinin saha temizliğini takiben %10'luk povidon iyot solüsyonu (Polyod Solüsyon, Drogsan) ile bölgenin dezenfeksiyonu yapıldı ve daha sonra sağ kasıkta yatay bir kesi ile steril cut-down açılıp femoral arter izole edildi. Ameliyat mikroskopu altında femoral arterden sokulan 22 numaralı kateter (Venflon Cannula 22 GA, SWEDEN) lümen içi ana iliak arter seviyesine kadar ilerletildi (Şekil 1). Sağ kasıktaki bu arter kateteri, kan basıncının ölçülmesi için önce üçlü bir musluğa ve devamında da Deltran II (Utah Medical Products, Utah, U.S.A) basınç ölçer transüder sistemine bağlandı. Sağ kasıktaki arter kateterinden bir monitör eşliğinde (Kontron Instruments Minimom 7131, ENGLAND) ortalama arter basıncı (OAB)

sürekli olarak izlendi. Ayrıca bu arter kateteri daha önceden planlanan zaman dilimlerinde arter kan gazı örneği almak için de kullanıldı. Monitörden EKG ritmi (D II derivasyonunda), nabız hızı, OAB düzenli olarak izlendi (Şekil 2) ve sonuçlar 10 dakikalık aralarla kayıt edildi. Sağ kasıktaki arter kateterinden t_0 , t_{15} , t_{30} , t_{90} , t_{150} dakikalarda arter kan gazı analizi için 0,3ml kan örneği alındı. Arter kan gazı analizi için arter kan gazı analizatörü (CHIRON BGA 248, East Walpole, MA, USA) kullanıldı.

Sol kasıkta da yatay bir kesi ile steril cut-down açılıp femoral ven izole edildi. Ameliyat mikroskopu altında 20 numara kateter ile (Venflon Cannula 20 GA, SWEDEN) femoral vene girildi ve kateter ana iliak vene kadar ilerletildi (Şekil 1). Sol kasıktaki kateter venöz kan örneği alınması, kontrollü kanama oluşturulması (2ml/100gr kan çekilmesi), sıvı infüzyonu ve tekrar kan transfüzyonu (ototransfüzyon) için kullanılmıştır. Sol kasıktaki kateterden t_0 , t_{15} , t_{30} , t_{90} , t_{150} dakikalarda hematokrit (Htc) analizi için kan örneği alındı. Htc ölçümünde kapiller tüp (Capillary Caps-Chiron) kullanılmıştır. Htc, mikrohematokrit santrifüj cihazı (Elektro-Mag) ile 5dk (3000 devir/dk) santrifüj edilerek mikrometotla ölçüldü.

Sol kasıktan alınan kan numunesi Sitrat Fosfat Dekstroz (SFD) içeren cam tüplere koyuldu. Her 3ml kan için 0.5ml SFD solüsyonu kullanıldı. SFD içeren cam tüplere konulan kan oda ısısında bekletildi ve reinfüzyon için kullanıldı.

C.2. ÇALIŞMADA KULLANILAN HEMORAJİK ŞOK MODELİ

Sıçanlar stabilize edildi ve başlangıç ölçümleri yapıldı. Sıçanlar uygulanan deneysel modele uygun olarak 3 faza ve 5 gruba ayrıldı (Tablo 2, Şekil 3). Kontrol grubunda (Grup I) belirtilen zaman dilimlerinde (t_0 , t_{15} , t_{30} , t_{90} , t_{150} dk) arter kan gazı ve Htc analizi için kan örneği alındı.

Faz I (0-90dk): Hastane öncesi kontrolsüz hemorajik şok fazı: Grup II, Grup III, Grup IV, Grup V'de sıçanların total kan volümü (6.10 ± 0.21 ml/100gr) hesaplandı⁽⁵⁰⁾. Total kan volümü hesaplandıktan sonra ilk 15dk da (0-15dk arası) volüm kontrollü hemoraji ile (2ml/100gr femoral venden kan çekilerek) sıçanlar hemorajik şoka sokuldu. 15.dk da sıçanların kuyruğunun %75'i kesilip kontrolsüz

kanama oluşturuldu. t_0 , t_{15} , t_{30} ve t_{90} da 0.3ml kan gazı (toplam 1.2ml) alındı. Sonuçta volüm kontrollü hemeoraji ile alınan kan gazları total kan volümünün %40'nı oluşturmaktadır. Bunu bir örnekle açıklayacak olursak.

Örnek: Vücut ağırlığı 300gr olan bir sıçanı ele alalım.

$$\text{Total kan volümü} = 6.12 \times 3 = 18.3\text{ml.}$$

$$\text{Total kan volümünün \%40'ı} = 18.3\text{ml} \times 0.4 = 7.2\text{ml.}$$

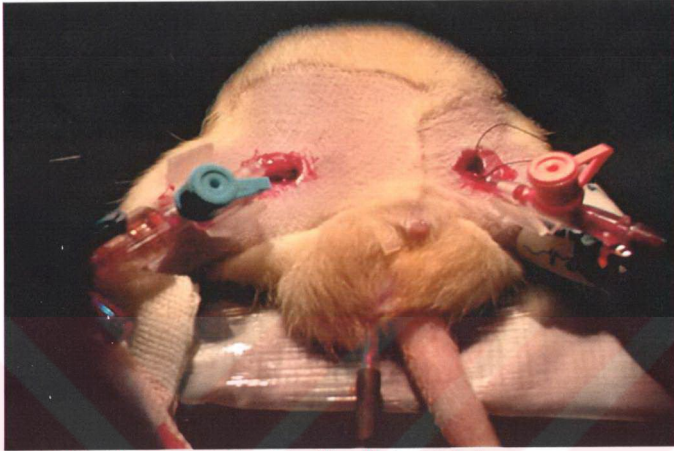
$$0\text{-}15\text{dk aralarında femoral venden çekilen kan miktarı: } 300 \times 2 / 100 = \underline{6\text{ml}}$$

$$0, 15, 30, 90.\text{dk da kan gazı analizi için alınan kan miktarı} = 4 \times 0.3\text{ml} = \underline{1.2\text{ml}}$$

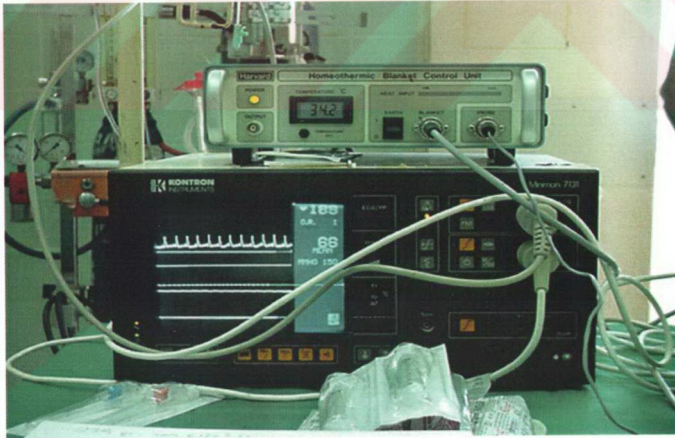
$$\underline{6\text{ml} + 1.2\text{ml}} = 7.2\text{ml} \longrightarrow \text{total kan volümünün \%40'ıdır.}$$

Gruplar	Faz I de (30-90dk arası) verilen sıvı miktarı	Faz II de (90-150dk arası) verilen sıvı miktarı
Grup I (Kontrol)	-----	-----
Grup II	(3X*) RL	(X*) RL
Grup III	(X*) RL	(3X*) RL
Grup IV	(3X*) RL+(1/2X*) Kan	(X*) RL
Grup V	(X*) RL+(1/2X*) Kan	(3X*) RL

Tablo 2. Deney grupları ve verilen sıvı tedavileri. Faz 1 de Grup IV ve Grup V'e 70-90dk arasında (20dk süreyle) 1/2X* kadar kan verildi.(X*: Restüsitasyon için alınan X değeri kontrollü kanama miktarı esas alınarak hesaplanmıştır. Yapılan kontrollü kanama total kan volümünün %40'nı oluşturmaktadır). RL: Ringer Laktat.



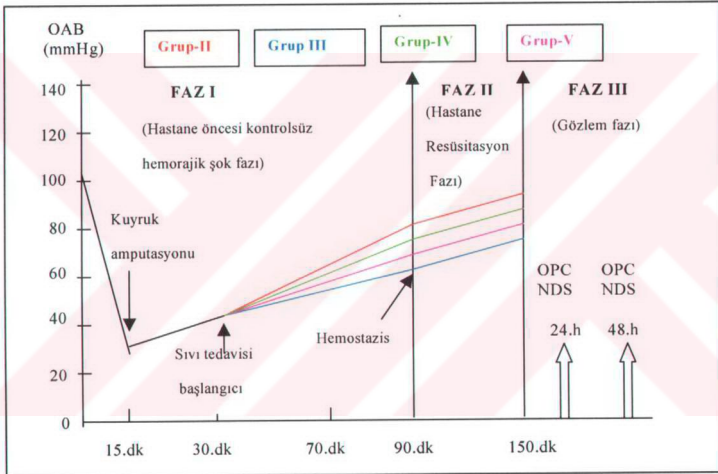
Şekil 1. Femoral arter ve femoral venin kantilize edilmiş görüntüsü.



Şekil 2. OAB, kalp atım hızı ve ritmi, rektal ateşin ölçümünde kullanılan sistemin görüntüsü.

Faz II (90-150dk): Hastane resüsitasyon fazı: 90.dk da sıçanların kuyruğu bağlanıp kontrolsüz kanama kontrol altına alınıyor (Hemostazis sağlanıyor). Bu fazda Grup II ve Grup IV'e X RL, Grup III ve Grup V'e 3X RL veriliyor (Tablo 2). Sonuçta Faz I ve Faz II de resüsitasyon sırasında Grup II, Grup III, Grup IV ve Grup V'e verilen RL miktarı aynıydı.

Faz III (150dk-48 saat): Gözlem fazı: Gözlem fazında sıçanların 24. saatte ve 48. saatte nörolojik muayenesi yapıp puan verildi.



C.3. HEMORAJİ ve TEDAVİ PROTOKOLLERİ

Femoral vene yerleştirilen 20 numaralı kateterden 15±2dk da 2ml/100gr kan çekilerek, OAB düşürülüp sıçanlar hemorajik şoka sokuldu (şekil 3). Venöz kanın alınması arter basıncının ölçümünde kesilmeye yol açmadı. Alınan kan SFD içeren tüplerde toplandı. Kanatma işlemi bitiminde sıçanların kuyruklarının %75'i kesildi ve 90.dk'da cerrahi hemostaz sağlanana kadar (1 saat süreyle) sıçanlar kontrolsüz kanamaya bırakıldı.

Hastane öncesi kontrolsüz hemorajik şok fazında (Faz I) resüsitasyonun başlangıcından itibaren gruplara standart RL solüsyonu (Osmolaritesi 275mOsm/L, ECZACIBAŞI) ile farklı tedavi protokolleri uygulanarak resüsitasyon yapıldı. RL solüsyonu infüzyon pompası (Perfusor Compact- BRAUN) ile femoral venden vena iliaca içine verilmiştir.

Faz I ve Faz II boyunca sıçanların kan gazındaki değişikliklere bağlı solunumsal kompanzasyonuna müdahale edilmedi. Faz I ve Faz II de ısıtıcı ped hiç kapatılmadı. Kan ve RL oda ısısında saklandı. Faz III'de bütün kateterler ve monitör aygıtları çıkarıldı, femoral arter ve femoral ven bağlandı, kasıkları sütüre edildi. Sıçanlar oda havası soluması için kafeslerine geri götürüldü. Sıçanlar deney sonrası normal protein içerikli hayvan yemi ve su ile beslendiler. 48 saat yaşayanlar 50mg/kg intraperitoneal pentotal ile anestezisi sağlandı. Sonrasında Median sternotomi ile göğüs kafesi açıldı. Sol ventriküle girilerek son değerlendirme için tüm vücut kanı alındı ve sol ventrikül içine %10'luk formaldehit solüsyonu enjekte ederek perfüzyon fiksasyonu yapıldı. Daha sonra trakea kesildi ve akciğerler çıkarıldı. Akciğerlerin formaldehitte ekspansiyonu sağlandı. Sonrasında trakea bağlanıp materyal formaldehit solüsyonuna kondu.

C.4. AYRINTILI NÖROLOJİK MUAYENE

Gözlem fazında sağ kalan sıçanların 24. ve 48. saatte ayrıntılı nörolojik muayenesi, detaylı performans skorlamasına (DPS) ve fare nörolojik defisit skorlamasına (NDS) göre yapıldı ⁽³³⁾.

Detaylı performans skorlaması (DPS): Skorlamada 1'den 5'e kadar puanlar kullanılmıştır. Bu skorlamada en iyi puan 1, en kötü puan 5'dir (Tablo 3).

Nörolojik defisit skorlaması (NDS): Bu skorlamada toplamda en iyi puan 0 en kötü puan 100 olacak şekilde puanlanmıştır (Tablo 4).

DPS 1	Normal
DPS 2	Orta şiddette yetmezlik
DPS 3	Ciddi yetmezlik
DPS 4	Koma
DPS 5	Ölüm

Tablo 3. Detaylı performans skorlaması.

Genel davranış bozukluğu	En kötü 40 puan, en iyi 0 puan
Kranial sinir muayenesi	En kötü 20 puan, en iyi 0 puan
Motor kayıp	En kötü 10 puan, en iyi 0 puan
Duyusal kayıp	En kötü 10 puan, en iyi 0 puan
Kordinasyon	En kötü 20 puan, en iyi 0 puan

Tablo 4. Nörolojik defisit skorlaması.

C.5. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Sıçanlardan alınan akciğer doku örnekleri Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Anabilim Dalı'nda histopatolojik değerlendirmeye tabi tutulmak üzere rutin doku takibinden geçirilip parafin bloklara gömüldü. Bu bloklardan mikrotom aracılığıyla sistematik rasgele örnekleme ile 40 µm kalınlığında kesitler elde edildi.

Akciğerlerde meydana gelebilecek patolojik değişikliklerin nicelleştirilmesi amacıyla, akciğer dokusundaki hacim oranı değişiklikleri stereolojik yöntemlerden olan hacim oranı ^(51,52,53) yöntemi kullanılarak araştırıldı. Tüm ölçümler, bilgisayar destekli bir stereoloji analiz cihazı (C.A.S.T.-Grid; Olympus-DANMARK)

aracılığıyla gerçekleştirildi. Her hayvandan elde edilen kesitler sistematik-rasgele ⁽⁵¹⁾ olarak 1/7 oranında örneklendi ve örneklenen bu kesitler üzerinde ölçümler gerçekleştirildi.

Ölçümler için akciğer dokusunun kesit görüntüleri üzerinde, yazılım aracılığıyla tüm akciğer alanlarını kapsayacak şekilde dış sınırlar çizildi. Daha sonra bu sınırlar içerisinde yine yazılım yardımıyla sistematik rasgele olarak $1,000 \times 1,000 = 1,000,000 \mu\text{m}^2$ alanlara sahip örnekleme alanları belirlendi (meander sampling). Bu şekilde akciğer dokularının görüntü alanları %7,4585 oranında örneklenmiş oldu. Ekrandaki görüntü üzerine dijital olarak bindirilen bir noktalı alan ölçüm cetveli ⁽⁵³⁾ aracılığıyla, 20x büyütme altında, akciğerin bağ dokusu, kan damarları, iletim yolları (primer ve sekonder bronkuslar, terminal bronşiol) ve alveoller üzerine düşen noktaların sayıları her bir adımda sayılarak, bilgisayar ortamına kaydedildi. Noktalı alan ölçümünde her bir noktanın temsil ettiği alan $4661,593 \mu\text{m}^2$ idi. Ölçümlerin sonunda tüm hayvanlarda bir akciğer başına ortalama olarak toplam $5462,08 \pm 544,77$ nokta sayıldı, elde edilen veriler analiz için MS Excel dosyalarına alındı. Noktaların sayılması sonucunda elde edilen veriler student t-testi ile değerlendirildi.

C.6. İMMÜNOKİMYASAL DEğerLENDİRME

İmmünokimyasal değerlendirme Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi merkez laboratuvarında yapıldı. Çalışma ve kontrol grubunda IL-6'nın değerlendirilebilmesi için gözlem fazının sonunda sağ kalan sıçanlardan 5ml kan alındı, alınan kan 5000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra serumu ayrılıp örnekler alışılıncaya kadar -20 derecede saklandı. IL-6'nın değerlendirilmesi ticari kit (CytElisa Mouse IL-6) kullanılarak ELİSA yöntemiyle ölçüldü. Standart değerler 37,75-2535 pg/ml arasında idi. Test değerlendirme prosedürüne göre en düşük standart değerin üstü pozitif kabul edildi.

C.7. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmeleri Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı ABD’da yapıldı. Elde edilen tüm verilerin değerlendirmesinde, gruplar arasındaki farklılıklar tek yönlü (one way) varyans analizini takiben Tukey ve Bonferroni çoklu karşılaştırma testleri ile yapıldı. $p<0.05$ ’den küçük değerler anlamlı kabul edildi. Akciğer dokusunda nokta sayma tekniği ile elde edilen verilerin değerlendirilmesi ise iki yönlü Student t-testi ile yapıldı. $p<0.05$ ’den küçük değerler anlamlı kabul edildi.



D. BULGULAR

Çalışmada kullanılan 56 sıçanın 10 tanesi ya kateter yerleştirme sırasındaki problemler nedeniyle ya da ilk 15 dakikadaki volüm kontrollü hemoraji esnasında ölüm ve/veya solunum arresti gelişmesi nedeniyle çalışma dışında bırakıldı. Başlangıç temel değerleri tablo 5’de gösterildiği gibi 5 grup arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$).

	Grup I (Kontrol)	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup V
Ağırlık (gram)	282±31	308±12	280±30	297±24	295±21
Kalp vuru Sayısı (dk)	172±14	181±18	189±16	190±12	186±14
OAB (mmHg)	108.2±9.3	106.7±7.3	105.9±4.2	109.7±16.6	101.9±11.1
Solunum sayısı/dk	71±8	78±7	79±6	69±9	67±9
Rektal ateş (°C)	36.5±0.3	36.6±0.5	36.8±0.3	36.6±0.3	36.3±0.5
İlk Hb (gr/dl)	11.2±1.7	12.4±1.2	11.4±1.6	12.2±1.3	12.3±1.2
Hematokrit (%)	44.3±2.7	45.1±0,8	42.4±5.1	42.4±3.7	44.6±2.9
Baz excess (mmol/L)	-3.7±1.4	-1.5±2.6	-5.2±3.4	-4.8±2.4	-4.1±4.1

Tablo 5. Grupların başlangıç temel verileri.

ORTALAMA ARTER BASINCI (OAB: mmHg)

Volüm kontrollü hemoraji sonrası 15.dk da sıçanların OAB ($34.2±7.0$ mmHg) kontrol grubuna göre ($111.5±3.1$ mmHg) anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.001$).

Faz I’de 30.dk da sıçanların OAB ($44.8±4.5$ mmHg) kontrol grubuna göre ($119.0±5.3$ mmHg) anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.001$).

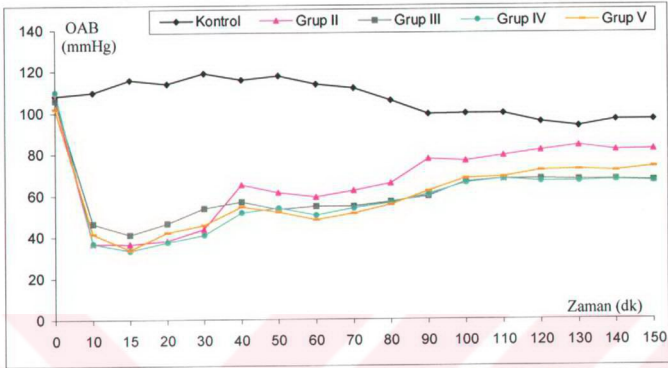
Faz I’de resüsitasyon sırasında (30-90dk arası) grupların OAB yükseldi (Tablo 6). 90.dk da Grup II, III, IV, V de OAB sırasıyla $77.1±12.5$ mmHg, $59.2±6.2$ mmHg, $60.3±15.0$ mmHg, $61.9±18.6$ mmHg idi. 90.dk da Grup II de OAB diğer gruplardan daha yüksekti fakat bu yükseklik gruplar arasında istatistiksel

olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). 90.dk da grupların OAB kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü. Grup III-IV-V de ($p < 0.001$) Grup II de ($p< 0.05$).

Kuyruktan kanama cerrahi müdahale ile kontrol altına alındıktan sonra resüsitasyon sırasında (Faz II) grupların OAB yükselmeye devam etti. 150.dk da yine Grup II de OAB diğer gruplardan daha yüksekti fakat bu yükselme gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Grupların OAB kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ($p< 0.05$) (Şekil 4).

OAB (mmHg)	Grup I (kontrol)	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup V
OAB 0	108.2±9.3	106.7±7.3	105.9±4.2	109.7±16.6	101.9±11.1
OAB 10	109.8±12.1	36.5±6.6	46.3±19.8	36.5±9.2	41.4±13.5
OAB 15	115.5±13.6	36.1±9.0	41.1±22.2	33.1±7.9	33.3±6.6
OAB 20	113.7±9.3	37.7±10.7	46.2±25.7	37.1±10.2	42.0±13.3
OAB 30	119.0±14.3	43.3±11.3	53.5±25.4	40.8±8.5	45.3±10.7
OAB 40	115.8±10.9	64.8±17.2	56.8±13.1	51.3±12.1	54.1±14.4
OAB 50	117.5±9.1	61.2±15.7	53.1±12.8	53.4±10.6	51.6±13.1
OAB 60	113.4±8.7	58.8±14.7	54.6±10.9	50.1±11.8	47.8±15.6
OAB 70	111.5±7.5	62.1±19.0	54.4±11.0	53.4±12.3	51.2±17.5
OAB 80	105.5±10.3	65.6±15.4	56.6±9.5	56.2±13.6	55.2±17.9
OAB 90	99.0±13.5	77.1±12.5	59.2±6.2	60.3±15.0	61.9±18.6
OAB 100	99.4±11.8	76.3±8.7	66.1±8.6	65.4±15.5	67.8±15.5
OAB 110	99.4±6.9	78.8±11.6	67.4±6.3	67.4±16.4	68.5±14.4
OAB 120	95.1±7.0	81.2±13.1	67.5±5.9	66.1±16.4	71.6±14.5
OAB 130	93.1±4.4	83.6±12.2	67.3±9.1	66.1±18.0	72.0±16.0
OAB 140	96.2±3.0	81.3±11.1	67.3±9.7	66.7±18.0	71.4±15.8
OAB 150	96.1±3.4	81.6±12.1	66.6±7.5	66.3±18.2	73.1±16.7

Tablo 6. Grupların deney süresince ortalama arter basınçları.



Şekil 4. Grupların deney süresince ortalama arter basıncındaki değişimlerinin grafiksel görüntüsü.

HEMATOKRİT (Htc: %)

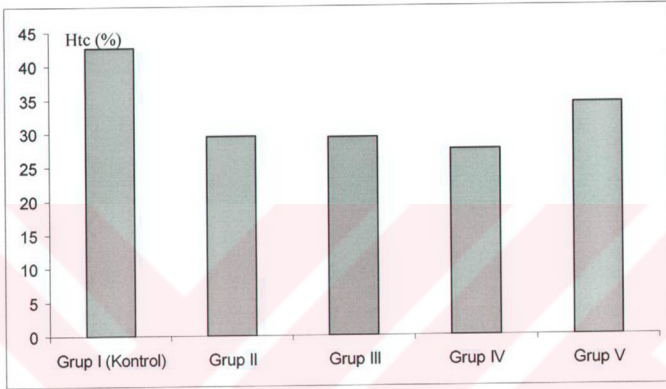
Volüm kontrollü hemoraji sonrası 15.dk da sıçanların Htc değeri (% 41.0±4.2) kontrol grubuna (% 43.8±3.2) göre istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Faz I'de 30.dk da sıçanların Htc değeri (% 36.3±4.4) kontrol grubuna (% 43.4±3.0) göre düşüktü, bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

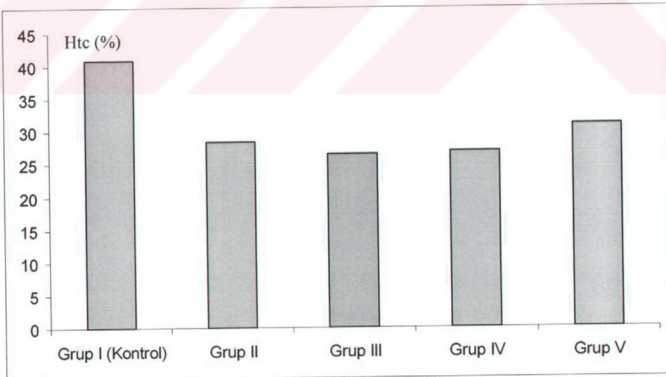
Faz I'de 90.dk da bakılan Htc değeri Grup II, Grup III, Grup IV, Grup V'de sırasıyla % 29.5±5.0, % 29.3±3.4, % 27.4±3.1, 34.3±4.0 idi. Htc açısından 90.dk da Grup II ile Grup III arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Grup IV ile Grup V arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p<0.05$). 90.dk da tüm grupların Htc değeri kontrol grubuna göre düşüktü, bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$) (Şekil 5,7).

Hastane restüsitasyon fazında (Faz II) 150.dk da bakılan Htc değeri Grup II, Grup III, Grup IV, Grup V'de sırasıyla % 28.4±4.2, % 26.5±4.6, % 26.9±3.1, % 30.2±5.2 idi. 150.dk da Grup II ile Grup III arasında ve Grup IV ile Grup V arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). 150.dk da tüm grupların Htc

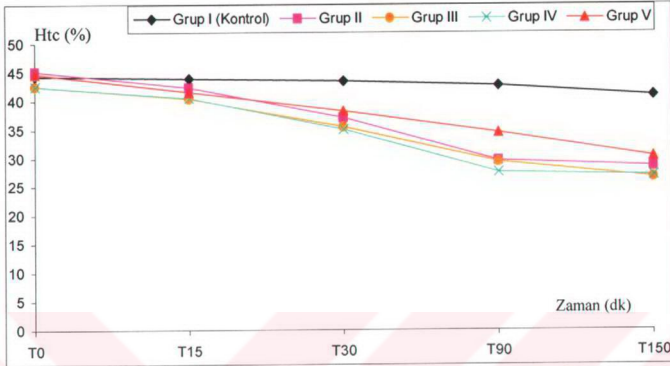
değeri kontrol grubuna göre düşüktü, bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$) (Şekil 6,7).



Şekil 5. 90.dk da grupların Htc değerleri.



Şekil 6. Grupların 150.dk da Htc değerleri.



Şekil 7. Grupların deney süresince Htc değerlerinde meydana gelen değişikliklerin grafiksel görünümü.

BAZ EXCESS (BE: mmol/L)

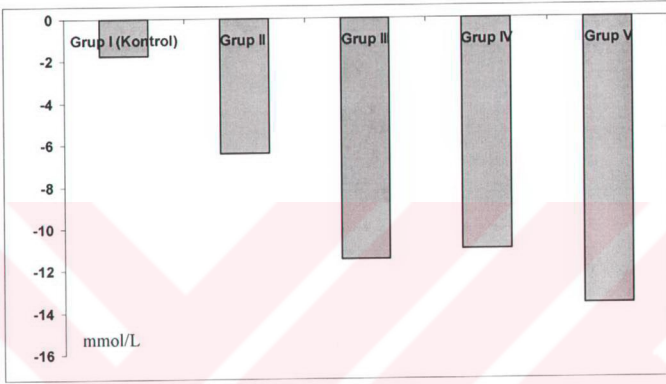
Volüm kontrollü hemoraji sonrası 15.dk da sıçanların BE değeri (-14.3 ± 3.7 mmol/L) kontrol grubuna göre (-5.8 ± 1.1 mmol/L) düşüktü, bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$).

Faz I'de 30.dk da sıçanların BE (-15.6 ± 3.8 mmol/L) kontrol grubuna göre (-3.6 ± 0.8 mmol/L) düşüktü, bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$).

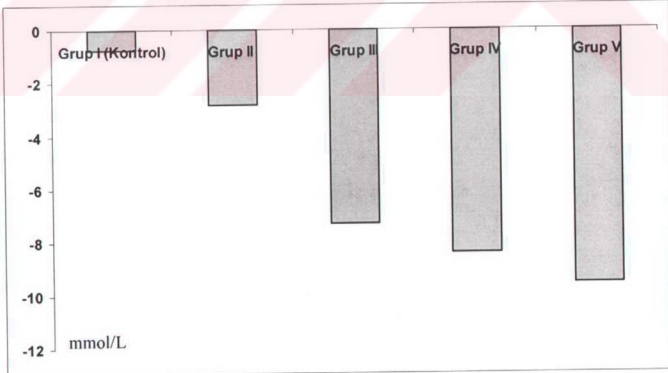
Faz I'de resüsitasyon sırasında grupların BE değeri arttı. Resüsitasyon sırasında BE de artma Grup II de diğer gruplardan daha fazlaydı ve bu artma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). 90.dk da BE değeri açısından Grup II ile Grup III arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p < 0.05$). Grup IV ile Grup V arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p > 0.05$) (Şekil 8,10).

Hastane resüsitasyon fazında (Faz II) grupların BE değerinde artma devam etti. BE de artma Grup II de diğer gruplardan daha fazlaydı ama bu artma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Hastane resüsitasyon fazında 150.dk da BE değeri Grup II, Grup III, Grup IV, Grup V'de sırasıyla -2.8 ± 3.1 mmol/L, -7.3 ± 4.3 mmol/L, -8.4 ± 6.9 mmol/L, -9.5 ± 9.5 mmol/L idi. 150.dk da BE değeri açısından Grup II ile

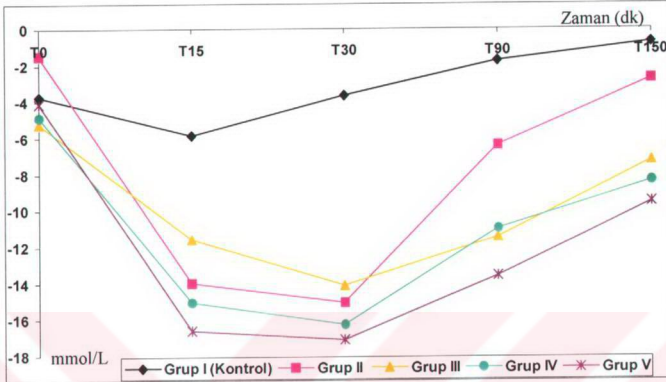
Grup III arasında ve Grup IV ile Grup V arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$) (Şekil 9,10).



Şekil 8. 90.dk da grupların BE değeri.



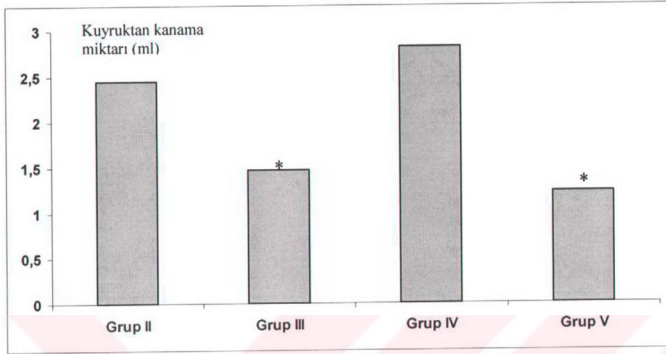
Şekil 9. Grupların 150.dk da BE değeri.



Şekil 10. Grupların deney süresince BE değerlerinin grafiksel görünümü.

KUYRUKTAN KAN KAYBI (mililitre)

Kontrolsüz hemorajik şok fazında (Faz I) kuyruktan kanama sıvı tedavisinin başlangıcına kadar belli bir düzeyde iken (15-30dk arası), resüsitasyonun başlamasıyla sıçanlarda kuyruktan kanama miktarı artmaya başladı. Kuyruktan kanama miktarı Grup II de 2.4 ± 1.8 ml, Grup III de 1.4 ± 0.9 ml, Grup IV de 3.0 ± 2.1 ml, Grup V de 1.2 ± 1.0 ml idi (Tablo 7). Hastane öncesi kontrolsüz hemorajik şok fazında 90.dk da kuyruktan kanama miktarı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlam vardı. Grup IV de kuyruktan kanama miktarının, Grup III ve Grup V'e göre anlamlı olarak arttığı tespit edildi ($p < 0.05$) (Şekil 11). Grup II de kuyruktan kanama miktarındaki artışın Grup III ve Grup V'e göre anlamlı olmadığı tespit edildi ($p > 0.05$).



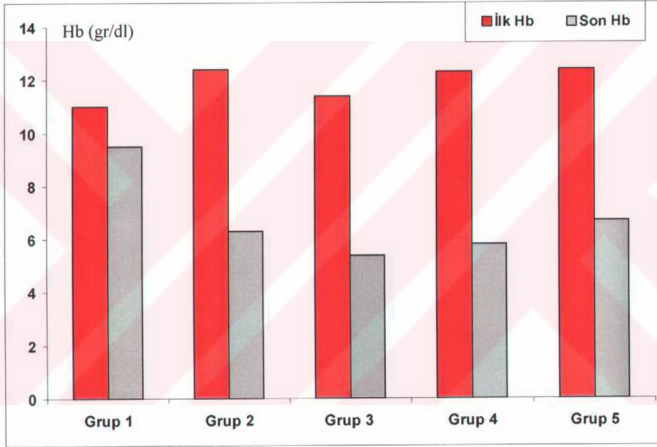
Şekil 11. Kuyruktan kan kaybının gruplara göre dağılımı. (* Grup IV'e göre ($p < 0.05$)).

Sıçan No	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup V
1	0.3ml	0.1ml	4.1ml	1.8ml
2	5.0ml	1.0ml	3.2ml	0.3ml
3	1.4ml	0.1ml	3.5ml	0.9ml
4	4.5ml	1.9ml	1.4ml	1.3ml
5	3.8ml	0.8ml	8.3ml	0.6ml
6	0.3ml	1.4ml	3.8ml	0.3ml
7	1.3ml	2.0ml	1.5ml	0.2ml
8	3.0ml	1.9ml	2.0ml	1.0ml
9		2.7ml	0.9ml	3.4ml
10		2.8ml	0.3ml	2.5ml
11		2.8ml	2.1ml	2.5ml

Tablo 7. Deney gruplarında 15-90dk arasında sıçanların kuyruğundan olan kanama miktarları.

İLK HEMOGLOBİN-SON HEMOGLOBİN (gr/dl)

Deney başlangıcında bakılan hemoglobin (Hb) değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. 48 saat sonra bakılan Hb değerleri açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Grupların son Hb değerleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p<0.01$) (Şekil 12).



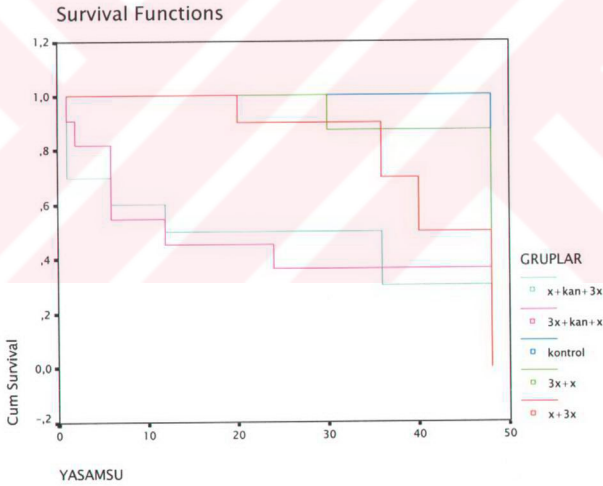
Şekil 12. Grupların deney başlangıcındaki ve 48 saat sonraki Hemogloblin değerleri.

INTERLÖKİN-6 (IL-6)

48 saatlik gözlem fazı sonunda sağ kalan sıçanlarda IL-6 düzeyine bakıldı. IL-6 düzeyi toplam 4 sıçanda referans değerinden yüksek bulundu. IL-6 Grup II'den 1 sıçanda, Grup III'den 2 sıçanda ve Grup V'den 1 sıçanda referans değerinden yüksekti.

SAĞ KALIM

Sağ kalım zamanlarına bakıldığında Grup II de 45.7 ± 2.2 saat, Grup III de 41.2 ± 2.8 saat, Grup IV de 22.6 ± 6.3 saat, Grup V de 23.7 ± 6.7 saat idi. Kontrolsüz hemorajik şok fazında (Faz 1) agresif sıvı tedavisi verilen gruplarda (Grup II, Grup IV) yaşam oranları açısından Grup II, Grup IV den iyiydi ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$). Kontrolsüz hemorajik şok fazında (Faz 1) minimal sıvı tedavisi verilen gruplarda (Grup III, Grup V) yaşam oranları açısından Grup III, Grup V den iyiydi ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$). Sağ kalım olasılıkları yaşam tablo analizi yöntemi ile yapıldı (şekil 13).



Şekil 13. Grupların sağ kalım olasılıklarının grafiksel görüntümü.

NÖROLOJİK MUAYENE

Kontrol grubunda (Grup I) gözlem fazında sıçanların 24. saat de ve 48. saat de OPC değeri 1 puan, NDS değeri 0 puandı.

Grup II de gözlem fazında 24. saat de yaşayan 7 sıçan vardı, 48. saatte de 7 sıçan yaşıyordu. Gözlem fazında 30. saat de ölen sıçanın 24. saat de OPC değeri 3 puan, NDS değeri 68 puandı. Sağ kalan sıçanlarda 24. ve 48.saatlerde OPC değeri 1 puandı. Sağ kalan sıçanlardan sadece 1 tanesinde 24. saat de NDS değeri 10 puan iken, 48. saat de NDS değeri 5 puandı.

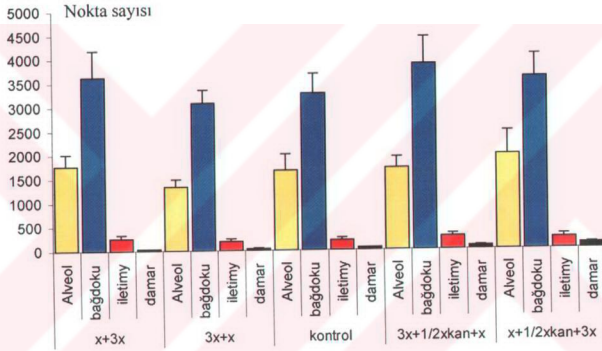
Grup III de gözlem fazında 24. saat sonunda 9 sıçan yaşıyordu, 48. saat de ise 5 sıçan yaşıyordu. Grup I de ölen 5 sıçanın 24. saat de OPC değeri 2 puan ve üzerinde, NDS değeri 10 puan ve üzerindeydi. Bu sıçanlar 48 saat yaşamadılar. Sağ kalan sıçanlarda 24. ve 48.saatlerde OPC değeri 1 puandı. Sağ kalan sıçanlardan sadece 1 tanesinde 24. saat de NDS değeri 10 puan iken 48. saat de NDS değeri 0 puandı.

Grup IV de gözlem fazında 24. saat sonunda 5 sıçan yaşıyordu, 48. saat de ise 4 sıçan yaşıyordu. Gözlem fazında ölen sıçanlardan 6 tanesi ilk 24 saat içinde öldü, 1 tanesi ise 30. saat de öldü. 30. saat de ölen sıçanın 24. saat de OPC değeri 3 puan ve NDS değeri 20 puandı. Sağ kalan sıçanlarda 24. ve 48.saatlerde OPC değeri 1 puandı. Sağ kalan sıçanlardan sadece 1 tanesinde 24. saat de NDS değeri 15 puan iken, 48. saat de ise NDS değeri 5 puandı.

Grup V de gözlem fazında 24. saat sonunda 5 sıçan yaşıyordu, 48. saat de ise 3 sıçan yaşıyordu. Gözlem fazında ölen sıçanlardan 5 tanesi ilk 24 saat içinde öldü, 2 tanesi ise 36. saat de öldü. 36. saat de ölen sıçanların 24. saat de OPC değeri 3 puan ve üzerinde idi, NDS değeri 30 puan ve üzerindeydi. Sağ kalan sıçanların 24. ve 48. saatteki OPC değeri 1 puan, NDS değeri 0 puandı.

STEREOLOJİK DEĞERLENDİRME

Akciğer dokusunun kesit görüntüleri üzerinde; Akciğer dokusundaki hacim oranı değişikliklerini belirlemek için alveol, bağ dokusu, iletim yolu ve damarın üzerine düşen noktalar sayıldı. Gruplar arasında akciğer dokusunda alveol, bağ dokusu, iletim yolu, damar hacmi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0.05$) (Şekil 14).



Şekil 14. Grupların akciğer dokusunda alveol, bağ dokusu, iletim yolu, damar üzerine düşen nokta sayısının grafiksel görünümü.

E. TARTIŞMA

Sivil ve askeri yaralanmalara bağlı gelişen hemorajik şokta, erken sıvı resüsitasyonu ve cerrahi girişim ile akut böbrek yetmezliği (ABY) insidansının azaldığı ve sağ kalım oranlarının arttığı geniş kapsamlı klinik çalışmalarda gösterilmiştir ⁽²⁰⁾. Bu çalışmaların ışığında bugün, kanamaya bağlı hemodinamisi stabil olmayan hastalarda bolus tarzında 2 litre kristaloid sıvı verilmesi, alınan cevaba göre kan transfüzyonunun eklenmesi kabul edilen bir tedavi protokolüdür ^(20,54). Amerikan Travma Cerrahları birliği tarafından, ileri travma bakımında önerilen bu protokolda hastada kanamanın yeri, miktarı, hızı ve travmanın şekli dikkate alınmamaktadır. Pelvis kırığı sonucu oluşan bir kanama ile arter yaralanmasına bağlı kanamanın hızı ve miktarı farklı olacağı gibi, künt travma ile penetran yaralanmada ortaya çıkan vücuda ait yanıtta farklı olacaktır. Travmada, kanama ile birlikte diğer bir çok faktör sonuçta oluşacak yanıt üzerinde etkilidir. Yukarıda önerilen sıvı tedavi protokolüne yanıtın değerlendirilmesinde, parametre olarak sistolik arter basıncı (> 90mmHg) ve kalp atım hızı (< 90/dk) kriter olarak alınmaktadır ⁽²⁰⁾. Arter kanında ölçülebilen baz açığı, laktat ve pürivat değerleri de şokta yardımcı izlem kriterleri arasındadır.

Bu çalışmada, kullanılan kontrolsüz kanama modeli, kanama hızı açısından bir aort veya arter yaralanmasına göre daha yavaş , belki klinik olarak örneğin, pelvis kırığını taklit eden bir kanama modeli olduğunu ifade edebiliriz. Fakat pelvis kırığı oluşması için bir travma yapılmaması ve sıçanların genel anestezi altında kanatılması tüm deneysel modellerde olduğu gibi bu modelde de gerçeği yansıtmayan önemli bir problemdir. Bu problem deney hayvanlarının genel anesteziinde fenobarbital kullanarak daha aza indirgenmektedir. Fenobarbitalin, periferik vasodilatasyon yapıcı etkisi ketamine göre daha azdır ⁽⁵⁵⁾. Bu da deney boyunca OAB'nın anesteziiden etkilenmesini en aza indirerek kanamanın ve daha sonra sıvı resüsitasyonunun OAB'na yansımalarını daha iyi göstermektedir. Başlangıç (t_0) OAB düzeyi 106.4 ± 10.8 mmHg idi. 0 ile 15 dakika arasında kontrollü kanamanın (2ml/100g vücut ağırlığı) yapıldığı dönemde OAB 34.2 ± 7.0 mmHg ve kuyruk kesilerek oluşturulan kontrolsüz kanama ile birlikte OAB 44.8 ± 4.5 mmHg düzeyleri

arasında seyretmiştir. Bu dönem hastaların ilk yardım almadığı dönem olarak tasarlanmıştır. 30 ile 90 dakikalar, yani toplam bir saatlik dönem ise kanmanın cerrahi kontrollünün yapılmadığı (kuyruğun bağlanmadığı dönem) fakat sıvı resüsitasyonunun başladığı, kısmen hastane öncesi ve acil servis dönemi karakterize eden dönemdir. Bu çalışmada kullanılan değişkenler bu dönemde yapılmıştır. Literatürde ki, travmatik hemorajik şok ile ilgili tartışmaların da kilit noktası bu dönemdir.

Hemorajik şokun tedavisi için anahtar konular sıvı tedavisinin zamanlaması, hızı, miktarı ve seçilecek sıvının tipidir. Bu konular üzerinde çalışmalar ve araştırmalar yapılmasına rağmen bir fikir birliği oluşmamıştır. İlk seçilecek sıvı tipinin kristaloid olması konusunda yaygın bir fikir birliği olmasına karşın kan ürünlerinin transfüzyonu tartışmalıdır. Hemogloblin 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, immünosuppresif etkisinin olması ve kan yolu ile bazı enfeksiyonların bulaşma riski kan transfüzyonlarının önemli çekincelerindendir⁽⁵⁶⁾.

Hemorajik şokta kan transfüzyon endikasyonu sıklıkla Htc değeri göz önüne alınarak yapılır ve değer %30'un altına düşürülmemesi önerilir⁽²⁰⁾. Eğer ileri monitörizasyon yapma imkanı var ise dokulara oksijen sunumuna (DO_2 600 ml/dk/m²) ve dokuların oksijen tüketimine (VO_2 150ml/dk/m²) bakarak transfüzyon endikasyonu konulur. Bu çalışmada Grup IV ve Grup V de kristaloid infüzyonuna ek olarak ototransfüzyon yapıldı. Kan transfüzyonu yapılan gruplarda, erken dönemde vital bulgulara (OAB, Solunum sayısı, Kalp atımı) ve arterial baz açığına bakıldığında kan transfüzyonu yapılmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p > 0.05$), ancak Htc düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü ($p < 0.05$).

Kan transfüzyonunun sağ kalım üzerine olumsuz önemli bir etkisi vardı. Kan transfüzyonu yapılan grupta 48 saat sonunda sağ kalımın istatistiksel olarak önemli oranda azaldığı görüldü ($p < 0.001$). Hemorajik şok resüsitasyonunda yapılan ototransfüzyonun sağ kalım üzerine olumlu veya olumsuz etkisi birçok araştırmacı

tarafından farklı parametreler kullanılarak yorumlanmıştır. Marshall ve ark. çalışmalarında kontrolsüz hemorajik şok resüsitasyonunda kristaloid ve kan transfüzyonu yaptığı sıçanlarda sağ kalımdaki artışı hemodilüsyonun ve hipotansiyonun önlenmesine bağlamıştır ve bu nedenle kan transfüzyonunu önermekte ve eğer kan transfüzyonu yapılamayacaksa, sıçanların OAB basınçlarını 60-80mmHg civarında tutacak ve hemodilüsyona sebebiyet vermeyecek kristaloid replasmanını önermektedir ⁽⁵⁷⁾. Dronen ve ark. kontrolsüz hemorajik şok resüsitasyonunda kan replasmanındaki gecikmenin mortaliteyi arttırdığını bu nedenle başlangıçta kristaloid replasmanı yerine kan verilmesi gerektiğini, eğer kan verilemiyorsa kan kaybını, hemodilüsyonu ve mortaliteyi en aza indirmek için dengeli resüsitasyon yapılması gerektiğini savunmaktadır ⁽⁵⁸⁾. Chaudry ve ark. ise benzer bir çalışmada kan transfüzyonun yerine sadece kristaloid sıvı verilmesi ile Htc düzeyinin %15 kadar düşürülmesinin hemorajik şokta mortaliteyi olumsuz etkilemediği sonucuna varmışlardır ⁽⁴⁾. Bizim çalışmamızda, kontrolsüz hemorajik şokta minimal kristaloid sıvı ile beraber kan verilen Grup V de 90.dk da Htc değeri (% 34.3±4.0) iken agresif sıvı ile beraber kan verilen Grup IV de (% 27.4±3.1) idi. Ancak her iki grup arasında Htc değerleri farklı (p<0.05) olmasına rağmen sağ kalım açısından bu iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Sonuçlarımız bize, kan transfüzyonu ile hemodilüsyonun engellemesinin tek başına sağ kalıma etkisinin olmadığını gösterdi. Diğer bazı araştırmacılar, hemorajik şokta kan transfüzyonunun olumsuzluğunu myokard kontraktilesindeki azalmaya ⁽⁵⁹⁾, pulmoner arter basıncında ve pulmoner vasküler rezistansta artmaya, DO₂ ve VO₂ arasındaki uyumsuzluğa veya immünosupresif etkisine bağlı olduğu görüşünü savunmaktadırlar ^(60,61). Sonuçta ciddi hemorajik şokta, kullanılan kristaloidler, plazma hacmini, kalbe venöz geri dönüşü, kardiak outputu ve dokuların perfüzyonunu düzeltirken dokulara yeterli oksijen taşınmasını sağlayamamaktadır. Bu nedenle son yıllarda yapay kan ürünleri ve ATP-MgCl₂ gibi yüksek enerji kaynağı içeren solüsyonların kullanılması gündeme gelmiştir. Bu çalışmaların çoğu deneysel çalışmalar olup pek azı klinik çalışmadır ⁽⁶²⁾.

İkinci bir tartışma konusu da kanamanın cerrahi kontrolü öncesi sıvıların verilmiş hızıdır. Hemorajik şokta, sıvıların verilme hızı açısından agresif sıvı resüsitasyonunu (klasik) ve gecikmiş sıvı resüsitasyonunu savunan iki farklı görüş vardır. 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 Yetmezliği (ABY) gibi şokun geç komplikasyonlarını önleyeceğini ve mortalite oranlarını düşüreceğini vurgulamaktadırlar ⁽¹⁹⁾. Ayrıca beraberinde künt kafa travması da olan şoktaki hastalarda agresif sıvı tedavisi ile OAB yükseltilmesinin beyin-kan dolaşımını olumlu yönde etkilediği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ⁽⁶³⁾. Hemorajik şokta gecikmiş sıvı resüsitasyonunu savunanlar ise hastane ve operasyon öncesi vital parametrelerin hızla düzeltilmesinin (özellikle OAB) vücudun kendi savunma mekanizmaları ile (vasküler oklüzyon, pıhtı oluşumu) kontrol altına alınmış veya alınmakta olan kanamanın yeniden artacağını ve mortaliteyi arttıracığını vurgulamaktadırlar. Bu tedavi seçeneğinin özellikle toraks yaralanması ve penetran yaralanmalarda daha etkin olduğunu gösteren klinik çalışmalar mevcuttur ^(13,64,65). Burada görülüyor ki, travmada kanamanın yanında ek yaralanmaların tipi ve yeride önemlidir.

Bizim çalışmamızda agresif sıvı tedavisi verdiğimiz grup (Grup II) ile kontrollü sıvı tedavisi verdiğimiz grup (Grup III) arasında 30 ile 90 dakikalar da OAB düzeyleri arasında önemli fark olmamasına rağmen kuyruktan kaybedilen kan miktarı arasında önemli bir fark vardı. Burada agresif sıvı tedavisinin kontrolsüz kanamayı artırdığı bu nedenle de OAB düzeyini minimal sıvı tedavisi yapılan gruba göre aşıkarttırmadığını ifade edebiliriz. Wang ve ark. travmatik hemorajiden sonra azalmış OAB'nın hemoraji sonrası devam eden endotelial disfonksiyona bağlı olduğunu ve endotelial disfonksiyonunda hemorajiden sonraki 1.5 saat içinde ortaya çıktığını ve akut sıvı retansiyonuna rağmen endotelial disfonksiyonun devam ettiğini göstererek OAB düşüklüğünü bu şekilde izah etmişlerdir ⁽⁶⁶⁾. Çalışmamızda, bu döneme ait vurgulanması gereken en önemli değişiklik, hücrel asidozun takibinde kullanılan arteriyel baz açığı düzeyinin, agresif sıvı tedavisi verilen grupta diğer

gruba göre anlamlı olarak düzelmesidir. Hemorajik şok tedavisinde geniş hacimli RL'in baz açığını düzelttiği ve bunun da doku perfüzyonunun artmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. 90. dakikada kuyruğun bağlanması ile yapılan kanama kontrolü sonrası, Grup II'ye total kanama miktarı kadar RL verilirken diğer gruba (Grup III) ise 3 katı kadar RL verildi ve 150. dakikada ölçülen baz açığı düzeyi her iki grupta da kontrol grubu düzeylerine ulaşmıştı. Fakat burada Grup III'ün baz açığı düzeyi (-7mmol/L) Grup II (-3mmol/L) kadar olmadı ve buda bize kanama kontrolü öncesi yapılan geniş hacimli sıvı resüsitasyonunun erken dönemde hücrel asidozu düzeltmede biraz daha etkin olduğunu gösterdi.

48 saatlik gözlem sonucunda çalışmaya dahil edilen 46 sıçandan 19 tanesi sağ kaldı. Kan vermenin sağ kalımı olumsuz etkilediğinden yukarıda bahsedildi. Kan verilmeyen Grup II ve III arasında ise sağ kalım analizi sonucu anlamlı bir fark olmadığı gösterildi. Bu da agresif sıvı vermenin minimal sıvı vermekten daha üstün olmadığını, sadece kuyruktan kanama miktarını arttırdığını gösterdi. Kuyruktan kanama miktarı agresif sıvı tedavisi verilen gruplarda (Grup II, Grup IV), minimal sıvı tedavisi verilen gruplardan (Grup III, Grup V) daha fazla idi. Fakat agresif sıvı tedavisi yapılan Grup II de minimal sıvı tedavisi yapılan gruplara göre kanama miktarındaki artma anlamlı değildi, ama agresif sıvı tedavisi yapılan Grup IV de minimal sıvı tedavisi yapılan gruplara göre kuyruktan kanama miktarındaki artma istatistiksel olarak anlamlı idi. Bunu da iki nedene bağlayabiliriz. Birincisi Grup IV de sıvı resüsitasyonuna ilaveten kan transfüzyonu yapılmasının verilen total volüm miktarını arttırmasına, ikincisi ise kan depolanması sırasında kullanılan SFD'un kanama miktarını arttırıcı etkisinin olabileceğine bağlayabiliriz. Fakat deney gruplarımızda sadece sitrat verilen bir grup olmadığından bu düşüncemizi kanıtlamak için bir grup daha eklenmesi gerekirdi.

Bu deneysel hemorajik şok modelinde, kanamanın cerrahi kontrolü öncesi minimal sıvı tedavisinin hemodinamik parametrelere farklı bir etkisinin olmadığını, sadece Faz II sonunda baz açığı düzeyinin yüksek kalmasına neden olduğunu ve sonuçta sağ kalıma daha kötü etkisinin olmadığını gösterdi.

Travmatik hemorajik şokta organizmada inflamatuvar reaksiyonların mediatörleri olarak rol oynayan sitokinlerin (IL-1, IL-6, TNFα...gibi) hem immün hem de non immün hücrelerden sentezlenip salınmasında hipoperfüzyon ve doku hipoksisinin önemli bir rolü vardır. Bu sitokinlerin kan düzeyinin yüksek tespit edilmesi daha sonra gelişecek Akut Respiratuvar Distres Sendromu (ARDS) ve multipl organ disfonksiyonu sendromu (MODS) gibi komplikasyonların ön habercisi olduğu klinik çalışmalarda gösterilmiştir ^(67,68). Bu düşük molekül ağırlıklı proteinler kanda belli bir eşik seviyesine ulaştıktan sonra uzak organ hasarına neden olmaktadır. Sitokinler uzak organ hasarında ilk olarak akciğerleri etkilemekte ve eskiden ‘şok akciğeri’ denilen yeni tanımı ile ‘Akut Respiratuvar Distres Sendromu’ olarak adlandırılan duruma yol açmaktadırlar. Minimal veya agresif sıvı tedavisinin geç dönemde akciğerler üzerine olan etkilerini araştırmak için 48. saatin sonunda sakrifiye edilen sıçanların IL-6 düzeyinin tespiti için serum alındı. Çalışmamızda, minimal sıvı tedavisi verilen gruplarda yaşayan 8 sıçanın 3’ünde, agresif sıvı tedavisi verilen gruplarda yaşayan 11 sıçanın 1 tanesinde IL-6 düzeyi yüksek bulundu. IL-6’nın toplam 4 sıçanda yüksek tespit edilmesi ve denek sayısının düşük olması nedeniyle istatistiksel bir değerlendirme yapılamadı. Pittsburg üniversitesinde yapılan kapsamlı bir çalışmada hemorajik şok sonrası sıçanların akciğerinin bronkoepitelyal hücrelerinde ve alveolar makrofajlarında IL-6 mRNA düzeyinde farklılık olduğunu ve sonuçta IL-6 sekresyonunun akciğerlerde nötrofil toplanmasına ve ARDS gelişmesine katkıda bulunduğunu göstermişlerdir. Yapılan klinik çalışmalarda BAL (Bronko Alveolar Lavaj) sıvısında IL-6, IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin düzeyinin ARDS tanısı ve prognozu için önemli olduğu vurgulanmıştır ⁽⁶⁹⁾.

Akciğer dokusu üzerinde yapılan ve ayrıntıları gereç ve yöntem bölümünde tarif edilen stereolojik analiz şemasındaki örnekleme sıklıkları, elde edilen sonuçların değişkenliklerini düşük tutmada başarılı bulunmadı. Bu alanda ilk kez yapılan böyle bir çalışmada, düşük değişkenlikli verilerin elde edilebilmesi için, örnekleme şemasının dağıtılarak daha fazla adımlama ile adım başına daha az nokta sayımı gerektiği sonucuna vardık. Dokularda kalitatif incelemede göze çarpan değişiklikler,

daha ince bir örnekleme şeması ile sayısal olarak nicelleştirme açısından daha verimli olarak belirlenebilir. Burada, akciğer hasarının saptanmasında stereolojik çalışma yöntemlerinin daha geliştirilmesi gerektiğini vurgulamalıyız. Sonuç olarak ARDS de histopatolojik değişiklikleri erken dönemde göstermek için ya immünohistokimyasal çalışmalar yada buradaki nötrofil infiltrasyonunun arttığını gösteren biyokimyasal (örneğin myeloperoksidaz düzeyi gibi) çalışmaların daha uygun olduğunu düşünmekteyiz.



F. SONUÇLAR

1. Bu kontrolsüz kanama modelinde minimal ve agresif sıvı tedavisinin sağ kalım üzerine farklı etkisinin olmadığı sonucuna varıldı.
2. Bu kontrolsüz kanama modelinde minimal ve agresif sıvı tedavisi yanında kan transfüzyonu yapılmasının sağ kalım süresini kötü yönde etkilediği sonucuna varıldı.
3. Hemorajik şokta akciğerde oluşacak geç komplikasyonları incelemek için daha fazla histopatolojik çalışmaya ihtiyaç olduğu sonucuna varıldı.
4. Agresif sıvı tedavisi yapılan gruplarda, minimal sıvı tedavisi yapılan gruplara göre kuyruktan kanama miktarının arttığı sonucuna varıldı.

G. ÖZET

Son çalışmalarda kanama kontrol altına alınana kadar penetran travma sonrası agresif sıvı tedavisinin kullanımı sorgulanmaktadır. Bu deneysel çalışmanın amacı, düşük akımlı kontrolsüz hemoraji sonrası agresif sıvı tedavisinin ve ek olarak kan transfüzyonunun hemodinamik parametreleri ve yaşam süresini iyileştirip iyileştirmediğini tespit etmektir.

Çalışma 46 adet wistar cinsi erkek sıçanda gerçekleştirildi. Deney başlangıcından 15dk'ya kadar (0-15dk arası) 2ml/100gr kan çekilerek sıçanlar hemorajik şoka sokuldu. Sonrasında (15.dk da) kuyruk amputasyonu yapıldı. Kuyruktan kanama, 90dk da kuruğun cerrahi olarak bağlanmasına kadar devam etti. Resüsitasyon sırasında (30-90dk arası) gruplara farklı volümlerde Ringer Laktat verildi. Ratlar 5 gruba ayrıldı. Grup I (n:7) kontrol grubu, Grup II (n:8) agresif sıvı resüsitasyonu yapılan, Grup III (n:10) minimal sıvı tedavisi yapılan, Grup IV (n:11) agresif sıvı resüsitasyonu ve kan transfüzyonu yapılan, Grup V minimal sıvı tedavisi ve kan transfüzyonu yapılan gruplardı. Hemodinamik monitörizasyon ve anestezi 150dk'ya kadar, anestezi olmaksızın gözlem fazı ise 48. saate kadar sürdürüldü.

Kontrolsüz hemoraji periyodunun sonunda Grup II ve Grup IV'de kuyruktan kanama miktarı Grup III ve Grup V'den daha fazlaydı. Ototransfüzyon yapılan Grup IV ve Grup V kan transfüzyonunun yapılmadığı Grup II ve Grup III'e göre daha kısa yaşam süresine sahipti. Yaşam süreleri açısından gruplar arasında önemli bir farklılık yoktu.

Bu deneysel modelde kan transfüzyonu yaşam süresini belirgin olarak kötüleştirdi. Agresif sıvı tedavisi yararlı fizyolojik etkilere sahip değildi ve yaşam süresini iyileştirmedi. Fakat agresif sıvı tedavisi kuyruktan kanama miktarında artışa neden oldu. Hemorajik şokta akciğerlerde oluşacak geç komplikasyonları incelemek için daha fazla histopatolojik çalışmaya gerek olduğu sonucuna varıldı. Minimal sıvı tedavisi düşük akımlı hemorajinin olduğu kontrolsüz hemoraji modelinde önerilebilir.

Anahtar sözcükler: Hemoraji, sıvı tedavisi, kuyruk amputasyonu.

H- ABSTRACT

Recent studies have questioned the use of aggressive fluid resuscitation after penetrating trauma until the bleeding is controlled. The aim of this study was to determine whether large volume of fluid therapy and additional blood transfusion after low flow uncontrolled hemorrhage improves hemodynamic parameters and survival rates.

46 rats were prepared and underwent hemorrhagic shock with an initial blood withdrawal of 2 mL/100g over 15 minutes followed by 75% tail amputation additional 75 minutes. At the end of 90 minutes the hemorrhage was controlled with ligation of tail. After 20 minutes, shed blood and Lactate Ringer (LR) were administered for resuscitation in different volumes. Rats were divided into 5 groups; Group 1 (n:7) control, Group 2 (n:8) aggressive LR resuscitation, Group 3 (n:10) minimal LR resuscitation, Group 4 (n:11) aggressive LR resuscitation+shed blood transfusion and Group 5 (n:10) minimal LR resuscitation +shed blood transfusion. Hemodynamic monitoring and anesthesia were continued to 150 minutes and observation without anesthesia to 48 hours.

Bleeding from tail was higher in the aggressive fluid resuscitation groups 2 and 4, compared with minimal fluid resuscitation groups 3 and 5 at the end of uncontrolled hemorrhage period. Groups 4 and 5 that were ototransfused had short survival time compared with non-transfusion groups 2 and 3 ($p<0,01$). There was not significant difference between minimal and aggressive fluid therapy groups in survival rate.

In this experimental model, blood transfusion significantly worsen the survival time. Aggressive fluid therapy had not a physiologic benefit and trend toward improved survival but it increase hemorrhage from tail. Minimal fluid therapy may be recommended in an uncontrolled model of low flow hemorrhage.

Key words: Hemorrhage, fluid therapy, tail amputation.

I. KAYNAKLAR

1. Faist E, Baue AE, Dittmer H, et al: Multiple organ failure in polytrauma patients. *J of Trauma* 1985; 23: 775-778
2. Jacobs LM, Jacobs BB. Injuries, Statistics, prevention and costs. In Mattox KL, Moore EE, Feliciano DV (eds). *Trauma*. New York. Appleton & Lange; 1996:15-33
3. Baker CC: Epidemiology of Trauma: The civilian perspective. *Am Emerg Med*. 1986; 15:1389
4. Mondy JS, Blaisdell FW, Volume infusion in traumatic shock. in: Goris RJA, Tretz O, (eds), *The integrated Approach to trauma Care*. New York. Springer, 1995: 88-97
5. Shaftan GW, Chiu C, Dennis C, et al. Fundamentals of physiologic control of arterial hemorrhage. *Surgery*. 1964; 58: 851-856
6. Solomonov E, Hirsh M, Yahiya A, et al. The effect of vigorous fluid resuscitation in uncontrolled hemorrhagic shock after massive splenic injury. *Crit Care Med* 2000. Vol 28, No 3, P:749-753
7. Tisherman SA. Regardless of origin, Uncontrolled hemorrhage is uncontrolled hemorrhage. *Crit Care Med* March 2000. Vol 28, No 3, P:893-895
8. Kovalenko T, Stern S, Dronen S, et al. Improved outcome with hypotensive resuscitation of uncontrolled hemorrhagic shock in a swine model. *J Trauma*. 1992; 33: 349-353
9. Capone AC, Safar P, Stezoski W, et al. Improved outcome with fluid restriction in treatment of uncontrolled hemorrhagic shock. *J Am Coll Surg*. 1995; 180: 49-56
10. Stern SA, Dronen SC, Birrer P, et al. Effect of blood pressure on hemorrhage volume and survival in a near-fatal hemorrhage model incorporating a vascular injury. *Ann Emerg Med*. 1993; 22: 155-163.
11. Marshall HP, Capone A, Courcoulas AP, et al. Effects of hemodilution on long-term survival in an uncontrolled hemorrhagic shock model in rats. *J Trauma*. 1997; 43: 673-679.
12. Bickell WH, Brutting JP, Millnamow GA, et al. The detrimental effects of intravenous crystalloid after aortotomy in swine. *Surgery*. 1991; 110: 529
13. Bickell WH, Wall MJ, Pepe PE, et al. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *N Engl J Med* 1994; 331: 1105

-
14. Eberhard LW, Morabito DJ, Matthay MA et al. Initial Severity of Metabolic Acidosis Predicts The Development of Acute Lung Injury in Severely Traumatized Patients. *Critical Care Med* 2000, Vol 28, No.1, P:125-131
 15. Chon SM, Zieg PM. Experimental pulmonary contusion: review of the literature and description of a new porcine model. *J Trauma* 1996; 41(3): 565-571
 16. Messina LM, Tierney LM, Blood vessels & Lymphatics. İn: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA, (eds), *Current Medical Diagnosis and treatment*, New York. Mc Graw Hill Co. Forty-first edition. 2002. 512-516.
 17. Rivers EP, Rady MY, Bilkovski R. Approach to the patient in shock. in: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS, (eds) *Emergency Medicine*. New York. Mc Graw Hill Co. Fifth Edition 2000: 215-222
 18. Guyton AC, *Textbook of Medical Physiology*. Türkçe çevirisi. Gökhan N, Çavuşoğlu H. İstanbul Merk Yayıncılık. 1986: 391-540.
 19. Barber A, Shires GT, Shock. In: Schwartz, Shires, Spencer (eds), *Principles of surgery*, Newyork, McGraw-Hill Co. Seventh edition 1999, P:101-122
 20. 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
 21. Bartlatt RH, *Critical Care in Sugery (scientific principles and practice)* ed. Greenfield LJ, Mulholland MW, Oldham KT, Zelenock GB, JB. Lippincott Co. Philadelphia. 1993: 195-222.
 22. Bulut T, Şok. Kalaycı G, Acarlı K, Demirkol K (eds). İstanbul. Nobel Tıp Kitabevi 2002:97-106
 23. Daniel AM. The metabolic utilization of protein and muscle glycogen in experimental shock. *J Surg* 1979; 26: 663
 24. Shires GT, Cunnigham JN, Baker CRF, et al. Alterations in cellular membrane function during hemorrhagic shock in primates. *Ann Surgery*. 1972; 176: 288
 25. Chaudry IH, Sayeed MM, Baue AE: Effect of hemorrhagic shock on tissue adenine nucleotides in conscious rats, *Can J Physiol Pharmacol* 1974; 52: 131-137
 26. Chaudry IH, Sayeed MM, and 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 England Journal Medicine 1995; Vol 332, No 1
 28. Reinhard J, Thomas Z: *Mekanik Ventilasyon Türkçe çevirisi*. Lüleci N, Erinçler T. İzmir. Barış Yayınları. 1999: 384-396

29. Pittet JF, Mackersie RC, Martin TR, et al. Biological Markers of Acute Lung Injury: Prognostic and Pathogenetic Significance. *American Journal Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1187-1205
30. Balk RA: Lesson 24, Volume 12-ARDS: Pathophysiology of Systemic Inflammatory Response Syndrome and Multiple Organ Dysfunction Syndrome P:17-36.
31. Erol Ç, Şok. İliçin G, Biberoğlu K, Akalın S, (eds). *Temel İç Hastalıkları*. Ankara. Güneş Kitabevi. 1996:184-190
32. Bau AE: Shock and cardiac arrest. In: Hardy JD (ed). *Hardy's Textbook of Surgery*. Philadelphia: Lippincott Co. 1983: 33-65.
33. Carrillo P, Takasu A, Safar P, et al: Prolonged Severe Hemorrhagic Shock and Resuscitation in Rats Does not Cause Subtle Brain Damage. *The Journal of Trauma* 1998 Vol 45. No 2
34. Manikis P, Vincent JL, End points of resuscitation. in: Goris RJA, Tretz O, (eds), *The integrated Approach to trauma Care*. New York. Springer, 1995: 98-105
35. 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
36. 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
37. King RW, Plewa MC, Buderer NM, et al. Shock index as a marker for significant injury in trauma patients. *Acad Emerg Med* 1996; 3:1041
38. 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.
39. 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
40. 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
41. 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)
42. Pianim NA, Liu SY, Dubeez S, et al. Tissue oxygenation in hypovolemic shock. *J Surg Res*. 1993; 55:338-343

43. Takasu A, Stezoski SW, Stezoski J, et al. Mild or moderate hypothermia, but not increased oxygen breathing, increases long-term survival after uncontrolled hemorrhagic shock in rats, *Crit Care Med* 2000, Vol. 28, No. 7
44. Maier VR, Carrico CJ: Developments in the resuscitation of critically ill surgical patients. *Advanced in surgery*. 1986; 19: 271
45. Moss GS, Gould SA: Plasma expanders. *Am J. Surg.* 1988 155. 425
46. Kreimeir U, Brueckner UD, Schmidt J, et al: Instantaneous restoration of regional organ blood flow after severe hemorrhage: Effect of small-volume resuscitation with hypertonic hyperoncotic solutions. *J Surg Res*, 1990; 49: 495
47. Choti MA. Obstruction of large bowel. *Current Surgical Therapy*. Ed. Cameron JL. Mosby-Year-Book, Inc. St louis 1995. P:162
48. Velasco IT, Rochae SM, Oliveram et al: Hypertonic and hyperoncotic resuscitation from severe hemorrhagic shock in dogs. A comparative study. *Crit Care Med*. 1989; 17:261
49. Bergvisi S. Dextran and haemostasis. *Acta Chir Scand*. 1982; 148: 41
50. Wang P, Ba ZF, Lu MC, et al: Measurement of circulating blood volume in vivo after truma-hemorrhage and hemodilution. *Am J Physiol*. 1994; 226: 368-374
51. Gundersen, HJG. Stereology of arbitrary particles. A review of unbiased number and size estimators and the presentation of some new ones in memory of William R Thomson. *J Microsc* 1986; 143: 3-45.
52. Gundersen, HJG, Bendtsen TF, Korbo L, et al: Some new, simple, and efficient stereological methods and their use in pathological research and diagnosis. *APMIS* 1988; 96: 379-394.
53. Gundersen, HJG, Bagger P, Bendtsen TF, et al: The new stereological tools: Disector, fractionator, nucleator, and point sampled intercepts and their use in pathological research and diagnosis. *APMIS* 1988; 96: 857-881.
54. American Colloge of surgeons Committee on Trauma. *Advanced Trauma Life Support Course Manuel-Chicago, IL: American Colloge of surgeons;1989. P:57*
55. Soucy DM, Sindinger JF, Greene JP, et al: Effects of anesthesia on a model of uncontrolled hemorrhage in rats. *Crit Care Med* 1995 Sep; 23(9): 1528-1532.
56. Buckley PB, Messmer K: *Intentional hemodilution. Ins. experimental surgery, Uni. of Munich/Germany, 1978.*

-
57. Marshall HP, Capone A, Courcoulas AP et al: Effects of Hemodilution on Long-Term Survival in an Uncontrolled Hemorrhagic Shock Model in Rats. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* 1997; Vol.43, No.4, P:673-679
 58. Dronen SC, Stern S, Baldursson J, et al. Improved outcome with early blood administration in a near-fatal model of porcine hemorrhagic shock. *Am J Emerg Med.* 1992; 10:533.
 59. Mc Donough et al. Effects of blood resuscitation versus dextran resuscitation after hemorrhage on myocardial function. *J Trauma* 2000 Jun 48(6):1122-1127.
 60. Sprung J, Mackenzie CF, Barnas GM, et al. Oxygen transport and cardiovascular effects of resuscitation from severe hemorrhagic shock using hemoglobin solutions. *Crit Care Med* 1995 Sep; 23(9): 1540-1553.
 61. Filos KS, Vagianos CE, Stavropoulos M, et al: Evaluation of the effects of autotransfusion of unprocessed blood on hemodynamics and oxygen transport in anesthetized pigs. *Crit Care Med* 1996 May; 24(5):855-861.
 62. Kerger H, Tsai AG, Saltzman DJ, et al: Fluid resuscitation with O₂ vs. non-O₂ carriers after 2 h of hemorrhagic shock in conscious hamsters. *Am J Physiol* 1997 Jan; 272(1 Pt 2): H525-537.
 63. Miller JD, Becker DP. Secondary insults to the injured brain. *Journal of Royal College of Surgeons of Edinburgh* 1982; 27: 292-298.
 64. Selby JB, Mathis JE, Berry CF, et al: Effects of isotonic saline solution resuscitation on blood coagulation in uncontrolled hemorrhage. *Surgery* 1996 May; 119(5):528-533.
 65. 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
 66. Wang P, Ba ZF, Chaudry IH. Endothelial cell dysfunction occurs very early following trauma-hemorrhage and persists despite fluid resuscitation. *Am J Physiol* 1993; 265:H973-979.
 67. Giannoudis PV, Smith RM, Banks RE, et al: Stimulation of inflammatory markers after blunt trauma. *Br J Surg* 1998 Jul; 85(7):986-990.
 68. Roumen RM, Hendriks T, Nieuwenhuijzen GA, et al: Cytokine patterns in patients after major vascular surgery, hemorrhagic shock blunt trauma. Relation with subsequent adult respiratory distress syndrome and organ failure. *Ann Surg* 1993 Dec; 218(6):769-776.

-
69. Kiehl MG, Osterman H, Thomas M, et al: Inflammatory mediators in bronkoalveolar lavage fluid and plasma in leukocytopenic patients with septic shock-induced acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med 1998 Jul; 26(7):1194-1199.



**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**