

**T.C.  
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**KÜNT GÖĞÜS TRAVMASI VE HEMORAJİK ŞOK  
MODELİNDE HİPOTERMINİN ETKİSİ**

**Dr. HÜSEYİN ÜLGER**

**UZMANLIK TEZİ**

**KIRIKKALE  
2011**

**T.C.  
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**KÜNT GÖĞÜS TRAVMASI VE HEMORAJİK ŞOK  
MODELİNDE HİPOTERMİNİN ETKİSİ**

**Dr. HÜSEYİN ÜLGER**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. TURGUT DENİZ**

**KIRIKKALE  
2011**

**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**ACİL TIP ANABİLİM DALI**

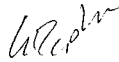
Acil Tıp Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan Dr.Hüseyin ÜLGER'in "Künt Göğüs Travması ve Hemorajik Şok Modelinde Hipotermimin Etkisi" başlıklı çalışması, aşağıdaki jüri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 27.12.2011

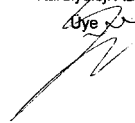
Doç. Dr. Turgut DENİZ  
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Acil Tıp AD Başkanı  
Jüri Başkanı



Prof. Dr. Çağatay Erden DAPHAN  
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
Genel Cerrahi AD  
Üye



Doç. Dr. Haksun EBİNÇ  
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
Kardiyoloji AD  
Üye



## TEŞEKKÜR

Emeklerinden dolayı sevgili hocam Doç. Dr. Turgut DENİZ'e teőekkürlerimi sunarım. Ayrıca tez sürecinde katkıları olan değerli hocalarım Prof. Dr. Fatih AĞALAR, Yrd. Doç. Dr. Faruk Metin ÇOMU, Prof. Dr. Canan AĞALAR ve Doç. Dr. Üçler KISA'ya desteklerinden dolayı teşekkür ederim. Asistan ve tüm acil servis gönüllüsü sevgili mesai arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Unutulmayacak varlıklarım çocuklarım ve sevgili eşim Hicran ÜLGER'e ve beni her zaman destekleyen aileme teşekkür ederim.

Dr. Hüseyin ÜLGER

Kırıkkale – 2011

## ÖZET

**Amaç:** Çalışmamızın amacı künt göğüs travması uygulanan ratlarda volüm kontrollü hemoraji ile birlikte uygulanacak olan hipotermimin bakteriyel translokasyon, eritrosit deformabilitesi ve akciğer dokusunda malondialdehit (MDA)ve nitrik oksit (NO) düzeyi üzerine olan etkisinin araştırılmasıdır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız herbiri 10 rattan oluşan 6 grupta yapıldı. Gruplar künt toraks travması uygulanan grup(Grup T) , hemoraji oluşturulan grup(Grup H), travma ve hemorajinin birlikteliğinde normotermik grup (Grup NT),yine travma ve hemorajinin birlikteliğinde hafif hipotermik grup(Grup HH) ve orta derecede hipotermimin oluşturulduğu grup(Grup OH) ve kontrol grubu(Grup K) şekliyle oluşturuldu. Sodyum pentobarbital (50 mg/kg, intraperitoneal) anestezisi uygulandı. Toraks travması 2.45 J luk orta kinetik enerji seviyesinde oluşturuldu. Üç fazlı hemorajik şok modeliyle evre 3 hemorajik şok meydana getirildi. 24 saat sonra yaşayan farelerin nörolojik defisit skorları kayıt edildi. Sakrifiye edilen ratlardan alınan kan örneklerinde eritrosit deformabilitesi, karaciğer, dalak, mezenter lenf nodları alınarak bakteriyel translokasyon gelişimi ve akciğer dokusu alınıp -80° muhafaza edilerek NO ve MDA düzeyleri ölçüldü.

**Bulgular:** Nörolojik defisit skoru hafif hipotermik grupta daha düşük saptandı. Grup HH ve OH deki eritrosit deformabilite değerleri Grup NT'den daha düşük değerlerde saptandı(p<0.05). Grup HH ve OH arasında farklılık saptanmadı. Bakteriyel translokasyon grup NT de diğer tüm gruplardan daha fazla saptandı (p<0.05). NO düzeyi Grup H de kontrol grubuna göre yüksek bulundu(p<0,05). MDA düzeyi grup OH de grup HH ye göre düşüktü(p<0,05).

**Sonuç:** Hipotermimin oksidatif stresi azaltarak eritrosit deformabilitesi ve bakteriyel translokasyon üzerine koruyucu etkileri ortaya konmuştur. Terapotik hipotermimin eritrosit deformabilitesi üzerine koruyucu etkisi NO ve/veya MDA'yı azaltarak sağladığı tesbit edilmiştir. Eritrosit deformabilitesi ve bakteriyel translokasyon olusumunda hafif ve orta derecede hipotermi arasında farklılık saptanmamıştır.

**Anahtar kelimeler:** İki darbe hemorajik şok, hipotermi, eritrosit deformabilitesi, bakteriyel translokasyon

## ABSTRACT

**Aim:** The aim of this study was to investigate effect of volume-controlled hemorrhage and hypothermia in rats, which created blunt chest trauma, bacterial translocation, lung tissue malondialdehit (MDA) and nitric oxide (NO) levels and erythrocyte deformability.

**Materials and Methods:** In our study, 10 animals were included in each of 6 groups. Groups were created as an only blunt chest trauma generated group (group T) and hemorrhage generated group (Group H), comorbidity of trauma and hemorrhage normothermic group (Group NT), mild hypothermia (Group HH) and moderate hypothermia (OH group) and control groups (Group K). Sodium pentobarbital (50 mg/kg, intraperitoneally) anesthesia was performed. Thoracic trauma was generated with kinetic energy at the level of the middle (2.45 J). Stage 3 hemorrhagic shock has been brought about with three-phase model of hemorrhagic shock. After 24 hours, neurological deficit scores of living rat were recored. red blood cell deformability in blood samples, development of bacterial translocation in liver, spleen, mesenteric lymph nodes and NO and MDA levels in lung tissue that kept for -80 °C were measured.

**Results:** Neurological deficit scores were lower in the hypothermic group HH. In the Group HH and Group OH erythrocyte deformability values were lower than Group NT ( $p < 0.05$ ). There was no difference between Group HH and OH. Bacterial translocation in the NT group were more reproductive all other groups. In the Group NT growth of bacterial translocation was more than all other groups ( $p < 0.05$ ). The level of NO in the Group of H was higher than control group ( $p < 0.05$ ). In the Group OH level of MDA was lower than Group of HH ( $p < 0,05$ ).

**Conclusion:** The protective effects of hypothermia by reducing oxidative stress on erythrocyte deformability and bacterial translocation have been established. Protective effects of therapeutic hypothermia on erythrocyte deformability may be due to effect of reducing NO and/or MDA. There was no difference between mild and moderate hypothermia for formation of erythrocyte deformability and the bacterial translocation

**Key words:** two-hit hemorrhagic shock, hypothermia, erythrocyte deformability, bacterial translocation

## İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI .....	III
TEŞEKKÜR .....	IV
ÖZET .....	V
ABSTRACT .....	VI
İÇİNDEKİLER.....	VII
SİMGELER ve KISALTMALAR .....	VIII
ŞEKİLLER .....	IX
TABLolar.....	X
GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Künt Göğüs Travması .....	3
2.2. Hemorajik Şok .....	4
2.3. Hipotermi .....	10
2.4. Bakteriyel Translokasyon .....	13
2.5. Kanın Reolojik Özellikleri (Deformabilite) .....	13
2.6. Malondialhid (MDA).....	14
2.7. Nitrik Oksit (NO) .....	15
2.8. Miyeloperoksidaz .....	16
GEREÇ VE YÖNTEM .....	17
3.1. Hayvanlar .....	17
3.2. Deney Grupları .....	17
3.3. Cerrahi ve Tedavi Prosedürü .....	18
3.4. Künt Göğüs Travması ve Hemorajik Şok Modeli .....	21
3.5. Mikrobiyolojik ve Biyokimyasal Çalışmalar (Bakteriyel Translokasyon, Doku Nitrik Oksit ve Malondialdehid Tayini) .....	22
3.6. Eritrositlerin Deformabilite Ölçümü .....	22
3.7. Hemodinamik Parametrelerin Ölçümü.....	23
3.8. Nörolojik Defisit Skoru .....	24

İstatiksel incelemeler .....	25
BULGULAR .....	26
4.1.Vital Bulguların Değerlendirilmesi .....	28
4.1.1.Ortalama Arteriyel Basınç (OAB) .....	28
4.1.2.Solunum Sayısı (SS) .....	29
4.1.3.Rektal Isı (RI) .....	30
4.2. NO, MDA ve Eritrosit Deformabilite Düzeyleri .....	31
4.3. Bakteriyel Translokasyon .....	34
4.4. Nörolojik Defisit Skoru.....	34
4.5. Apne .....	34
TARTIŞMA .....	34
SONUÇLAR.....	39
KAYNAKLAR.....	40



**SİMGELER ve KISALTMALAR**

<b>AHA</b>	: American Heart Association
<b>ALI</b>	: Akut Akciğer İnjurisi
<b>ARDS</b>	: Akut Respiratuvar Distres Sendromu
<b>ATP</b>	: Adenozin Trifosfat
<b>DIC</b>	: Dissemine intravasküler koagülasyon
<b>HACA</b>	: Hypothermia After Cardiac Arrest
<b>NADPH</b>	: Nikotin Amid Adenin Dinükleotid Fosfat
<b>MDA</b>	: Malondialdehid
<b>NOS</b>	: Nitrik Oksit Sentaz
<b>NO</b>	: Nitrik Oksit
<b>MPO</b>	: Myeloperoksidaz
<b>PMNL</b>	: Polimorf Nüveli Lökosit
<b>SOD</b>	: Süperoksit Dismutaz
<b>SOR</b>	: Serbest oksijen radikalleri
<b>TNF</b>	: Tümör Nekroz faktör
<b>TBA</b>	: Thiobarbütürik Asit
<b>ICAM -1</b>	: İntraselüler Adezyon Molekülü-1
<b>IFN</b>	: İnterferon
<b>ILCOR</b>	: The International Liaison Committee on Resuscitation
<b>IL</b>	: İnterlökin

## ŞEKİLLER

Şekil 1.a.Çalışma prosedürü resimler .....	19
Şekil 1.b.Çalışma prosedürü resimler .....	20
Şekil 2. Çalışma prosedürünün şematize şekli.....	26
Şekil 3. Grupların ortalama arteriyel basınç seyri .....	28
Şekil 4. Grupların ortalama solunum sayısı seyri.....	29
Şekil 5. Grupların ortalama hedef rektal ısı seyri .....	30
Şekil 6. Grupların ortalama nitrik oksit düzeyleri .....	31
Şekil 7. Grupların ortalama MDA düzeyleri .....	32
Şekil 8. Grupların ortalama Eritrosit Deformabilite (ED) düzeyleri.....	32

**TABLolar**

Tablo 1.Hemorajik şokun sistemlere göre sık nedenleri .....	7
Tablo 2.Hemorajik şok kan kaybı yüzdesinin klinik belirtilere göre sınıflaması.....	8
Tablo 3.Sıçanlarda nörolojik defisit skoru .....	24
Tablo 4.Ratların gruplara dağılım.....	27
Tablo 5.Grupların ortalama arteryel basınç ve standart sapma değerleri .....	28
Tablo 6.Grupların ortalama solunum sayısı ve standart sapma değerleri .....	29
Tablo 7.Grupların ortalama rektal ısı ve standart sapma değerleri .....	30
Tablo 8.Grupların ortalama NO, MDA ve Eritrosit Deformabilite düzeyleri....	31
Tablo 9.Grupların enfekte fare sayıları.....	33
Tablo 10.Grupların nörolojik defisit skorları.....	33
Tablo 11.Grupların apnesi olan fare sayısı .....	33

## GİRİŞ VE AMAÇ

Travma 45 yaş altı ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Üretim çağındaki bu genç insanların travmaya bağlı kaybı, ciddi sosyo-ekonomik kayıplar oluşturmaktadır[1]. Ciddi travma ile birlikte görülen hemorajik şok, klinik olarak yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir[2]. Travma ve hemorajik şok klinik olarak iki şekilde etki göstermektedir. Birincisi hemodinamik bozukluklar (venöz dönüşte azalma, kardiyak outputda azalma, artmış sistemik vasküler rezistans ve sistemik hipotansiyon), ikincisi ise mikrosirkülasyon düzeyinde anormalliklerle karakterizedir[3, 4]. Hemoraji direkt olarak splanknik iskemiye neden olabileceği gibi, hemorajiye bağlı hipotansiyonun travmatik etkisiyle barsak mukozal bariyer fonksiyon bozukluğuna neden olarak bakteriyel translokasyona sebep olabilmektedir. Bakteriyel translokasyonun hemorajik veya septik hastalarda çoklu organ yetmezliğinin gelişiminde çok önemli bir faktör olduğu bilinmektedir[4-6].

Son zamanlarda artarak önem kazanan terapötik hipoterminin klinik uygulama alanları arasında kardiyovasküler cerrahi[7], transplantasyon cerrahisi, nörocerrahi[8] gelmektedir. Bunun yanısıra travmatik beyin yaralanmaları[9, 10] başta olmak üzere akut miyokard infarktüsü [11], akut kc yetmezliği[12], akut böbrek yaralanmaları[13], serebrovasküler olaylar[14] ve yenidoğan hipoksik iskemik ensefolopatisi de[15] terapötik hipoterminin uygulama alanları arasında sayılabilir. Deneysel akut beyin yaralanmasının tedavisinde faydalı olduğu klinik çalışmalarla ortaya konmuştur. Terapötik hipoterminin kardiyak arrestte morbidite ve mortaliteyi azalttığı, nörolojik fonksiyonları iyileştirdiği yönünde klinik çalışmalar mevcuttur[16-20]. Hipoterminin ventriküler fibrilasyona bağlı hastane dışı kardiyak arrestlerde, nörolojik iyileşmeyi olumlu etkilediği yönünde AHA(American Heart Association)'nın önerileri mevcuttur[21]. Ayrıca hastanedeki arrestlerde şok verilemeyen ritimlerde de terapötik hipoterminin faydalı olduğunu ortaya koyan bir çalışma mevcuttur[22]. HACA (Hypothermia After Cardiac Arrest) klinik çalışma grubunda tanıklı kardiyak arrestlerde kardiyopulmoner resüsitasyon sonrasında 5-15 dk içerisinde dolaşımı dönen hastalara, 24 saat süreyle 32-34°C'lik terapötik hipotermi uygulanmasının 6 aylık

sağkalımda anlamlı ilişkisini ortaya koymuştur[23, 24]. Bir diğer insan çalışmasında ventriküler fibrilasyon sonrası kardiyak arrest olup dolaşımı dönen komadaki 77 hastaya 12 saat süreyle 33°C'lik sistemik hipotermi uygulamasının olumlu etkileri gözlemlenmiştir. Bu çalışmada normotermik grupta %26 taburculuk sağlanırken hipotermik grupta bu oran % 40'a ulaşmıştır[21]. Yapılan çalışmalar ışığında terapötik hipotermi, kardiyak arrest sonrası 2003 ILCOR(The International Liaison Committee on Resuscitation) ve daha sonra AHA 2005-2010 ile diğer klavuzlarda tavsiye edilmeye başlanmıştır. Günümüzde travmatik kardiyak arrestte hipotermi'nin klinik uygulanmasıyla ilgili henüz bir çalışma mevcut değildir.

Çalışmamız ile künt göğüs travmalı ratlarda oluşturulan volüm kontrollü hemoraji ile birlikte uygulanacak olan hipotermi'nin bakteriyel translokasyon, akciğer dokusu MDA(malondialdehit), nitrik oksit sentetaz aktivitesi ürünü nitrik oksit(NO) düzeyi ve alınan kan örneklerinden eritrosit deformabilitesi üzerine olan etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

## GENEL BİLGİLER

### 2.1.Künt Göğüs Travması

Travma sözcüğü yunanca kökenli bir kelime olup, vücudun mekanik, kimyasal, termal ve elektriksel enerjiye maruz kalması sonucu yaralanması olarak tanımlanmaktadır[25]. Hayatı tehdit eden travmalardan bir tanesinde göğüs travmasıdır. Litaratürde sivil travmaya bağlı ölümlerin % 25'in üzerinde direk veya indirek göğüs travmasından kaynaklandığı kaydedilmiştir[26]. Göğüs travması, trafik kazalarında ve yüksekten düşmelerde daha sık görülmektedir. Çoğunlukla travma mekanizması künt travma olarak gerçekleşmektedir[27]. Göğüs travmalarında sıklıkla ciddi yaralanmalar meydana gelmekte ve sıklıkla hemorajik şok ile birlikte görülmektedir[28]. Klinik olarak multitravma olgularını daha doğru yansıtmaları özelliğinden dolayı deneysel göğüs travma modeli ile birlikte hemorajik şok birlikteliği kullanılabilir. Künt göğüs travma oluşturulan pek çok hayvan modelinde akciğer kontüzyonu dizayn edilmiştir. Künt göğüs travması kardiyak aritmiler veya kanamaya bağlı volem kaybı ile öldürücü olabilir. Künt göğüs travmasında ciddi kardiyak aritmiye bağlı ölüm kardiyak yaralanma ile sıklıkla korale değildir. Kardiyak konkuzyon ve kommisyo kordis sonucu ölüm gerçekleşebilir[29]. Akciğer kontüzyonu ARDS(Akut Respiratuvar Distres Sendromu) gelişiminin önemli tetikleyicilerdendir[26]. Künt göğüs travması pnömoni, ALI(Akut Akciğer İnjurisi) ve ARDS gelişmesi için bağımsız bir risk faktörüdür[30]. Yoğun bakım ünitesinde travmaya bağlı majör ölüm sebepleri arasında ALI ve ARDS gelişimide vardır[31]. Pulmoner kontüzyon sonrası inflamatuvar hücre öncelikle PMNL(Polimorf Nüveli Lökosit) oluşumuna neden olur. Bunun sonucu infiltrasyonlar meydana gelir ve akciğerde yapısal hasar oluşur. Çeşitli inflamatuvar mediyatörler üretilir. Pulmoner kapiller bazal membranın yıkılmasına yolaçar. Hipoksi, artmış pulmoner rezistans, toksik oksijen metabolitleri meydana gelir. Erken sitokin yanıtı IL-1  $\beta$ , TNF- $\alpha$  başlatmaktadır. Akciğer kontüzyonu sonrası akciğerde fonksiyon kaybı meydana gelir ve pulmoner nötröfil oluşur. Akciğerde kontüzyon sonrası nötrofilik oksidan aktivasyonu başlar ve akciğer disfonksiyonu gelişir. Akciğer yaralanmasına bağlı nötrofil toplanması CXC kemokinler, CXCR2 reseptör,

ICAM-1'in lokalize salınımına bağlanmaktadır. Akciğer kontüzyonu sonrası akciğer disfonksiyonunun, NADPH(Nikotin Amid Adenin Dinükleotid Fosfat) oksidazdan üretilen oksidan ve pulmoner nötrofil ile korole olduğu bulunmuştur[32].

## **2.2.Hemorajik Şok**

Şok, dokuya oksijen sağlanması (teslim) ve oksijen ihtiyacı (tüketim) arasındaki dengesizliğin yarattığı dolaşım yetmezliğidir[33]. Yani normal doku oksijenizasyonunun sağlanması ve kötüleşmeye neden olan kötü metaryallerin uzaklaştırılması için acil resusitasyon gerektiren yetersiz organ perfüzyonu nedeniyle sistemik enflamasyon ve organ fonksiyon kaybı sonucunda ölüme neden olan dolaşım yetmezliğidir. Düşünsel anlamda şok hayat ile ölüm arasında geçiş olarak adlandırılabilir. Şok, dört tip şok şeklinde sınıflandırılabilir. Birincisi distribütif (septik şok, anaflaktik şok, nörojenik şok) şok ikincisi obstrüktif (kardiyak tamponad, pulmoner emboli, pnömotoraks, malignensi) şok üçüncüsü kardiyojenik şok dördüncüsü hemorajik şokdur. Hemorajik şok genellikle travmatik olaylara bağlı olarak intravenöz alandaki akut kan kaybı sonucu meydana gelir. Akut kan kaybı sonrası hemorajik şokta doku perfüzyon ve oksijenazasyonu sağlama kabiliyeti şiddetli bir şekilde bozulmaktadır. Volüm kaybı, kalbe olan venöz dönüşü azaltacak ve end-diastolik volüm (basınç) azalacaktır. Ön yükdeki düşme, kas liflerinin uzamasını azaltacaktır. Kardiyak atım hızı azaldığında hücresel oksijenizasyon sağlanamadığından doku perfüzyonu bozulacaktır. Akut kan kaybı bütün organ sistemlerini etkilemektedir. Başlangıçta hipovolemiye cevap olarak daha az hayati olan organlar örneğin böbrekler, barsaklar ve deriye giden kan akımı azalacak, dolaşımda birincil öncelikli organlar kalp, beyin, akciğer ve kas iskelet sistemine öncelik verilecektir. Kardiyak atım hızı ve nabız basıncındaki azalmaya atriyum ve aortik arkdaki baroreseptörler duyarlıdır. Sempatik nöral refleks yanıtı ile kalp ve diğer hayati organlara akım sağlanır. Bu cevap kalp hızını artırarak gösterir. Akut hemorajik şoka bağlı multisistem hormonal yanıt meydana gelir. Kortikotropin relaksin hormon salınımını direkt uyarır. Sonunda glukokortikoid ve b-endorfin oluşur. Posterior pitüiter glandda vazopressin salgılar. Bu da distal tübülde su

retansiyonuna sebep olur. OAB(Ortalama Arteriyel Basınç) azalmasına yanıt olarak jukstramedüller kompleksten renin salınımına neden olur. Bu ise aldesteron seviyesini artırarak sodyum ve su reabsorbsiyonu ile sonuçlanır. Hücresel seviyede perfüzyonun azalmasına bağlı olarak aerobikten anaerobik metabolizmaya geçiş gözlenir. Laktik asit metabolik asidoza neden olur. Miyokardiyal hipoperfüzyon ve laktik asidoz kardiyak disfonksiyona neden olur. Sistemik sinir sisteminin yetmezliğine bağlı olarak vazodilatasyon olur. Buna bağlı venöz göllenme ve kapiller permabilite artar. DİC (Dissemine intravasküler koagülasyon) gelişir. Çünkü hipotansiyon, hipoksemi, asidozis, kapiller kan akımının durması hematolojik disfonksiyona neden olur. Sıklıkla hiperglisemi akut hemoraji ile ilişkilidir. Glukagon ve büyüme hormonunun uyarılmasına bağlı olarak glikoneogenezis ve glikojenolizis artmaktadır. Dolaşımda katekolaminler insülin salınımını ve aktivitesini relatif olarak inhibe eder. Böylece plazma glukoz artışına neden olur. Buna ek olarak global değişiklik, pek çok spesifik organda yanıtlar meydana getirir. Beyin sistemik OAB sınırını genişleterek serebral kan akımı otoregülasyonla sağlanır. Böbrekler kısa süre için total kan akımının % 90 azalmasını tolere edebilir. Kan volümünün önemli derecede azalması intestinal kan akımını dramatik olarak azaltmaktadır[34]. Bu da hücresel seviyede geri döndürülemeyen hasara yolaçar. Serbest radikaller, özellikle reaktif oksijen türleri ve reaktif nitrojen türleri hücre membran geçiş ve kaybıyla olmaktadır. Nötrofillerde ROS (Serbest oksijen radikalleri) formasyonu yüzünden hemorajik şoktaki hücresel seviyedeki hasarda pek çok beyaz küre hücrelerinin salınımına neden olur. Nötrofiller infeksiyonlara karşı savaşta baş şefdir, ROS patojenlerle mücadelede iki ucu keskin kılıç gibidir. Hemorajik şok, travma hastalarında organ disfonksiyonu, çoklu organ yetmezliği ve ölümün majör sebebidir[35]. Travma ve hemorajik şokta ALI , nötrofil aktivasyonu, kemik iliği süpresyonu, endotelial hücre aktivasyon ve yaralanması meydana gelir[36]. Hipovolemik şok (hemoraji) esnasında, doku perfüzyonuna oksijen sağlayan yapı küçüldüğünde, fonksiyonel mikrovasküler yanıt oluşur. Yani hipovolemik şok esnasında mikrovaskülerite, mikrovasküler perfüzyonun düzenlenmesi ile hala sağlanır. Fakat erken sepsis esnasında düzenleyici



yanıt bozulmaktadır. Oksijen yeterli olmasına rağmen erken sepsiste mikrovasküler disfonksiyon ve doku hipoksisi meydana gelebilir[37]. Travma ve hemorajik şok eritrosit deformabilitesini etkilemektedir. Serbest radikaller ve nitrik oksit eritrosit deformabilitesini azaltmaktadır. Travma ve hemorajik şok nitrik oksit seviyesini artırmaktadır. Artan nitrik oksit seviyesi ile organ yaralanması arasında korelasyon bulunmuştur. Yine nitrik oksit inhibitörü verildiğinde travma ve hemorajik şokun indüklediği ALI azalmıştır[36].

Hücre ölümü genellikle oksidatif stresin artması, nitrik oksitin yükselmesi ve iskemi sonucunda meydana gelmektedir. İskemiye bağlı hücre hasarından sonra oluşan oksijen radikalleri, reperfüzyon esnasında hücreler için daha yüksek oranda toksik olmaktadır. SOR hücre zarı bütünlüğünü bozup, hücre permeabilitesi artırır ve böylece hücre ölümüne sebep olur. Bu olaylar ışığında günümüzde SOR'un önemi gittikçe artmaktadır [38].

Hemorajik şok, akut masif kan kaybı etyolojisinde travma olmakla birlikte diğer sebeplerde düşünülmelidir. Gastrointestinal kanama ve travma en sık kanama sebebidir. Diğer sebepler rüptüre aort anevrizması, antikoagülanlara bağlı spontan kanama, plasenta previa ve ablasyo plasentaya sekonder postpartum kanama gibi(Tablo.1)[39], [40].

Travma ve hemoraji mitokondriyal disfonksiyona sebep olduğundan resüsitasyondan sonra bile hepatik ATP seviyesini azalmış olduğu çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur[41].

Tablo 1: Hemorajik şokun sistemlere göre sık nedenleri

<b>Travma</b>	Göğüs ve batına penetran yaralar
	Solid organ yaralanmaları
	Pulmoner parenkimal yaralanma
	Myokardiyal laserasyon yada rüptür
	Rüprüre vasküler yaralanmalar
	Retroperineal hemoraji
	Pelvis kırıkları
	Doudenum yaralanması
	Böbrek yaralanması
	Kırıklar, özellikle pelviste
	Laserasyonlar, özellikle skalpta
<b>Gastrointestinal sistem</b>	Özefajial varisler
	Ülser (gastrik-duodenal) hastalıkları
	Gastrit, özefajit
	Özefago-gastrik mukozal yırtık(Mallory-weiss)
	Kötü huylu kanserler(gastrik,özefajial ve kolon)
	Vasküler (arteriyovenöz malformasyonlar)
	İnflamatuvar barsak hastalıkları
	İskemik barsak hastalıkları
	Kolonik divertiküller
<b>Obstetrik /jinekolojik</b>	Vajinal kanamalar
	Kötü huylu kanserler, rüptüre ovaryan kist
	Düşük, rüptüre ektopik gebelik
	Plasenta previa, ablasyo plasenta
	Metroraji
	Gebelik ürünün uterusu kalması(kürataj sonrası)

<b>Vasküler</b>	Rüptüre anevrizmalar
	Diseksiyonlar
	Arteriyovenöz malformasyonlar
<b>Pulmoner</b>	Pulmoner emboli
	Akciğer kanseri
	Kaviter Akciğer hastalıkları: Tüberküloz, aspergillozis
	Goodpasture sendromu
<b>Diğer</b>	Antitrombotik tedavi
	Koagülopatiler

**Tablo.2: Hemorajik şok kan kaybı yüzdesinin klinik belirtilere göre sınıflaması**

<b>%0-15</b>	<b>%15-30</b>	<b>%30-40</b>	<b>&gt;% 40</b>
Hafif taşikardi	Taşikardi	Taşikardi	Belirgin taşikardi
Normal veya artmış nabız basıncı	Taşipne	Taşipne	Azalmış sistolik kan basıncı
	Azalmış nabız basıncı	Azalmış sistolik kan basıncı	Nabız basıncında daralma
	Serin ıslak cilt	Oligüri	İdrar çıkışının ciddi azalması veya yokluğu
	Kapiller geri dolmada azalma	Mental durum değişiklikleri; örneğin □konfüzyon veya ajitasyon	Bilinç kaybı
	Hafif anksiyete		Soğuk soluk cilt

Hemorajik şok kan kaybı yüzdesine göre klinik belirtilerle sınıflandırılabilir (Tablo.2). Evre I; başlangıç evresi, % 15'lik kayıp ile karakterize, önemli hemodinamik değişiklik görülmemektedir. Evre II; kompensatuvar evre, % 15 ile % 30 kan volüm kaybı, kardiyak output azalır, sempatik aktivasyonla taşikardi, diastolik kan basınç artışı ile nabız basıncı daralır. Katekolamin artışına bağlı periferik vasküler rezistans artar. Eforla oksijenizasyon ilerlemesi solunum sayısını artırır. Kan gazında hipoksemi ve respiratuvar alkalozu gösterir. Renal perfüzyon azalması yüzünden idrar çıkışı hafifçe azalır. Periferik vazokonstriksiyon sonucunda kapiller dolum azalır ve cilt soğuk, soluktur. Nörolojik olarak anksiyöz, irritable veya serebral

perfüzyonun azalmasından dolayı hafif konfüzedir. Evre III; ileri evre % 30 ile %40 kan volüm kaybı, kompensatuvar mekanizmalarda yetmemekte ve doku perfüzyonu bozulmaktadır. Kalp hızı sürekli artmakta, miyokardiyal iskemi ve disritmilere sebep olabilmektedir. Bu evrede sistolik kan basıncı düşer ve solunum sayısının artışının kanıtlanması ile solunum sıkıntısı ortaya çıkmaktadır. Kan gazı tablosu ilerlemekte hipoksemi sonucunda tablo ağırlaşmakta metabolik ve respiratuvar asidoz gelişmektedir. Renal perfüzyon azalması yüzünden idrar çıkışı önemli derecede azalır. Kan üre nitrojen ve serum kreatinin seviyesi artar, böbrek yetmezliği başlar. Serebral perfüzyonun önemli derecede azalmasından dolayı mental durum bozulmaya başlamaktadır, ilerler. Evre IV; % 40 kan volüm kaybı, hayatı tehdit etmektedir. Kompansatuvar mekanizmalar bozulmuş ve organ yetmezliği meydana gelmektedir. Klinik olarak ciddi taşikardi, şiddetli hipotansiyon, dar veya olmayan nabız basıncı, periferal nabız yokluğu ve önemsenmeyecek kadar az idrar çıkışını kapsar. Soğuk, siyanotik, bilinçsiz mental durum meydana gelmektedir [34]. Hemorajik şok travma ile bağlantılı çoklu organ yetmezliği ve ölümün patogenezinde önemli bir bağımsız risk faktörüdür. Hipovolemik şok patogenezinde bir çok faktör etkili; hücrel iskemi, sistemik veya lokal inflamatuvar mediyatörler ve serbest radikal hasarı rol almaktadır. Bu inefektif perfüzyon ve selüler iskemi hücrel hasarda majör rol oynamaktadır. Hipoperfüzyon hücreye besin sağlanmasını azaltmakta, ATP üretiminde azalmaya sebep olmaktadır. Bu da esas olarak ATP bağımlı intraselüler metabolik olayları; transmembran, mitokondriyal fonksiyon ve diğer enerji bağımlı enzim reaksiyonlarını kapsar. Karaciğer ve böbrek intraselüler ATP'deki bu düşmeye özellikle hassasdır[42].

### 2.3.Hipotermi

Hipotermi; hafif (33-36°C), orta (28-32°C), derin (16-27°C), çok derin (6-15°C), ultra-derin (<5°C) olarak sınıflandırılmaktadır [43]. Çoğu kaynakta hafif hipotermi(32-36°C) olarak alınmaktadır[44]. Ortalama 32-34°C kullanılmaktadır. Hipotermi, induced terapötik hipotermi ve spontan hipotermi olarak iki çok farklı fizyolojik mekanizma söz konusudur. Spontan hipotermi majör travma ile ilişkili, aşırı transfüzyon ve sıvı içeriği, acil serviste ıslak giysiler, soğuk sıvıya maruziyet, vücudun açılması, anestezi ajanları neden olmaktadır. Travma hastalarında spontan hipotermi , koagülopati ve asidoz ile birlikte lethal triad şeklinde korelasyon kurulmuştur. Başvuru vücut sıcaklığının 35°C altında olası mortalite ile bağımsız risk faktörüdür [43, 45]. AHA 2010 klavuzunda spontan <32° C olan kardiyak arrestte ilk 48 saatinde dolaşımı dönen komatamöz hastalarda terapötik hipotermiden kaçınılmasını tavsiye etmektedir[21].

Hipotermi 1937 de kanser tedavisinde mümkün olabileceği, 1950'lere kadar açık kalp ameliyatlarında, beyni global iskemiye karşı korumak amaçlı olarak uygulanmaktaydı. Kardiyak arrest sonrası terapötik hipotermi uygulaması ilk kez 1959 da kardiyak arrest sonrası hipotermi'nin faydalı olduğu ortaya konmuştur[46]. Fakat etkinliğinin belirsizliği ve uygulamadaki güçlük nedeniyle uygulamaya geçilememiştir.

Hayvan çalışmalarında terapötik hipotermi'nin faydalı olduğuna dair bir çok çalışma mevcuttur. İnsanlar üzerine yapılan çalışmalarda iskemik injurilerde, travmatik beyin yaralanmalarında nöral koruma ve intrakraniyal basıncı azaltarak faydalı etkilere sahip olduğu düşünülmektedir. Hipotermi apoptozisi önleyerek, mitokondriyal disfonksiyonu azaltarak ve enerji homeostazını iyileştirerek etki yapar. Hipotermi, reperfüzyon injurisini önleyerek, ödem formasyonunu azaltarak ve damar duvar ve kan-beyin bariyer permeabilitesini azaltarak, hücresel membran permeabilitesini azaltarak, iyon homeostazisini düzenlemektedir. Hipotermi yine metabolizmayı azaltarak, çeşitli potansiyel pro-inflamatuvar reaksiyonları ve immün cevabı baskılamaktadır. Hipotermi beyin termoregulasyonunu sağlayarak, nöbet ve

epileptik aktiviteleri baskılayarak faydalı etkiler gösterdiği düşünülmektedir[47]

Akut kardiyojenik şok hayvan modelinde hafif hipotermimin infarkt alanını ve mortaliteyi azalttığı ortaya konmuştur[48]. Ventriküler fibrilasyona bağlı hastane dışı arrestlerde dolaşımı döndükten sonra, 12 veya 24 saat içinde 32-34°C soğutma uygulanmasında, komatöz hastaların hastaneden nörolojik olarak sağkalımı daha iyi olmaktadır. Komatöz hastalarda perkutan koroner girişim ve hipotermi uygulamasının birbirine yardımcı olduğu, güvenli ve iyi sonuçlar alındığı ortaya konulmuştur. Terapotik hipotermiyi hastanedeki başlangıç ritmi olmayan komatomöz hastane dışı arrestlerde, başlangıç ritmi asistoli veya nabızsız elektiriksel aktivitede daha az seviyede tavsiye edilmektedir[21].

Hipoterminin potansiyel komplikasyonları da mevcuttur. Bunlar; koagülopati, aritmi (birinci derece kalp bloğu, uzamış QT), hiperglisemi, ilaçları ise sitokrom p 450 metabolizmasını azaltarak terapatik indeksi dar olanlarda farmakoterapiyi değiştirmektedir. Terapotik hipotermi tedavi esnasında pnömoni ve sepsis riskini artırabilir[21, 43].

Hipotermi; Şiddetli hemorajik şokun sık rastlanan bir komplikasyonudur ve travma hastalarının tedavisinin daha da komplike bir şekil almasına neden olur. Hipotermi acil serviste hasta resusitasyonu sırasında da gelişebilir. Soğuk ya da oda ısısında verilen sıvı, kan ve kan ürünlerinin masif transfüzyonu da hipotermiye neden olabilir[49]. Hemorajik şok durumu gelişen travma olguları sıklıkla hipotermiktir. Hemorajinin indüklediği hipotermimin mekanizması açık değildir, ancak ısı üretimi ile ısı kaybı arasındaki dengedeki bir değişiklik ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Travmada hipotermiden sorumlu olabilecek olan en önemli etkenlerin başında hemoraji gelir. Hemoraji sonrası oluşabilecek olan hipotermi iki önemli mekanizmayla izah edilebilir. Birincisi; şokun erken döneminde artmış kutanöz ısı kaybı periyodu ve bunu izleyen kutanöz kan akımındaki azalmadır. İkincisi ise şokun karakteristik kutanöz vazokonstriksiyonunun neden olduğu ısı kaybındaki azalmayı aşan metabolik ısı üretimindeki azalmadır[49, 50]. Yapılan birçok deneysel çalışmada eksternal ısıtma ile

normal kor ısına yakın değerlerin sağlanmasının olumsuz etkileri gözlenmiştir[44, 50, 51].

Hipoterminin travma hastalarında klinik uygulanırılığı yeni ortaya çıkmaktadır ancak, deneysel çalışmalarda sağkalım, biyokimyasal ve patofizyolojik markerlerde koruyucu etkiye sahip olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Farklı hemorajik şok modellerinde hipoterminin sağkalım, organ fonksiyonları ve hemodinamik değişiklikler üzerinde faydalı etkileri geniş çapta çalışılmıştır[52, 53].

Hemorajik şok modellerinde deneysel çalışmalarda hipoterminin faydalı etkilerini gösteren çalışmalar mevcuttur. Hipotermi oluşturulan gruplarda oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu üzerine farklı derecelerde etkilerinin gösteren çalışmalar mevcuttur[54, 55]. Literatürde hemorajik şok ve etkileri gösteren çalışmalar mevcut olmakla birlikte klinik yansımalarının daha gerçekçi olarak değerlendirilebilen ilave göğüs travma modelleri oldukça nadirdir. Özellikle göğüs travması ile birlikte oluşturulan hemoraji durumunda belirtilen parametrelerdeki değişim farklılık gösterebilir. Travma ve bunun sonucunda meydana gelen hemorajik şokta, azalan hemoglobin ve hemotokrit değerlerinde eritrositlerin kompanzasyon mekanizmaları ile mikrosirkülasyon düzeyinde doku oksijenizasyonunu sağlanmaktadır. Travma ve hemorajik şok; eritrositlerin deformabilite özelliğini azaltarak mikrosirkülasyonu düzeyinde doku hipoksisine neden olmaktadır[4].

Terapotik hipotermi olarak hafif hipoterminin uygulanırılığı pratikte daha rahattır. Farklı derecelerde hipotermi uygulanması hemodinamik parametrelerde değişiklik yaparak vital organlarda ve sağkalımda koruyucu etkiler gösterebilir[56]. Yapılan çalışmalarda hipotermi uygulamaları oksidatif stres injurisini önleyici etki gösterdiği gibi, inflamatuvar cevapta yapacağı değiştirici etkilerle vital organlarda koruyucu etkilerde göstermiştir[57]. Hipoterminin bu yararlı etkileri; beynin enerji tüketimini azaltmak, iskemik durum sürecinde enerji gereksinimini daha alt düzeye indirmek veya her ikisini birden yapmak şeklindedir[58-60].

## **2.4.Bakteriyel Translokasyon**

Sağlam bir barsak mukozası steril olmayan lümen ile steril olan vücut arasında bariyer oluşturarak, barsakta kolonize bakterilerin sistemik organ ve dokulara geçmesine engel olmaktadır. Bu engelin herhangi bir nedenle bozulması, bakterilerin sistemik dolaşıma ve/veya organlara geçmesine bakteriyel translokasyon denilmektedir[61-63].

Normal fizyolojik koşullarda, barsak florasının kolonizasyonu önleyici etkisi, lokal ve/veya sistemik immün sistem, intestinal mukozanın fiziksel bariyer fonksiyonu uyum içindedir. Bu faktörler arasında dengenin bozulması lümen içindeki mikroorganizmaların translokasyonuna neden olmaktadır. İskemi-reperfüzyon hasarında barsak bariyerinin işlevini yitirmesinde temel rol oynar. Barsak bariyerinin kırılması barsak motilitesini ve absorpsiyonunu azaltır. Mukozanın bütünlüğünün bozulması sonucu bakteriyel translokasyon ile bakteriler portal ve sistemik dolaşıma geçer[64] .

Travma, hemorajik şok, hipotansiyon, hipoperfüzyon, hipoksi sonucu ana organlara kan sağlanırken splanknik vazokontrikasyon sonucu intestinal iskemi meydana gelmektedir. Bunun sonucu sitokin salınımı, hipoperfüzyon, intestinal permabilite artışı, reperfüzyon injurisi, intestinal mukozal injuri ve barsak bariyer fonksiyon kaybı sonucu bakteriyel translokasyon meydana gelmektedir[65]. Bakteriyel translokasyon sonucu, kan ve organlarda intestinal kaynaklı ; E. coli en sık olmak üzere, koagulaz negatif staf. aureus, klesiella türleri, acinetobacter, citrobacter, proteus türleri, psödomonas türü, entereococcus türü, enterobakter türü, kontaminant staf aureus, koagulaz pozitif, hemofilus türü, β-hemolitik streptokoklar görülür[66, 67].

## **2.5.Kanın Reolojik Özellikleri (Deformabilite)**

Eritrositlerin deformabilite özelliği ile fizyolojik olarak herhangi bir dirençle karşılaşmadan kan dolaşımı sağlanır[68]. Hemorajik şok sonucu plazma protein kaybı, kan viskozitesi, hemotokrit ve plazma viskozitesi önemli derecede azalmakta, eritrosit deformabilitesini ve oksijen bağlama kapasitesini etkilemektedir[69]. Normal eritrosit deformabilitesi, doku perfüzyon ve oksijenazasyonu dolaşımdaki eritrositlerin deformabilite



özelliğini sürdürmesi ile mümkündür. Artan serbest radikaller eritrosit deformabilitesinde azalmaya sebep olmaktadır. [70]. Eritrosit deformabilitesi kan dolaşımında etkin bir rol oynarak 7 µm çapındaki eritrositlerin 4 µm çapındaki kapillerlerden geçebilmesini sağlar[36]. Eritrosit deformabilitesi özelliği ile mikrosirkülasyon düzeyinde oksijen ve karbondioksit transportunu sağlamaktadır. Deforme olmayan eritrositlerin ince kapillerden geçmesi mümkün görünmemektedir. Ayrıca yüksek akım hızının olduğu büyük damarlarda şekil değiştirerek laminar akım çizgilerine uyum sağlamakta böylece kanın damardan geçişini kolaylaştırmaktadır[71]. Deformabilite eritrosit fonksiyonlarını göstermede en önemli parametrelerden biridir. Travma ve hemorajik şok, artan serbest radikaller, oksidatif injuri , lipid membran oksidasyonu eritrosit deformabilitesini azaltmaktadır. Travma ve hemorajik şokta apoptozis, nüklear faktör(NF-kB), inflamatuvar ve anti inflamatuvar sitokinler (TNF α, interferon-γ, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-4, IL-13 gibi) rol almaktadır [72] [73] [74] [75]. Eritrositlerin deformabilitesini etkileyen üç ana parametre vardır. Bunlar hücre içi viskozite, eritrosit geometrisi ve membran iskeletinin yapısıdır[71]. Eritrositlerin membran proteinlerinin yapısındaki değişiklikler deformabiliteyi etkilemektedir. Lipid peroksidasyon ürünü olan MDA, şok ve sepsis gibi hastalıklarda eritrositlerin membranının etkilendiğini göstermektedir[76]. Behçet hastalarında oksidatif stresle eritrosit deformabilitesinin bozulduğunu, MDA düzeylerinin arttığını saptanmıştır[70]. Bundan dolayı MDA, eritrosit deformabilitesini mikrovasküler perfüzyon düzeyinde göstermede en önemli etkiye sahiptir[77]. Hemorajik şok sonrası eritrosit deformabilitesinin azaldığı bazı çalışmalarda gösterilememiştir[69].

## **2.6.Malondialhid (MDA)**

Üç veya daha fazla çift bağ içeren (linolenik asit ve araşidonik asit gibi) yağ asitlerinin peroksidasyonunda tiobarbütirik asitle ölçülebilen malondialdehid (MDA) meydana gelir. MDA, membran komponentlerinin çapraz bağlanma ve polimerizasyonuna neden olur. Böylece iyon transportu, enzim aktivitesi gibi membran özelliklerini bozar. MDA ölçümü lipid peroksidasyon seviyelerinin belirlenmesinde sıklıkla kullanılır[78].

Lipid peroksidasyonu son derece zararlı bir zincir reaksiyonudur. Membran akışkanlığında kayıp, membran potansiyelinde azalma, hidrojen ve diğer iyonların permeabilitesinde artma ve sonuç olarak membranın rüptürü ile hücre ve organel içeriklerinin ortama boşalmasına neden olur. Bazı peroksid parçalanmalarının sitotoksik özellikleri de vardır[79]. Oksidatif streste lipid peroksidasyonunun önemli bir göstergesi olan MDA düzeyindeki artış, hücre hasarının olduğunu göstermektedir. Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisinde ve bu durum oksidatif denge olarak adlandırılır. Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma, serbest radikallerden etkilenmemektedir. Bu radikallerin oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında bir düşme bu dengenin bozulmasına neden olur. 'Oksidatif stres' olarak adlandırılan bu durum özetle: serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizliği göstermekte olup, sonuçta doku hasarına yol açmaktadır Kan kaybı ve hipoksi sonucu serbest radikaller salınmaktadır. Artan serbest radikaller ve diğer kimyasal maddeler iskemik ve hemorajik şoku düzenlemektedir. Bu durumda oksidatif stress organik hasarın temel mekanizması olarak ileri sürülmektedir[42].

## **2.7.Nitrik Oksit (NO)**

NO biyoregülatuar bir moleküldür. NO L-Arjininden 3 tür olarak katalize edilir, bunlar endotelial NOS(eNOS), nöronal NOS (nNOS), uyarılabilir (inducible) NOS(iNOS) şeklinde sentezlenir. eNOS ve nNOS konstitutiv enzim (cNOS) ismi altında toplanmıştır. NO hemorajik şok esnasında üretilen önemli radikallerden biridir. Fizyolojik hastalıklar alta yatıyorsa esas olarak cNOS sentezlenir[80]. NO damar düz kaslarında gevşemeye neden olan, endotel derived relaxing factor (EDRF) olarak da bilinir. NO insan fizyolojisinde önemli rol oynamaktadır. NO nörotransmitter, makrofaj kaynaklı sitotoksikite, platelet agregasyon inhibitörü, endotelden adezyon molekül salınımı, antioksidan, kardiyak kronotrop ve potent bir vazodilatördür[80][81]. Nitrik Oksit, bir atom nitrojen ve oksijenden oluşmuş, çiftleşmemiş elektronu bulunan küçük, yüksüz bir moleküldür. Bu dış orbitallerinde bir ya da daha fazla eşleşmemiş elektron içeren yapılara radikal

denir. Renksiz ve son derece toksik bir gaz olan NO serbest radikal yapısında olmasından dolayı yarı ömrü çok kısadır. NO lipofilik özellikte olup, oksijensiz ortamda oldukça stabildir ve suda erir. Düşük konsantrasyonlarda iken, ortamda oksijen varlığında dahi stabilitesini koruyabilen bilinen en düşük molekül ağırlıklı, biyoaktif memeli hücresi sekresyon ürünüdür. NO düşük konsantrasyonlarda toksik değilken, çok önemli fizyolojik işlevlerin gerçekleşmesinde rol alır[70, 82] . Bu özellikleri onu fizyolojik ve patofizyolojik olayları düzenleyen ideal bir molekül haline getirir. NO oksijen, süperoksit radikaller ve çeşitli metallere (demir, bakır, kobalt, manganez gibi) reaksiyona girer. NO, membranlardan serbestçe difüze olabilir. Yarı ömrü çok kısa olmasından dolayı nitrite parçalanır[83].

Hemoglobinin Nitrik Oksiti bağlaması esasında deaktivasyon olayı olmayabilir. Olasılıkla Hb maksimum oksijen dağıtımı için NO den faydalandığı düşünülüyor. Bu da R(oksijenize halden) halinden T (deoksijenize) haline geçişte NO, csyb-93'e transfer olarak S-nitrozo-Hb oluşuyor. Oksijen transferi gerçekleşirken dokudaki kan akımını NO hızlandırır ve böylelikle maksimum gaz alışverişi gerçekleştirilmiş olur. İskemi ve reperfüzyon hasarlanmalarında , inme, sepsis, nörotoksite, makrofaj kaynaklı hasarlanma, vasküler hastalıklar, diyabet, otoimmün hastalıklar, inflamasyon, ağrı, kanser, respiratuvar hastalıklar, pulmoner hipertansiyon gibi bir çok hastalıkta NO in rolü olabileceği bildirilmiştir[84].

## **2.8.Miyeloperksidaz (MPO)**

Fagositoz, bakteriyel enfeksiyonlarda önemli bir defans mekanizmasıdır. Nötrofiller ve monositler bakterilerin öldürülmesi için hem oksijen bağımlı hem de oksijenden bağımsız mekanizmalar içerirler. Oksijen bağımlı mekanizmalar myeloperksidaz (MPO) sistemini ve oksijen türevi serbest radikallerin üretimini sağlayan başka bir sistemi kapsar. Oksijenden bağımsız sistem ise patojenlerin öldürülmesinde fagolizozomdaki pH değişikliklerini ve lizozomal enzimleri kullanır. Bu bakterisidal mekanizmaların en etkili MPO sistemidir. Fagositoz olduktan sonra, lökositin hücre membranında yerleşmiş olan NADPH oksidaz sistemi çevre dokulardaki moleküler oksijeni superoksida dönüştürür[85].

## GEREÇ VE YÖNTEM

### 3.1.Hayvanlar

Çalışmada temin edilen ratlar, Kırıkkale Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Hayvan Laboratuvarında, ağırlıkları  $218 \pm 13$  gr arasında 60 adet erkek wistar cinsi rat kullanılmıştır. Çalışma Kanada hükümetinin belirlediği, laboratuvar hayvanlarının kullanım ve bakımına ait kılavuzuna (Guide to the Care and Use of Experimental Animals. 1984 Canada, National Library of Canada, Canadian Council on Animal Care) tam olarak riayet edilerek tamamlanmıştır.

Ratlar 8 haftanın üzerinde, 12 saat gündüz ve gece siklusunda, 21° oda sıcaklığında, anestezi uygulamasından 6-8 saat öncesine kadar gıdaya serbest erişimleri sağlanıp, su alımı serbest bırakıldı. Prosedürden en az 7 gün önce fiziki ve çevre şartlarına uyum sağlanmıştır. Sadece erkek cinsiyet seçmemizdeki amaç şiddetli hemoraji sonrası mortalite üzerinde bağımsız bir risk faktörünün önlenmesine yöneliktir[86].

### 3.2.Deney Grupları

Ratlar 6 gruba ayrılıp takipleri yapılmıştır.

**Grup1(T) (n=10);** Künt Toraks Travması oluşturulan ve takibe alınan 10 rat,

**Grup2(H) (n=10);** Hemorajik Şok oluşturularak takibe alınan 10 rat,

**Grup3(T+H+NT) (n=10);** Künt Toraks Travması ve Hemorajik Şok oluşturulan Normotermik( $RT=37-38^{\circ}C$ ) 10 rat,

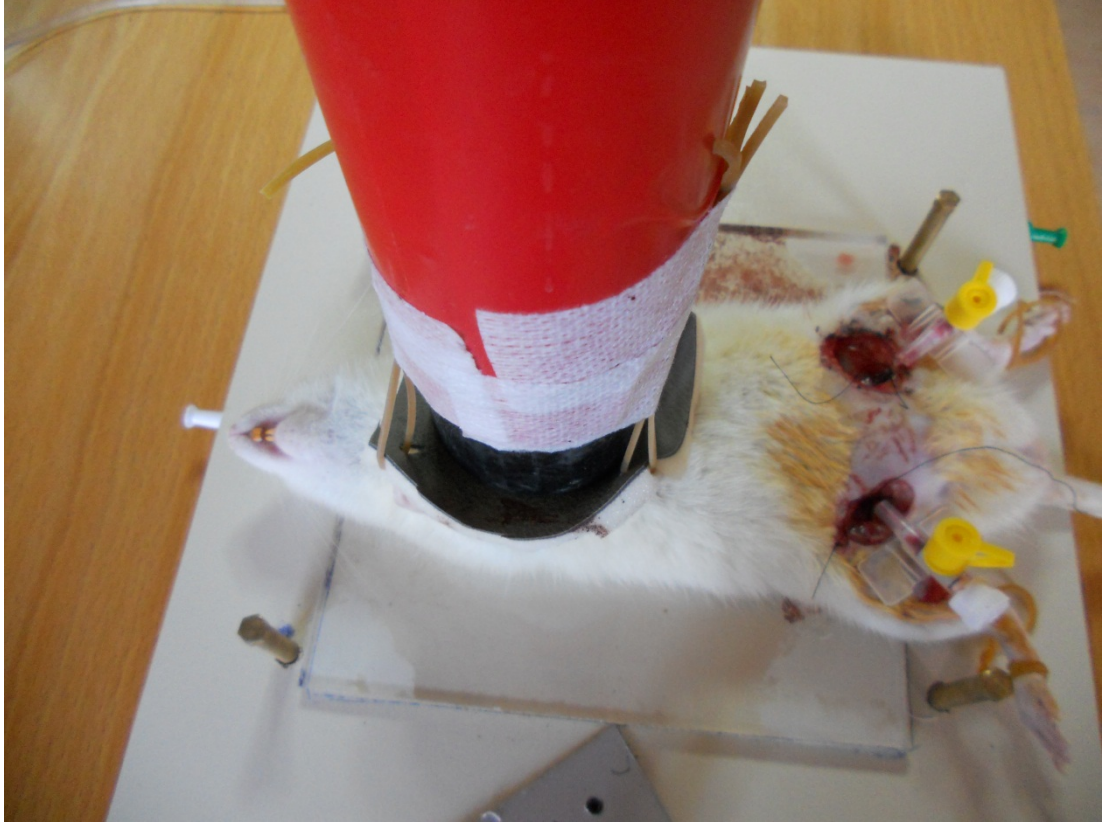
**Grup4(T+H+HH) (n=10);** Künt Toraks Travması ve Hemorajik Şok oluşturulan Hafif Hipotermik( $RT=32-36^{\circ}C$ ) 10 rat,

**Grup5(T+H+OH) (n=10);** Künt Toraks Travması ve Hemorajik Şok oluşturulan Orta derecede Hipotermik( $RT=28-32^{\circ}C$ ) 10 rat,

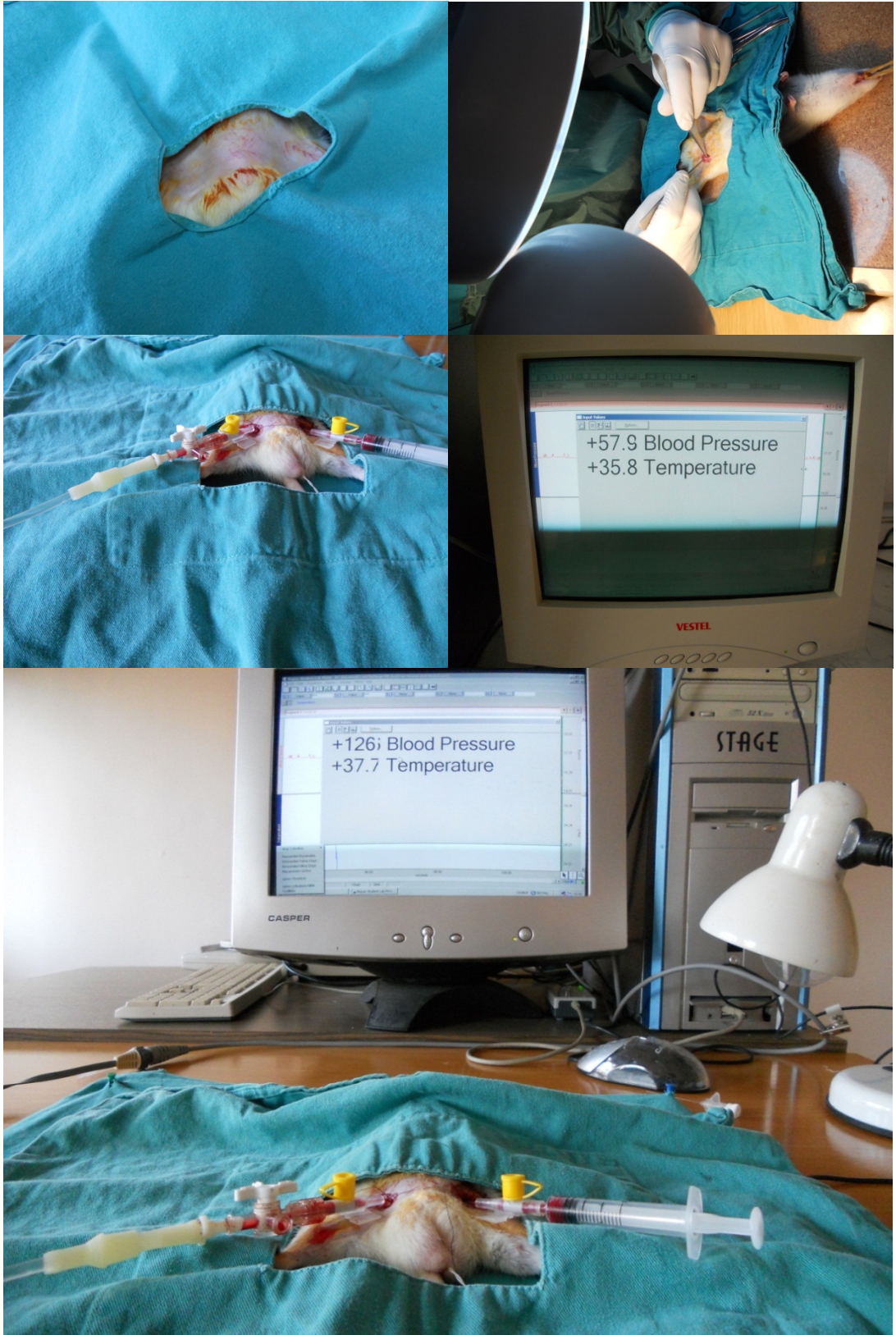
**Grup6(K) (n=10);** Kontrol grubu olan 10 rat.

### **3.3.Cerrahi ve Tedavi Prosedürü**

Çalışma 6 grupta yapılmıştır. Verilen sodyum pentobarbital( 50 mg/kg, intraperitoneal) anestezisinin ardından steril şartlarda femoral ven kanülasyonu uygulanıp, sıçanın 2.45 J enerji ile orta kinetik enerji seviyesinde künt toraks travması oluşturulmuştur[75]. Ardından çalışmamızda üç fazlı hemorajik şok modeli uygulanıp total kan volümünün %30'u 15 dakikalık bir periyotta kontrollü olarak çekilerek Evre 3 hemorajik şok meydana getirilmiştir[87-90]. İşlem sonunda sıvı veya kan desteği yapılmamıştır. External soğutma için buz pakeleri, ısıtma için ise lamba yardımıyla hipotermi ve normotermi sağlanmıştır. Ratlar prosedür sonrasında dekanüle edilerek kişisel kafesinde takip edilmiştir. Bu süreç sonunda yaşayan ratların nörolojik durumlarını değerlendirmek amaçlı olarak nörolojik defisit skorlarında kaydedilmiştir(Tablo.3). Tüm ratlar derin genel anestezi altında 24 saatin sonunda sakrifiye edilerek; steril şartlarda kan örnekleri, karaciğer, dalak, mezenter lenf nodları alınarak, bakteriyel translokasyon gelişimi ve akciğer dokusu alınıp -80° muhafaza edilerek doku NO düzeyi MDA değerleri ölçülmüştür. Alınan kan örneğinden eritrosit deformabilitesi mikrosirkülasyon düzeyinde değerlendirilmiştir[67, 91, 92].



Şekil 1.a: Çalışma prosedürü resimler



Şekil 1.b: Çalışma prosedürü resimler

### **3.4.Künt Göğüs Travması ve Hemorajik Şok Modeli**

Anestezi altında sırt üstü yatar pozisyonda fareye 2.45J'luk enerji ile künt göğüs travması oluşturuldu. Bunun için gerekli olan düzenek hazırlanmıştır. Sabitleyici yardımıyla bir metre olarak hazırlanan pipet boru içerisinden, 250 gram alüminyum içi boş boru ağırlık bırakılmak suretiyle, plaksigilas zeminde yerletirilen farenin göğüs bölgesine biyoplastik platform yerleştirilerek gücün eşit ve emilerek azaltılmasınıda sağlayan hedefi vurmaktır. Ayrıca kalp bölgesi üzerine plastik koruma yerleştirerek kardiyak aritmiye bağlı ani ölümleri önlemek amaçlanmıştır[93].(şekil.1a ve b) Ağrı kontrolü için buprenorphin(0.03mg/kg'dan) travma sonrası her on iki saatte bir subkutan uygulandı[93]. Çalışmamızda üç fazlı hemorajik şok modeli uygulanmıştır.

#### **Bu fazlar:**

**Faz 1; (0-30 dk. arası)** Hayvanların vücut ağırlığına göre hesaplanıp 2ml/100 gr olarak femoral venden yavaş olarak gerçekleştirilen kanama yoluyla sağlanan volüm kontrollü hemoraji dönemidir.

**Faz 2; (30-90 dk. arası)** Hedeflenen vücut ısıları sağlanıp sabit olarak tutuldu. Bu dönemde hemodinamik veriler sürekli olarak monitörize edilip 10'ar dakikalık aralarla kaydedildi.

**Faz 3; (90 dk.- 24 saat arası)** gözlem dönemidir.



### **3.5.Mikrobiyolojik ve Biyokimyasal Çalışmalar (Bakteryel Translokasyon, Doku Nitrik Oksit ve Malondialdehit Tayini)**

24 saat sonunda genel anestezi altında steril şartlarda sakrifiye edilerek aortik puncture ile kan örneği alınmasını takiben karaciğer dalak ve mezenterden doku örnekleri toplanıp tartıldı. Bunlardan kantitatif mikrobiyolojik analiz yapıldı. Doku örnekleri steril serum fizyolojik ile yıkanıp 2 ml brain heart infüzyon solüsyonu (BHI, Difco Laboratories, Detroit, MI) içinde homojenize edilip blood agar ve Mac Conkey agar besiyerlerine ekim yapıldı. Kültürler 24 saat 37°C da inkübe edilip standard tekniklerle bakteri identifikasyonu yapıldı. Transloke olan bakteri sayılarını CFU/g (Colony-Forming Unit) cinsinden belirlemek için 24. saat ve 7. günlerde kültür sayımları yapıldı[60, 94]. Ayrıca tüm çalışma gruplarında torakotomi sonrasında akciğer dokusu alındı. -80 °C'de muhafaza edilerek ardından malondialdehit ve nitrik oksit düzeyleri manuel olarak ölçüldü[94].

MDA için dokular tüplere konuldu. 1.5 ml EDTA ilave edildi ve homojenize edildi. Hazırlanan homojenizatlar yagi'nin metodu modifiye edilerek çalışıldı. Standartlar kullanılarak çizilen grafikten numune MDA konsantrasyonları nmol/mL cinsinden hesaplandı[95]. NO için dokular tüplere konuldu. 1.5 ml EDTA ilave edildi ve homojenize edildi. Hazırlanan homojenizatlardan miranda ve arkadaşlarının metoduna göre çalışıldı. Standartlar kullanılarak çizilen grafikten numune NO konsantrasyonları µmol/L cinsinden hesaplandı[96].

### **3.6.Eritrosit Deformabilite Ölçümü**

Eritrosit deformabilite değişiklikleri için heparinli biyokimya tüplerine 2 ml venöz kan örnekleri alındı ve Fizyoloji Anabilim Dalı'na teslim edildi. Eritrositlerin canlı kalması açısından çalışma venöz kan örneğinin alınmasını takiben 2 saat içerisinde tamamlandı. Tam kan örnekleri üç kez fosfat bafır salin (PBS) tamponla yıkanarak eritrosit paketleri hazırlandı. Saf eritrosit paketleri PBS tamponu ile gerekli miktarda karıştırılarak eritrosit süspansiyonları oluşturuldu. Eritrosit deformabilite indekslerinin ölçümünde

sabit akımlı filtrometre sistemi kullanıldı. Bu sistemde kullanılan malzemeler şunlardı:

- MP 30 (Data-aquisition system Biopac, USA) veri işleme ve aktarım sistemi
- Basınç transdüsörü (Biopac, USA)
- 25 mm, 5µm çapında nükleopor-polikarbonat filtre
- 25 mm filtre holder
- İnfüzyon pompası (Commat, Türkiye)
- Soğutmalı santrifüj
- PBS tamponu

Kalibrasyon işlemlerinden sonra tampon ve eritrosit süspansiyonları sabit 1ml/dak. akım hızında nükleopor-polikarbonat filtre'den geçirildi ve akımına karşılık oluşan filtrasyon basınç değişimleri, MP-30 veri işleme sisteminin yardımıyla ölçülüp bilgisayar ortamına aktarıldı. Her bir numune için basınç ölçümleri ikişer kez tekrarlanıp ortalamaları alınarak kaydedildi. Hücre süspansiyonu ve tamponu için ölçülen filtrasyon basınç değerleri birbirlerine oranlanarak eritrosit deformabilite indekslerinden (EDİ) biri olan rölatif direnç (Rrel) hesaplandı [97, 98].

### **3.7.Hemodinamik Parametrelerin Ölçümü**

Genel anestezi altında ratların çalışma başlangıcında Rektal ısıları, dakikalık solunum sayıları kaydedildi. Basınç monitörizasyonu ve kan örnekleri için sol kasıktaki steril cut-down ile femoral arter izole edilip; anjiyotet (22G, Vazofix, Braun Melsungen, Germany) ile kanüle edildi. Ardından kan çekerek hemorajik şok oluşturmak için benzer bir katater de sol femoral vena yerleştirilerek ve vena cava inferiora doğru ilerletildi. Kataterler periyodik olarak %0.9 NaCl ve dilüe heparinle (2Ü/ml) yıkandı. Sistemik heparinizasyondan kaçınmak amacıyla minimal heparin kullanıldı. Arteryal katater de basınç ölçere bağlandı. Femoral arter katateri basınç ölçere bağlanıp faz I'in başlangıcından itibaren Faz II'nin sonuna kadar sürekli OAB(Ortalama arter basıncı) monitörizasyonu yapılarak ve faz II süresince (T30-T90 arasında) 10'ar dakikalık aralarla OAB, Rektal ısı ve dakikalık solunum sayısı kayıt edildi.

### 3.8.Nörolojik Defisit Skoru

Tablo 3: **Sıçanlarda Nörolojik Defisit Skoru** [99] [60]

1- Genel davranış bozuklukları (En kötüsü 40 puan)	
Bilinç durumu	
Spontan teşebbüs.....	0
Spontan teşebbüs yok (Koma).....	20
Solunum	
Normal.....	0
Anormal.....	20
2- Kranial sinir muayenesi (En kötüsü 20 puan)	
Olfaktor (yiyecek koklama)	
Mevcut.....	0
Yok.....	4
Görme (eli takip etme)	
Mevcut.....	0
Yok.....	4
Korneal refleks	
Mevcut.....	0
Yok.....	4
Bıyık hareketi	
Mevcut.....	0
Yok.....	4
İşitme refleksi (elleri birbirine vurarak)	
Mevcut.....	0
Yok.....	4
3- Motor defisit (en kötüsü 10 puan)	
Ekstremitte hareketleri	
Normal.....	0
Zayıfsa.....	5
Yoksa (Paralize).....	10
4- Sensoryal defisit (en kötüsü 10 puan)	
Ekstremitelerde pençehareketi	
Mevcut.....	0
Yok.....	4
5- Koordinasyon defisiti (en kötüsü 20 puan)	
Kiriş üzerinde yürüme	
Mevcut.....	0
Yok.....	5
Kuyruktan kaldırıldığında yapılan pençe hareketi (Placing test)	
Mevcut.....	0
Yok.....	5
Sırtüstü çevrildiğinde düz dönebilme yeteneği (Righting reflex)	
Mevcut.....	0
Yok.....	5
Masa kenarında durma	
Mevcut.....	0
Yok.....	5

## **İstatistiksel İncelemeler**

İstatistiksel analizler SPSS for Windows 16.0 programı yardımıyla yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmalar tek yönlü varyans incelemesi (ANOVA) ile yapıldı; Post Hoc Test olarak Banforoni ve Tukey HSD testi kullanıldı. Araştırma sonuçları ortalama değer  $\pm$  standart sapma ( $x \pm SD$ ) olarak ifade edildi. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

Grupların ortalama ve standard sapma değerleri hesaplanarak tablolar halinde verildi.

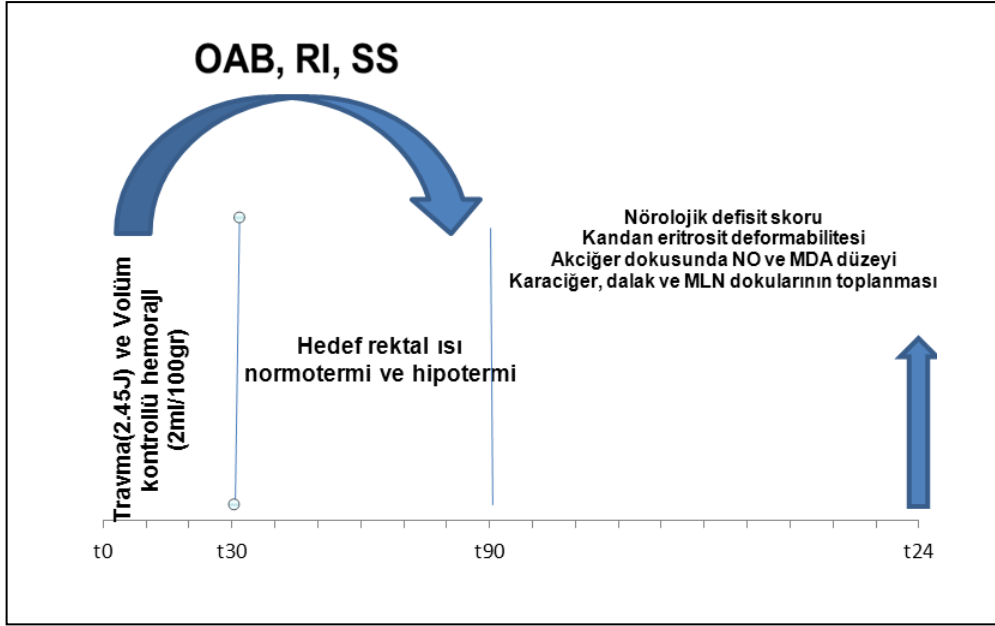
\*  $p < 0.05$  düzeyinde anlamlı

\*  $p < 0.01$  ileri düzeyde anlamlı

## BULGULAR

60 rat üzerinde çalışıldı. Sodyum pentobarbital(50mg/kg, intraperitoneal) anestezisi ve 2.45 J enerji ile orta kinetik enerji seviyesinde künt göğüs travması ve ardından hemorajik şok oluşturuldu. Vücut ağırlığı, rektal ısı, OAB ve solunum hızı arasında başlangıç aşamasında gruplar arası farklılık mevcut değildi. Hedef rektal ısıya ilk 30 dk içinde ulaşıldı. Çalışmada 90 dk boyunca hedef rektal ısı değerleri sağlandı. Çalışma prosedürü uygulanmasından sonra tüm ratların vital bulguları faz 1 ve 2 süresince kayıt edildi. Tüm ratlardan faz 2 sürecinde 7 rat ve faz 3 sürecinden 1 ratın tetkikleri alınamamıştı

Şekil 2: Çalışma prosedürünün şematize şekli



Tablo 4: Ratların gruplarda dağılımı

<b>Gruplar</b>	<b>Uygulama</b>	<b>Rat</b>	<b>NO-MDA</b>	<b>Ölüm</b>	<b>Apne</b>	<b>NDS</b>
<b>Grup T</b>	Toraks travması	10	8	2	7	8(0)
<b>Grup H</b>	Hemoraji	10	10	0	-	8(0)2(5)
<b>Grup NT</b>	Normotermik Travma ve Hemoraji	10	7	3	6	2(0)2(5)2(10)1(38)
<b>Grup HH</b>	Hafif hipotermik Travma ve Hemoraji	10	8	2	6	5(0)1(4)2(5)
<b>Grup OH</b>	Orta Hipotermik Travma ve Hemoraji	10	9	1	7	5(0)1(4)2(5)1(80)
<b>Kontrol</b>		10	10	-	-	10(0)
<b>Toplam</b>		60	52	8	26	186

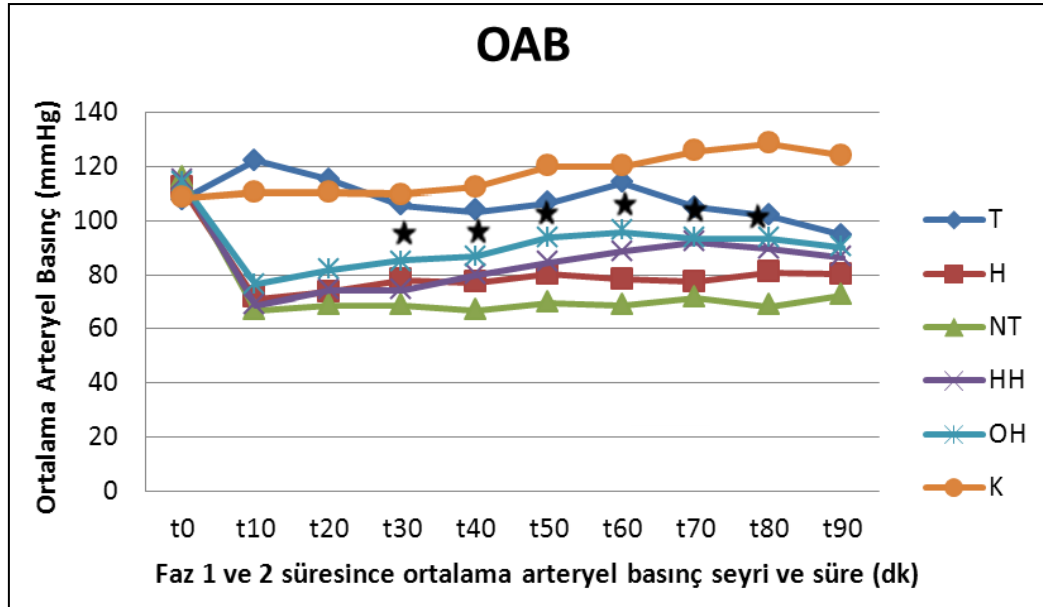
## 4.1- Vital Bulguların Değerlendirilmesi

### 4.1.1.Ortalama Arteriyel Basınç (OAB)

Tablo 5. Grupların ortalama arteriyel basınç ve standart sapma değerleri

	OAB0	OAB10	OAB20	OAB30	OAB40	OAB50	OAB60	OAB70	OAB80	OAB90
GrupT	107,70± 12,08	122,30± 11,87	115,50± 12,22	105,30± 14,88	103,40± 17,83	106,40± 13,75	114,10± 14,15	105,00± 15,33	102,00± 17,34	94,62± 8,36
GrupH	112,30± 19,97	71,10± 7,95	73,78± 11,02	77,80± 10,35	76,90± 10,16	80,10± 13,91	78,40± 14,51	77,30± 11,53	80,80± 13,53	80,30± 15,85
GrupNT	116,00± 16,11	66,50± 8,50	68,71± 10,14	68,50± 7,65	66,90± 6,78	69,70± 6,93	68,71± 10,40	71,43± 17,67	68,28± 10,55	72,57± 15,23
GrupHH	115,00± 27,08	68,80± 9,06	74,00± 10,14	74,40± 8,49	79,80± 8,65	84,50± 7,17	88,67± 10,94	92,00± 14,37	89,55± 14,53	86,33± 16,14
GrupOH	114,00± 18,15	76,50± 11,97	81,78± 13,73	85,20± 13,05	86,60± 15,17	93,70± 15,60	95,80± 13,04	93,55± 11,30	93,44± 11,23	90,22± 14,69
GrupK	108,30± 17,74	110,60± 15,89	110,60± 15,03	110,00± 17,61	112,40± 19,99	120,00± 17,98	120,00± 16,95	120,00± 17,65	128,60± 16,41	124,00± 17,69

Şekil.3. Grupların ortalama arteriyel basınç seyri



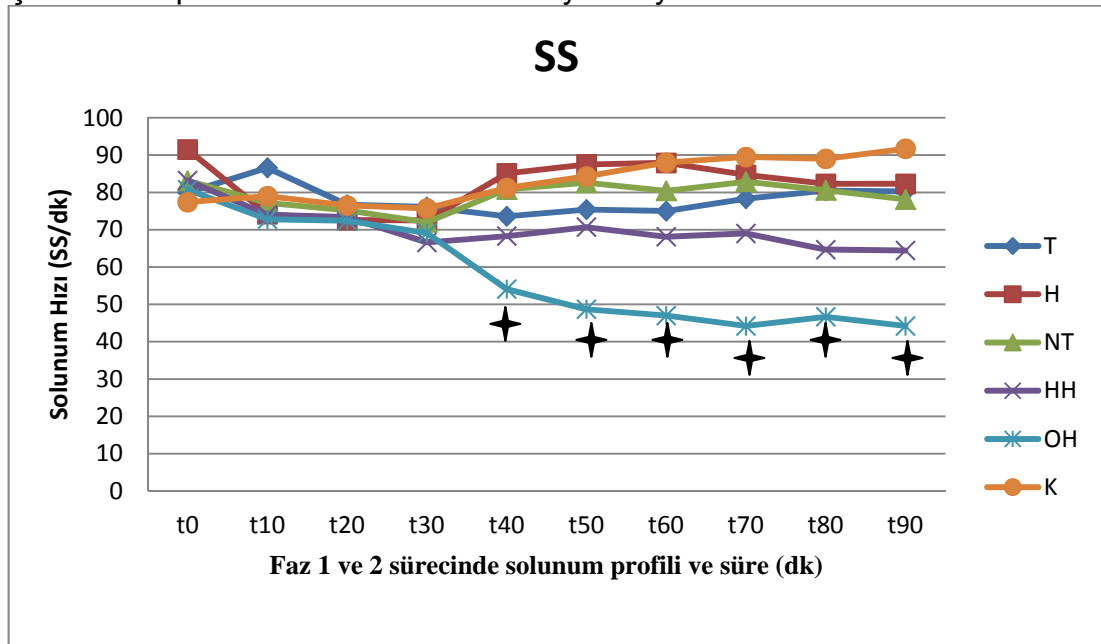
★ Normotermik gruba göre orta derecede hipotermik grupta hedef ısı değerlerine ulaştıktan sonra OAB dikkat çekici şekilde yüksek seyretmektedir(p<0.05).

#### 4.1.2.Solunum Sayısı (SS)

Tablo 6. Grupların ortalama solunum sayısı ve standart sapma değerleri

	SS 0	SS 10	SS 20	SS 30	SS 40	SS 50	SS 60	SS 70	SS 80	SS 90
<b>GrupT</b>	80.00± 11.02	86.60± 19.24	76.70± 19.03	76.10± 20.60	73.60± 19.51	75.40± 16.90	75.00± 17.01	78.33± 15.75	80.50± 16.75	80.25± 16.86
<b>GrupH</b>	91.50± 11.09	74.20± 9.94	72.60± 5.64	72.50± 5.72	85.10± 7.29	87.50± 9.80	87.90± 9.76	84.70± 10.71	82.30± 7.07	82.30± 10.70
<b>GrupNT</b>	83.10± 10.71	77.20± 13.46	75.20± 12.75	72.00± 15.31	80.80± 10.26	82.60± 10.29	80.43± 14.71	82.86± 20.23	80.57± 13.93	78.14± 14.62
<b>GrupHH</b>	83.20± 11.89	74.00± 18.20	73.40± 11.72	66.60± 10.46	68.30± 15.03	70.70± 14.73	68.11± 11.77	69.00± 14.64	64.67± 12.11	64.44± 13.70
<b>GrupOH</b>	80.70± 9.61	72.80± 9.27	72.40± 4.09	69.10± 6.54	54.10± 11.96	48.70± 9.04	47.00± 11.83	44.22± 12.69	46.67± 12.53	44.22± 12.82
<b>GrupK</b>	77.40± 10.44	79.00± 8.72	76.50± 7.99	75.70± 10.35	81.20± 12.15	84.30± 12.86	88.00± 10.47	89.50± 8.87	89.00± 6.20	91.70± 5.89

Şekil 4. Grupların ortalama solunum sayısı seyri



Hipotermik gruplarda hedef rektal ısı değerlerine ulaştıktan sonra solunum sayısı düşmektedir( $p<0.01$ ).

✦ Hipotermik gruplar arasında da solunum sayısının farklılığı dikkat çekicidir ( $p<0.05$ ).

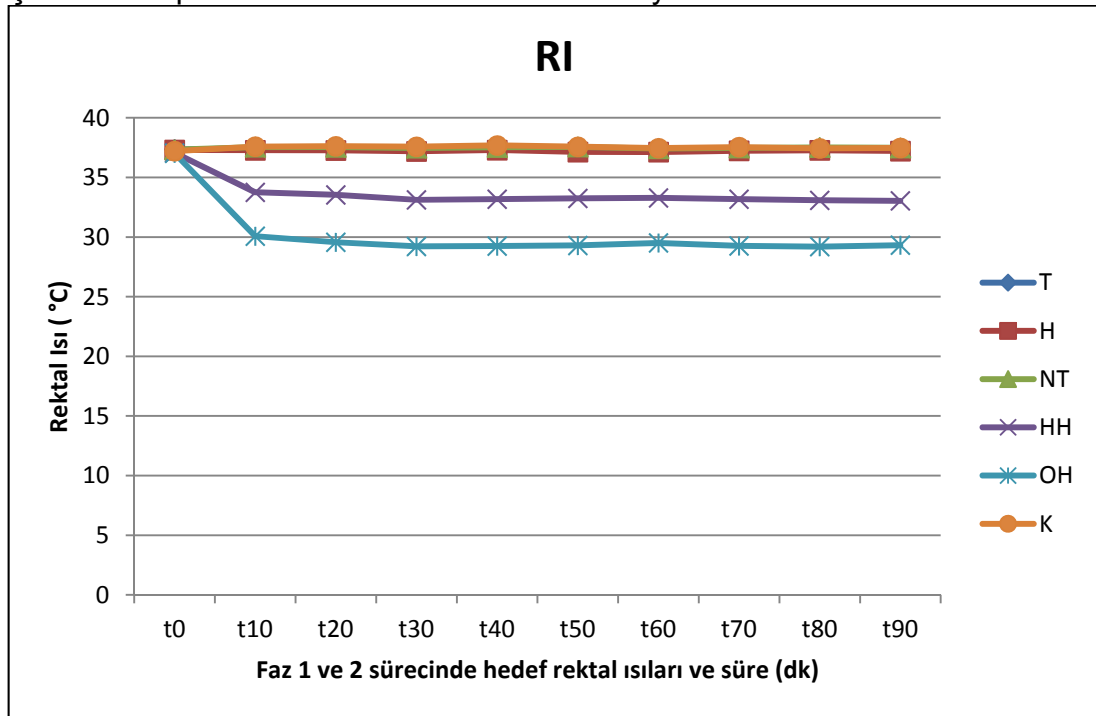


### 4.1.3.Rektal ısı (RI)

Tablo 7.Grupların ortalama rektal ısı ve standart sapma değerleri

	RI 0	RI 10	RI 20	RI 30	RI 40	RI 50	RI 60	RI 70	RI 80	RI 90
<b>GrupT</b>	37.34± 0.44	37.44± 0.40	37.51± 0.31	37.47± 0.28	37.37± 0.23	37.44± 0.21	37.43± 0.14	37.40± 0.22	37.36± 0.19	37.36± 0.1
<b>GrupH</b>	37.30± 0.42	37.28± 0.21	37.26± 0.22	37.18± 0.14	37.29± 0.17	37.13± 0.14	37.12± 0.14	37.23± 0.16	37.27± 0.16	37.21± 0.12
<b>GrupNT</b>	37.32± 0.39	37.54± 0.48	37.53± 0.30	37.46± 0.19	37.52± 0.17	37.55± 0.18	37.41± 0.21	37.47± 0.25	37.51± 0.20	37.48± 0.27
<b>GrupHH</b>	37.06± 0.52	33.75± 0.80	33.53± 0.50	33.12± 0.37	33.17± 0.25	33.24± 0.37	33.28± 0.23	33.17± 0.23	33.08± 0.19	33.03± 0.16
<b>GrupOH</b>	37.02± 0.60	30.07± 0.59	29.56± 0.53	29.21± 0.49	29.24± 0.47	29.29± 0.41	29.50± 0.61	29.25± 0.56	29.19± 0.54	29.31± 0.48
<b>GrupK</b>	37.20± 0.36	37.58± 0.29	37.61± 0.22	37.57± 0.43	37.68± 0.21	37.57± 0.35	37.45± 0.36	37.54± 0.32	37.43± 0.41	37.47± 0.31

Şekil 5. Grupların ortalama hedef rektal ısı seyri



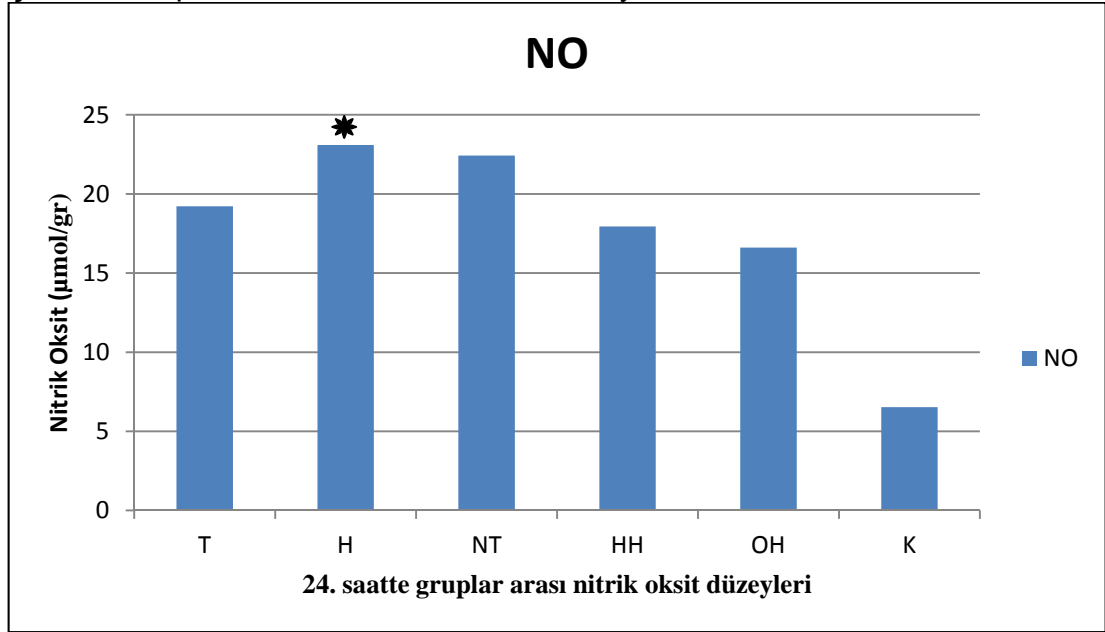
Gruplar için hedef rektal ısı değerlerine ulaşılmıştır(p<0.01).

#### 4.2.NO, MDA ve Eritrosit Deformabilite(ED) Düzeyleri:

Tablo 8. Grupların ortalama NO, MDA ve ED düzeyleri

Gruplar	NO	MDA	ED
Grup T	19.22±12.49	7,59±4.08	1,50±0.18
Grup H	23.09±13.38	9.84±6.07	1.55±0.20
Grup NT	22.42±11.51	15,29±9.95	1,61±0.13
Grup HH	17.94±10.47	13.87±7.14	1.23±0.07
Grup OH	16.61±10.52	4.34±2.04	1.31±0.16
Grup K	6.53±3.53	5.06±1.92	1.03±0.05

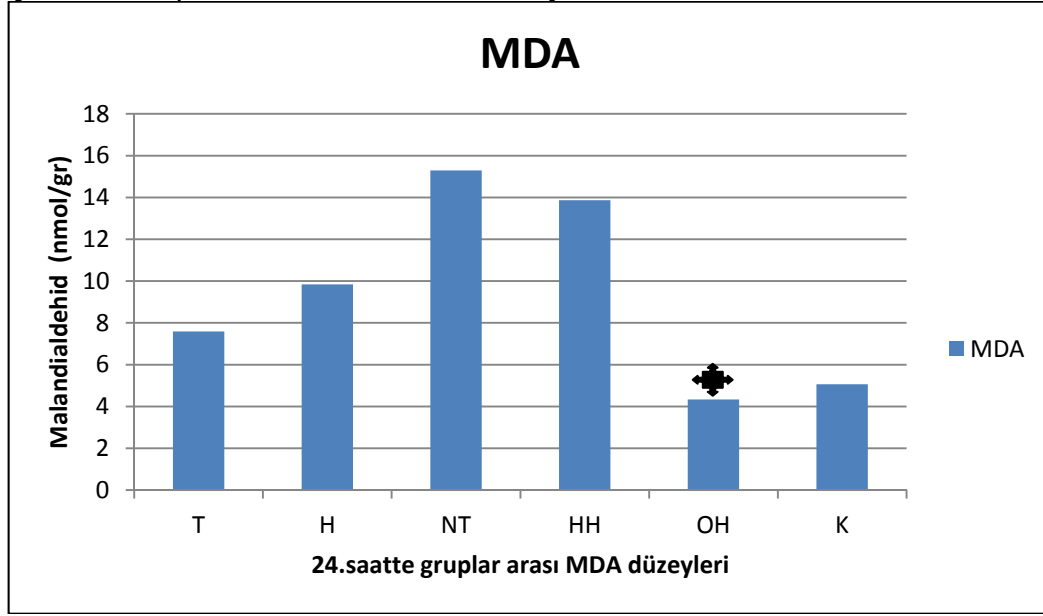
Şekil 6. Grupların ortalama nitrik oksit düzeyleri



Grupların NO düzeyleri arasında hafif hipotermik ile orta derece hipotermik grupta normotermik gruba göre azalan seviyede seyretmektedir(P=0,810).

\*NO hemorajik grupta kontrol grubuna göre yüksek saptandı( p< 0,05).

Şekil 7. Grupların ortalama MDA düzeyleri

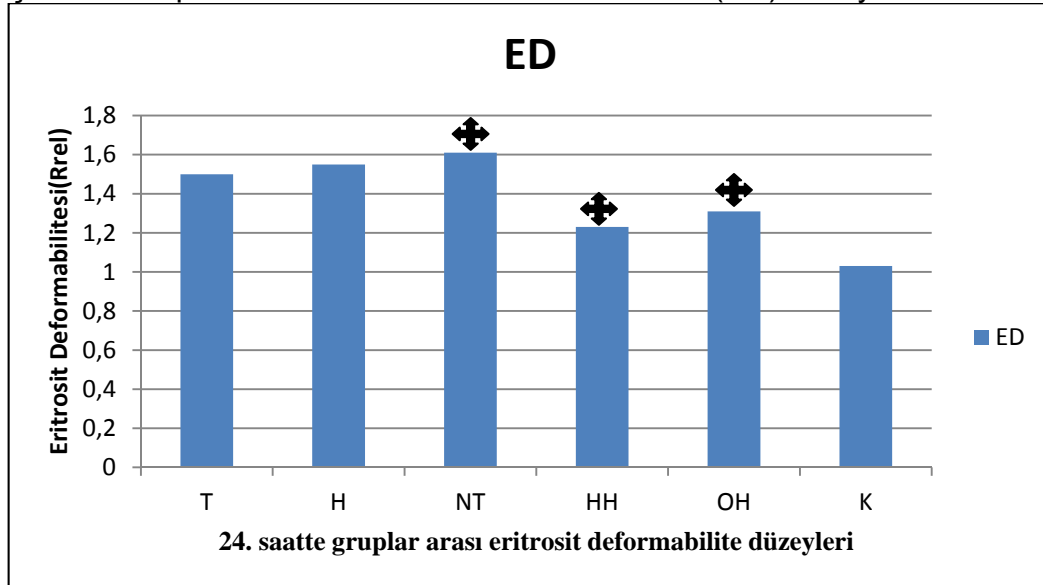


Grupların MDA düzeyleri hafif hipotermik ile orta derece hipotermik grupta normotermik gruba göre azalarak seyretmektedir( $P=0,073$ ).

✚ MDA orta derecede hipotermik grupta hafif derecede hipotermik gruba göre düşük saptandı( $p < 0,05$ ).

#### Eritrosit Deformabilitesi (ED):

Şekil 8. Grupların ortalama Eritrosit Deformabilite (ED) düzeyleri



✚ Normotermik gruba göre hipotermik gruplarda eritrosit deformabilitesi düşük saptandı( $p < 0,05$ ).

### 3- Bakteriyel Translokasyon

Tablo 9.Grupların enfekte fare sayıları

Gruplar	EnfekteFare
Grup T	0/8
Grup H	1/10
Grup NT	5/7
Grup HH	2/8
Grup OH	3/9
Grup K	0/10

Bakteriyel translokasyon için değerlendirilen ratlardan dalak, karaciğer ve mezenter lenfnodları alındı. Bunlardan birinde üreme olan rat enfekte olarak kabul edildi. Normotermik grupta diğer gruplara göre daha fazla üreme vardır(p<0.05). Kültürlerde E. Koli, gr(-) stenotrofomonas maltophilia tespit edildi.

### 4-Nörolojik defisit skoru(NDS)

Tablo 10.Grupların toplam nörolojik defisit skor değerleri

Gruplar	NDS Puan
Grup T	0
Grup H	10
Grup NT	68
Grup HH	14
Grup OH	94
Grup K	0

Orta derece hipotermik ve normotermik gruba göre hafif hipotermik grupta nörolojik defisit skoru düşük seyretti.

### 5-Apne

Tablo 11.Grupların apnesi olan fare sayısı

Gruplar	Apne
Grup T	7/10
Grup H	0/10
Grup NT	6/10
Grup HH	6/10
Grup OH	7/10
Grup K	0/10

Travmaya ikincil olarak apne, travma uygulanan grupların yarısından fazlasında görülmektedir.

## TARTIŞMA

Hipotermi, hafif (32-36°C), orta (28-32°C), derin (16-27°C), çok derin (6-15°C), ultra-derin (<5°C) olarak sınıflandırılmaktadır[43]. Hipotermide terapötik hipotermi ve spontan hipotermi olarak iki çok farklı fizyolojik mekanizma söz konusudur. Bizim çalışmamızda hafif ve orta derecede terapötik hipotermi uygulanmıştır. Çalışmamızda künt göğüs travması ile birlikte volüm kontrollü hemoraji oluşturulması durumunda uygulanan hipotermimin oksidatif stres, bakteriyel translokasyon, eritrosit deformabilitesi üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Künt göğüs travması kardiyak aritmiler, hipoksi veya kanama etkisiyle ölümcül olabilir[29]. Künt göğüs travması ALI, ARDS ve pnömoni gelişmesi için de risk faktörüdür[30, 100]. Künt göğüs travmasının eşlik ettiği pulmoner kontüzyon sonrası inflamatuvar hücrelerden öncelikle PMNL'in eşlik ettiği çeşitli inflamatuvar mediyatörler üretilir. Buna bağlı olarak pulmoner kapiller bazal membranda hasar oluşur. Travmaya bağlı hipoksi, artmış pulmoner direnç, toksik oksijen metabolitlerinin etkisiyle akciğerde yapısal hasar olduğu yönünde pek çok çalışma mevcuttur[1, 75, 101-104]. Hemoraji ise hem direkt splanknik iskemi etkisiyle, hemde hemorajiye bağlı hipoperfüzyonun etkisiyle barsak mukozal bariyer fonksiyonunu bozarak bakteriyel translokasyona neden olabilir. Ayrıca reperfüzyon injuriside bakteriyel translokasyonun diğer bir sebebidir[55, 67]. Bakteriyel translokasyonun, hemorajik veya septik hastalarda çoklu organ yetmezliği gelişiminde çok önemli bir faktör olduğu çalışmalarda belirtilmiştir[4-6]. Daha önce iki darbe künt göğüs travması ve hemorajik şok oluşturulan modelde inflamatuvar değişiklikler araştırılmıştır[28]. Hemorajik şoka bağlı olarak akciğerde inflamatuvar yanıt dengesinin bozulduğu saptanmıştır[105, 106]. Ancak çalıştığımız iki darbe künt göğüs travması ve hemorajik şok oluşturulduğunda hipotermimin etkisi ile ilgili çalışma bulunmamaktadır.

Hipotermimin travmada uygulanırılığını ortaya koyan deneysel çalışmalarda sağkalım, biyokimyasal ve patofizyolojik markerlerde koruyucu etkiye sahip olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Farklı hemorajik şok modellerinde hipotermimin sağkalım, organ fonksiyonları ve hemodinamik

değişiklikler üzerinde faydalı etkileri geniş çapta çalışılmıştır[52, 53]. Hipoterminin oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu üzerine farklı derecelerde olumlu etkilerini gösteren çalışmalar mevcuttur[54, 55]. Hipoterminin bu etkilerini hemorajik şok sonrası oluşan artmış mikrovasküler permabiliteyi azaltarak sağladığı düşünülmektedir[107]. Ayrıca hipoterminin apopitozisi önleyerek, mitokondriyal disfonksiyonu azaltarak, enerji hemostazını iyileştirerek, reperfüzyon injurisini önleyerek, ödem formasyonunu azaltarak ve damar duvar ve kan-beyin bariyer permabilitesini azaltarak, hücrel membran permabilitesini azaltarak, iyon hemostazisini sağlayarak, metabolizmayı azaltarak, çeşitli potansiyel sıkı pro-inflamatuvar reaksiyonları ve immun cevabı baskılayarak etkilediği yönünde çalışmalar mevcuttur[47].

Daha derin hipotermide belirgin olan hipotermiye bağlı çeşitli komplikasyonlar gözlenebilir. Bunlar arasında bradikardi, hipokalemi, immunosüpresyon, hipovolemi, elektrolit bozuklukları, insülin rezistansı, koagülopati, rebound hipertermi, kanama, enfeksiyon ve nöbet sayılabilir[108]. 32°C'nin altında aritmi, enfeksiyon ve koagülopati komplikasyon oranı artmaktadır[21, 43]. Bu komplikasyonlar öngörülerek çalışmamızda derin hipotermi uygulanmamıştır.

Wu ve arkadaşları, hemorajik şoka bağlı oluşan spontan hipotermide OAB'nin arttığını fakat geç dönem sağkalımı iyileştirmede gözlemlenmediğini gözlemlediler[109]. Seitz ve arkadaşları, künt göğüs travması ve hemorajik şok oluşturdukları modelde hemorajik şokta OAB'nin künt göğüs travmasına göre daha düşük, künt göğüs travması ve hemorajik şok birlikteliğinde ise OAB'nin daha da düşük olduğunu gözlemlemişlerdir[28]. Hemorajik şok sonrası hipoterminin OAB üzerinde olumlu etkilerinin olduğuna dair pek çok çalışma vardır[54, 55, 110-112]. Bizim çalışmamızda da Seitz ve arkadaşlarınkine benzer şekilde OAB travma ve hemoraji oluşturulan normotermik grupta sadece hemoraji ve travma uygulanan gruplara göre daha düşük değerlerde seyretti. Hipotermik gruplarda dikkat çeken önemli bir nokta OAB'nin normotermik gruba göre daha yüksek değerlerde seyretmesidir. Çalışmamızda hipotermi uygulanan gruplarda normotermik gruba göre OAB'da anlamlı yükseklik gözlemlendi. Hipotermik gruplarda özellikle

orta derecede hipotermi oluşturulan grupta daha belirgin olmak üzere bu artmış OAB'nin nedenleri katekolaminlerin etkisiyle artmış vazokonstriksiyon ve artmış kan viskozitesi ile açıklanabilir. Gelişen vazokonstriksiyon direkt periferal veya çevresel soğutmaya verilecek yanıt olarak gelişen kutanöz vazokonstriksiyon olabileceği gibi, derin bir sempatik yanıt da olabilir. Bu mekanizmanın netlik kazanması için daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

Solunum beyin sapı tarafından düzenlenen temel yaşam fonksiyonlarından biridir. Daha önce yapılan çalışmalarla benzer olarak biz de çalışmamızda iki darbe künt künt göğüs travması ve hemorajik şok modelinde hipotermik gruplarda normotermik gruplara göre hedef rektal ısıya ulaştıktan sonra solunum sayısında azalma gözlemledik. Bu azalma özellikle orta derecede hipotermik grupta daha belirgindi. Hipotermik gruplarda hipotermimin derinliği arttıkça solunum sayısı daha da azalmaktadır. Bu azalmanın nedeni günümüzde tam olarak bilinmemekle birlikte birkaç neden üzerinde durulmaktadır. Bunlardan birisi hipotermide azalan metabolik hızla birlikte oksijen dağıtım ve tüketimindeki azalmadır. Diğer bir neden ise hipotermimin santral solunum fonksiyonlarının regülasyonu üzerine olan direkt etkisidir. Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda hipotermimin hipoksik durumda glutamat, gama-aminobütirik asit ve nitrik oksit gibi nörotransmitter ve modülatörlerin azalmasına yol açmasında solunum sayısının azalmasını açıklayabilir. Çalışmamızda hipotermik gruplardaki solunum sayısının azalması NO deki düşme ile paralel seyretmektedir.

Kanamaya bağlı olarak hipotansiyon, hipoperfüzyon, hipoksi sonucu ana organlara kan sağlanırken splanknik vazokonstriksiyona bağlı olarak intestinal iskemi meydana gelebilmektedir. Ayrıca sitokin salınımı, intestinal permabilite artışı, reperfüzyon injurisi, intestinal mukozal injuri ve barsak bariyer fonksiyon kaybı sonucunda bakteriyel translokasyon gözlenebilmektedir[65]. E.coli en sık olmak üzere, koagulaz negatif staf. aureus, klebsiella türleri, proteus türleri ve psödomonas gibi intestinal kaynaklı bakterilerin mezenter lenf nodu ve dolaşımına karaciğer, dalak başta olmak üzere solid organlara yayılımı sonucu bakteriyel translokasyon gerçekleşir[66, 67]. Reperfüzyon tedavisinin bakteriyel translokasyona sebep

olabileceğinden dolayı bizim çalışmamızda sıvı resüsitasyonu uygulanmadı. Deniz ve arkadaşları pnömoniyle birlikte oluşturdukları iki darbe hemorajik şok modelinde hipotermimin mezenterik kan akımını etkileyerek bakteriyel translokasyonu azalttığı ortaya konmuştur[55]. Çalışmamızda künt göğüs travması ve hemorajik şokla oluşturulan iki darbe modelinde hipotermik gruplarla kıyaslandığında normotermik grupta daha fazla üreme gözlemlendi. Hipotermik gruplar kendi aralarında kıyaslandığında ise hafif ve orta derecede hipotermimin farksız olduğu gözlemlendi. Bu açıdan değerlendirildiğinde derin hipotermimin sağlandığı grupta bakteriyel translokasyon gelişimi açısından üstünlük gözlenmemesi dolayısıyla hafif hipotermimin bakteriyel translokasyon gelişiminde daha tavsiye edilebilir hipotermi düzeyi olduğu söylenebilir.

Eritrosit deformabilitesi kan dolaşımında etkin bir rol oynayarak 7 µm çapındaki eritrositlerin 4 µm çapındaki kapillerlerden geçebilmesini sağlar[36]. Artan serbest radikaller eritrosit deformabilitesinde azalmaya sebep olabilmektedir[70]. Şok ve sepsiste mikrovasküler perfüzyonda azalma ve organ yaralanması olduğunda aşırı PMNL aktivasyonu etkisiyle eritrosit deformabilitesinde bozulma gözlenebilir[5]. Eritrositlerin membran yapısında bulunan lipid peroksidasyon ürünü olan MDA da için eritrosit deformabilitesinin önemli bir göstergesidir[77]. Travma ve hemorajik şokta eritrosit deformabilitesinin azaldığı yönünde çalışmalar mevcuttur[4, 98] [113]. Travma ve hemorajik şokun eritrosit deformabilitesi üzerine etkisi üç şekilde yorumlanmaktadır. Bunlar artan serbest radikaller ve NO'nin eritrosit deformabilitesini azaltması, travma ve hemorajik şokta oluşan organ yaralanma düzeyine bağlı NO seviyesindeki artış ve NO inhibitörünün azalması etkisiyle olduğu ileri sürülmektedir. Condon ve arkadaşları tarafından NO inhibitörü verildiğinde travma ve hemorajik şokta eritrosit deformabilitesi üzerine olumlu etkiler gözlemlenmiştir[36]. Hierholzer ve arkadaşları NO'nin hemorajik şok sonrası organ hasarı ile bunu izleyen inflamatuvar yanıtını değerlendirmişler. NO inhibisyonu (L-NIL) ile akciğer PMNL infiltrasyonunda azalma ve karaciğerden sitokin salınımını ve aktivasyonunun önlendiği ortaya konulmuştur[114]. Machiedo ve arkadaşları dişi ratlarda travma ve hemorajik şok sonrası anormal eritrosit



deformabilitesinde gözlenen anormalliklerde önemli derecede artış ortaya koyamamışlar. Fakat MDA düzeyinin travma ve hemorajik şoktan sonra dişi ratlarda erkeklerden yüksek olduğu gözlenmiştir[76]. Bizim çalışmamızda farklılığı önlemek amacıyla sadece erkek ratları çalışmaya alındı. Zheng ve arkadaşları akut şiddetli hemorajik şokta MDA düzeylerini incelemiş, MDA'nın sürekli arttığını ortaya koymuşlardır[42]. Deniz ve arkadaşları, pnömoniyle birlikte oluşturdukları iki darbe hemorajik şok modelinde hipotermi ile MDA, NO düzeylerinde anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Kim ve arkadaşları hemorajik şok sonrası normotermik ve hipotermik (27-30 °C) gruplarda NO ve MDA düzeylerinin anlamlı şekilde düştüğünü ortaya koymuşlar[111]. Bizim çalışmamızda NO hemorajik grupta anlamlı olarak yüksek, MDA ise orta derecede hipotermik grupta düşük saptandı. Çalışmamızdaki iki darbe künt göğüs travması ve hemorajik şok modelinde gruplar arasında NO ve MDA düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüş saptanmasa bile hafif hipotermik ile orta derece hipotermik grupta normotermik gruba göre azalan seviyede ilişki saptanmıştır. Hipotermik gruplardaki MDA ve NO düzeyindeki gözlenen bu düşüş protektif etkiye bağlı olarak azalmış oksidatif stresin göstergesi olarak yorumlandı. Çalışmamızda uygulanan terapotik hipoteminin normotermik gruba göre eritrosit deformabilitesi üzerinde koruyucu etkilerini tüm bu çalışmalar ışığında hipotermiminin NO ve MDA'yı azaltıcı etkisine bağlanabilir.

Sonuç olarak hipotermimin oksidatif stresi azaltarak eritrosit deformabilitesi ve bakteriyel translokasyon üzerine koruyucu etkileri gözlenmiştir. Bu sonuçların ileride düzenlenecek klinik çalışmalara yön gösterici olacağı kanısındayız. Bu analizler sonucunda elde edilen bulgular daha sonraki yapılacak çalışmalarda elde edilecek spesifik bulgularla birleştirildiğinde çok daha özgül sonuçlara ulaşmak mümkün olabilecektir. Her geçen gün klinik kullanım alanı zenginleşen hipotermi tedavisinin klinik rutinde travma hastalarında uygulama alanı bulabilir. Çalışmamızda tarif edilen yöntemin bir çok ilişkili çalışmaya rahatlıkla uygulanabileceğini ve böylece hipotermimin çözümlenerek anlamlandırılması konusunda önemli bir temel teşkil edeceğini düşünmekteyiz.

## SONUÇLAR

1. Hipotermi OAB'ı artırmakta ve solunum sayısını azaltmaktadır.
2. İki darbe modelimizde normotermik grupta oksidatif stres, bakteriyel translokasyon ve eritrosit deformabilitesinde hipotermik gruplara göre farklılık saptandı.
3. Bakteriyel translokasyon normotermik grupta diğer gruplara göre daha fazla gözlemlendi. Hipotermik gruplar kendi aralarında üreme açısından kıyaslandığında ise hafif ve orta derecede hipotermiminin farksız olduğu gözlemlendi. Bu açıdan değerlendirildiğinde derin hipotermiminin sağlandığı grupta bakteriyel translokasyon gelişimi açısından üstünlük gözlenmemesi dolayısıyla hafif hipotermimin bakteriyel translokasyon gelişiminde daha tavsiye edilebilir hipotermi düzeyi olduğu söylenebilir.
4. Terapotik hipotermimin klinik uygulanabilirlik ve nörolojik yönden üstünlüğüne rağmen bizim çalışmamızda bakteriyel translokasyon ve eritrosit deformilitesi açısından hipotermik gruplar arasında anlamlı farklılık ortaya konamamıştır.
5. Oksidatif stress açısından farklılık mevcuttu. Bunu ise çalışmamızdaki terapotik hipoteminin eritrosit deformabilitesi üzerine koruyucu etkilerini NO ve MDA'yı azaltıcı etkisine bağlanabilir.

## KAYNAKLAR

1. Liener, U.C., et al., Is the function of alveolar macrophages altered following blunt chest trauma? *Langenbecks Arch Surg.* 396(2): p. 251-9.
2. Li, Y.S., P.F. Wang, and J.S. Li, Protective Roles of Hydroxyethyl Starch 130/0.4 in Intestinal Inflammatory Response and Oxidative Stress After Hemorrhagic Shock and Resuscitation in Rats. *Inflammation*, 2009. 32(2): p. 71-82.
3. Machiedo, G.W., et al., Trauma-hemorrhagic shock-induced red blood cell damage leads to decreased microcirculatory blood flow. *Critical Care Medicine*, 2009. 37(3): p. 1000-1010.
4. Machiedo, G.W., et al., Trauma-hemorrhagic shock-induced red blood cell damage leads to decreased microcirculatory blood flow. *Crit Care Med*, 2009. 37(3): p. 1000-10.
5. Doucet, D., et al., Estrogen receptor hormone agonists limit trauma hemorrhage shock-induced gut and lung injury in rats. *PLoS One.* 5(2): p. e9421.
6. Deitch, E.A., et al., Estrogenic Hormone Modulation Abrogates Changes in Red Blood Cell Deformability and Neutrophil Activation in Trauma Hemorrhagic Shock. *Journal of Trauma-Injury Infection and Critical Care*, 2010. 68(1): p. 35-41.
7. Rees, K., et al., Hypothermia to reduce neurological damage following coronary artery bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001(1): p. CD002138.
8. Hildebrand, F., et al., Pathophysiologic changes and effects of hypothermia on outcome in elective surgery and trauma patients. *Am J Surg*, 2004. 187(3): p. 363-71.
9. Peterson, K., S. Carson, and N. Carney, Hypothermia treatment for traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *J Neurotrauma*, 2008. 25(1): p. 62-71.
10. Sydenham, E., I. Roberts, and P. Alderson, Hypothermia for traumatic head injury. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(1): p. CD001048.

11. Mottillo, S., K. Sharma, and M.J. Eisenberg, Therapeutic hypothermia in acute myocardial infarction: a systematic review. *Can J Cardiol.* 27(5): p. 555-61.
12. Vaquero, J., Therapeutic hypothermia in the management of acute liver failure. *Neurochem Int.*
13. Susantitaphong, P., et al., Therapeutic hypothermia and prevention of acute kidney injury: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Resuscitation.*
14. Denes, A., S. Ferenczi, and K.J. Kovacs, Systemic inflammatory challenges compromise survival after experimental stroke via augmenting brain inflammation, blood-brain barrier damage and brain oedema independently of infarct size. *J Neuroinflammation.* 8(1): p. 164.
15. Wintermark, P., et al., Brain Perfusion in Asphyxiated Newborns Treated with Therapeutic Hypothermia. *AJNR Am J Neuroradiol.*
16. Kollmar, R. and S. Schwab, [Therapeutic hypothermia in neurological critical care]. *Dtsch Med Wochenschr.* 135(47): p. 2361-5.
17. Blondin, N.A. and D.M. Greer, Neurologic prognosis in cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia. *Neurologist.* 17(5): p. 241-8.
18. Lucas, J.M., et al., Neurologic recovery after therapeutic hypothermia in patients with post-cardiac arrest myoclonus. *Resuscitation.*
19. Arulkumar, N., R. Suleman, and J. Ball, Use of ice-cold crystalloid for inducing mild therapeutic hypothermia following out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation.*
20. Laish-Farkash, A., et al., Usefulness of mild therapeutic hypothermia for hospitalized comatose patients having out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Cardiol.* 108(2): p. 173-8.
21. Peberdy, M.A., et al., Part 9: post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 122(18 Suppl 3): p. S768-86.

22. Kim, Y.M., et al., Does therapeutic hypothermia benefit adult cardiac arrest patients presenting with non-shockable initial rhythms?: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies. *Resuscitation*.
23. Zeiner, A., et al., Mild resuscitative hypothermia to improve neurological outcome after cardiac arrest. A clinical feasibility trial. Hypothermia After Cardiac Arrest (HACA) Study Group. *Stroke*, 2000. 31(1): p. 86-94.
24. Holzer, M., et al., Mild hypothermia and outcome after CPR. Hypothermia for Cardiac Arrest (HACA) Study Group. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl*, 1997. 111: p. 55-8.
25. N.E, M.S., ed. Kinematics of trauma. 4 th ed, ed. F.D.V. Ed.: Mattox K.L., Moore E.E. 2000. : New York, Mc Graw-Hill.
26. Ware, L.B., et al., Prognostic and pathogenetic value of combining clinical and biochemical indices in patients with acute lung injury. *Chest*. 137(2): p. 288-96.
27. Wang, N.D., et al., Blunt chest trauma: an experimental model for heart and lung contusion. *J Trauma*, 2003. 54(4): p. 744-8.
28. Seitz, D.H., et al., Inflammatory alterations in a novel combination model of blunt chest trauma and hemorrhagic shock. *J Trauma*. 70(1): p. 189-96.
29. Tsukamoto, T. and H.C. Pape, Animal models for trauma research: what are the options? *Shock*, 2009. 31(1): p. 3-10.
30. Cohn, S.M., Pulmonary contusion: review of the clinical entity. *J Trauma*, 1997. 42(5): p. 973-9.
31. Reino, D.C., et al., Trauma Hemorrhagic Shock-Induced Lung Injury Involves a Gut-Lymph-Induced TLR4 Pathway in Mice. *PLoS One*. 6(8): p. e14829.
32. Hoth, J.J., et al., Mechanism of neutrophil recruitment to the lung after pulmonary contusion. *Shock*. 35(6): p. 604-9.

33. Tintinalli, J.E. and J.S. Stapczynski, Tintinalli's emergency medicine : a comprehensive study guide. 7th ed, New York: McGraw-Hill. xl, 2120 p.
34. Spaniol, J.R., et al., Fluid resuscitation therapy for hemorrhagic shock. J Trauma Nurs, 2007. 14(3): p. 152-60; quiz 161-2.
35. Henao, F.J., J.E. Daes, and R.J. Dennis, Risk factors for multiorgan failure: a case-control study. J Trauma, 1991. 31(1): p. 74-80.
36. Condon, M., et al., Intravenous injection of mesenteric lymph produced during hemorrhagic shock decreases RBC deformability in the rat. J Trauma. 70(2): p. 489-95.
37. Ellis, C.G., J. Jagger, and M. Sharpe, The microcirculation as a functional system. Crit Care, 2005. 9 Suppl 4: p. S3-8.
38. McCord, J.M., Oxygen-derived radicals: a link between reperfusion injury and inflammation. Fed Proc, 1987. 46(7): p. 2402-6.
39. Gutierrez, G., H.D. Reines, and M.E. Wulf-Gutierrez, Clinical review: hemorrhagic shock. Crit Care, 2004. 8(5): p. 373-81.
40. Murat Öz Saraç, Ö.K., Hakan Topaçoğlu, Hemorajik şokta tanı, fizyopatoloji ve genel yaklaşım Akademik Acil Tıp Dergisi, 2004. 2(3): p. 23-29.
41. Kozlov, A.V., et al., Effect of estrogen on mitochondrial function and intracellular stress markers in rat liver and kidney following trauma-hemorrhagic shock and prolonged hypotension. Mol Med. 16(7-8): p. 254-61.
42. Zheng, W., et al., Superoxide dismutase activity and malondialdehyde level in plasma and morphological evaluation of acute severe hemorrhagic shock in rats. Am J Emerg Med, 2008. 26(1): p. 54-8.
43. Kheirbek, T., A.R. Kochanek, and H.B. Alam, Hypothermia in bleeding trauma: a friend or a foe? Scand J Trauma Resusc Emerg Med, 2009. 17: p. 65.
44. Takasu, A., et al., Mild or moderate hypothermia, but not increased oxygen breathing, increases long-term survival after uncontrolled hemorrhagic shock in rats. Crit Care Med, 2000. 28(7): p. 2465-74.

45. Inaba, K., et al., Mortality impact of hypothermia after cavitory explorations in trauma. *World J Surg*, 2009. 33(4): p. 864-9.
46. Benson, D.W., et al., The use of hypothermia after cardiac arrest. *Anesth Analg*, 1959. 38: p. 423-8.
47. Sinclair, H.L. and P.J. Andrews, Bench-to-bedside review: Hypothermia in traumatic brain injury. *Crit Care*. 14(1): p. 204.
48. Gotberg, M., et al., Mild hypothermia reduces acute mortality and improves hemodynamic outcome in a cardiogenic shock pig model. *Resuscitation*. 81(9): p. 1190-6.
49. Henderson, R.A., et al., Reduced metabolic rate accompanies the hemorrhage-induced hypothermia in conscious rats. *Resuscitation*, 2000. 44(2): p. 129-38.
50. Little, R.A., Heat production after injury. *Br Med Bull*, 1985. 41(3): p. 226-31.
51. Crippen, D., et al., Improved survival of hemorrhagic shock with oxygen and hypothermia in rats. *Resuscitation*, 1991. 21(2-3): p. 271-81.
52. Sori, A.J., et al., The effect of temperature on survival in hemorrhagic shock. *Am Surg*, 1987. 53(12): p. 706-10.
53. Mizushima, Y., et al., Restoration of body temperature to normothermia during resuscitation following trauma-hemorrhage improves the depressed cardiovascular and hepatocellular functions. *Arch Surg*, 2000. 135(2): p. 175-81.
54. Deniz, T., et al., Mild hypothermia improves survival during hemorrhagic shock without affecting bacterial translocation. *J Invest Surg*, 2009. 22(1): p. 22-8.
55. Deniz, T., et al., The effect of hypothermia on splanchnic flows and lung in a two-hit hemorrhagic shock model. *J Surg Res*. 158(1): p. 121-6.
56. Prueckner, S., et al., Mild hypothermia increases survival from severe pressure-controlled hemorrhagic shock in rats. *J Trauma*, 2001. 50(2): p. 253-62.

57. Guven, H., et al., Moderate hypothermia prevents brain stem oxidative stress injury after hemorrhagic shock. *J Trauma*, 2002. 53(1): p. 66-72.
58. Busto, R., et al., Effect of mild hypothermia on ischemia-induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain. *Stroke*, 1989. 20(7): p. 904-10.
59. Clifton, G.L., et al., Marked protection by moderate hypothermia after experimental traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1991. 11(1): p. 114-21.
60. Carrillo, P., et al., Prolonged severe hemorrhagic shock and resuscitation in rats does not cause subtle brain damage. *J Trauma*, 1998. 45(2): p. 239-48; discussion 248-9.
61. Haglund, U., Gut ischaemia. *Gut*, 1994. 35(1 Suppl): p. S73-6.
62. Benjamin, E., J.M. Oropello, and T.J. Iberti, Acute mesenteric ischemia: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Dis Mon*, 1993. 39(3): p. 131-210.
63. Deitch, E.A., R. Berg, and R. Specian, Endotoxin promotes the translocation of bacteria from the gut. *Arch Surg*, 1987. 122(2): p. 185-90.
64. Kong, S.E., et al., Ischaemia-reperfusion injury to the intestine. *Aust N Z J Surg*, 1998. 68(8): p. 554-61.
65. Zaroni, F.L., et al., Mesenteric microcirculatory dysfunctions and translocation of indigenous bacteria in a rat model of strangulated small bowel obstruction. *Clinics (Sao Paulo)*, 2009. 64(9): p. 911-9.
66. Hirsh, M., et al., Reduced rate of bacterial translocation and improved variables of natural killer cell and T-cell activity in rats surviving controlled hemorrhagic shock and treated with hypertonic saline. *Crit Care Med*, 2002. 30(4): p. 861-7.
67. Koyluoglu, G., et al., The effects of pentoxifylline treatment on bacterial translocation after hemorrhagic shock in rats. *Clin Exp Med*, 2001. 1(1): p. 61-6.



68. Chien, S., Red cell deformability and its relevance to blood flow. *Annu Rev Physiol*, 1987. 49: p. 177-92.
69. Zhao, L., et al., Effects of different resuscitation fluids on the rheologic behavior of red blood cells, blood viscosity and plasma viscosity in experimental hemorrhagic shock. *Resuscitation*, 2009. 80(2): p. 253-8.
70. Yapislar, H., et al., Decreased nitric oxide and increased platelet aggregation levels in patients with Behcet's disease. *Thromb Res*, 2007. 119(4): p. 461-5.
71. Dikmenoglu, N., et al., Melatonin prevents lipid peroxidation in human erythrocytes but augments deterioration of deformability after in vitro oxidative stress. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2008. 40(3): p. 235-42.
72. Yao, Y.M., et al., The inflammatory basis of trauma/shock-associated multiple organ failure. *Inflamm Res*, 1998. 47(5): p. 201-10.
73. Alam, H.B., et al., Alterations in gene expression after induction of profound hypothermia for the treatment of lethal hemorrhage. *J Trauma*. 68(5): p. 1084-98.
74. Meyer, T., et al., Induction of apoptosis by Toll-like receptor-7 agonist in tissue cultures. *Br J Dermatol*, 2003. 149 Suppl 66: p. 9-14.
75. Raghavendran, K., et al., The evolution of isolated bilateral lung contusion from blunt chest trauma in rats: cellular and cytokine responses. *Shock*, 2005. 24(2): p. 132-8.
76. Machiedo, G.W., et al., Red blood cell damage after trauma-hemorrhage is modulated by gender. *J Trauma*, 2004. 56(4): p. 837-44.
77. Shevkoplyas, S.S., et al., Direct measurement of the impact of impaired erythrocyte deformability on microvascular network perfusion in a microfluidic device. *Lab Chip*, 2006. 6(7): p. 914-20.
78. Akkus, I., et al., Leukocyte lipid peroxidation, superoxide dismutase, glutathione peroxidase and serum and leukocyte vitamin C levels of patients with type II diabetes mellitus. *Clin Chim Acta*, 1996. 244(2): p. 221-7.

79. Gutteridge, J.M., Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem*, 1995. 41(12 Pt 2): p. 1819-28.
80. Bonanno, F.G., Physiopathology of shock. *J Emerg Trauma Shock*. 4(2): p. 222-32.
81. Nachuraju, P., et al., Exogenous nitric oxide prevents cardiovascular collapse during hemorrhagic shock. *Resuscitation*. 82(5): p. 607-13.
82. Kiechle, F.L. and T. Malinski, Nitric oxide. Biochemistry, pathophysiology, and detection. *Am J Clin Pathol*, 1993. 100(5): p. 567-75.
83. Lowenstein, C.J., J.L. Dinerman, and S.H. Snyder, Nitric oxide: a physiologic messenger. *Ann Intern Med*, 1994. 120(3): p. 227-37.
84. Szabo, C. and T.R. Billiar, Novel roles of nitric oxide in hemorrhagic shock. *Shock*, 1999. 12(1): p. 1-9.
85. Champe, P.C., R.A. Harvey, and D.R. Ferrier, Biochemistry. 4th ed. Lippincott's illustrated reviews. 2008, Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. viii, 520 p.
86. Semenas, E., A. Nozari, and L. Wiklund, Sex differences in cardiac injury after severe haemorrhage and ventricular fibrillation in pigs. *Resuscitation*. 81(12): p. 1718-22.
87. Wu, X., et al., Intraperitoneal, but not enteric, adenosine administration improves survival after volume-controlled hemorrhagic shock in rats. *Crit Care Med*, 2001. 29(9): p. 1767-73.
88. Capone, A.C., et al., Improved outcome with fluid restriction in treatment of uncontrolled hemorrhagic shock. *J Am Coll Surg*, 1995. 180(1): p. 49-56.
89. Kim, S.H., et al., Hypothermia and minimal fluid resuscitation increase survival after uncontrolled hemorrhagic shock in rats. *J Trauma*, 1997. 42(2): p. 213-22.
90. Zhang, Y., et al., Resuscitation with hydroxyethyl starch solution prevents CD4+ T-lymphocyte apoptosis and modulates the balance of T helper type 1 and T helper type 2 responses in the rat with traumatic virgule/shill hemorrhagic shock. *Shock*, 2008. 30(6): p. 692-8.

91. Deitch, E.A., et al., Resistance of the female, as opposed to the male, intestine to I/R-mediated injury is associated with increased resistance to gut-induced distant organ injury. *Shock*, 2008. 29(1): p. 78-83.
92. Cohen, D.B., et al., Pancreatic duct ligation reduces lung injury following trauma and hemorrhagic shock. *Ann Surg*, 2004. 240(5): p. 885-91.
93. Raghavendran, K., et al., A rat model for isolated bilateral lung contusion from blunt chest trauma. *Anesth Analg*, 2005. 101(5): p. 1482-9.
94. Basak, P.Y., et al., Comparison of the effects of tretinoin, adapalene and collagenase in an experimental model of wound healing. *Eur J Dermatol*, 2002. 12(2): p. 145-8.
95. Yagi, K., Lipid peroxides in hepatic, gastrointestinal, and pancreatic diseases. *Adv Exp Med Biol*, 1994. 366: p. 165-9.
96. Miranda, K.M., M.G. Espey, and D.A. Wink, A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. *Nitric Oxide*, 2001. 5(1): p. 62-71.
97. Vega, D., et al., The influence of the type of resuscitation fluid on gut injury and distant organ injury in a rat model of trauma/hemorrhagic shock. *J Trauma*, 2008. 65(2): p. 409-14; discussion 414-5.
98. Zaets, S.B., et al., Effect of trauma-hemorrhagic shock on red blood cell deformability and shape. *Shock*, 2003. 19(3): p. 268-73.
99. Xiao, F., P. Safar, and A. Radovsky, Mild protective and resuscitative hypothermia for asphyxial cardiac arrest in rats. *Am J Emerg Med*, 1998. 16(1): p. 17-25.
100. Ware, L.B. and M.A. Matthay, The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 2000. 342(18): p. 1334-49.
101. Knoferl, M.W., et al., Cardiopulmonary, histological, and inflammatory alterations after lung contusion in a novel mouse model of blunt chest trauma. *Shock*, 2003. 19(6): p. 519-25.

102. Seitz, D.H., et al., Altered expression of Fas receptor on alveolar macrophages and inflammatory effects of soluble Fas ligand following blunt chest trauma. *Shock*. 35(6): p. 610-7.
103. Deitch, E.A., et al., The role of lymph factors in lung injury, bone marrow suppression, and endothelial cell dysfunction in a primate model of trauma-hemorrhagic shock. *Shock*, 2004. 22(3): p. 221-8.
104. Hoth, J.J., et al., Trauma alters alveolar effector cell apoptosis. *Surgery*, 2003. 134(4): p. 631-7; discussion 637-8.
105. Khadaroo, R.G., et al., Impaired induction of IL-10 expression in the lung following hemorrhagic shock. *Shock*, 2004. 22(4): p. 333-9.
106. Kobbe, P., et al., IL-10 deficiency augments acute lung but not liver injury in hemorrhagic shock. *Cytokine*, 2009. 45(1): p. 26-31.
107. Childs, E.W., K.F. Udobi, and F.A. Hunter, Hypothermia reduces microvascular permeability and reactive oxygen species expression after hemorrhagic shock. *J Trauma*, 2005. 58(2): p. 271-7.
108. Azmoon, S., et al., Neurologic and cardiac benefits of therapeutic hypothermia. *Cardiol Rev*. 19(3): p. 108-14.
109. Wu, X., et al., After spontaneous hypothermia during hemorrhagic shock, continuing mild hypothermia (34 degrees C) improves early but not late survival in rats. *J Trauma*, 2003. 55(2): p. 308-16.
110. George, M.E., K.E. Mulier, and G.J. Beilman, Hypothermia is associated with improved outcomes in a porcine model of hemorrhagic shock. *J Trauma*. 68(3): p. 662-8.
111. Kim, K., et al., Induced hypothermia attenuates the acute lung injury in hemorrhagic shock. *J Trauma*. 68(2): p. 373-81.
112. Nishi, K., et al., Hypothermia Reduces Resuscitation Fluid Volumes Required to Maintain Blood Pressure in a Rat Hemorrhagic Shock Model. *J Trauma*.
113. Tatarishvili, J., T. Sordia, and G. McHedlishvili, Comparison of blood rheological changes in the microcirculation during experimental hemorrhagic and traumatic shock. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2006. 35(1-2): p. 217-21.

114. Hierholzer, C., et al., Essential role of induced nitric oxide in the initiation of the inflammatory response after hemorrhagic shock. *J Exp Med*, 1998. 187(6): p. 917-28.