



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

**HEMORAJİK ŞOKTA PİRASETAM' IN
İSKEMİ VE NİTRİK OKSİT SEVİYELERİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. SEDA ÖZKAN

KAYSERİ-2005



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

**HEMORAJİK ŞOKTA PİRASETAM' IN
İSKEMİ VE NİTRİK OKSİT SEVİYELERİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

171981

Dr. SEDA ÖZKAN

Danışman

Yrd. Doç. Dr. İBRAHİM İKİZCELİ

KAYSERİ-2005

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	ii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
HEMORAJİK ŞOK.....	4
Hemorajik şokun fizyopatolojisi.....	4
Hemorajik şoka hücreyel cevap.....	7
Hemorajik şoka sistemik cevaplar.....	7
KLİNİK.....	11
ACİL SERVİSTE HEMORAJİK ŞOK TEDAVİSİ.....	13
SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ.....	14
HEMORAJİK ŞOKTA SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ.....	15
NİTRİK OKSİT.....	16
PİRASETAM.....	18
GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
BULGULAR.....	29
TARTIŞMA.....	39
SONUÇLAR.....	48
ÖZET.....	50
SUMMARY.....	52
KAYNAKLAR.....	54

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotiroid hormon
ADH	: Antidiüretik hormon
AMP	: Adenozin mono fosfat
ATP	: Adenozin tri fosfat
Ca	: Kalsiyum
CaO₂	: Arteriyel oksijen içeriği
cNOS	: Konstitutiv nitrik oksit sentetaz
CO	: Kardiyak atım
dk	: Dakika
DO₂	: Sistemik oksijen sunumu
DNA	: Deoksiribonükleik asit
eNOS	: Endotel nitrik oksit sentetaz
GABA	: Gamaamino bütirik asit
Hb	: Hemoglobin
IP	: İntraperitoneal
IV	: İntravenöz
iNOS	: İndüklenebilir nitrik oksit sentetaz
JGA	: Jukstaglomerüler aparat
K	: Potasyum
Kg	: Kilogram
KVS	: Kardiyovasküler sistem
mg	: Miligram
mmHg	: Milimetreciva
ml	: Mililitre
Na	: Sodyum
NaCl	: Sodyum klorür
NE	: Norepinefrin
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentetaz

nNOS	: Nöral nitrik oksit sentetaz
O₂	: Oksijen
PaO₂	: Kandaki oksijen basıncı
SaO₂	: Kandaki oksijen saturasyonu
SF	: Serum fizyolojik
VO₂	: Sistemik oksijen dağıtımı



TABLO LİSTESİ

Tablo I	: Hemorajik şokun etyolojik nedenleri.....	5
Tablo II	: Hemorajik şokun sınıflaması.....	12
Tablo III	: Karaciğerin histopatolojik değerlendirmesi.....	26
Tablo IV	: Böbreğin histopatolojik değerlendirmesi.....	26
Tablo V	: İncebarsağın histopatolojik değerlendirmesi.....	27
Tablo VI	: Beyinin histopatolojik değerlendirmesi.....	27
Tablo VII	: Grupların zamana göre laktat değerleri.....	33
Tablo VIII	: Grupların zamana göre baz açığı değerleri.....	34
Tablo IX	: Gruplar arası bikarbonat değerlerinin karşılaştırılması.....	34
Tablo X	: Gruplar arası NO değerlerinin karşılaştırılması.....	35
Tablo XI	: Gruplar arası histopatolojik değerlendirme.....	36

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil I	: NO sentezi ve etki mekanizması.....	17
Şekil II	: Deneklerin ön bacak venine kateter yerleştirilmesi.....	21
Şekil III	: Deneklerin femoral arter ve venine kateter yerleştirilmesi.....	21
Şekil IV	: Deneklerin femoral arterden kanatılarak şoka uğratılması.....	22
Şekil V	: Flebotomi torbalarında saklanan kanın deneklere verilmesi.....	22
Şekil VI	: Deneklerden incebarsak doku örneğinin alınması.....	24
Şekil VII	: Deneklerden böbrek doku örneğinin alınması.....	24
Şekil VIII	: Deneklerden beyin doku örneğinin alınması.....	25
Şekil IX	: Gruplar arası ortalama kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması....	30
Şekil X	: Gruplar arası nabız değerlerinin karşılaştırılması.....	30
Şekil XI	: Gruplar arası pH değerlerinin karşılaştırılması.....	33
Şekil XII	: Hemorajik şokta beyin dokusundaki nekrotik hücreleri gösteren histopatolojik görünüm.....	37
Şekil XIII	: Hemorajik şokta böbrek tubulilerinin etrafında oluşan nekrozun görünümü.....	37
Şekil XIV	: Hemorajik şokta karaciğerde ortaya çıkan nekrotik alanların görünümü.....	38
Şekil XV	: Hemorajik şokta incebarsaktaki epitel deskuamasyonunun görünümü.....	38

GİRİŞ VE AMAÇ

Hemorajik şok acil servislerde, ameliyathanelerde ve yoğun bakım ünitelerinde sıklıkla karşılaşılan cerrahi ve medikal bir acildir (1).

Travma ve şok 40 yaş altı ölümlerin en sık nedenidir ve tüm yaş gruplarındaki ölümlerin yarısını oluşturmaktadır. Travmaya bağlı önlenemez hemorajik şoka bağlı ölümlerin hala yüksek olması, araştırmacıları bu konu üzerinde yeni ve daha kapsamlı çalışmalar yapmaya yöneltmektedir (2).

Şokta altın saat denilen erken dönemdeki önlemler çok önemlidir ve bu altın saat genellikle acil servislerde geçmektedir (3). Şokun erken dönemlerinde görülen yetersiz doku perfüzyonu, organ disfonksiyonuna neden olan fizyopatolojik mekanizmaları başlatır. Sonuçta multipl organ yetmezliğine bağlı ölüm gelişir (4,5).

Hemorajik şokta oluşan iskemi sonucu üretimi artan serbest oksijen radikalleri ve nitrik oksit (NO) hemorajik şokun fizyopatolojisinde önemli rol oynarlar. Hemorajik şokta artan serbest oksijen radikalleri ve onların tetiklediği lipid peroksidasyonu mevcut olan doku iskemisini ve hasarını daha da artırır. Böylece olay kısır döngü şeklinde devam eder (6, 7).

NO dış yörüngesinde çift olmayan elektron bulunması nedeniyle serbest radikal özelliği taşımaktadır ve oldukça reaktif bir maddedir. Yapılan çalışmaların çoğunda NO'nun hemorajik şokta artarak selüler hasara yol açtığı gösterilmiştir. NO hemorajik şokun ileri dönemlerindeki vasküler hiporeaktiviteden sorumlu tutulmuştur (6, 8).

Pirasetam klinikte kullanılan ilk nootropik ajandır. Pirasetamın sitoprotektif, antihipoksik, antioksidan ve mikrosirkülasyonu iyileştirici etkileri çalışmalarla kanıtlanmıştır. Pirasetamın serbest radikal lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği ve mitokondride oksijen tüketimini azalttığı belirtilmiştir (9).

Bizim bu çalışmada amacımız; deneysel olarak köpeklerde oluşturduğumuz hemorajik şok sonrası, dolaşım yetersizliğine bağlı gelişen doku hipoksisi ve hasarı ile serbest oksijen radikali özelliği taşıyan nitrik oksit seviyeleri üzerine pirasetamın etkilerini araştırmaktır.



GENEL BİLGİLER

Şok, 1743 yılında tıp literatürüne girmesi ve bu tarihten çok daha önce tanınmasına rağmen, günümüzde yeni anlayış ve teknolojilerden dolayı tanım ve tedavisi sürekli değişmektedir (3, 10).

Şok; dolaşım sisteminin dokuların perfüzyonunda yetersiz kaldığı ve oksijen talebini yeterince karşılayamadığı fizyopatolojik bir durumdur (11).

Şok predominant bir sebebe bağlı olabilir ama şok devam ettikçe ve ilerledikçe diğer fizyopatolojik mekanizmalar etkin olmaya başlar. Erken dönemde şokun sebebinin belirlenmesi önemlidir; çünkü şokun klasik tedavisinde asıl amaç şoku tetikleyen ilk fizyopatolojik bozukluğu tedavi etmektir (3, 4).

Şokun erken tanı ve tedavisinde hücrel perfüzyonu düzeltmek gereklidir (12). Membran depolarizasyonu ve iyon pompa disfonksiyonu gibi majör hücrel olaylar tüm şok formlarında birbirine benzerdir (4).

1934 yılında Blalock şoku etyolojik nedenlerine göre sınıflandırmıştır ve bu sınıflama günümüzde de kullanılmaktadır (13).

- Hipovolemik (Hemorajik)
- Kardiyojenik
- Nörojenik
- Vazojenik

Mitokondrinin hücresel fonksiyonu sürdürmede gerekli enerji üretimini sağlayamadığı durumlarda, şokun daha az görülen formu olan sitopatik şok oluşabilir (1).

HEMORAJİK ŞOK

Hipovolemik şok; hızlı sıvı kaybının yetersiz perfüzyon yüzünden multipl organ yetmezliği ile sonuçlandığı, medikal veya cerrahi bir durumdur. Sıklıkla hipovolemik şok hızlı kan kaybına sekonder oluşur (14).

En sık neden künt ya da delici yaralanma ile eksternal ya da iç kanamaya yol açan travmadır. Gastrointestinal kanama, aort anevrizma rüptürü ve maternal kanama diğer sık nedenlerdir (15). Tablo I' de hemorajik şokun etyolojik nedenleri gösterilmiştir (3).

Hipovolemik şokun ağırlığı volüm açığının dışında hem yaş hem de hastanın hastalık öncesi durumu ile yakından ilişkilidir. Sıvı kaybının gerçekleştiği süre kompensatuar cevabın gelişmesinde kritik bir faktördür. Uzamış sürelerde ortaya çıkan volüm kaybı, yaşlı ve ciddi olarak etkilenmiş hastalarda bile hızlı kayba göre daha iyi tolere edilmektedir (15).

Bir çok şok formunda olduğu gibi hemorajik şokta da asıl problem metabolik ihtiyacı karşılayacak sistemik oksijen taşınmasındaki yetersizliktir (5).

1. Hemorajik şokun fizyopatolojisi

Oksijen (O_2) taşınması ve tüketiminin prensiplerinin bilinmesi şoku anlamada önemlidir (3).

Sistemik oksijen taşınması 4 faktöre bağlıdır :

- Hemoglobin (Hb) konsantrasyonu
- Arteriyel oksijen saturasyonu
- Arteriyel oksijen basıncı
- Kardiyak atım (5)

Hemorajik şokta volüm azalmasına bağlı olarak bu 4 faktör de düşer ve organ perfüzyon basıncı azalır (5, 1).

Arteriyel oksijen içeriği (CaO_2) Hb' ne bağlı O_2 ile plazmada çözülmüş O_2 miktarıdır (3).

Tablo I : Hemorajik şokun etyolojik nedenleri:

1. Travma

- Solid organ yaralanması
- Pulmoner parankim yaralanması
- Myokard rüptürü veya laserasyonu
- Vasküler yaralanma
- Retroperitoneal hemoraji (Pelvik fraktür, böbrek ve duodenum rüptürü)
- Kırıklar, özellikle uzun kemik ve pelvis kırıkları
- Skalp kesisi
- Epistaksis

2. Gastrointestinal kanamalar

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

3. Genital sistem kanamaları

- Vajinal kanamalar
- Ektopik gebelik rüptürü
- Over kist rüptürü

4. Vasküler kanamalar

- Anevrizmalar
- Diseksiyonlar
- Arteriyovenöz malformasyonlar

$$CaO_2 = 1,34 \times Hb \times SaO_2 + (0,0031 \times PaO_2)$$

SaO₂; yüzde olarak arteriyel kanın Hb' deki O₂ saturasyonudur.

PaO₂ (mmHg); arteriyel kanda çözülmüş O₂ parsiyel basıncıdır.

Oksijenasyonun göstergesi olarak en sık PaO₂ kullanılmakla birlikte normal Hb konsantrasyonu ve saturasyonu olan hastalarda, çözülmüş O₂ komponentinin O₂ içeriğine katkısı çok azdır. Anemi olduğunda çözülmüş O₂' in katkısında göreceli olarak artış olur (15).

Sistemik O₂ sunumu (DO₂); arteriyel O₂ içeriği ile kardiyak atımın ürünüdür (3).

$$DO_2 \text{ (ml/dk)} = CaO_2 \text{ (ml/dk)} \times CO \text{ (L/dk)} \times 10$$

CO; kardiyak atımdır.

Normalde sistemik O₂ sunumu 1000ml/dk' dan fazladır. Hipovolemik şok ile kardiyak atım azaldığında sistemik O₂ sunumu azalır. O₂ sunumu azaldıkça çoğu organ kandan O₂ alımını artırır ve venöz dolaşıma göreceli olarak desatüre kanı verir (15).

Sistemik O₂ tüketimi (VO₂) Fick'in prensipleri kullanılarak hesaplanır (1).

$$VO_2 = \text{Kardiyak index} \times (CaO_2 - CmVO_2)$$

$$CmVO_2 = \text{Mixvenöz kandaki O}_2 \text{ içeriği}$$

Normal şartlar altında sistemik O₂ tüketimi metabolik hıza bağlıdır ve vücudun enerji ihtiyaçlarına göre değişir (1). Sistemik O₂ tüketimi 70 kg bir insan için 200-260 ml/O₂/dk' dır. Arteriyovenöz O₂ içeriği farkı aynı koşullarda 5±1' dir. Hipovolemi ile artmış periferik O₂ çekilmesi, arteriyovenöz O₂ içeriği farkını tipik olarak 7ml/dl' den daha büyük değere yükseltir (15).

Hipoksi süresince O₂ kullanımındaki etkinliğin artması O₂ çıkarım oranında yükselme ile kendini gösterir (1).

Oksijen çıkarım oranı (O₂ ER) = VO₂ / DO₂ olarak tanımlanır. Hemorajik şokta oran artar. Artmış arteriyovenöz oksijen içeriği farkı ve O₂ ER hipovolemik şokun metabolik göstergelerindedir (15).

Dokular oksijen çekme kabiliyetlerine göre belirgin farklılık gösterir. Normal çekim oranı yaklaşık 0,3' tür. Normalde kalp ve beyin oksijeni en üst düzeyde alır ki bu onları akıma bağımlı yapar. Periferik O₂ tüketimi hipovolemide kritik bir eşik değerine ulaşana kadar sabit kalır ve bu noktadan sonra artmış alım sunum ile karşılanamaz (15).

Eğer kompensatuar mekanizmalar doku O₂ talep ve sunumu arasındaki dengesizliği düzeltmede yetersiz kalırsa anaerobik metabolizma oluşur ve bu da laktik asit oluşumu ile sonuçlanır. Yüksek laktik asit seviyeleri mixvenöz O₂ basıncının %50' den az olması ile ilişkilidir (3).

2. Hemorajik şoka hücrel cevap

Azalmış sistemik O₂ sunumuna hücrel cevap; iyon pompa disfonksiyonuna yol açan adenosin tri fosfat (ATP)' ın tükenmesidir (1). Sodyum-potasyum (Na-K) pompa fonksiyonunda bozulma Na' un hücre içine K' un hücre dışına akışına neden olur. Membran dinlenme potansiyelini azaltır (3). Ayrıca pH, pO₂, pCO₂ ve bikarbonatta da değişiklikler olmakta, fakat bu değişiklikler başlangıçta transmembran potansiyelini etkilememektedir. Şokta hücre düzeyindeki ilk değişiklikler hücre membranına bağlı olarak değil, iyonların aktif transport sistemlerine bağlı olmaktadır (16).

Hücrel membran reseptörlerinin insulin, glukagon, kortizol ve katekolaminler gibi stres hormonlarına cevabı azalmaya başlarken, artmış hücre içi Na' a sekonder hücrel ödem oluşur (3).

Şok ilerledikçe, hücre içine lizozomal enzimler salınır. Sırasıyla membranın, deoksiribonükleik asit (DNA), ribonükleik asit (RNA) ve fosfat esterlerinin hidrolizi gerçekleşir. Şok ilerleyerek sürdükçe hücrel bütünlüğün kaybı ve hücrel hemoastazda bozulma hücrel ölümle sonuçlanır (3).

3. Hemorajik şoka sistemik cevaplar

Kardiyovasküler (KVS) :

KVS volüm kaybına, kalp debisi ve kan basıncını sürdürmek amacıyla hemodinamik mekanizmaları kullanarak cevap verir (15).

İntravasküler volüm azalması, karotid arter sinüsü ve aortik arkadaki yüksek basınç reseptörleri ile sol atrium ve pulmoner venlerdeki düşük basınç reseptörlerini uyarır (14,17). Bu baroreseptörlerin uyarılması medüller vazomotor merkezin inhibisyonuna yol açar. Bunun sonucu olarak sırasıyla vagal tonus azalır ve norepinefrin (NE) sekresyonu artar. Azalan vagal tonus, kalp hızını ve kardiyak outputu artırır. NE kalp hızını ve myokard kontraksiyonunu artırır. Aynı zamanda renin sekresyonunu stimüle eder (17).

Adrenerjik boşalım hem büyük kapasitans venlerinde hem de küçük venlerde konstrüksiyon ile sonuçlanır. Bu durum venöz dolaşım kapasitesini azaltarak kalbe

venöz dönüşü artırır (3, 15). Hipovolemik şokta venöz konstrüksiyonun en önemli dolaşımsal kompanseuar mekanizma olduğu söylenebilir (15).

Prekapiller sfinkter ve arteriyoler vazokonstrüksiyon kan akımının yeniden yönlendirilmesi ile sonuçlanır. Özellikle splanik ve kas-iskelet sisteminde yoğun vazokonstrüksiyona yol açar. Beyin ve kalp gibi hayati organlara kan akımı yönlendirilir (14, 15, 17).

Küçük yüksek dirençli damarların çaplarındaki azalma kan akımını artırmakla birlikte, iskemik damar yataklarına ulaştıkça kanın viskozitesini azaltmakta, böylelikle daha etkili bir mikrosirkülatauar akımın oluşmasına imkan sağlamaktadır. Mikrosirkülasyonda artmış akım hızı O₂ teminine katkıda bulunmakla birlikte doku asidozunu da azaltmaktadır (15).

Dolaşan intravasküler volüm kaybı kapiller hidrostatik basınçta azalmaya yol açar. İnterstisyel alandan sıvı ve elektrolitlerin intravasküler alana geçmesi Starling kanununa göre gerçekleşir. İnterstisyel sıvının intravasküler alana hareketi, dolaşan intravasküler volümü artırır ve kan viskozitesini dilüsyona sekonder azaltır (13, 15).

Hemorajik şokta hemodilüsyon ile oluşturulan artmış sistemik O₂ taşıma kapasitesine ek olarak, oksijenin dokulara dağıtımını asidoz ve eritrosit içi yüksek 2,3-di fosfo gliserat seviyeleri ile artırılır. Doku asidozunun oluşması oksihemoglobin dissosiasyon eğrisini sağa kaydırır ve Hb' nin oksijene afinitesini azaltarak dokuların daha fazla oksijen kullanabilmelerini sağlar (13).

Hemoraji süresince tipik olarak kardiyak output, artan myokard hız ve kontraksiyonuna rağmen atrial dolun veya preloaddaki azalma yüzünden düşer (17).

Nöroendokrin cevaplar :

Kan volümündeki değişiklikler, hemorajik şokun erken dönemlerinde epinefrin ve NE salınımına yol açar (13).

Epinefrin ve NE vazokonstrüksiyon ve taşikardiye sebep olur.

Glikojenolizis, lipoliz ve iskelet kaslarında yıkılma stimüle edilir. İnsulin salınımı inhibe edilir. Glukoz mobilizasyonu, protein katabolizması ve negatif nitrojen dengesi oluşur. Epinefrin insulini rezistansını artırır. Böylece kalp ve beyin gibi insulinden bağımsız dokularda glukoz kullanımına yardımcı olur. Akut katekolamin cevabı proksimal tubuluslardan su ve sodyumun retansiyonuna yol açar (13).

Hemoraji süresince sodyum ve suyun korunması aldosteron ve antidiüretik hormon (ADH) seviyelerindeki artışla sağlanmaktadır (17). Juksta glomerüller aparat

(JGA) kan basıncındaki düşmeye renin sekresyon artışını stimüle ederek cevap verir (14, 17). Renin anjiotensinojeni anjiotensin I' e dönüştürür. Anjiotensin I de akciğer ve karaciğerde Anjiotensin II' ye dönüştürülür (14, 17).

Anjiotensin II çok kuvvetli arteriyel ve arteriyolar vazokonstrüksiyon sağlar ve adrenal korteksten aldosteron salınımını artırır (13, 14, 17).

Aldosteron distal tubuluslarda Na' un reabsorbsiyonunu artırır ve potasyum ile hidrojen iyonlarının atılımını sağlar. Su pasif olarak sodyumu izler ve reabsorbe edilerek korunur (13, 14, 17).

ADH posterior hipofizden salgılanır. ADH renal distal tubulusların toplayıcı kanallarının ve henle kulpunun sodyumklorür (NaCl) ve suya karşı permeabilitesini artırarak su ve tuzun retansiyonunu sağlar. Aynı zamanda ADH güçlü bir splanik vazokonstrüktördür (13, 14, 17).

Hemorajik şokta azalan kan volümü, azalan arteriyel basınç, ağrı, hipoksemi ve hipotermi gibi faktörler hipofizer adrenokortikotiroid hormon (ACTH) salınımını stimüle ederler. ACTH; kortizol, epinefrin ve glukagonun glukoz metabolizması, insulin direnci ve iskelet kasından aminoasit mobilizasyonu üzerindeki etkilerini artırır (13).

Hematolojik cevaplar :

Hematolojik sistem akut ciddi kan kaybına kan damarlarının vazokonstrüksiyonu ve koagülasyon sisteminin aktivasyonu ile cevap verir (14).

Vazokonstrüksiyonda plateletler aktive olur ve damar kenarlarına yapışırlar. Plateletler, güçlü vazokonstrüktör ve platelet aktivatörü olan Tromboksan A₂' yi salgırlar. Plateletler injuriden sonraki ilk 20 dk içinde immatür pıhtı oluştururlar (14, 17). Hasarlanmış damar sırasıyla fibrin birikimi ve pıhtının stabilizasyonuna yol açan kollageni salgırlar. Tam bir pıhtı fibrinasyonu ve matür oluşum için süre 24 saattir. Tromboksan A₂ splanik bölgede ve ciltte vazokonstrüksiyon yapar ve kardiyovasküler fonksiyon bozukluğunu ilerletebilir (13).

Organ cevapları :

Kan akımının azalması sonucunda çeşitli organlarda işlevsel bozukluklar ortaya çıkar. Organ düzeyindeki değişiklikler şokun derinliği ve süresi ile orantılıdır (13).

Başlangıçta kalp kasılmasında ve O₂ tüketiminde artma görülür. Sonrasında koroner beslenmede azalma ve negatif inotropik madde salınımı olur. Travmada salınan trombosit aktive edici faktör ve lökotrienlerin etkisi ile kalp kası beslenmesi

daha da kötüleşir. Kalp dakika atım hacmi ileri derecede azalır. Doku beslenmesi bozularak iskemi ve asidoz oluşur. Asidoz kalbi doğrudan deprese ettiği gibi periferde vazodilatasyon yaparak volümü indirekt olarak azaltır. Bu sırada kaşektin ve dolaşımdaki diğer faktörler de myokard beslenmesini doğrudan etkileyebilir. Barsak sistemindeki dolaşım yetersizliği de myokardı deprese edebilir (13,18).

Sağlam bir böbrek iskemiye 15 dk tolere edebilir. Normal şartlar altında bu üst sınır 90 dk' dır. Bu sürenin üstünde işlevsel ve anatomik değişiklikler ortaya çıkar (13).

Hipovolemide sadece böbrek kan akımında azalma olmaz. Korteks ve medulla arasındaki kan dağılımında da farklılık gözlenir. Böbrek içi kan akımı medulla lehine artar. Böbrek glomerulleri iskemiye daha dayanıklıdır ancak tubuler epitel kısa sürede bozulur. Na ve su emilimi oksidatif metabolizmaya bağlı olduğu için Na kaybı ile erken dönemde poliüri oluşur. Daha sonra arteriyel vazokonstrüksiyonun etkisi ile glomeruler filtrasyon giderek azalır ve oligüri oluşur. Sonuçta aldosteron ve ADH salınımı olur (13,18,19). Böbreğin yüksek bir metabolik durumu vardır ve metabolizmasını sağlamak için yeterli kan akımına ihtiyaç duyar. Uzamış hipotansiyon tubuler nekroz ile sonuçlanabilir (15).

Hemoraji sonrası splanik dolaşım çok etkilenir. Splanik alanda meydana gelen vazokonstrüksiyon resusitasyondaki hastada gelişen multiple organ yetmezliğinde önemli rol oynar. Gastrointestinal sistemde şok etkisi ile mukozal vazokonstrüksiyon olur, mide kan akımı azalır ve hidroklorik asit sekresyonu artar. Bunun sonucunda klinik olarak gözlenemeyen mide kanaması ve stres ülserleri oluşur (13, 18, 19).

Hipovolemi barsak iskemisine yol açarak duvar geçirgenliğini bozar. Böylece bakteriyel translokasyon ve geçici endotoksemi oluşur. Oluşan septik tablo birkaç hafta içinde immun sistemi bozarak hastanın ölmesine neden olur (13, 20, 21, 35). Hayvan modelleri barsak O₂ basıncında hızlı bir azalmanın iskemi-reperfüzyon sendromuna ya da intestinal bakterilerin yer değiştirmesine neden olabileceğini göstermiştir. Artmış ksantinoksidaz konsantrasyonları mukozada gerçekleşir ve bakteriyel yer değiştirmeden sorumlu olabilir (22).

Splanik alandaki vazokonstrüksiyon portal kan akımını azaltarak karaciğerin beslenmesini bozar. Klinik olarak şok karaciğeri veya iskemik karaciğer nekrozu ortaya çıkar. Karaciğer fonksiyonları bozulur, bilirubin ve hepatoseluler enzim düzeylerinde artma, albumin düzeyinde azalma görülür. Bakterilerin, endotoksinlerin ve ekzotoksinlerin nötralizasyonu yapılamaz. Karaciğer epinefrin, norepinefrin ve

kortizol aracılığı ile oluşan kompensatuar mekanizmalarda önemli rol oynar. İskemi esnasında hepatositlerdeki adenozin tri fosfat (ATP) düzeyleri azalır ve reinfüzyon ile yükselmez. Kuppfer hücre fonksiyonlarında ve retiküloendotelial sistemde de bozulma görülür (17, 5, 18).

Ağır travma sonrası gelişen hemorajik şokta % 1-2 oranında akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) gelişir (11). Alveolokapiller yüzeydeki değişikliklerle protein nitelikli sıvı intravasküler alandan interstisyel alana ve alveolar boşluğa sızar. Sonuçta kardiyolojik nedenlere bağlı olmaksızın pulmoner ödem gelişir (11, 23).

Sempatik uyarı serebral damarlarda belirgin vazokonstriksiyona neden olmaz. Beyin kan dolaşım otoregülasyonu arteriyal basınç 70 mmHg' nın altına inmedikçe sabit kalır. Bu seviyenin altında bilinç hızla kaybolur ve ardından otonomik fonksiyonlarda azalma ile kendisini gösterir (15).

Beyine kan akımının kesilmesi iskemik epizodun tip ve süresine bağlı olarak, beyinde metabolik ve hücrel değişikliklere yol açar. En yaygın patolojik değişiklik; ödem, apoptozis ve beyin hücrelerinin nekrozudur (22).

KLİNİK

Hipovolemik şok ile ilişkili bulgular hastanın yaşı, hastalık öncesi durumu, volüm açığının miktarı ve kaybın geliştiği sürenin uzunluğuna bağlı olarak farklılıklar gösterir (15, 17).

Kalp hızı ve kan basıncı ölçümleri hipovoleminin derecesini göstermede her zaman gerçekçi parametreler değildir (15).

Hemorajik şokun başlangıcında arteriyel basınçta hafif bir düşme olur. Basınç reseptörlerinin uyarılışı, sempatik aktivitenin artması ve katekolaminlerin salgılanması ile düşmüş olan kan basıncı normale doğru yükselir (24).

Genç hastalar orta şiddette bir volüm açığını vazokonstriksiyon ve sadece kalp hızını minimal artırma ile kolayca kompanse edebilirler. Bunun yanı sıra ciddi bir hipovolemi preterminal bir olay olarak bradikardi ile sonuçlanabilir (15).

Ortostatik kan basıncı ölçümü sıklıkla yararlıdır. Yaşlı hastalar ve önceden kalp hastalığı olanlar düşük volüm açığında daha ciddi semptomlar gösterebilirler (17).

Nabız sayısı ile kesin kanıya varmak güçtür. Başlangıçta yüksek olabilen nabız sayısı, katekolaminlerin kalp üzerine olan pozitif inotropik etkisi ile atım hacmi artacağından düşebilir. Olayın meydana getirdiği korku nedeni ile de nabız sayısı yüksek olabilmektedir (25). Bazı hastalarda hipotansiyon geliştirecek kadar ciddi

intraabdominal kanama olmasına rağmen taşikardi oluşmayabilir. Bunun sebebi, peritoneal kavitedeki kanın vagal stimülasyon yapmasıdır (17).

Katekolaminler öncelikle deri ve kasların prekapiller arteriolar sfinkterlerinde kontraksiyon meydana getirdiklerinden, hastanın derisi solgun ve soğuktur. Sempatik sistem uyarılmasının ter bezlerine etkisi ile deri nemlidir ve gözler midriyatiktir. Hücreler arası sıvı azaldığı için susama hissi ortaya çıkar. Bu belirtiler hastanın şoka gittiğini gösterir. Bu nedenle bu döneme preşok dönemi denir (10, 13).

Şok öncesi dönemini şok dönemi izler. Gerekli dolaşım hacmini sağlama çabasında olan organlar bu amaçla vazokonstrüksiyonun şiddetini ve alanını genişletir. Şok döneminde şuur bulanıklığı, hipotansiyon, taşikardi, oligüri ve anüri, taşipne ve solunum güçlüğü ortaya çıkar. Oligüri şokun en hassas göstergesidir (10, 13).

Eğer hasta tedavi edilmezse ve kanama devam ederse kalp ve beyin ihtiyacı olan kan ve oksijeni alamaz duruma gelir. Bu duruma derin şok dönemi denir. Bu dönemde hasta koma halindedir. Kardiyak iskemiye bağlı aritmiler sık görülür ve öldürücü aritmiler ortaya çıkabilir (13, 17).

Hemorajik şokun kan kaybına göre sınıflaması ve görülen klinik bulgular tablo II' de gösterilmiştir (12).

Tablo II : Hemorajik şokun sınıflaması.

	I. Derece	II. Derece	III. Derece	IV. Derece
Kan kaybı (ml)	750'den az	750-1500	1500-2000	≥2000
Kan volümü (%)	% 15'den az	% 25-30	>%30-40	>%40
Kalp hızı	<100	≥100	>120	>140
Kan basıncı	Normal	Normal	Düşük	Düşük
Nabız basıncı	Normal	Düşük	Düşük	Düşük
Kapiller geri dolum	Normal	Azalmış	Azalmış	Azalmış
Solunum hızı (n/dk)	14-20	20-30	30-40	≥35
İdrar çıkışı (ml/saat)	>30	20-30	5-15	<5
Mental durum	Hafif anksiyete	Anksiyete	Konfüze	Letarjik

ACİL SERVİSTE HEMORAJİK ŞOK TEDAVİSİ

Hemorajik şok tedavisinde amaç; kanamayı durdurmak ve hipotansiyonla mücadele etmektir (3).

Acil serviste şok tedavisinin esasları şunlardır:

- Havayolu kontrolü
- Solunumun kontrolü
- Dolaşımın düzeltilmesi
- O₂ tüketiminin kontrolü
- Yeterli O₂ dağıtımını sağlamak ve dokulara yeterli O₂ vermek

Havayolu kontrolü ve uygun solunum desteği sağlanırken dolaşımın düzeltilmesi için intravenöz (IV) yolun en az iki adet geniş lümenli IV kateter ile açılması zorunludur. Nispeten daha küçük delikleri olan pulmoner arter ya da üç lümenli kateterler hızlı sıvı desteğine uygun olmayıp, ancak daha geniş kateterler yerleştirilene kadar geçici olarak kullanılabilirler (15).

Kan ya da sıvı kaybına neden olabilecek odaklar hızla gözden geçirilmelidir. Eksternal kanama olduğunda, tam cerrahi kontrol sağlanana kadar yara üzerine direkt basınç uygulanmalıdır (15).

Hemorajik şokta öncelikle kanamayı durdurmak gerekmektedir. Eğer kanama durdurulamaz ise medikal tedavinin hiçbir faydası olmaz. Hastada kanama kontrol altına alındıktan sonra kaybettiği miktarda kan transfüzyonu yapmak gerekmektedir. Kan hemen bulunamazsa parenteral solüsyonlar kullanılmalıdır. Bu solüsyonların tedavi edici etkinliği azdır. Hastanın geri dönüşümsüz safhaya girmesini önlemede zaman kazandırır. Tedavide amaç oksijenasyonun tekrar sağlanmasıdır. Bunu da sadece oksijen taşıyabilen kan sağlar (13).

Hemorajik şok tedavisinde kullanılan solüsyonlar şunlardır :

1. Kristaloidler : Kristaloid solüsyonlarının hiçbirinin molekül ağırlığı 6000' in üzerinde değildir. Düşük viskozitesi olması nedeniyle kristaloidler periferik venlerden hızla uygulanabilirler. İzotonik sıvılar vücut sıvıları ile aynı ozmolariteye sahip olduklarından aynı vücut hücre dışı içeriğindeki gibi %75 damar dışı, % 25 damar içi şeklinde bölünmüşlerdir. Resüsitasyonun amacı kristaloidler kullanıldığında damar içi ve damar dışı arasındaki dağılımı karşılamak amacıyla açığın 3 katı kristaloid vermek gerekecektir (3, 15).

Kristaloidler hipovolemik şok resüsitasyonunda güvenli ve etkilidirler. Komplikasyonları az ya da çok miktarda kullanılmaları ile ortaya çıkmaktadır. Aşırı

miktarda kristaloid uygulanması yaygın ödeme yol açar. Serum fizyolojik klorür konsantrasyonunun plazmadan yüksek olmasından dolayı aşırı miktarları hastalarda hiperkloremik metabolik asidoza yol açabilir (3, 15).

2. Kolloidler : Yüksek molekül ağırlıklı solüsyonlardır. Damar içi ve damar dışı alanlar arasındaki bariyer bu moleküllere sadece kısmi geçirgen olması nedeniyle kristaloidlerden çok daha uzun süre damar içinde kalma eğilimindedirler. Onkotik basınçları nedeni ile kolloidler damar dışı alandaki sıvıyı damar içi alana çekmektedirler. Kullanılan kolloidler şunlardır (3, 15).

- Albümin
- Hetastarch
- Dekstranlar (Dekstran 70 ve Dekstran 40)
- Diğerleri; %3,5 ve % 4' lük sıvı jelatin ve üre bağıntılı jelatin içeren serum fizyolojikler (SF)

Kolloidlerin maliyeti yüksektir. Survey oranları istatistiksel olarak belirtilmemiştir ve hastalık geçiş oranının yüksek olduğu belirtilmektedir. Buna karşın daha az hacimler ile periferik ödemi azalma avantajına sahiptirler (3, 15).

Yapılan çalışmalar, hızlı ve agresif sıvı tedavisinin pıhtılaşma faktörlerinin dilüsyonu ve mekanik etkilerinden dolayı önerilmemektedir. Ortalama arteriyel basıncı 70 -80 mmHg olacak şekilde sıvı verilmesi önerilmektedir (3, 26).

Şokun tedavisinde amaç; hücrel perfüzyonu artırmak ve böylece hücrelere O₂ sunmaktır. Bu yüzden en iyi resüsitatif sıvı kandır (3, 13).

SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ

Serbest radikaller bir ya da daha fazla eşlenmemiş elektron taşıyan reaktif atom ya da moleküllerdir. Eşlenmemiş elektronlar stabil değildir. Diğer moleküllerdeki elektronlarla kolayca reaksiyona girerler. Bu reaksiyonlar sonucu elektron çiftleri oluşur. Böylece vücutta hayati öneme sahip bir çok moleküle zarar verebilecek bir reaksiyon dizisi başlatılır (27).

Normalde serbest oksijen radikallerin küçük bir kısmı mitokondriyal elektron transport zincirindeki sızıntı yerlerinden fizyolojik olarak üretilirler (12, 4). Patolojik durumlarda serbest radikaller ksantin oksidaz metabolizmasından, aktif nötrofillerden, katekolamin oksidasyonundan, endotelial hücrelerden ve prostaglandinlerden derive olurlar (12).

Serbest oksijen radikalleri canlılarda oluşan en önemli radikallerdir. Moleküller oksijen güçlü bir oksidandır. Eşlenmemiş iki elektron taşır. Radikal olmayan moleküllerle yavaş reaksiyona girerken, eşlenmemiş iki elektronundan dolayı serbest radikallerle çok kolay reaksiyona girer (27).

Oksijenin çoğu aerobik metabolizma ile mitokondrideki sitokrom oksidaz enzimi ile suya çevrilir. Kalan kısım indirgenerek süperoksit (O_2^-) radikali, hidroksil (OH) radikali, hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi reaktivitesi yüksek ürünlere çevrilirler. Oksijen molekülünün sahip olduğu elektronlardan biri enerji alıp, yönünü değiştirerek tekil oksijeni oluşturur. Glutasyon peroksidaz (GSH-PX), glutasyon redüktaz (Gsh-Rd), süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz gibi enzimlerin yardımı ile su ve oksijene çevrilirler (28, 29).

İki radikal birbiri ile reaksiyona girebilir. Radikaller radikal olmayan moleküllerle de reaksiyona girebilirler. Çift elektronlu moleküllerden elektron alabilir veya verebilirler. Böylece radikal olmayan bir molekül radikale dönüşebilir (30).

HEMORAJİK ŞOKTA SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ

Hemorajik şok sırasında tüm doku ve organlarda iskemi ortaya çıkar. İskemi boyunca oksijen seviyesinin düşmesi anaerobik metabolizmaya ve enerji depolarında kayba yol açar. İskemi durumunda, ATP' nin üretiminde azalma olmasına rağmen tüketimi devam etmektedir. ATP' den sırasıyla adenozin monofosfat (AMP), adenozin, inozin ve hipoksantin oluşmaktadır. Aerobik durumlarda ksantin dehidrogenaz enziminin katalizörlüğünde hipoksantin ürik aside metabolize olmaktadır. Ksantin ise ksantin oksidazla bir kez daha oksitlenerek ürik asidi oluşturur. Hipoksinin varlığında ise yeni enzimatik aktiviyeden dolayı, ksantin dehidrogenaz ksantin oksidaza çevrilmektedir (31).

Ksantin oksidaz, elektronlarını oksijene transfer ederek çok fazla miktarlarda süperoksit oluşturur. Bu değişim, hücre içi kalsiyum miktarı arttığında enzimin proteolizi sonucu oluşur ve 30 saniyelik bir iskemi sonrasında bile süperoksit radikali oluşabilir. Süperoksit radikali, hidrojen peroksit ile reaksiyona girerek hidroksil radikalini oluşturur (30, 32, 33).

Ksantin oksidazın oluşturduğu ürik asit aktif serbest oksijen radikali oluşumunda görev alır. Bu radikaller; süperoksit, hidrojen peroksit, hipokloroz asit (HOCL) ve hidroksil radikalleridir. Bu radikaller membrandaki fosfolipitlerin içinde yer alan poliansatüre yağ asitleri ile reaksiyona girerler. Lipid peroksidasyonunu

başlatırlar. Lipid peroksidasyonunun son ürünlerinden başlıcası malondialdehittir. Hemorajik şoka bağlı iskemide, bu serbest oksijen radikalleri yeniden litik enzimleri uyarak hücrel injurinin hızlanmasına yol açarlar. Bu arada lipid peroksidasyonu yoluyla da hücre membranında yıkım gerçekleşir (7, 34, 35).

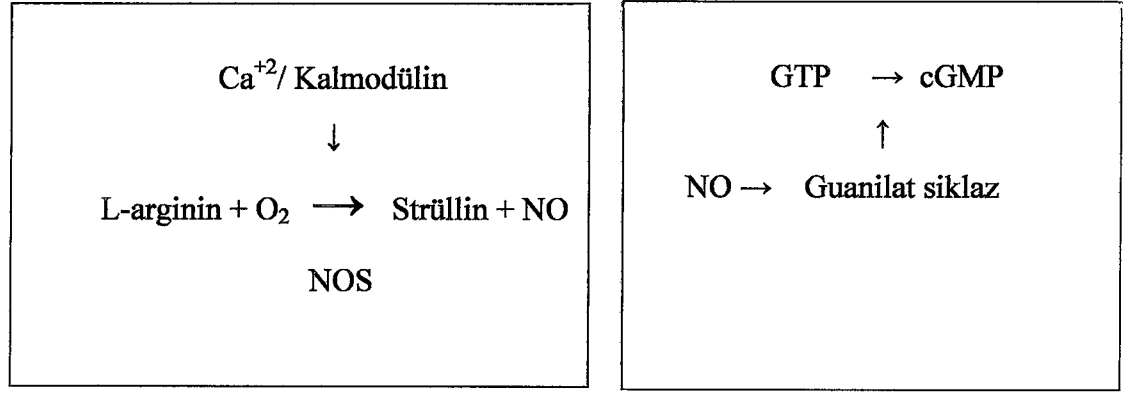
İskemi sırasında uyarılmış anaerobik metabolizma laktik asit düzeyini artırarak bazı litik enzimlerin aktivasyonuna yol açabilir. Bu yolla da serbest oksijen radikali üretimi ve lipid peroksidasyonu gerçekleşir (34).

Hemorajik şok boyunca toksik serbest oksijen radikalleri intravasküler ve ekstrasvasküler tüm dokularda birikir. Membranların lipid peroksidasyonu yoluyla zarar görmesi sonucunda platelet aktive edici faktör, lökotrienler ve proteazlar gibi bazı mediatörlerin salınması artmış hücre geçirgenliğine, doku ödeme ve organ disfonksiyonuna yol açar. Böylece hemorajik şok sırasında gerçekleşen serbest oksijen radikal üretimi ve lipid peroksidasyonu mevcut olan doku iskemisi ve hasarını daha da artırır. Olay kısır döngü şeklinde devam eder (7, 34).

NİTRİK OKSİT

Nitrik oksit (NO) intraselüler ve interselüler ortamlarda yaygın bulunan bir sinyal molekülü olup, bir çok fizyolojik olayın regülasyonunda, kardiyovasküler, sinir sistemlerine ait fizyopatolojik mekanizmalarda ve immünolojik reaksiyonlarda yer almaktadır (36, 37). Nitrik oksit, birer atom azot ve oksijenden oluşan, atom ağırlığı 30 olan gaz yapısında küçük bir moleküldür. Lipofilik bir yapıya sahip olan NO, suda çok az çözünür ve membranlardan kolayca geçebilir. Dış yörüngesinde çift olmayan elektron bulunması nedeniyle serbest radikal özelliği taşıyan NO, oldukça reaktif bir maddedir. Son derece dayanıksız bir bileşik olan NO' in dokulardaki yarı ömrü 2-30 saniyedir. Oksijen varlığında ve doku dışında yarı ömrü 4 dakikaya kadar çıkabilir. NO sentezlendikten kısa bir süre sonra serbest radikallerle reaksiyona girerek nitrit ve nitratlara dönüşür. Bu reaksiyonlar demir gibi bazı metaller tarafından katalize edilir (38, 39).

NO, endotel hücrelerinde L-arginin'in guanidino nitrojeninin Ca^{+2} , a bağımlı yapısal bir enzim olan endotelial NO sentetaz (eNOS) enzimi aracılığı ile oksidlenmesi sonucu sentez edilir (40). Bu arada ara ürün olan sitrüllin oluşur (Şekil I).



Endotel Hücresi

Hedef Hücre

Şekil I : Nitrik oksitin sentezi ve etki mekanizması.

NOS' ın çeşitli izoformları vardır; bunlar ilk buldukları yere göre adlandırılmışlardır. Her biri ayrı genler tarafından eksprese edilir (40).

-Yapısal (constitutive) NOS (cNOS) : Normalde eNOS ve nöronal hücrelerdeki nitrik oksit sentetaz (nNOS) sürekli olarak bulunur. Hücre içi Ca^{+2} bağlayıcı protein olan kalmodülünün kalsiyuma bağlanmasıyla ortaya çıkan kompleks sayesinde aktive olur, herhangi bir uyarıya gerek olmadan sürekli bazal seviyede NO sentezine yol açar.

-İndüklenebilir NOS (iNOS) : Makrofajlar ile diğer iltihap hücrelerinde oluşan iNOS' ın sitokinler ve endotoksinler tarafından sentezi artırılırken, karaciğerdeki iNOS' ın sentezi endotoksinler tarafından artırılır. İndüklenebilir NOS' lar kalsiyum ve kalmoduline bağımlı değildir (37, 38, 40, 41, 42, 43).

L-argininden NO oluşumu, N^G -monometil-L-arginin (L-NMMA), N^G -nitro-L-arginin metil ester (L-NAME) ve N^G -dimetil-L-arginin (ADMA) tarafından selektif olarak inhibe edilir. İnhibisyon, ortamda L-arginin konsantrasyonunu artırarak kaldırılabilir (40).

NO'ın temel fonksiyonları şunlardır (37, 44, 45):

- Kan damarlarında vazodilatasyona yol açar.
- Trombosit agregasyonunu önler.
- Vücut savunmasıyla ilgili olarak makrofaj, nötrofil, fibroblast ve mast hücrelerinden NO salınır, sitotoksik etkilerle bakteri, mantar ve çeşitli patojenlerin öldürülmesini sağlar.
- Santral sinir sisteminde nöronal bir habercidir.
- Nörotoksik etki gösterebilmektedir.

Asetilkolin, histamin, serotonin, vazopresin, bradikinin, prostasiklin, vazoaktif intestinal peptid, P maddesi, kalsitonin geni ile ilişkili peptid, diğer nörokininler, insulin, klonidin ve katekolaminler gibi vazoaktif endojen maddeler ve ilaçlar NO salıverilmesine neden olurlar. Trombosit agregasyonu sırasında aktive edilen trombositlerin salıverdiği ATP ve adenozin di fosfat (ADP) ile pıhtılaşma sırasında oluşan trombin de NO salgılanmasına neden olur (40).

NO' in etkilerini artıran nedenler : Hipoksi, elektriksel uyarı, kan akımında artış, SOD, sitokrom C, L-arginin fazlalığı, fosfodiesteraz inhibitörleri.

NO' in etkilerini azaltan nedenler : Hiperoksi, süperoksit anyonlarının fazlalığı, demir, hemoglobin, metilen mavisi, riboflavin, hidrokinon ve L-arginin analogları (46).

Damar endotelinde sentezlenen NO, hızla komşu düz kas hücrelerine ve lümendeki trombositlere difüze olarak etkisini gösterir. NO' in hücre içindeki gerçek reseptörü, guanilat siklazın hem kısmıdır. Guanilat siklazın hem kısmına bağlanan NO, guanilat siklaz ile hem arasındaki bağı kırarak guanilat siklazı aktive eder. Guanilat siklazın aktifleşmesi hücre içi siklik guanozin monofosfat artışına ve bu da hücre içi kalsiyum azalmasına yol açarak NO'ın en önemli etkilerinden biri olan düz kas gevşemesine neden olur (38, 39, 41).

NO vazodilatatör etki ile mikrovasküler sistemde faydalı etkilere sahip görünse de paradoksal olarak sitotoksik radikallerin üretimine neden olabilir. NO' in süperoksitle reaksiyonu sonucu ortaya çıkan peroksinitrit, nitrojen dioksit ve hidroksil gibi radikallerin hedef hücrelere hasar verme özellikleri vardır (47, 48).

NO ve süperoksit düzeylerindeki küçük bir artış, büyük miktarlarda potansiyel sitotoksik özelliği olan peroksinitrit oluşumuna neden olur. Ortaya çıkan peroksinitrit veya onun diğer sitotoksik ürünleri demire ihtiyaç göstermeksizin lipid peroksidasyonunu başlatabilir (49).

PİRASETAM

Pirasetam (2-oksopirolidinasetamid), endojen aktif nörotransmitter olan gamaaminobütirikasid (GABA)' in düşük molekül ağırlıklı türevidir. GABA' dan bir molekül su çıkmasını takiben bir halka oluşumu ile meydana gelir (9, 50).

Pirasetam mental işlevleri etkileyen özgün bir farmakolojik sınıf olan nootropik ajanların ilkidir ve 1972' den beri kullanılmaktadır. Suda çözünebildiği için oral ya da intravenöz verilebilir ve kan-beyin bariyerini kolayca geçebilir. Oral alımı takiben bir saat içinde en yüksek plazma seviyesine ulaşır. Kandaki yarı ömrü yaklaşık 4-5

saat, beyin omurilik sıvısında ise 7-8 saattir (51). İdrarla değişmeden atılır. Çok yüksek dozlarda bile toksik ve teratojen etkiye yol açmaması idrarla değişmeden atılmasına bağlıdır (52).

Pirasetam öğrenme ve hafıza gibi yüksek beyin fonksiyonlarını geliştirir. Pirasetamın nootropik özelliğine ek olarak deneysel ve insan çalışmalarında hipoksiye karşı beyin fonksiyonlarını koruyucu etkisi gösterilmiştir. Ratlarda hipoksinin amnestik etkisini azaltabileceği ve hipoksik tavşanlarda yeniden oksijenlenme sonrasında beyni iyileştirebileceği gösterilmiştir (9).

Pirasetamın protektif etkisi klinik çalışmalar kadar invivo ve invitro deneysel çalışmalardaki beyin iskemili değişik modellerde de gösterilmiştir. Henüz pirasetamın protektif etkisinin mekanizması ayrıntılı ve tam olarak bilinmemektedir. Pirasetamın iskemiye önlemedeki etkisi nöron hücre membran akışında pozitif etkisine bağlanmıştır (53).

Pirasetamın serbest radikal lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği, aerobik ve anaerobik glikolizi hızlandırdığı ve ATP konsantrasyonunu artırdığı gösterilmiştir (54, 55).

Pirasetamın etkileri organ veya hücreye spesifik değildir. Pirasetamın kan hücrelerinin membranlarını etkilediği ve mikrosirkülasyonu düzeltici yönde etkileri olduğu gösterilmiştir (53). Pirasetam, trombosit agregasyonunu ve eritrosit şekil bozukluğunu azaltarak hem santral hem de periferik olarak mikrosirkülasyonu iyileştirmektedir (56).

Pirasetamın vasküler etkileri şunlardır (56) :

1. Platelet agregasyonunu azaltır.
2. Eritrositlerin şekil bozukluğunu azaltır.
3. Eritrositlerin damar endoteline yapışmasını azaltır.
4. Plazma ve tam kan viskozitesini azaltır.
5. Trombus oluşumunu inhibe eder.
6. Vazodilatör etki göstermeksizin vazospazmı inhibe eder.

Pirasetamın; hipoksiye karşı koruyucu etkisi, lipid peroksidasyonunu inhibe etmesi, mitokondride oksijen tüketimini azaltması, ATP konsantrasyonunu artırması ve mikrosirkülasyonu düzenleyici etkilerinden dolayı, hemorajik şokta oluşan iskemide yararlı olabileceğini düşündük ve bu deneysel çalışmayı planladık.

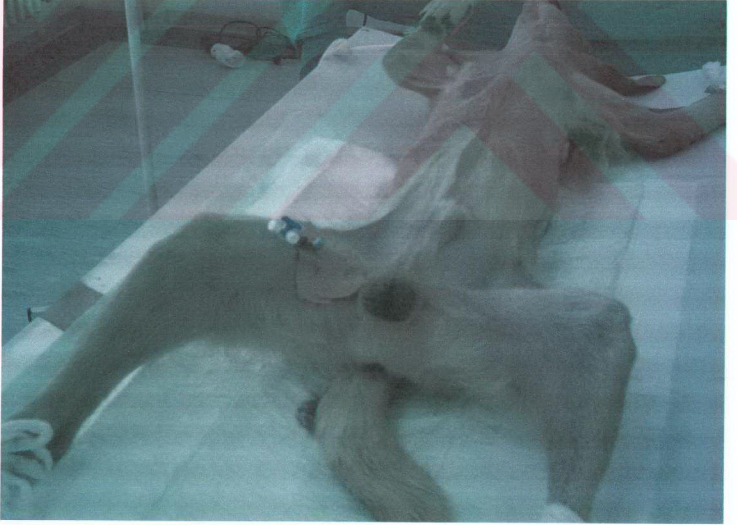
GEREÇ VE YÖNTEM

Bu deneysel çalışma, Erciyes Üniversitesi Araştırma Fonunun desteği ile; (Proje no: TT-03-17) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi (DEKAM), Biyokimya, Acil Tıp ve Patoloji laboratuvarlarında Etik Kurul izni ile gerçekleştirildi. Çalışmada ağırlıkları 17-32 kg arasında değişen 40 adet Mongrel cinsi erkek köpek kullanıldı. Köpekler deneyden 12 saat önce aç bırakıldılar. Köpeklerin sol ön bacak veninden takılan kateterden 5mg / kg Ketamin (Ketalar® , Pfizer) + 1mg / kg Ksylazin Hidroklorid (Rompun® , Bayer) ile anestezi sağlandı (Şekil II). Denekler entubasyon yapılmaksızın spontan solunuma bırakıldılar. Deney süresince cerrahi sterilizasyon kurallarına uyuldu. Deneklerin femoral arter ve venleri bulunup, her iki damar lümenine 3mm çapında polietilen kateter yerleştirildi. Kateterlerin ucuna üçlü musluk takıldı. Arterin ucuna takılan üçlü musluğun bir yolu deney süresince arter basıncını devamlı ölçmek için basınç transduceri yoluyla monitöre bağlandı. Diğer yol ise köpeği kanatmak, NO ve kan gazı analizi için kan almada kullanıldı. Vene konulan kateter ise kan, SF ve pirasetamin verilmesinde kullanıldı (Şekil III).

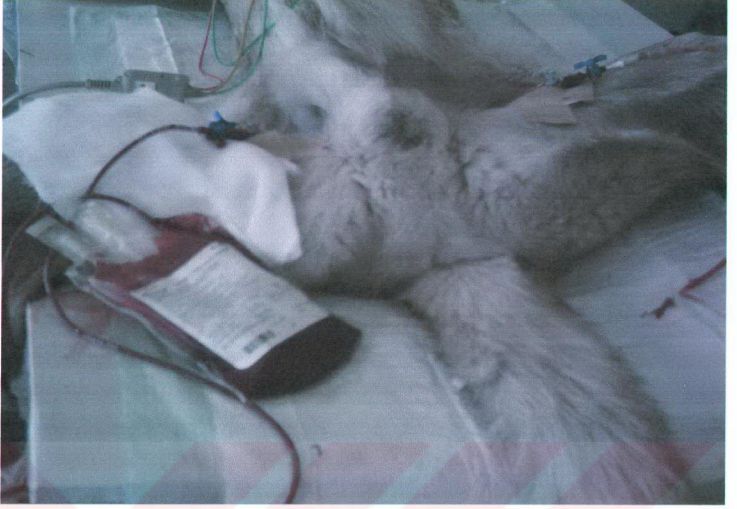
Şok uygulanan gruptaki denekler, artere konulan kateter yoluyla Modifiye Wiggers tekniğine göre 50 cc/dk kanatılma hızı ile ortalama arter basıncı 40 mmHg oluncaya kadar kanatıldı. Şok uygulanan gruptaki deneklerin şok süresince ortalama arter basıncını 40 mmHg' da tutmak için yeniden kanatma yapıldı veya alınan kanı geri verildi. Denekler kanatıldıktan sonra kanları flebotomi torbalarında oda ısısında tekrar verilinceye kadar muhafaza edildi (Şekil IV, V).



Şekil II : Deneklerin ön bacak venine kateter yerleştirilmesi.



Şekil III : Deneklerin femoral arter ve venine kateter yerleştirilmesi.



Şekil IV : Deneklerin femoral arterden kanatılarak şoka uğratılması.



Şekil V : Flebotomi torbalarında saklanan kanın deneklere verilmesi.

Denekler randomize olarak 10 köpekten oluşan 4 gruba ayrıldı.

1. Şok grubu (Grup I, n=10) :

Denekler şoka uğratıldı ve bir saat sonrası hiçbir tedavi verilmedi.

2. Kontrol grubu (Grup II, n=10) :

Deneklere bir saatlik şok sonrasında, deneklerin kendilerinden alınan kan ve 4 cc / kg plasebo SF IV verildi.

3. Pirasetam tedavi grubu (Grup III, n=10) :

Deneklere bir saatlik şok sonrasında, deneklerin kendilerinden alınan kan ve 4 cc / kg (800mg / kg) IV pirasetam (Nootropil®, ucb) verildi.

4. Sham grubu (Grup IV, n=10) :

Deneklere şok ve tedavi uygulanmadı. Ancak diğer girişimler uygulandı.

Deneklerden deneyin başlangıcında, 60. dk' da, 120. dk' da ve 180. dk' da NO₂ laktat ve kan gazı analizi için 10 cc kan örneği alındı.

Tüm deneklere üçüncü saatin sonunda üst-alt-orta hat kesi ile laparotomi yapıldı ve histopatolojik analiz için karaciğer, böbrek, incebarsak dokularından örnekler alındı (Şekil VI, Şekil VII). Beyin temporal bölgeden açılarak beyin dokusu alındı (Şekil VIII).

Deney bitiminde bütün denekler kanatılarak sakrafiye edildi.

Nitrit ve nitrat analizi :

Köpeklerden nitrit ve nitrat analizi için alınan kan örneklerinin serumları ayrılıp -20⁰C' de çalışma gününe kadar saklandı. Serum NO düzeyini değerlendirebilmek için NO' in oksijen ile reaksiyonu sonucu ortaya çıkan nitrit ve nitrat düzeylerine bakıldı. Ölçüm için Nitrat / Nitrit Kolorimetrik Ölçüm Kiti (Calbiochem®) kullanıldı.

Kan gazı ve laktat analizi :

Deneklerden kan gazı ve laktat analizi için deneyin başlangıcında, 60, 120 ve 180. dk' da heparinli insulin enjektörüne kan alındı. Alınan kan Acil Servis Biyokimya Laboratuvarı' ndaki Rapid lab 865 otoanalizöründe çalışıldı.

Histopatolojik analiz :

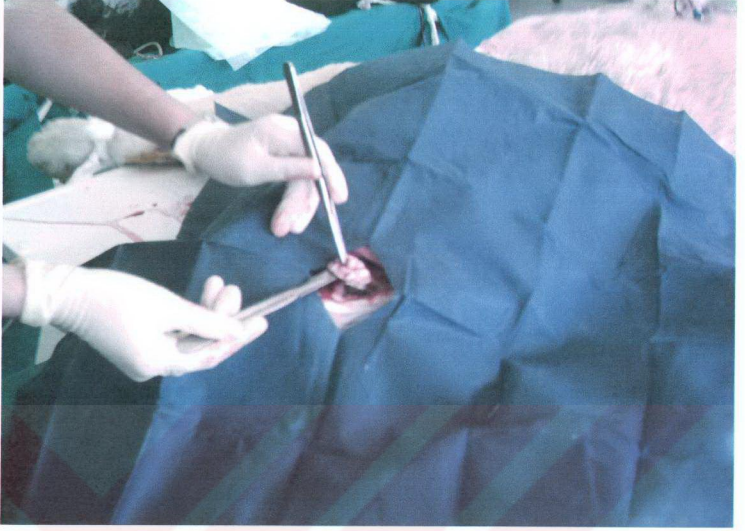
Histopatolojik analiz için alınan karaciğer, böbrek, incebarsak ve beyin biyopsileri %10' luk formalinle tespit edildi. Rutin doku takip işlemlerinden sonra bütün dokular parafin ile bloklandı ve 5-8 mikronluk parafin kesitler hazırlandı.



Şekil VI : Deneklerden incebarsak doku örneğinin alınması.



Şekil VII : Deneklerden böbrek doku örneğinin alınması.



Şekil VIII : Deneklerden beyin doku örneğinin alınması.

Boyama işlemi Hemotoksilen-Eozin ile yapıldı ve boyanan preparatlar ışık mikroskobu altında değerlendirildi.

Şok ve tedavi sonrası karaciğerde oluşan histopatolojik değişikliklerin değerlendirilmesinde Tsimoyiannis ve arkadaşlarının tanımladığı histopatolojik değerlendirme kullanıldı (57, Tablo III).

Tablo III : Karaciğerin histopatolojik değerlendirilmesi.

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

Böbrek biyopsilerinin incelenmesinde Baker ve arkadaşlarının tanımladığı histopatolojik değerlendirme kullanıldı (58, Tablo IV).

Tablo IV : Böbreğin histopatolojik değerlendirilmesi.

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

İnce barsaklarda şok ve tedavi sonrası histopatolojik değişikliklerde Simpson ve arkadaşlarının kullandıkları histopatolojik değerlendirme kullanıldı (59, TabloV).

Tablo V : İnce barsağın histopatolojik değerlendirilmesi.

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

Beyindeki histopatolojik değişikliklerde Warner ve arkadaşlarının kullandığı histopatolojik değerlendirme kullanıldı (60, TabloVI).

Tablo VI : Beyinin histopatolojik değerlendirilmesi.

Grade	Bulgular
0	Hasar yok
1	Hafif hasar, nadir nekrotik hücre (%10'dan az)
2	Orta şiddette hasar, orta sıklıkta nekrotik hücre (%10-50)
3	Ağır hasar, çok fazla sıklıkta nekrotik hücre (%50'nin üzerinde)

İstatistiksel analiz :

Gruplar arasındaki kan basıncı, nabız, serum nitrit ve nitrat değerleri, laktat ve kan gazı değerlerinin karşılaştırılmasında Tek Yönlü ANNOVA Testi kullanıldı. Post Hoc değerlendirilmesinde Scheffe Prosedürü tercih edildi. Gruplar arası histopatolojik sonuçların karşılaştırılmasında ise Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanıldı. Farklı grupların tespitinde ise Mann Whitney U rank testi kullanıldı. $p<0,05$ olan değerler anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bu deneysel çalışmada şok (Grup I), kontrol (Grup II), pirasetam tedavi (Grup III) ve sham (Grup IV) gruplarında elde edilen sonuçlar řu şekildedir:

KAN BASINCI DEĞERLERİ

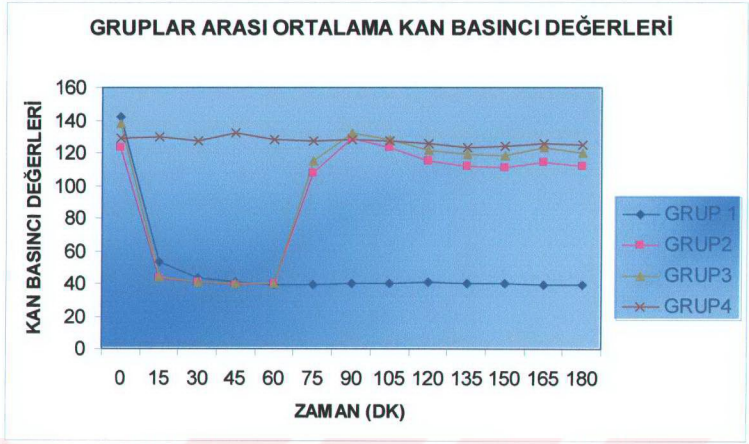
şok uygulanan tüm gruplarda deneyin 15. dk' sında ortalama kan basıncı 40 mmHg olarak tespit edildi.

Kan basıncı değerlerinde 15. dk' da grup IV ile grup I, II ve III arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,01$). Grup I ve II arasında da 15. dk' daki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

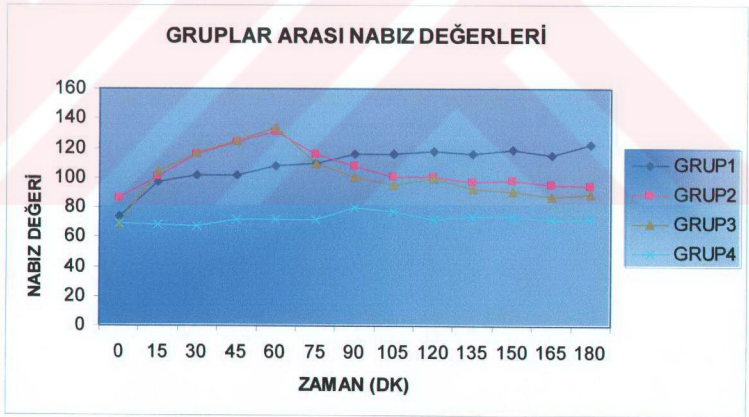
Grup IV ile grup I, II ve III arasındaki fark 60. dk' da istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,01$). Grup I, II ve III arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

Grup II ve III' e tedavi başlandıktan sonra 75. dk' da grup I ile grup II, III ve IV arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ortaya çıktığı görüldü ($p<0,01$). Ayrıca Grup II ile IV arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$).

Deneyin sonuna doğru grup I ile grup II, III ve IV arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farkın devam ettiği görüldü ($p<0,01$). Grup II ile grup IV arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken ($p<0,05$), grup III ile grup IV arasında fark tespit edilmedi ($p>0,05$) (şekil IX).



Şekil IX : Gruplar arası ortalama kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması.



Şekil X : Gruplar arası nabız değerlerinin karşılaştırılması.

NABIZ DEĞERLERİ

Şoka uğratılan gruplarda 15. dk' da taşikardinin başladığı görüldü.

Grup IV ile grup I, II ve III arasında 15. dk' da istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p<0,05$). Grup I, II ve III arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p>0,05$).

Deneyin 60. dk' da grup I ile grup II, III ve IV arasında, aynı zamanda grup IV ile grup I, II ve III arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$).

Tedaviye başladıktan 15 dakika sonra nabız sayısındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Grup IV ile grup I, II ve III arasındaki istatistiksel farkın devam ettiği görüldü ($p<0,01$).

Grup IV ile grup I, II ve III arasında 90. dk' da istatistiksel olarak anlamlı fark görülürken, grup III ile IV arasında fark gözlenmedi ($p<0,05$). Doksanıncı dakikada grup I ile grup II, III ve IV arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark gözlendi ($p<0,05$).

Deneyin sonunda grup I ile grup II, III ve IV arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). Grup II ile III arası istatistiksel olarak fark gözlenmedi. Grup II ile IV arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken ($p<0,05$), Grup III ile IV arasında fark bulunmadı ($p>0,05$) (Şekil X).

LAKTAT DEĞERLERİ

Deneyin başlangıcında gruplar arası laktat değerlerinde fark görüldü ($p>0,05$).

Deneyin 60. dk' da şoka uğratılan grup I, II ve III ile şoka uğratılmayan grup IV arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,01$). Şoka uğratılan gruplarda 60. dk' da önemli oranlarda yükselme gözlendi.

Tedavi verilen grup II ve III' de laktat değerleri azalırken, şokun sürdürüldüğü grup I' de artmanın devam ettiği gözlendi. Grup I ile grup II, III ve IV arasında 120. dk' daki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,01$). Grup IV ile grup II ve III arasındaki farkın 120. dk' da devam ettiği görüldü ($p<0,05$). Grup II ile III arasında ise istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0,05$).

Deneyin sonunda grup I ile grup II, III ve IV arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,01$). Grup II ile IV arasında istatistiksel fark gözlenirken ($p<0,05$), grup III ile IV arasında fark gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo VII).

pH DEĞERLERİ :

Deneyin 60. dk' da pH değerlerinde grup I ve IV arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p<0,05$).

Grup I ile grup II, III ve IV arasında 120. dk' da ve deneyin sonunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Grup II, III ve IV arasında ise fark görülmedi ($p>0,05$) (Şekil XI).

BAZ AÇIĞI DEĞERLERİ :

Baz açığı değerlerinde 60. dk' da grup IV ile şoka uğratılan gruplar (Grup I, II, III) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p<0,01$). Grup I, II ve III arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Deneyin 120. dk' da tedavi edilen grup II ve III ile şokun devam ettiği grup I arasında istatistiksel olarak anlamlı fark oluştu ($p<0,01$).

Deneyin sonunda grup I ile grup II, III ve IV arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p<0,01$), grup II, III ve IV arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo VIII).

BİKARBONAT DEĞERLERİ :

Bikarbonat değerlerinde 60. dk' da grup IV ile grup I, II ve III arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p<0,01$). Diğer gruplar arası fark görülmedi.

Deneyin 120. dk' da grup I ile tedavi edilen gruplar arasında istatistiksel anlamda fark oluştu ($p<0,01$). Bu fark deneyin sonuna kadar devam etti. Grup II, III ve IV arasında oluşan fark ise istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo IX).

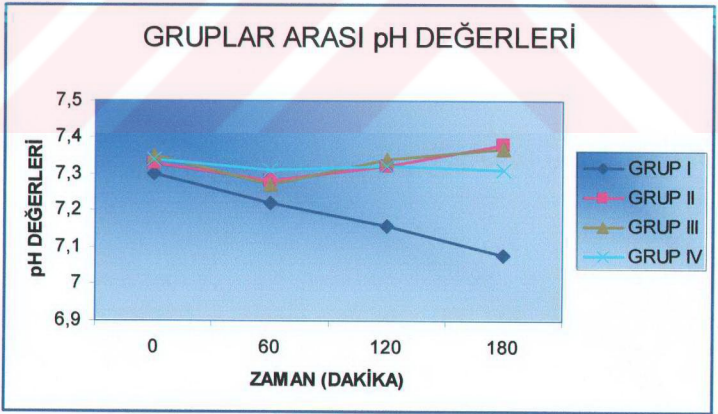
TabloVII : Grupların zamana göre laktat değerleri.

ZAMAN (Dk)	GRUP I X ± SD (mEq/L)	GRUP II X ± SD (mEq/L)	GRUP III X ± SD (mEq/L)	GRUP IV X ± SD (mEq/L)	F	P
0	1,9 ± 0,6	2,7 ± 1,3	2,9 ± 1,0	1,9 ± 0,5	3,3	>0,0
60	7,8 ± 2,3 ^d	7,8 ± 1,5 ^d	8,7 ± 1,4 ^d	2,3 ± 1,1 ^{abc}	31,2	<0,0
120	8,9 ± 1,7 ^{bcd}	5,2 ± 1,7 ^{ad}	4,3 ± 0,9 ^{ad}	1,7 ± 0,4 ^{abc}	49,8	<0,0
180	10,2 ± 1,8 ^{bcd}	3,9 ± 1,2 ^{ad}	2,6 ± 0,5 ^a	1,8 ± 0,7 ^{ab}	106,1	<0,0

*p<0,05 olan değerler anlamlı olarak değerlendirildi.

a : Grup I' e olan farkı gösterir. b : Grup II' ye olan farkı gösterir.

c : Grup III' e olan farkı gösterir. d : Grup IV' e olan farkı gösterir.



Şekil XI : Gruplar arası pH değerlerinin karşılaştırılması.

Tablo VIII : Grupların zamana göre baz açığı değerleri.

ZAMAN (Dk)	GRUP I X ± SD (mEq/L)	GRUP II X ± SD (mEq/L)	GRUP III X ± SD (mEq/L)	GRUP IV X ± SD (mEq/L)	F	P
0	6,2 ± 3,1	4,9 ± 2,9	2,5 ± 1,5	4,5 ± 2,1	3,8	>0,05
60	16,1 ± 3,2 ^d	13,6 ± 3,4 ^d	14,5 ± 3,2 ^d	7,8 ± 4,5 ^{abc}	9,7	<0,01
120	18,8 ± 4,8 ^{bcd}	8,5 ± 3,0 ^a	5,0 ± 2,6 ^a	6,1 ± 3,3 ^a	31,1	<0,01
180	21,4 ± 4,5 ^{bcd}	6,5 ± 2,8 ^a	3,8 ± 2,3 ^a	6,7 ± 2,5 ^a	73,7	<0,01

*p<0,05 olan değerler anlamlı olarak değerlendirildi.

a : Grup I' e olan farkı gösterir. b : Grup II' ye olan farkı gösterir.

c : Grup III' e olan farkı gösterir. d : Grup IV' e olan farkı gösterir.

Tablo IX : Gruplar arası HCO₃ değerlerinin karşılaştırılması.

ZAMAN (Dk)	GRUP I X ± SD (mmol/L)	GRUP II X ± SD (mmol/L)	GRUP III X ± SD (mmol/L)	GRUP IV X ± SD (mmol/L)	F	P
0	19,6 ± 2,8	20,5 ± 3,3	23,3 ± 2,6	20,5 ± 3,1	2,9	>0,05
60	9,7 ± 2,4 ^d	10,8 ± 2,9 ^d	10,2 ± 3,3 ^d	18,7 ± 3,2 ^{abc}	20,3	<0,01
120	8,2 ± 3,2 ^{abc}	16,2 ± 3,2 ^a	20,0 ± 2,4 ^a	19,6 ± 3,0 ^a	33,9	<0,01
180	7,1 ± 2,7 ^{abc}	17,1 ± 3,5 ^a	20,7 ± 2,5 ^a	18,1 ± 2,6 ^a	42,7	<0,01

*p<0,05 olan değerler anlamlı olarak değerlendirildi.

a : Grup I' e olan farkı gösterir. b : Grup II' ye olan farkı gösterir.

c : Grup III' e olan farkı gösterir. d : Grup IV' e olan farkı gösterir.

NİTRİT VE NİTRAT DEĞERLERİ

Deneyin 60. dk' da nitrit ve nitrat değerlerinde gruplar arası anlamlı fark tespit edildi. Grup III ile grup I ve IV arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). Grup II ile III ve grup IV ile I arasında istatistiksel anlamda fark gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo X).

Deneyin 120. dk' da ve sonunda Grup I ile Grup II, III ve IV arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0,05$). Grup II, III ve IV arasında ise fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo X : Gruplar arası nitrik oksit değerlerinin karşılaştırılması

ZAMAN (DK)	GRUP I X ± SD	GRUP II X ± SD	GRUP III X ± SD	GRUP IV X ± SD	F	P
0	9,3 ± 0,5	9,3 ± 0,6	9,2 ± 0,7	9,3 ± 0,6	0,1	>0,05
60	9,4 ± 0,9 ^c	10,6 ± 0,9	10,7 ± 1,2 ^{ad}	8,9 ± 1,3 ^c	6,2	<0,05
120	11,1 ± 1,6 ^{bcd}	9,6 ± 0,5 ^a	8,9 ± 1,2 ^a	9,1 ± 0,5 ^a	7,9	<0,01
180	14,4 ± 1,2 ^{bcd}	9,3 ± 0,5 ^a	8,4 ± 0,4 ^a	9,1 ± 0,8 ^a	129,9	<0,01

* $p<0,05$ olan değerler anlamlı olarak değerlendirildi.

a : Grup I' e olan farkı gösterir. b : Grup II' ye olan farkı gösterir.

c : Grup III' e olan farkı gösterir. d : Grup IV' e olan farkı gösterir.

HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Beyin histopatolojik değerlendirmesi

Beyinde histopatolojik fark tüm gruplar arasında anlamlı bulundu ($p<0,05$). Grup I ile grup II arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmezken ($p>0,05$), grup I ile grup III ($p<0,05$) ve grup IV ($p<0,01$) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Grup III ile IV arasında istatistiksel olarak fark görülmedi ($p>0,05$). Oysa grup II ile grup IV arasında istatistiksel fark mevcuttu ($p<0,05$). Grup II ile grup III arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (TabloXI, Şekil XII).

Böbreğin histopatolojik değerlendirmesi

Böbreğin histopatolojik incelemesinde tüm gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,01$). Grup I ile grup II, III ve IV arasındaki histopatolojik fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,01$). Grup II, III ve IV 'ün kendileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$) (Tablo XI, Şekil XIII).

Karaciğerin histopatolojik değerlendirmesi

Karaciğerin histopatolojik incelemesinde tüm gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,01$).

Grup I ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p<0,05$).

Grup II ile IV arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcutken ($p<0,05$), grup III ile IV arasında anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

Grup II ile III arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo XI, Şekil XIV).

İncebarsağın histopatolojik değerlendirmesi

İncebarsaktaki histopatolojik değişiklikler tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Grup I ile grup II, III ve IV arası fark istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi ($p<0,01$). Grup II, III ve IV arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo XI, Şekil XV).

Tablo XI' de gruplar arası histopatolojik değerlendirme görülmektedir.

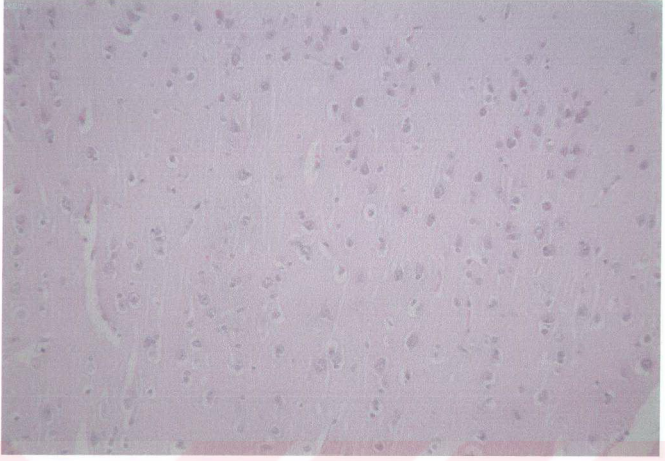
Tablo XI : Gruplar arası histopatolojik değerlendirme.

	Grup I Median (min-max)	Grup II Median (min-max)	Grup III Median (min-max)	Grup IV Median (min-max)	X ²	p
Beyin	1 (0-2) ^{cd}	0 (0-2) ^d	0 (0-1) ^a	0 (0-0) ^{ab}	13,9	<0,05
Böbrek	2 (1-3) ^{bcd}	0 (0-2) ^a	0 (0-2) ^a	0 (0-1) ^a	22,8	<0,01
Karaciğer	1 (0-4) ^{bcd}	1 (0-2) ^{ad}	0 (0-1) ^a	0 (0-1) ^{ab}	17,0	<0,05
İncebarsak	2 (1-3) ^{bcd}	0,5 (0-1) ^a	0 (0-1) ^a	0 (0-1) ^a	23,0	<0,01

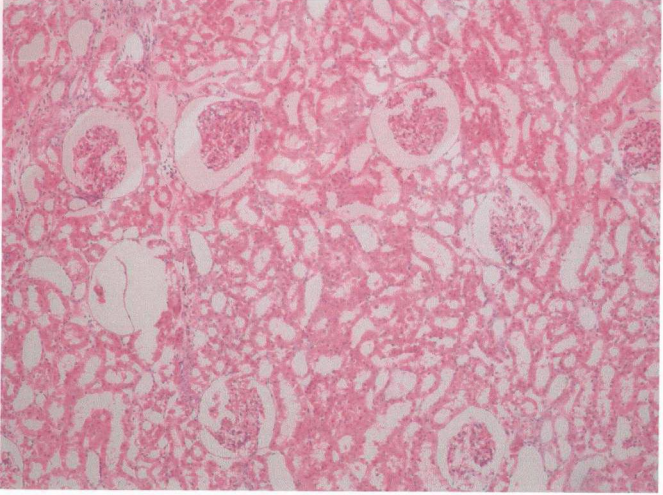
* $p<0,05$ olan değerler anlamlı olarak değerlendirildi.

a : Grup I' e olan farkı gösterir. **b :** Grup II' ye olan farkı gösterir.

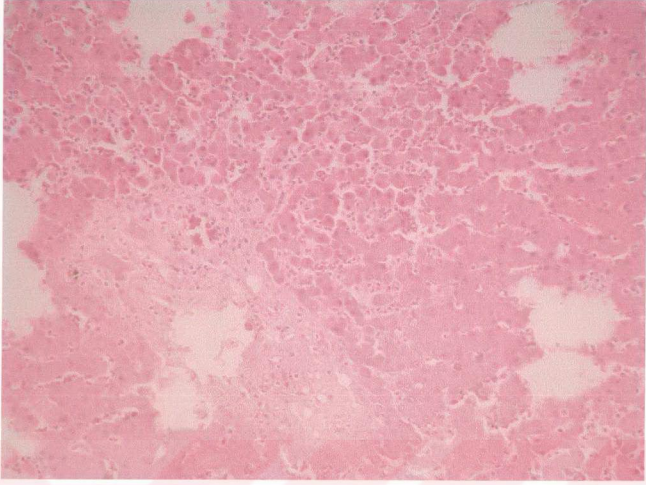
c : Grup III' e olan farkı gösterir. **d :** Grup IV' e olan farkı gösterir.



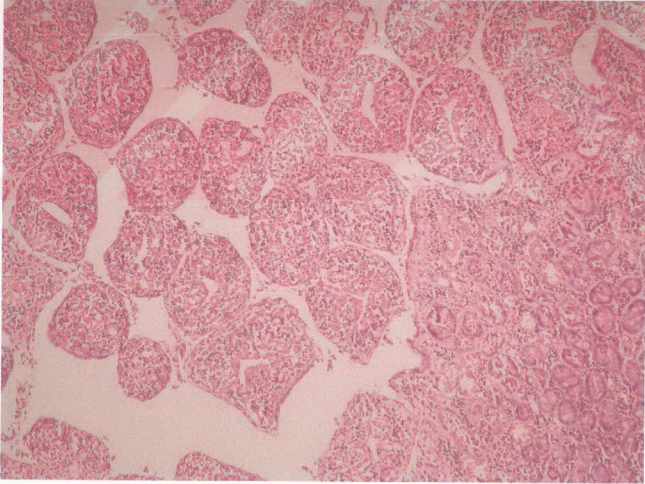
Şekil XII : Hemorajik şokta beyin dokusundaki nekrotik hücreleri gösteren histopatolojik görünüm (HE, x 400).



Şekil XIII : Hemorajik şokta böbrek tubulilerinin etrafında oluşan nekrozun görünümü (HE, x200).



Şekil XIV : Hemorajik şokta karaciğerde ortaya çıkan nekrotik alanların görünümü (HE, x200).



Şekil XV : Hemorajik şokta incebarsaktaki epitel deskuamasyonunun görünümü (HE, x100).

TARTIŞMA

Akut hemoraji spesifik kardiyovasküler, hormonal ve metabolik cevapları başlatır. Arteriyel kan basıncı normal şartlarda kardiyak out put ve periferik vasküler rezistans ile kontrol edilir. Hemorajik şokta kardiyak out put azalır ve bunu kompanse etmek için periferik vasküler rezistansta artma meydana gelir. Bu artış olduğu sürece kan basıncı yükseltilmeye çalışılır, ancak sonraki evrelerde yeterli kompensasyon mekanizması sağlanamadığı için kan basıncı düşmektedir (13, 26).

Mc Donald ve arkadaşlarının ratlarda oluşturdukları hemorajik şokta 10 dakika içinde kan basıncını 45 mmHg' ya düşürerek 90 dk şok uygulamışlardır. Ratlardan aldıkları kanı geri vererek tedavi ettikleri grupta kan basıncının hemen 45 mmHg' dan 91 ± 5 mmHg' ya yükseldiğini göstermişlerdir (61).

Soucy ve arkadaşlarının ratlarda yaptığı ve kuyrukları kesilerek oluşturulan hemorajik şok modelinde ise tedavi edilmeyen grupta ilk 45 dakikada kan basıncı düşmekte ve sonra tekrar yükselmektedir. On beş dakika sonra tedavi edilen grupta kan basıncının yükseldiği gösterilmiştir (62).

Yao ve arkadaşları ratlarda femoral artere konulan kateterle oluşturdukları hemorajik şokta ilk 20 dk' da kan basıncını 30-35 mmHg' ya kadar düşürmüşlerdir (63).

Burris ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tedavi edilmeyen ratlarda kan basıncının başlangıçta 20 mmHg' ya kadar düştükten sonra yükselme gözlenmiştir. Bir saatten sonra ise kan basıncı tekrar düşmeye başlamaktadır (64).

Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara benzer sonuçlar görülmüştür. Şok uyguladığımız tüm gruplarda deneyin 15. dk' da ortalama kan basıncı yaklaşık 45 mmHg' ya kadar düşmüştür. Deneyin 60. dk' da tedavi ettiğimiz grup II ve grup III' de kan basıncının giderek arttığını ve deneyin sonuna kadar yüksekliğin devam ettiğini tespit ettik. Deneyin sonunda plasebo SF verdiğimiz grup ile sham grubu arasında bulduğumuz fark istatistiksel olarak anlamlı iken, pirasetam tedavi grubu ile sham grubu arasındaki fark anlamlı değildi. Bu da bize pirasetamın kan basıncı üzerinde iyileştirici etkinliği olabileceğini gösterdi.

Vasküler alandaki volüm azalması sonucu taşikardi ortaya çıkmaktadır. Burada büyük damarlarda basınç düşmesi sonucu oluşan Marey refleksi ile medulla vagal merkez inhibe olmakta ve otonom sempatik adrenal uyarı ile kalp atım sayısında artışa yol açmaktadır (13, 26).

Kapoor ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada köpekler kanatılarak kan basıncı 50 mmHg olacak şekilde hemorajik şok oluşturulmuştur. Hiçbir tedavi uygulanmayan grupta nabız giderek artmış ve 206/dk' ya kadar yükselmiştir. Bir saat sonra köpeklerden alınıp flebotomi torbalarında saklanan kanın verildiği tedavi grubunda nabız sayısının 140/dk' ya düştüğü saptanmıştır (65).

Davis ve arkadaşları total kanın %25' ini kanatarak köpeklerde oluşturdukları hemorajik şokta nabız sayısının 112/dk' dan 131/dk' ya yükseldiğini, %40' ı kanatıldığında 185/dk' ya yükseldiğini göstermişlerdir. Yarım saat sonra bolus tarzında 20cc/kg SF ile tedavi edilen grupta ilk yarım saatte nabız 140/dk' ya 3 saat sonra ise 109/dk' ya düşmüştür (66).

Yao ve arkadaşlarının ratlarda ortalama arteriyel basıncı 30-35 mmHg olacak şekilde kanatarak oluşturdukları hemorajik şok modelinde ilk yarım saate nabız sayısının 300' ün üzerine çıktığı ve tedavi sonrası azaldığı saptanmıştır (63).

Selby ve arkadaşları ratlarda yaptıkları bir çalışmada şok oluşturulduktan sonra tedavi edilmeyen gruptaki ratların nabızlarının arttığını göstermişlerdir (67).

Biz de çalışmamızda nabız sayısının yukarıdaki çalışmalarla uyumlu olduğunu tespit ettik. Şoka uğrattığımız grupların hepsinde 15. dk' ya kadar taşikardinin ortaya çıktığını ve taşikardinin 60. dk' ya kadar artarak devam ettiğini gördük. Aldığımız kanın reinfüzyonuna ek olarak pirasetam ve SF ile tedavi ettiğimiz gruplarda taşikardinin azaldığını tespit ettik. Deneyin sonunda plasebo grup ile sham grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görmemize rağmen, pirasetam tedavi grubu ile sham grubu arasında fark görmedik. Tedavi sonrası pirasetam grubundaki nabız

değerlerinin şok öncesi dönemdeki değerlere ulaştığını ve pirasetamin taşıcardı üzerine olumlu etkileri olabileceğini tespit ettik.

Şokta tedavinin uygun olarak yapılıp yapılmadığını gösteren bazı prognostik parametreler kullanılmaktadır. 1961 yılında Corawell oksijen açığıının irreversible şok döneminin tespiti için kullanılabilir bir değer olduğunu göstermiştir (68). Fakat oksijen açığıının ölçülmesi oldukça zordur ve invaziv monitörizasyona ihtiyaç duyulur. Laktat uzun süreden beri şokun şiddetini değerlendirmede kullanılmaktadır (5).

Ciddi hemoraji ve şok, doku perfüzyonunda ve O₂ dağıtımında azalma ile ilişkilidir. Bu mitokondride oksidatif metabolizmayı bozar ve intraseluler metabolizma laktat oluşumu ile sonuçlanan anaerobik glikolize kayar. Laktik asidozun, anaerobik eşik değerini belirlemede faydalı bir gösterge olabileceği belirtilmektedir (15, 26).

Siegel ve arkadaşları künt travmaya bağlı ciddi yaralanmalarda yaşayan hastalara göre hastalarda 48. ve 72. saatlerde ölçülen laktat seviyelerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (69).

Burris ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, tedavi edilmeyen grupta laktat seviyesinin zamanla arttığı tespit edilmiştir. Tedavi edilen gruplarda laktat değerlerinin azaldığı ve ikinci saatte normal değerlere indiği gösterilmiştir (65).

Marshall ve arkadaşlarının ratlarda yaptıkları çalışmada, tedavi edilmeyen grupta laktat seviyesinin giderek arttığı, kan basıncı 80 mmHg olacak şekilde ringer laktat ile tedavi edilen grupta ise laktat seviyesinin 135. dk' da düştüğü gösterilmiştir (70).

Kapoor ve arkadaşlarının köpeklerde oluşturdukları hemorajik şok modelinde şok uygulanan gruplarda laktat seviyesinin progresif olarak arttığını tespit etmişlerdir. Kan ile tedavi ettikleri gruplarda laktat seviyesinin düştüğünü ancak şok dönemindeki seviyeye ulaşmadığı görülmüştür (65).

Domuzlarda oluşturulan hemorajik şokta, Musser ve arkadaşları kan basınçları 40mmHg ve 50mmHg oluncaya kadar kanattıkları iki grupta laktat seviyelerini ölçmüşler. Laktattaki yükselmeyi 60. dk' da istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır. Ortalama arteriyel basıncı daha düşük olan gruptaki yükselme daha fazla bulunmuştur (2).

Pei L ve arkadaşları hemorajik şokla gelen travma hastalarında hemorajik şok grubundaki laktat seviyelerinin kontrol grubundan önemli derecede yüksek olduğunu ve kötü prognozu gösterdiğini bildirmişlerdir (71).

Biz de çalışmamızda şok uyguladığımız gruplarda laktat değerlerinin şok süresince giderek arttığını ve tedavi ettiğimiz gruplarda ise tekrar düştüğünü tespit ettik. Kan ve SF verdiğimiz grup ile sham grubu arasında deneyin sonunda istatistiksel fark tespit ederken, sham grubu ile kan ve pirasetam verdiğimiz grupta fark tespit etmedik. Tedavi gruplarından kan ve pirasetam verdiğimiz gruptaki düzelmelerin kan ve SF verdiğimiz gruba göre daha iyi olduğunu gördük. Pirasetam tedavi grubundaki düzelmelerin daha iyi olması, pirasetamın lipid peroksidasyonunu inhibe etmesi, mitokondride oksijen tüketimini azaltması ve ATP konsantrasyonunu artırmasına bağlanabilir.

Hemorajik şok ilerledikçe bikarbonat konsantrasyonu azalır, baz açığı artar ve pH düşer. Baz açığı kan gazı analizinden elde edilerek doku asidozu hakkında bilgi verir ve indirekt olarak doku perfüzyonunu değerlendirir. Yükselmiş bir baz açığı şokun varlığı ve şiddeti ile orantılıdır. Son çalışmalar; baz açığının vücuttaki diğer tampon sistemlerine duyarlı olduğunu ve baz açığının doku perfüzyonunu laktat seviyelerinden daha iyi yansıtabileceğini savunmuşlardır (6, 66, 72).

Köpeklerde oluşturulan hemorajik şok modelinde Kapoor ve arkadaşları şokun ilerlemesiyle pH'ın düştüğünü ve metabolik asidozun derinleştiğini tespit etmişlerdir. İki saatlik şok süresince pH 60. dk' nın sonunda 7,23 ve 120. dk' da 7,18 bulunmuştur. Reinfüzyon yapılan grupta kan pH' ının yükseldiğini ve asidozun düzeldiğini göstermişlerdir. Bikarbonat değerlerinin de şokun ilerlemesiyle giderek düştüğü, iki saat şok uyguladıkları grupta reinfüzyon sonrası pH ve HCO₃ değerlerinin şok öncesi seviyeye ulaştığını göstermişlerdir. Dört saatlik şok uyguladıkları grupta ise reinfüzyon sonrası HCO₃ ve pH'da önemli bir düzelmeye gösterilememiştir (65).

Yao ve arkadaşları 180 dakikalık uzamış hemorajide kan pH' ında önemli derecede azalma, metabolik asidoz ve baz açığı değerlerinde artış tespit etmişlerdir (63).

Musser ve arkadaşları domuzlarda oluşturdukları hemorajik şokta 30. dk' da kan basıncı 50 mmHg olan gruba kıyasla kan basıncı 40 mmHg olacak şekilde kanattıkları grupta baz açığının önemli derecede arttığını göstermişlerdir. Oksijen tüketiminin de bu grupta daha fazla arttığı tespit edilmiştir (2).

Bizim çalışmamızda bu çalışmalarla uyumlu sonuçları içermektedir. Şok öncesi grupların pH' ı arasında fark olmadığını gördük. Şok uyguladığımız gruplarda pH değerlerinin düştüğünü ve tedavi uyguladığımız gruplarda tekrar yükseldiğini tespit ettik. Tedavi uygulamayıp şoku devam ettirdiğimiz grupta ise pH'ın 180. dk' da 7.08' e kadar düştüğünü gördük.

Hemorajik şok uygulayıp tedavi etmediğimiz grupta baz açığının şok ilerledikçe arttığını tespit ettik. Grup II ve III' de baz açığının 60.dk' ya kadar arttığını, tedavi sonrası ise tekrar azaldığını saptadık.

Bikarbonat değerlerinin şok süresince azalıp tedavi verdiğimiz gruplarda tekrar yükseldiğini gösterdik. Tedavi vermediğimiz grupta bikarbonat değerinin 4 mmol/L'ye kadar düştüğünü gördük.

Acil servislerde invaziv monitörizasyon zor olduğundan, hemorajik şok ve tedavi ile ilgili hemodinamik ve metabolik değişiklikleri göstermek için laktat ve baz açığı değerleri kullanılabilir.

Endotel hem kontraksiyon hem de gevşetici faktörlerin salınımıyla normal ve patolojik şartlarda kardiyovasküler sistemi kontrol edebilir. Aynı zamanda endotel disfonksiyonu hemorajik şokun geç ve irreversibl durumuna katkıda bulunabilir. İrreversibl hemorajik şok; sempatik sinir sistemi aktivitesine rağmen vasküler reaktivitenin kaybı sonucu progresif vazodilatasyonla karakterizedir. Bu vazokonstrüktör ajanlara vasküler cevabın yetersizliği artan NO üretimine ve salınımına bağlanmıştır. NO' in vasküler endotel hücrelerinde NOS vasıtasıyla L arginin' den üretildiği ve kalıcı aktif vazodilatasyona yol açtığı gösterilmiştir. Böylece NO hemorajik şok ve diğer şok türlerinin patofizyolojisinde önemli rol oynamaktadır. Çalışmalar şok süresince iNOS salınımının artarak NO seviyesini artırdığını göstermişlerdir (6, 73).

Shirhan ve arkadaşları ratlarda oluşturdukları hemorajik şok modellerinde tedavi edilmeyen grupta plazma nitrat / nitrit oranlarının önemli derecede arttığını göstermişlerdir (74).

Ratlarda iliak arteri kanatarak oluşturdukları hemorajik şok modelinde Zingarelli ve arkadaşları, irreversibl hemorajik şokta NO değerlerinin arttığını ve NO sentetaz inhibitörlerinin kullanılmasının hemorajik şokta faydalı olabileceğini belirtmişlerdir (73).

Hua ve arkadaşları ratlarda oluşturdukları hemorajik şokun yüksek nitrit/nitrat oranları, eNOS ve iNOS salınımında artma, gastrointestinal injuriler, bakteriyel

translokasyon ve ratlarda yüksek mortalite oranı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (8).

Daughters ve arkadaşları deneysel hemorajik şokta NOS inhibitörleri kullanarak kan basıncında artış tespit etmişlerdir. NO' in hemorajik şokta arttığını ve hipotansiyona katkıda bulunduğunu belirtmişlerdir (75).

Mc Donald ve arkadaşları karotid artere kateter uygulayarak hemorajik şoka uğrattıkları ratlarda NOS seviyesinin arttığını belirtmişlerdir (76).

Musser ve arkadaşları hemorajik şok oluşturdukları modellerde daha fazla kanattıkları grupta kan nitrik oksit seviyelerini ve karaciğer, akciğer, aort doku nitrik oksit seviyelerini yüksek bulmuşlardır. Özellikle iNOS' in aktivitesinin daha fazla arttığını tespit etmişlerdir (2).

Yao ve arkadaşları da ratlarda hemorajik şokta nitrik oksit inhibitörü kullanarak metabolik asidoz, baz açığı ve kan basıncında düzelme olduğunu göstermişlerdir (63).

Bizim çalışmamız da bu çalışmalara uyum göstermiştir. Deneyin başlangıcında gruplar arasında NO seviyeleri açısından fark yoktu. Hemorajik şok uygulayıp tedavi etmediğimiz grupta 60. dk' da önemli bir değişiklik olmadığını ancak 120. dk ve sonrasında NO değerlerinde önemli derecede artma olduğunu tespit ettik. Tedavi verdiğimiz gruplarda ise 60. dk' da hafif bir yükselme olduğunu ve deneyin sonunda NO değerlerinin bazal değerlerine eşit olduğunu gördük.

Bir grup çalışma ise hemorajik şokta NO seviyelerinin düşük olduğu ve NO inhibitörlerinin kullanılmasının mortaliteyi artıracak olduğunu belirtmişlerdir. Örneğin Daughters ve arkadaşları ratlarda oluşturdukları hemorajik şokta L arginin ve NOS inhibitörleri kullanarak mortalite üzerinde yararlı etkilerini saptamışlardır. Minnard ve arkadaşları köpeklerde oluşturdukları hemorajik şokta NO inhibitörlerinin mortaliteyi artırdığını göstermişlerdir (8). Hemorajik şokla gelen travma hastalarında Jacob ve arkadaşları NO seviyelerinin azaldığını belirtmişlerdir (77). Bu bulgular NO' in paradoksal etkisi ile açıklanabilir. Fizyolojik şartlarda endotel hücrelerinden üretilen NO perfüzyonu devam ettirecek etkilere sahiptir. Bununla birlikte uzamış hemorajik şok gibi patofizyolojik durumlarda iNOS üretimi artar ki bu da hücre hasarına yol açar. Yapılan bazı çalışmalarda ise hemorajik şok süresi kısa tutulduğu için NO seviyelerinde yükselme görülmemiş olabilir. Oysa uzamış hemorajik şok modellerinde NO seviyelerinin arttığı tespit edilmiştir (8).

Pirasetamın sitoprotektif, antihipoksik, mikrosirkülasyonu düzeltici etkileri ve lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği çalışmalarda gösterilmiştir.

Stockmans ve arkadaşları; ratlarda yaptıkları deneysel çalışmada pirasetamın trombosit agregasyonunu ve eritrosit deformabilitesini azaltarak hem santral hem de periferik mikrosirkülasyonu iyileştirdiğini göstermişlerdir (56).

Ayrıca Gukasov ve arkadaşları; pirasetamın serbest radikal lipid peroksidasyonunu inhibe ettiğini göstermişlerdir (54).

Pirasetamın bu etkilerinden dolayı hemorajik şokta NO üzerinde etkisi olup olmadığını çalışmamızda göstermek istedik. Çalışmanın sonunda pirasetam tedavi grubundaki NO seviyelerinin diğer gruplardan biraz düşük olduğu görüldü ancak bu değer istatistiksel olarak anlamlı değildi. Pirasetam ile NO arasında ilişki tespit etmedik. Bunun sebebi, NO düzeylerinin hemorajik şokun ileri dönemlerinde artması ve bizim hemorajik şoku geri dönüşümsüz safhaya girmeden tedavi etmemiz olabilir.

Akut kan kaybı sempatoadrenerejik sistemi uyarır ve kalbin kalbin stimülasyonu ile periferik vazokonstriksiyona yol açar. Kan akımı periferden beyin ve kalp gibi hayati organlara dağıtılır. Hemorajinin organizmanın kompensatuar mekanizmalarını aşmasına kadar normal serebral kan akımı, serebrovasküler otoregülasyon tarafından sürdürülebilir. İntrakranial yapılarda kan akımının azalması anestezi altındaki ratların total kan volümünün %30' unun çekilmesinden sonra gösterilmiştir. Total kan volümünün %35' inin kaybı orta derecede serebral iskemiye yol açar. Total kan volümünün %50' sinin kaybı ise serebral yapılarda ileri derecede iskemi oluşturmaktadır (78).

Pirasetamın ratlarda hipoksinin amnestik etkisini azaltabileceği ve hipoksik tavşanlarda yeniden oksijenlenme sonrası beyni iyileştirebileceği gösterilmiştir (9).

Gabryel ve arkadaşları; invitro astrosit hücre kültürlerine hipoksi oluşturduktan sonra sitoprotektif ve apoptozisi önlemede etkisini göstermek amacıyla pirasetam vermişlerdir. Sonuçta pirasetamın ölen ve apoptoza uğrayan hücrelerin sayısını önemli derecede azalttığı gösterilmiştir (53).

Ertok ve arkadaşları hipoksiye maruz kalan 100 hastada ameliyat sonrası pirasetam vererek iyileşmeyi önemli derecede artırdığını saptamışlardır (55).

İnsanlarda yapılan bir çalışmada Platt ve arkadaşları, pirasetamın bölgesel kan akımını artırdığını tespit etmişlerdir (9).

Grassler ve arkadaşları; hemorajik şok oluşturarak hipoksiye maruz bıraktıkları ratlarda, pirsasetamın antihipoksik etkilerini araştırmışlardır. Sonuçta pirsasetamın orta derecedeki şokta hemoraji sonrası değişiklikleri önlediğini göstermişlerdir (78).

Biz de çalışmamızda hemorajik şok sonrası beyinde iskemi oluştuğunu ve pirsasetam uygulayarak bu iskemini azaldığını saptadık. Tedavi uygulamadığımız hemorajik şok grubunda beyinde orta sıklıkta nekrotik hücrelerin bulunduğu Grade 2' ye kadar hasar oluştuğunu tespit ettik. Pirsasetam tedavi grubunda düzelmeye kontrol grubuna göre daha belirgin olduğu ve sham grubu ile arasında fark bulunmadığını tespit ettik.

Tortiglione ve arkadaşları orta serebral arter oklüzyonu ile ratlarda infarkt oluşturduktan sonra 6., 9. ve 22. saatlerde 125 mg/kg, 250 mg/kg ve 500 mg/kg i.p. pirsasetam vermişlerdir. Yüksek dozlarda (250 ve 500 mg/kg) pirsasetam verilen gruplarda salınan verile gruba göre infarkt alanının yaklaşık % 50 azaldığını tespit etmişlerdir (9).

Grassler ve arkadaşları ise hemorajik şok oluşturarak ortaya çıkardıkları hipokside pirsasetamı 200 mg/kg intraperitoneal (IP) vererek antihipoksik etkilerini göstermişlerdir (78).

Ratlarda yapılan başka bir çalışmada 800 mg/kg IP pirsasetamın hipoksiye karşı nöroprotektif etkisi bulunmuştur. Tavşanlara ise 500mg/kg IV dozda verilen pirsasetam sonrası antihipoksik etki plasebo grubuna göre anlamlı bulunmuştur (79).

Biz ise çalışmamızda antihipoksik, antioksidan, sitoprotektif ve mikrosirkülasyonu artırıcı etkileri için deneklere yüksek doz 800mg/kg IV pirsasetam uyguladık. Bu dozda pirsasetam ile tedavi ettiğimiz grupta beyin ve karaciğerdeki düzelmeye kontrol grubundan daha iyi olduğunu tespit ettik. Böylece hemorajik şok tedavisine pirsasetam eklenmesinin dolaşım yetersizliğine bağlı organ hasarını azalttığını saptadık.

Hemorajik şokta; splanik alandaki vazokonstrüksiyona bağlı portal kan akımı azalarak karaciğerin beslenmesi bozulur ve iskemik karaciğer nekrozu ortaya çıkar (19).

Yao ve arkadaşları ratlarda oluşturdukları hemorajik şok modelinde; karaciğerde disse alanı ile sinüzoidlerin genişlediğini ve lokal nekroz alanlarının oluştuğunu, tedavi sonrası hasarın azaldığını göstermişlerdir (63).

Gukasov ve arkadaşları; pirsasetamın serbest radikal lipid peroksidasyonunu inhibe ettiğini ve karaciğer mitokondrisinde oksijen tüketimini yavaşlattığını göstermişlerdir (54).

Biz deneyin sonunda, tedavi etmediğimiz grupta karaciğerde orta derecede santral lobüler hasar ve midzonal hasar saptadık. Tedavi ettiğimiz gruplarda bu hasarın azaldığını ve pirsasetam tedavi grubundaki iyileşmenin kontrol grubuna göre daha iyi olduğunu tespit ettik.

Hemorajik şok sonrası beyin ve karaciğerde oluşan hasarın azalmasında; pirsasetamın antihipoksik, sitoprotektif, trombosit agregasyonunu ve eritrosit şekil bozukluğunu azaltarak hem santral hem de periferik olarak mikrosirkülasyonu iyileştirici etkilerinin rolü olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda pirsasetamın böbrek üzerine etkisinin olmadığını gördük. Hemorajik şokta böbrekte Grade 3' e kadar hasarın oluştuğunu ve tedavi ettiğimiz gruplarda hasarın azaldığını tespit ettik. Kontrol grubu ile pirsasetam tedavi grubunun arasında istatistiksel anlamda fark görülmedi.

Hemorajik şokta en fazla etkilenen organlardan birisi de incebarsaktır. Yao ve arkadaşları ratlarda oluşturdukları hemorajik şok sonrası, ince barsakta hemorajik nekroz ve seluler infiltrasyon görmüşler ve tedavi ile hasarın azaldığını saptamışlardır (63).

Biz incebarsağı incelediğimizde pirsasetam tedavi grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark olmadığını saptadık. Tedavi vermediğimiz hemorajik şok grubunda 4 köpekte Grade 3 hasar tespit ettik. Tedavi ettiğimiz gruplarda hasarın azaldığını ve sham grubu ile aralarındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığını bulduk.

Hemorajik şok; özellikle kalp ve beyin olmak üzere sistemik hipoperfüzyon sonucu vital organların fonksiyonlarında önemli bozukluklara yol açar. Hemorajik şok süresince erken resusitasyonun önemi bilinmesine rağmen, beyin dokusu üzerinde kan kaybının etkileri hakkında az çalışma mevcuttur. Biz çalışmamızda, hemorajik şok sonrası beyinde oluşan hasarı ve pirsasetamın bu hasarı önlediğini gösterdik.

Sonuç olarak; şok tedavisine pirsasetam eklenmesi hemorajik şok ve tedavisinde doku perfüzyonunun göstergesi olan laktat değerlerini düzelttiği, hemorajik şokta dolaşım yetersizliğine bağlı oluşan beyin ve karaciğer hasarını önlediği görülmüştür.

SONUÇLAR

1. Hemorajik şok ilerledikçe ortalama arter basıncında azalma ve nabız sayısında artma görülmektedir. Hemorajik şok, kanama durdurulup tedavi edildiği zaman ortalama kan basıncı ve nabız sayısı düzelmektedir.
2. Hemorajik şokun tedavisine pirasetamın eklenmesi kan basıncını ve taşikardiyi düzeltebilir.
3. Kan laktat düzeyleri hemorajik şok ilerledikçe artarken, şokun tedavi edilmesiyle kan laktat düzeyleri düzelmektedir.
4. Pirasetam hemorajik şokta kan laktat düzeylerini azaltmaktadır.
5. Hemorajik şok derinleştikçe kan pH' ı düşmekte ve metabolik asidoz ortaya çıkmaktadır. Kanama durdurulup hemorajik şok tedavi edildiğinde metabolik asidoz düzelmektedir.
6. Pirasetamın hemorajik şokta kan pH' ı üzerinde belirgin etkisi yoktur.
7. Baz açığı hemorajik şok ilerledikçe artmakta ve kanama durdurulup şok tedavi edildiğinde düzelmektedir.
8. Hemorajik şokta tedaviye pirasetamın eklenmesiyle baz açığının etkilenmediği görülmektedir.
9. Hemorajik şok süresince bikarbonat düzeyleri azalmaktadır ve şok tedavi edildiğinde artmaktadır.
10. Pirasetamın hemorajik şokta bikarbonat düzeylerine etkisi gözlenmemektedir.
11. Hemorajik şokun erken dönemlerinde serum nitrik oksit düzeylerinde belirgin değişiklik görülmezken, şok ilerledikçe serum nitrik oksit düzeylerinde önemli derecede artma görülmektedir.

12. Hemorajik şokta pirasetamın nitrik oksit düzeylerine belirgin etkisi gözlenmemektedir.
13. Hemorajik şok ilerledikçe beyinde iskemiye bağlı hasar oluşmaktadır. Kanamanın durdurulup hemorajik şokun tedavi edilmesi beyin hasarını azaltmaktadır.
14. Pirasetam hemorajik şokta iskemiye bağlı beyin hasarını önleyebilir.
15. Hemorajik şokta, şok ilerledikçe karaciğer hasarı oluşmakta, tedavi ile karaciğer hasarı düzelmektedir.
16. Pirasetamın hemorajik şoktaki karaciğer hasarını önleyebileceği tespit edildi.
17. Hemorajik şokta incebarsak ve böbrekte hasar görülmekte ve kanama durdurulup şok tedavi edildiğinde hasar azalmaktadır.
18. Pirasetamın hemorajik şoktaki incebarsak ve böbrek hasarı üzerine belirgin etkisi görülmemektedir.

ÖZET

Hemorajik şok acil servislerde sık karşılaşılan bir durumdur ve erken dönemde uygun tedavi verildiğinde yetersiz doku perfüzyonuna bağlı organ hasarı önlenebilir.

Bu deneysel çalışmanın amacı; hemorajik şok oluşturulan köpeklerde, pırasetamın şoka bağlı nitrik oksit düzeylerindeki değişikliğe ve doku hipoksisine etkilerini göstermektir.

Toplam 40 köpek randomize olarak 4 gruba ayrıldı ve her grup 10 köpekten oluştu. Grup I' e 180 dakika hemorajik şok süresi uygulandı ve herhangi bir tedavi verilmedi. Grup II' ye bir saatlik hemorajik şok uygulandı ve bu gruptaki deneklere kendilerinden alınan kan ve normal salin verildi. Grup III' e bir saatlik şok sonrası kan ve pırasetam verildi. Grup IV' e ise şok ve tedavi uygulanmadı. Deneyin başlangıcında, 60. dk, 120. dk ve 180. dk' da nitrik oksit, laktat ve kan gazı analizi için kan örnekleri alındı. Deneyin sonunda, histopatolojik inceleme için karaciğer, böbrek, incebarsak ve beyin doku örnekleri alındı.

Hemorajik şokta, şok ilerledikçe kan basıncı azaldı ve kalp atımları arttı. Hemorajik şokta tedaviye pırasetam eklenmesi kan basıncını ve taşikardiyi düzeltti.

Hemorajik şok süresince hemodinamik ve doku perfüzyon değişikliklerini gösteren laktat değerleri hemorajik şok süresince arttı. Pırasetam hemorajik şokta laktat değerlerinde düzelmeye sağladı.

Tedavi edilmeyen gruplarda plazma nitrik oksit seviyeleri arttı. Hemorajik şok tedavisi ile grup II ve III' de nitrik oksit seviyeleri azaldı. Pırasetamın hemorajik şokta nitrik oksit seviyeleri üzerine belirgin bir etkisi saptanamadı.

Hemorajik Şok sonrası karaciğer, böbrek, incebarsak ve beyinde önemli hasar ortaya ıktı. Pirasetamın hemorajik Şok sonrası beyin ve karaciğerde oluşan hasarı azalttığı tespit edildi.

Sonuç olarak; pirasetam hemorajik Şokta iskemiye bağlı hasarı önleyebilir.

Anahtar kelimeler : Hemorajik Şok, pirasetam, nitrik oksit, tedavi

EFFECTS OF PIRACETAM ON ISCHEMIA AND NITRIC OXIDE LEVELS IN HEMORRHAGIC SHOCK IN DOGS

ABSTRACT

Hemorrhagic shock is a frequent entity in emergency department. Organ damage caused by inadequate tissue perfusion due to hemorrhagic shock can be prevented when suitable treatment is applied in early stage.

The aim of this experimental study is to show effects of piracetam on tissue hypoxia and nitric oxide levels in dogs with hemorrhagic shock.

A total of 40 dogs were divided into 4 groups randomly, each consisting of 10 dogs. Group I underwent a hemorrhagic shock model of 180 minute duration and did not receive any treatment. Group II underwent a one hour hemorrhagic shock. The dogs in this group received blood obtained from themselves and normal saline as placebo. Blood and piracetam was given to group III after one hour shock. Neither shock nor treatment was applied to group IV. Blood samples were drawn for nitric oxide, lactate and blood gas analysis at 60th, 120th, 180th minutes of the experiment. Tissue samples for histopathological analysis were taken from the liver, small intestines, kidney and brain at the end of the experiment.

In hemorrhagic shock, blood pressure diminished and heart rates increased as the shock developed. Piracetam added to the treatment corrected blood pressure and heart rates in the hemorrhagic shock.

Lactate values that indicate hemodynamic and tissue perfusion changes related to hemorrhagic shock increased during the hemorrhagic shock. Piracetam corrected lactate values in the hemorrhagic shock.

Plasma nitric oxide levels increased in the group that did not receive treatment. Treatment of hemorrhagic shock reduced nitric oxide levels in group II and III. We could not determine that piracetam has a significant effect on nitric oxide levels in hemorrhagic shock.

After hemorrhagic shock, considerable damages occurred in liver, kidney, small intestines and brain. We determined that piracetam reduced the damage in brain and liver tissues induced by hemorrhagic shock.

It can be concluded that piracetam may prevent tissue damage caused by ischemia in hemorrhagic shock.

Key words : Hemorrhagic shock, piracetam, nitric oxide, treatment

KAYNAKLAR :

1. Gutierrez G, Reines HD, Wulf-Gutierrez M. Clinical review: Hemorrhagic shock. *Crit Care*. 2004; 8: 373-81.
2. Musser JB, Bentley TB, Griffith S, et al. Hemorrhagic Shock in Swine: Nitric oxide and potassium sensitive adenosine triphosphate channel activation. *Anesthesiology*. 2004; 101: 399-408.
3. Rivers EP, Rady MY, Bilkovsky R. Approach to the patient in shock. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds). *Emergency Medicine*. New York, Mc Graw Hill 2000; pp: 215-22.
4. Shoemaker WC. Diagnosis and treatment of the shock sendromes. In: Ayres SM, Grenvik A, Holbrook PR, Shoemaker WC (eds). *Textbook of Critical Care*. WB Saunders, Philadelphia 1996; pp: 85-102.
5. Fink MP. Shock. In: Rippe JM, Irwin RS, Alpert JS, Fink MP (eds). *Intensive Care Medicine*. Little, Brown and Company, Boston 1991; pp: 1417-34.
6. Shirhan M, Moochhala SM, Kerwin S, et al. Influence of selective nitric oxide synthetase inhibitor for treatment of refractory hemorrhagic shock. *Resuscitation*. 2004; 61: 221-29.
7. Redl H, Gasser H, Schlag G. Involvement of oxygen radicals in shock related cell injury. *Br Med Bull*. 1993; 49: 556-65.
8. Hua TC, Moochhala SM. Role of nitric oxide in hemorrhagic shock-induced bacterial translocation. *J Surg Res*. 2000; 93: 247-56.
9. Tortiglione A, Minale M, Pignataro G, et al. The 2-oxopyrrolidinacetamid piracetam reduces infarct brain volume induced by permanent middle cerebral artery occlusion in male rats. *Neuropharmacology*. 2002; 43: 427-33.
10. Ünal M, Buğra D. Şok. Değeli Ü. Genel Cerrahi. Beşinci baskı. İstanbul, Nobel Tıp 1995; s: 61-75.
11. Revell M, Greaves I, Porter K. Endpoints for fluid resuscitation in hemorrhagic shock. *J Trauma*. 2003; 54: S63-S67.
12. Gündüz M. Şok. Özcengiz D. Yoğun Bakım El Kitabı. İkinci baskı. İstanbul, Nobel 2002; s: 721-30.

13. Barber A, Shares III GT, Shieres GT. Shock. In: Schwarts SI, Shires GT, Spencer FC (eds). Principles of Surgery. Mc Graw Hill, New York 1999; pp: 101-122.
14. Kolecki P, Menckhoff CR. Hypovolemic shock. emedicine.com. Erişim tarihi: 27.10.2004.
15. Toygar HB, Erer SB. şok ve resüsitasyon. Güven M, Current Yoğun Bakım Tanı ve Tedavi. İkinci baskı. Ankara, Güneş Kitabevi 2004; s: 242-267.
16. Grace PA. Ischaemia-reperfusion injury. Br J Surg. 1994; 81: 637-47.
17. Dronen SC, Bobek MK. Fluid and blood resuscitation. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds). Emergency Medicine. New York, Mc Graw Hill 2000; pp: 222-28.
18. Özatamer O. şok. Anesteziyoloji ve reanimasyon ders kitabı. Cuhruk H. Ankara, Antıp A.ř. 1996; s: 123-150.
19. akmakçı M, Sayek İ. şok. Temel Cerrahi. Sayek İ. İkinci baskı. Ankara, Güneş Kitabevi Ltd. 1996; s: 118-140.
20. Arden WA, Yacko MA, Jay M, et al. Scintigraphic evaluation of bacterial translocation during hemorrhagic shock. J Surg Res. 1993; 54: 102-6.
21. Morales J, Kibsey P, Thomas PD, et al. The effects of ischemia and ischemia-reperfusion on bacterial translocation, lipid peroxidation and gut histology: studies on hemorrhagic shock in pigs. J Trauma. 1992; 33: 221-27.
22. Yu ZY, Ono S, Spatz M, et al. Effect of hemorrhagic shock on apoptosis and energy-dependent efflux system in the brain. Neurochem Res. 2002; 27: 1625-32.
23. Rhee P, Burris D, Kaufmann C, et al. Lactated ringer's solution resuscitation causes neutrophil activation after hemorrhagic shock. J Trauma. 1998; 44: 313-19.
24. Klabunde RE, Slayton KJ, Ritger RC. N-Methyl-L-Arginine restores arterial pressure in hemorrhaged rats. Circ Shock. 1993; 40: 47-52.
25. Cochrane D. Acil serviste şok ve çevresel faktörlü yaralanmalar. İstanbul, Roche 1996; s: 5-21.
26. Luchette FA, Robinson BRH, Friend LA, et al. Adrenergic antagonists reduce lactic acidosis in response to hemorrhagic shock. J Trauma. 1999; 46: 873-80.
27. Marzatico M, Cafe C. Oxygen radicals and other toxic metabolites as key mediators of the central nerveus system tissue injury. Funct Neurol. 1993; 8:51-66.

28. Best A, Haenen G. Oksidants and antioksidants: State of the art. *Am J Med.* 1991; 91: 25-135.
29. Lunec J. Free radicals: Their involvement in disease processes. *Ann Clin Biochem.* 1990; 27: 173-82.
30. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: Source, biochemistry and role in human. *Am J Med.* 1991; 91: 14-22.
31. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med.* 1985; 312: 159-163.
32. Reilly PM, Schiller HJ, Bulkley GB. Pharmacologic approach to tissue injury mediated by free radicals and other reactive oxygen metabolites. *Am J Surg.* 1991; 161: 488-503.
33. Kloner AR, Przyklen K, Whittaker P. Deleterious effects of oxygen radicals in ischemic reperfusion. *Circulation.* 1989; 80: 1115-27.
34. Parks DA, Bulkley GB, Granger DN. Role of oxygen free radicals in shock, ischemia and organ preservation. *Surgery.* 1983; 94: 428-32.
35. Bedirli A, Sozuer EM, Muhtaroglu S, et al. The role of oxygen free radicals and nitric oxide in organ injury following hemorrhagic shock and reinfusion. *Int J Surg Investig.* 2000; 2: 275-84
36. Kelm M, Dahmann R, Wink D, et al. The nitric oxide/superoxide assay. *J Biol Chem.* 1997; 272: 9922-32.
37. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med.* 1993; 329: 2002-12.
38. Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH. Nitric Oxide: A physiologic messenger. *Ann Intern Med.* 1994; 120: 227-37.
39. Kiechle FL, Malinski T. Nitric Oxide: Biochemistry, pathophysiology, and detection. *Am J Clin Pathol.* 1993; 100: 567-75.
40. Kayaalp SO. Eikozanoidler ve diğer otakoidler. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji.* Dokuzuncu baskı. Ankara, Feryal yayıncılık 2000; s: 1533-37.
41. Kuo PC, Schroeder RA. The emerging multifaceted roles of nitric oxide. *Ann Surg.* 1995; 221: 220-35.
42. Billiar TR. Nitric oxide: Novel biology with clinical relevance. *Ann Surg.* 1995; 221: 339-49.

43. Palmer RMJ. The discovery of nitric oxide in vessel wall. *Arch Surg.* 1993; 128: 396-401.
44. Szabo C. Physiological and pathophysiological roles of nitric oxide in the central nervous system. *Brain Res.* 1996; 41: 131-41.
45. Güç MO. Nitric oxide: Janus-faced vital poison. *Turk Journal Medicine Science.* 1996; 26: 325-27.
46. Tuna R, Çağlayan GB. Nitrik oksit I. *Sendrom.* 1995; 17: 25-28
47. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs AE. Nitric oxide: Physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev.* 1991; 43: 109-142.
48. Palmer RMJ, Ferige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium derived relaxing factor. *Nature.* 1987; 327: 524-26.
49. Radi R, Beckman JS, Bush KM, et al. Peroxynitrite-induced membrane peroxidation: the cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide. *Arch Biochem Biophys.* 1991; 288: 481-87.
50. Rameis H, Hitzenberger G, Kutscher R, et al. Pharmacokinetics of piracetam: a study on the bioavailability with special regard to renal and non-renal elimination. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1994; 32: 458-65.
51. Ağcakale D. Akut iskemik stroklu hastalarda Piracetam'ın fonksiyonel ve elektrofizyolojik iyileşme üzerine etkileri. Uzmanlık tezi. Sivas, 2002.
52. Cohen SA, Müller WA. Age related alterations of NMDA-receptor properties in the Mouse forebrain: Partial restoration by chronic phosphatidylserine treatment. *Brain Res.* 1992; 584: 174-180.
53. Gabryel B, Adamek M, Pudelko A, et al. Piracetam and Vinpocetine exert cytoprotective activity and prevent apoptosis of astrocytes in vitro in hypoxia and reoxygenation. *Neurotoxicology.* 2002; 23: 19-31.
54. Gukasov VM, Rasulov MM, Efuni SN, et al. Characteristics of the antihypoxic action of piracetam. *Biull Eksp Biol Med.* 1987; 103: 683-85.
55. Ertok E, Guven H, Erman M. Effect of piracetam on postoperative time of recovery in elderly. *The Medical Journal of Akdeniz University.* 1995; 12: 1300-09.
56. Stockmans F, Deberdt W, Nystrom A. Inhibitör effect of piracetam on platelet-rich thrombus formation in an animal model. *Thromb Haemost.* 1998; 79: 222-7.

57. Tsimoyiannis EC, Moutesidou KJ, Moschos CM, et al. Trimetazidine for prevention of hepatic injury induced by ischaemia and reperfusion in rats. *Eur J Surg.* 1993; 159: 89-93.
58. Baker GL, Corry RJ, Autor AP. Oxygen free radical induced damage in kidneys subjected to warm ischemia and reperfusion. *Ann Surg.* 1985; 202: 628-41.
59. Simpson R, Alon R, Kobzik L, et al. Neutrophil and nonneutrophil-mediated injury in intestinal ischemia-reperfusion. *Ann Surg.* 1993; 218: 444-54.
60. Warner DS, Godersky JC, Smith ML. Failure of pre-ischemic lidocaine administration to ameliorate global ischemic brain damage in the rat. *Anesthesiology.* 1988; 68: 73-78.
61. McDonald MC, Izumi M, Cuzzocrea S, et al. A novel, potent and selective inhibitor of the activity of inducible nitric oxide synthase (GW274150) reduces the organ injury in hemorrhagic shock. *J Physiol Pharmacol.* 2002; 53: 555-69.
62. Soucy DM, Rude M, Hsia WC, et al. The effects of varying fluid volume and rate of resuscitation during uncontrolled hemorrhage. *J Trauma.* 1999; 46: 209-15.
63. Yao YM, Bahrami S, Leichtfried G, et al. Significance of NO in hemorrhage induced hemodynamic alterations, organ injury, and mortality in rats. *Am J Physiol.* 1996; 270: H1616-H1623.
64. Burris D, Rhee P, Kaufmann C, et al. Controlled resuscitation for uncontrolled hemorrhagic shock. *J Trauma.* 1999; 46: 216-23.
65. Kapoor R, Prasad K. Role of oxyradicals in cardiovascular depression and cellular injury in hemorrhagic shock and reinfusion: Effect of SOD and catalase. *Circ Shock.* 1994; 43: 79-94.
66. Davis JW. The relationship of base deficit to lactate in porcine hemorrhagic shock and resuscitation. *J Trauma.* 1994; 36: 168-72.
67. Selby JB, Mathis JE, Berry CF, et al. Effects of isotonic saline solution resuscitation on blood coagulation in uncontrolled hemorrhage. *Surgery.* 1996; 119: 528-33.
68. Britt LD, Weireter LJ, Riblet JL, et al. Prioritization in the management of profound shock. *Surg Clin North Am.* 1996; 76: 645-60.
69. Siegel JH, Rivkind A, Dalal S, et al. Early physiology predictors of injury severity and death in blunt trauma. *Arch Surg.* 1990; 125: 498-508.

70. Marshall HP, Capone A, Coursaulas AP, et al. Effects of hemodilution on long-term survival in an uncontrolled hemorrhagic shock model in rats. *J Trauma*. 1997; 43: 673-79.
71. Pei L, Wang J, Xu G. Arterial plasma nitric oxide and lactate level in hemorrhagic shock patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 1998; 78: 604-06 (Abstract).
72. Wilson M, Davis DP, Coimbra R. Diagnosis and monitoring of hemorrhagic shock during the initial resuscitation of multiple trauma patients: A review. *J Emerg Med*. 2003; 24: 413-422.
73. Zingarelli B, Squadrito F, Altavilla D, et al. Evidence for a role of nitric oxide in hypovolemic hemorrhagic shock. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992; 19: 982-86.
74. Shirhan M, Moochhala SM, Yang KLS, et al. The role of inducible nitric oxide synthase inhibitor on the arteriolar hyporeponsiveness in hemorrhagic shocked rats. *Life Sci*. 2003; 73: 1825-34.
75. Daughters K, Waxman K, Nguyen H. Increasing nitric oxide production improves survival in experimental hemorrhagic shock. *Resuscitation*. 1996; 31: 141-44.
76. McDonald M, Abdelrahman M, Cuzzocrea S, et al. Tyrphostin reduces the organ injury in hemorrhagic shock: role of inducible nitric oxide synthase. *Resuscitation*. 2003; 58: 349-361.
77. Jacob TD, Ochoa JB, Udekwu AO, et al. Nitric oxide production is inhibited in trauma patients. *J Trauma*. 1993; 35: 590-97.
78. Grassler J, Wustmann C, Fischer HD, et al. Inhibition of stimulated dopamine release from striatum slices after hemorrhagic shock in the rat. Protective effect of piracetam. *Meth and Find Exptl Clin Pharmacol*. 1987; 9: 489-491.
79. Gouliaev A, Senning A. Piracetam and other structurally related nootropics. *Brain Res Rev*. 1994; 19: 180-222.