

**DENEYSEL CRUSH YARALANMADA RİNGER LAKTAT RESUSİTASYONUNUN
DOKU KAN AKIMI VE OKSİDAN HASARA ETKİSİ****THE EFFECTS OF LACTATED RINGER'S RESUSCITATION ON TISSUE
BLOOD FLOWS AND OXIDANT INJURY IN EXPERIMENTAL CRUSH
INJURY IN RATS**

**Dr. Veysel BALCI¹, Dr. Halil ÖZGÜÇ², Dr. Şule AKKÖSE¹, Dr. Nevzat KAHVECİ³
Dr. Zehra SERDAR⁴, Dr. Rifat TOKYAY²**

ÖZET

Amaç: Kas ekstresi infüzyonu yapılarak crush yaralanma oluşturulan sıçanlarda ringer laktat resusitasyonunun doku hasarı ve doku kan akımına etkileri araştırıldı.

Gereç ve yöntem: Sıçanlar sham (n: 8), crush yaralanma (n: 8), crush yaralanma + ringer laktat resusitasyonu (n: 8) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Sham grubunda yalnızca arter, ven kateterizasyonu yapıldı. Crush yaralanma sıçanlara allojenik kas ekstresinin 60 dakika içinde intravenöz infüzyonu ile oluşturuldu. Crush yaralanma + ringer laktat resusitasyonu uygulanan gruba kas infüzyonu bitiminde 30 ml/kg ringer laktat 30 dakika sürede intravenöz verildi. Tüm gruplarda deney sonunda laserflowmetre ile karaciğer ve böbrek kan akım hızları ölçüldü. Malondialdehit ve glutatyon düzeylerine için kan, karaciğer ve böbrek doku örnekleri alındı.

Bulgular: Crush yaralanma grubunda azalan karaciğer ve böbrek kan akım hızları ringer laktat resusitasyonu ile düzeldi. Crush yaralanma grubunda glutatyon düzeylerinde azalma saptanırken malondialdehit düzeylerinde ise artış saptandı. Ringer laktat verilen grupta crush yaralanma grubuna göre glutatyon düzeylerinde artış gözlenirken malondialdehit düzeylerinde belirgin bir değişiklik olmadı. Crush yaralanma grubunda baz açığı deney sonunda artmıştır. Ringer laktat resusitasyonu bunu kontrol seviyesine getirmiştir.

Sonuç: Agresif ringer laktat resusitasyonu deneysel crush yaralanmada bozulan doku kan akımlarını düzeltmektedir ancak oksidan hasarı tam olarak önleyememektedir.

Anahtar kelimeler: Crush yaralanma, glutatyon, malondialdehit, ringer laktat.

ABSTRACT

Background: In an experimental model of crush injury, tissue blood flow, the extend of oxidant injury and the effect of lactated ringer's resuscitation were investigated.

Material and Method: Rats were divided into sham (n: 8), crush injury (n: 8), and crush injury + lactated ringer's resuscitation (n: 8) groups. Arterial and venous catheterization were performed in all groups. Crush injury was done with intravenous infusion of allogenic muscle extract. In the crush injury + lactated ringer's resuscitation group 30 ml/kg lactated ringer's solution was infused in 30 minutes. Kidney and liver blood flow were measured by using a laser flowmeter. To assess the oxidant injury blood, liver, and kidney tissue samples were collected for malondialdehyde and glutathione measurements.

Results: In the crush injury, diminished liver and kidney blood flow rates were improved with lactated ringer's resuscitation. In addition, glutathione levels decreased whereas malondialdehyde levels and base deficit increased. Lactated ringer's resuscitation brought base deficit to the control levels. When compared with the crush injury, lactated ringer's infusion increased the glutathione levels but could not decrease the malondialdehyde ones.

Conclusion: Lactated ringer's resuscitation improved the blood flow rates but could not prevent oxidant injury totally.

Key words: Crush injury, glutathione, malondialdehyde, lactated ringer's.

GİRİŞ

Travma sonrası ekstremitelerin devamlı ve uzun süreli baskıya maruz kalması crush yaralanmasına neden olmaktadır.¹⁻³ Crush sendromu ya da travmatik rabdomyoliz crush yaralanması sonrası

kas hücre içeriğinin dolaşıma salınması sonucu ortaya çıkmaktadır.^{4,6} Crush sendromu sonucunda hipovolemik şok ve akut böbrek yetmezlik (ABY) gelişir. Tedavi edilmezse çoklu organ yetmezliği ve ölüm olur.

ABY şiddetli rabdomyolizli olguların %50'sinden fazlasında görülmektedir.⁵ ABY patogenezinde Myogloblin ya da ferrihemate gibi ayrıışmış ürünlerin doğrudan toksik etkisi, myogloblin ya da ürik asit kristallerinin neden olduğu tübüler obstrüksiyon ve renal iskemi suçlanmaktadır.⁷ Crush sendromunda serbest oksijen radikallerinin (SOR) dokulardaki hasara önemli bir katkısının olduğu düşünölmektedir.^{8,9} SOR bası altında iskemik kalan dokunun reperfüzyonu ve sistemik dolaşıma geçen miyosit içeriğinin lökositleri aktive (oksidatif burst) etmesiyle oluşmaktadır. Oluşan bu SOR hücre membranlarındaki lipidleri perokside ederek dokuda hasar oluşturmaktadır ve bu lipid peroksidasyonunun son ürünü de malondialdehittir (MDA).

Crush sendromunda hiperkalemi, hiperfosfate mi, myogloblinüri ve metabolik asidoz saatler içinde başlayabilir. Bu nedenle tedaviye kurtarma anında başlanılmalıdır. Yapılan çalışmalar hastane öncesi yapılan erken sıvı resusitasyonu ile böbrek hasarı ve hastanede kalış süresinin azaltılabileceğı gösterilmiştir.^{10,11} Hastane öncesi yapılacak erken ve agresif sıvı resüsitasyonu crush yaralanmaların mortalite ve morbitatesinin azaltılmasında önemli bir role sahiptir. Crush yaralanmalı olguların hastane öncesi sıvı resüsitasyonu için agresif kristaloid resüsitasyonu, bikarbonat verilmesi ve mannitol infüzyonu gibi girişimleri bir arada içeren protokoller önerilmektedir.⁵ Bu sıvı protokollerini crush yaralanmalı olgularda uygulamak ve başarılı sonuçlar almak mümkündür. Bu olgularda agresif kristaloid resüsitasyonu uygulanabilen başlıca tedavi yaklaşımı olmaktadır. Pratikte hastane öncesi sıvı resüsistasyonunda kullanılan kristaloid ringer laktattır (RL). RL solüsyonunun dokulardaki etkileri özellikle hemorajik şok modellerinde çalışılmıştır. Kien ve ark. hipovolemik şok sonrası RL resüsitasyonunun renal kan akım hızını attırdığı göstermişlerdir.¹² Yine Kien ve ark. yaptıkları bir başka deneysel çalışmada, yanık oluşturulmuş ratlarda uygulanan RL'nin kalp, böbrek, karaciğer ve testis kan akımını arttırdığını saptamışlardır.¹³ Kontrolsüz hemorajik şok sonrası 10 ml/kg RL resüsitasyonu kalp, böbrek ve barsaklardaki kan akımını arttırmıştır. 30 ml/kg RL resüsitasyonu ise mortaliteyi arttırmaktadır.

Crush sendromu sonrası doku hasarı oluşumunda çok farklı mekanizmaların yanısıra oksidan hasar da sorumlu tutulmaktadır. Ancak literatürde agresif kristaloid resüsitasyonunun oksidan hasara ve doku perfüzyonuna olan etkilerini tam olarak araştıran bir çalışma yoktur. Bu çalışmada aşağıdaki üç soruya cevap aranmak üzere düzenlenmiştir. Ratlarda oluşturulan crush yaralanma sonrası;

1. Doku hasarı oluşumunda serbest oksijen radikallerinin rolü nedir?

2. Karaciğer ve böbrek dokusundaki kan akımı nasıl etkilenmektedir?
3. RL ile yapılan resusitasyon oksidan hasarı ve doku kan akım hızını nasıl etkilemektedir?

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmanın yapılabilmesi için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan (2001/11) izin alındı ve tüm çalışma boyunca Uludağ Üniversitesi Hayvan Kullanım Komitesi'nin kullanım ve düzenlemelerine deney boyunca uyuldu.

Çalışmada ağırlıkları yaklaşık 250-300 gram olan Sprague - Dawley tipi dişi sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar 12 saatlik açlığı takiben 40 mg/kg intraperitoneal pentobarbital (pentothal sodium®, Abbott, İstanbul, Turkey) ile uyutuldu ve deney sonuna kadar oda havasında normal solunuma bırakıldı. Anesteziyi takiben kan basıncı monitorizasyonu, sıvı infüzyonu ve kan örneklerinin alınması amacıyla femoral arter ve ven kateterize edildi.

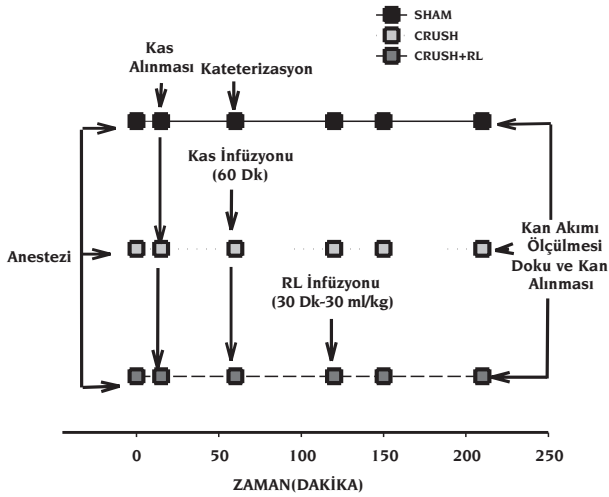
Crush Yaralanma Modeli

Kateterizasyon sonrası Rawling ve ark.¹⁴ tanımladığı şekilde crush yaralanma oluşturuldu. Yaklaşık 2 cm'lik bir insizyonla sağ gluteus adalesi bulunarak 1-1.5 gr (her sıçan için ağırlığının 1/250'si oranında) kas dokusu hemostaza dikkat edilerek çıkarıldı ve cilt sütüre edildi. Alınan kas dokusu blenderda 10 saniyelik 4 çevirme ile öğütüldü. Daha sonra 15 saniye aralıklı 8 defa da 10 000 rgm ile eşit hacimde izotonik salin içinde homojenize (IKA-Labortechnik) edildi. Ortaya çıkan homojenat 30 dakika 15 300 devirde santrifüj (Z 233 MK-2, hermler, Taiwan) edilerek süpernatant (1.5 – 2 ml) ayrıldı ve 30 derecelik bir su banyosunda (Julabo 5B Germany) 30 dakika bekletildi. Süpernatant kırmızı renkte ve bulanıktı.

Çalışma grupları sham (S), crush yaralanma (CY), Crush yaralanma + RL (CY + RL) grubu olmak üzere 3'e ayrıldı. Tüm gruplarda 8 adet sıçan kullanıldı. Hayvanlar değışmeli olarak çalışıldı ve cerrahi olarak kas dokusu alındıktan sonra kas ekstresi hazırlanırken 1 saat süre ile 0.1 ml/kg RL idame olarak verildi.

Hazırladığımız 1,5-2 ml süpernatant, kateterizasyondan yaklaşık 1 saat sonra CY ve CY + RL gruplarına 60 dakika süreyle femoral venden verildi. Tüm gruplarda deney süresince 1 ml/saat RL idame sıvı olarak kullanıldı. CY + RL grubuna kas solüsyonu infüzyonu ardından 30 ml/kg RL 30 dakika sürede verildi. Grupların tümünde kateterizasyondan hemen sonra (kas çıkartılmasının 60 dk'sında) ortalama olarak ve sonrasında 120 ve 210. dakikalarda kan gazı ve kan basıncı ölçüldü. Deney bitiminden hemen önce orta hat insizyonu

ile karına girilerek karaciğer ve böbrek kan akım hızı laserflometre (Laserflo, Vasamedics Inc, St. Paul, Minnesota-USA) ile ölçüldü. Ölçüm sonrası femoral venden 2 ml kan alındıktan sonra hayvanlara letal doz pentobarbital verilip öldürülerek, karaciğer ve böbrekten doku örnekleri alındı. Kanda ve karaciğer, böbrek dokularında MDA ve glutasyon (GSH) düzeylerine bakıldı. Çalışma protokolü Şekil-1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Çalışma protokolü: Anestezi indüksiyonu sonrası üç gruptaki sıçanlardan da kas ekstresi alındı. Anestezi sonrası 1. saatte, crush yaralanma ve crush yaralanma + ringer laktat gruplarında kas ekstresi 60 dakikada intravenöz olarak verildi. Crush yaralanma + ringer laktat (RL) grubunda 30 dakika süreyle 30 ml/kg ringer laktat infüzyonu yapılırken crush yaralanma grubunda resusitasyon yapılmadı. Deney boyunca ortalama arter basıncı ve kan gazları monitorize edildi. Deney bitiminde doku kan akım hızları ölçüldü, malondialdehit ve glutasyon analizi için doku ve kan örnekleri alındı.

Dokuda glutasyon, dokulardaki sülfhidril gruplarının spektrofotometrik ölçümlerine dayanarak bakıldı. Reaksiyon ortamında kullanılan 5, 5¹ - ditiobis - (2- nitrobenzoik asit) (DTNB) sülfhidril (-SH) gruplarıyla indirgenerek 1 mol - SH grubuna karşılık 1 mol 2- nitro 5- merkaptobenzoik asiti verir. Nitrobenzoik asitin oluşturduğu sarı rengin şiddeti spektrofotometrede 412 nm'de okundu.¹⁵

Serumda MDA'ya, MDA'nın tiyobarbitürik asit ile asidik ortamda yüksek ısının etkisi ile pembe renkli bir kompleks oluşturması ve bu rengin 535 nm dalga boyundaki şiddetinin ölçülmesi ile bakıldı.¹⁶

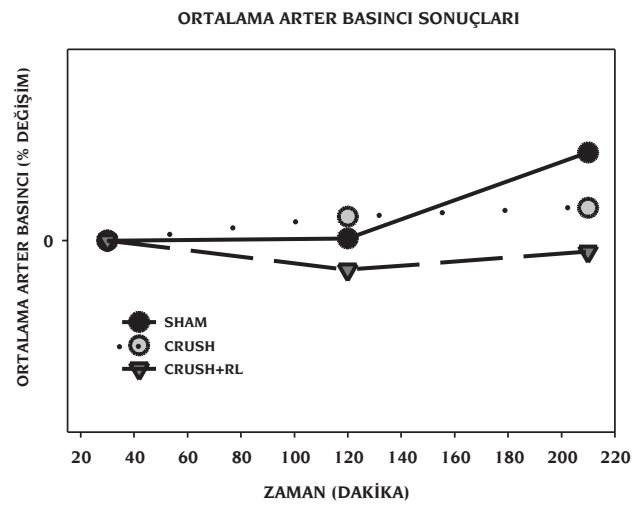
Dokuda MDA'ya, dokudaki lipit peroksitlerin tiyobarbitürik asit ile asit pH'da 100°C'de oluşturduğu kromojenin n- butamol ile ekstraksiyonu ve elde edilen rengin şiddetinin 532 nm'de ölçülmesiyle bakıldı.¹⁷

İstatistiksel Analiz

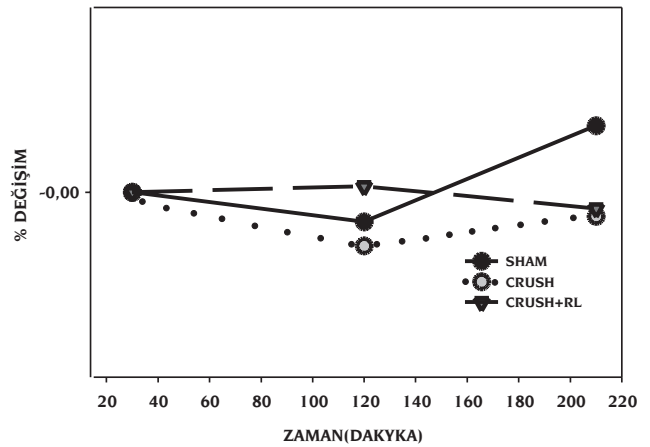
Tüm sayısal veriler ortalama \pm standart sapma olarak gösterildi. Gruplar arasındaki değerlendirilmede Kruskal - Wallis ANOVA ve Mann Whitney U non-parametrik istatistiksel yöntemler kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi.

SONUÇLAR

Ortalama arter basıncı (OAB), arterial kan pH'sı ve baz açığı değerlerinin başlangıç değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktur. OAB, arterial kan pH'sı ve baz açığı sonuçları başlangıç değerlerine göre yüzde değişim olarak Şekil-2, Şekil-3

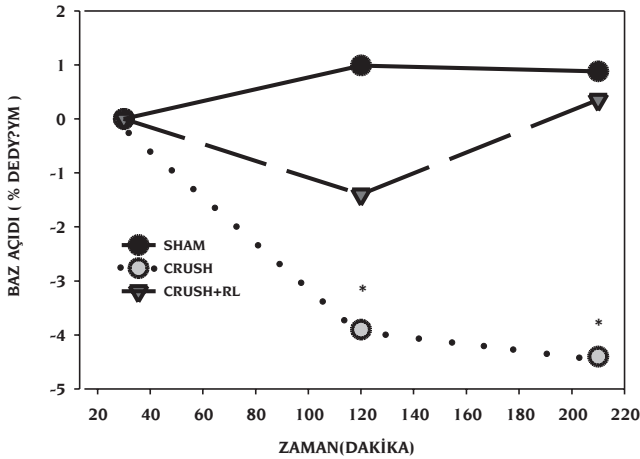


Şekil 2. Ortalama arter basıncı sonuçları gösterilmiştir. Sonuçlar başlangıç değerlerine göre yüzde değişim olarak verilmiştir. Başlangıçta ölçülen ortalama arter basınçları arasında gruplar arasında fark yoktur. Çalışma boyunca yapılan ölçümlerde de gruplar arasında istatistiksel fark oluşmamıştır. (RL: ringer laktat).



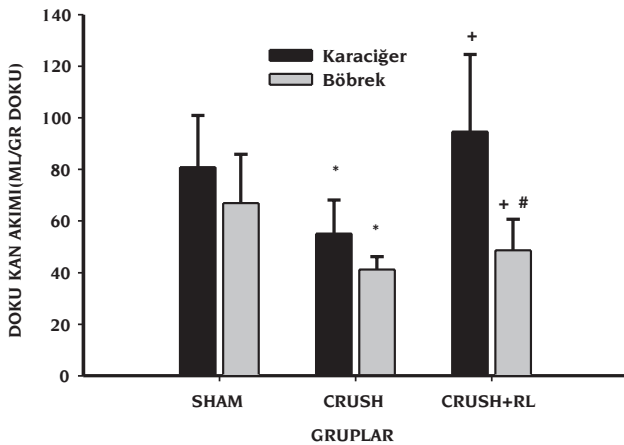
Şekil 3. Kan pH sonuçları yüzde değişim olarak verilmiştir. Skala bindelik değişimleri göstermektedir. Gruplar arasında istatistiksel fark yoktur. (RL: ringer laktat).

ve Şekil-4'te gösterilmiştir. OAB ve pH sonuçlarında başlangıç değerlerine göre üç grupta da anlamlı değişiklik olmamıştır ancak baz açığı değerleri CY grubunda başlangıca göre anlamlı bir değişim göstermiştir ($p<0.05$). CY grubunda metabolik asidoza doğru bir eğilim mevcuttur.



Şekil 4. Yüzde değişim olarak baz açığı sonuçları. Crush yaralanma oluşturulan grupta belirgin bir metabolik asidoz oluşurken ringer laktat (RL) ile yapılan resüsitasyonu bunu önlemiştir (* $p<0.05$).

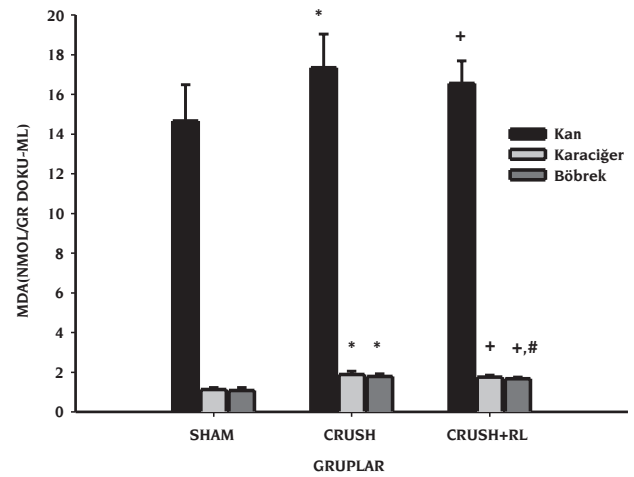
Karaciğer ve böbrek dokularındaki kan akım hızı sonuçları Şekil-5'de izlenmektedir. Karaciğer kan akım hızında S grubu (89.7 ± 20) ile karşılaştırıldığı-



Şekil 5. Karaciğer ve böbrek dokularında laserflowmetre ile ölçülen ml/gr doku cinsinden kan akımı sonuçları. Crush yaralanma oluşturulan grupta kan akımı değerleri sham grubuna göre belirgin derecede azalmıştır. Ringer laktat (RL) resüsitasyonu ile karaciğer dokusundaki kan akım hızı sham grubu düzeyinde kalmıştır. Böbrek kan akım hızı ise crush yaralanma grubundan yüksektir ancak sham grubu düzeyinden düşüktür. ($p<0.05$ *: crush yaralanma vs sham, + : crush + RL vs crush yaralanma, #: crush + RL vs sham).

da CY grubunda (55.2 ± 13) istatistiksel olarak anlamlı bir azalma vardır ($p<0,05$). CY grubunda saptanan bu azalma RL resüsitasyonu ile düzelmiş ve S grubu düzeyinde kalmıştır. CY ve CY+RL grupları (94.6 ± 30) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Böbrek kan akım hızı CY grubunda (41.2 ± 5) S grubuna (66.8 ± 19) göre istatistiksel farklılık oluşturacak derecede azalmıştır ($p<0,05$). Bu azalma RL resüsitasyonu ile kısmen düzelişirken S grubu düzeyine ulaşmamıştır. CY ve CY+RL grupları (48.7 ± 12) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

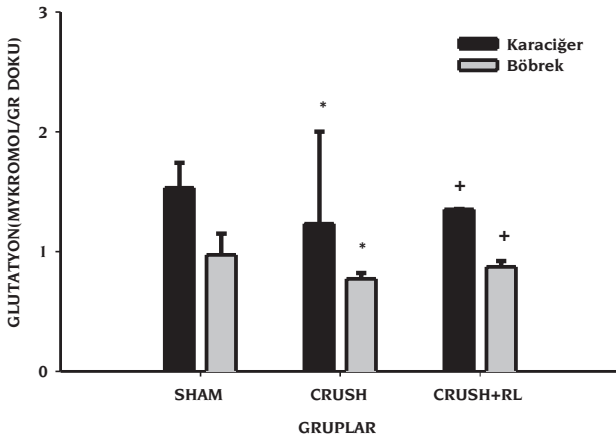
Karaciğer, böbrek ve kan MDA sonuçları Şekil-6'da görülmektedir. Karaciğer, böbrek ve kan MDA



Şekil 6. Karaciğer, böbrek ve kan malondialdehit (MDA) sonuçları. Crush yaralanma oluşturulan grupta tüm dokularda kan MDA düzeyleri artmıştır. Ringer laktat (RL) resüsitasyonu karaciğer ve kan MDA düzeylerini azaltmamış, böbrek MDA düzeylerini ise crush yaralanma grubuna göre daha düşürmüştür fakat sham grubu düzeyine indirememiştir. ($p<0.05$ *: crush vs sham, +: crush + RL vs crush, #: crush + RL vs sham)

değerleri arasında S grubu (karaciğer: 1.13 ± 0.091 , böbrek: 1.08 ± 0.15 , kan: 14.6 ± 1.8) ve CY grubu (karaciğer: 1.88 ± 0.16 , böbrek: 1.79 ± 1.12 , kan: 17.3 ± 11.6) arasında fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). RL ile yapılan resüsitasyonun karaciğer (1.74 ± 0.1) ve kan (16.5 ± 1.14) MDA değerlerini azaltmamıştır ($p>0,05$). Ancak böbrek (1.67 ± 0.085) MDA değerlerinin CY+RL grubunda anlamlı olarak düşmüştür ($p<0,05$).

Karaciğer ve böbrek GSH değerleri Şekil-7'de gösterilmiştir. Karaciğer, böbrek GSH değerleri CY grubunda (karaciğer: 1.22 ± 0.07 , böbrek: 0.77 ± 0.04) S grubu (karaciğer: 1.53 ± 0.21 , böbrek: 0.98 ± 0.18) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı de-



Şekil 7. Karaciğer ve böbrek glutatyon (GSH) sonuçları. Crush yaralanma GSH değerlerini anlamlı ölçüde azaltmıştır. Riger laktat (RL) resüsitasyonu bu azalmayı kısmen önlemiştir. ($p<0,05$ *: crush yaralanma vs sham, +: crush + RL vs crush yaralanma).

recede azalmıştır ($p<0,05$). CY ile CY+RL (karaciğer: 1.34 ± 0.05 , böbrek: 0.86 ± 0.04) doku GSH değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık görülmüştür ($p<0,05$). RL ile yapılan resüsitasyon karaciğer ve böbrek GSH değerlerini CY grubundan daha yüksek düzeyde korurken bu değer böbrek GSH değerleri açısından S grubu düzeyinde kalmış ancak karaciğer GSH değerleri CY grubundan yüksek olmakla beraber yine de S grubundan düşük bulunmuştur ($p<0.05$).

TARTIŞMA

Çalışmamızda kullandığımız deneysel crush yaralanma yöntemi Rawlins ve ark. tarif ettiği modeldir. Crush yaralanma modeli olarak farklı çalışmalarda değişik modeller kullanılmıştır.¹⁴ İntramüsküler gliserol enjeksiyonu ve turnike ile iskemi oluşturulması, kullanılan modeller arasındadır.¹⁸ Bizim kullandığımız modelde myosit içeriğinin sistemik dolaşıma geçişi 60 dakikalık kas ekstresi infüzyonu periyodu ile yapılmıştır.¹⁴ Bu ekstrede hücre hasarı oluşturacak düzeyde yüksek enzim konsantrasyonları mevcuttur. Diğer modellerle karşılaştırıldığında gerçek klinik durumu yansıtmaya ve gruplar arasındaki standardizasyonu sağlama açısından daha uygun bir modeldir.

Çalışmamızda gruplar arasında başlangıç değerleriyle karşılaştırıldığında deney sonundaki baz açığı, arteriyel pH ve OAB değerleri arasında gruplar arasında anlamlı fark saptanamamıştır. Kas ekstresi infüzyonunun hemodinamik parametrelere olan etkisi domuzlarda Rawlins ve arkadaşları tarafından ayrıntılı olarak çalışılmıştır. Yaptıkları

çalışmada OAB'nin 1. saatten itibaren artış gösterdiğini kardiyak indekste 4. saatten sonra belirgin olarak azaldığını saptamışlardır.¹⁴ O'Regan ve ark. ratlara 20 dakikalık allojenik kas ekstresi infüzyonundan sonra hafif bir vazopresör yanıt gözlemlemişlerdir.¹⁹ Buna karşın Blanchar ve ark. tarafından yapılan çalışmada benzer allojenik doz tavşanlara bolus olarak verilmiş.²⁰ Sistolik ve diastolik kan basıncında ani %40'lık düşüğe neden olmuştur. Görüldüğü gibi literatürde hemodinamik parametrelere olan etki açısından farklı sonuçlar elde edilmiştir. OAB'de crush yaralanma oluşturulan grupta istatistiksel anlamlı olmayan hafif bir artış olmuştur. Yine kas ekstresi infüzyonu belirgin bir metabolik asidoz meydana getirmiştir. Karaciğer ve böbrek dokularındaki kan akım hızlarında anlamlı bir azalma ortaya çıkmıştır. Rawlins'in yaptığı çalışmada kas ekstresi infüzyonunun sistemik vasküler rezistansı belirgin ölçüde arttırdığı gösterilmiştir.¹⁴ Bizim elde ettiğimiz sonuçlarda kas ekstresi infüzyonu sonrası doku düzeyinde belirgin bir hipoksi olduğu ve bunun sonucu çok belirgin bir metabolik asidoz oluştuğunu desteklemektedir. Crush sendromu olan olgularda kan basıncında belirgin bir değişiklik olmaksızın muhtemel splanknik vazokonstriksiyon ve şantlaşmaya bağlı olarak dokulara giden kan miktarı azalmakta ve dokular hipoksik kalmaktadır.

Bu sonuçlar crush sendromlu olgularda agresif sıvı resüsitasyonunun temelini oluşturmaktadır ve bu olgularda yapılacak tüm terapötik girişimler erken dönemde oluşan doku hipoksisini önlemeye yönelik olmalıdır. Deprem gibi büyük felaketler sonrasında crush sendromundan oluşacak mortaliteyi azaltmak için hastane öncesi dönemde agresif sıvı resüsitasyonu son derece önemlidir. Bu amaçla yaygın olarak kullanılan sıvılar kristaloidlerdir. En yaygın bulunan kristaloid de RL'dir. RL'nin özellikle şok modelleriyle yapılan çalışmalarda hemodinamik parametreleri yükseltmekle birlikte özellikle adezyon moleküllerinin kapillerlere olan yapışkanlığını artırarak doku hasarını arttırabileceği gösterilmiştir. Rhee ve ark yaptıkları bir hemorajik şok çalışmasında RL'nin nötrofillerde aktivasyona neden olduğu saptanmıştır.²¹ Hipovolemi varlığında verilen 1500-2000 ml RL'nin 1 saat içerisinde yaklaşık 450 ml'si dolaşımda kalmaktadır. Bu oran normovolemik olgularda verilen dozun %16'sına kadar düşmektedir. Saptanan tüm bu olumsuz özelliklerine karşın RL ucuz olması, pratik kullanımı ve henüz yerine daha ideal bir sıvının konamaması gibi nedenlerle tüm travmalı olgularda başlangıç sıvısı olarak önerilen bir sıvıdır. Ancak crush sendromlu olgulardaki etkinliği araştırılmamıştır. Bizim çalışmamızda

kas ekstresi infüzyonu sonrası karaciğer ve böbrek doku kan akımında oluşan azalmanın RL resüsitasyonu ile arttığı görülmüştür. Bu artış karaciğer dokusunda sham grubu düzeyinde olmuş, böbrek dokusunda ise sham grubu düzeyine ulaşmama- la beraber crush yaralanma oluşturulup resüsite edilmeyen gruptan daha yüksek bulunmuştur. RL ile yapılan resüsitasyon crush yaralanma sonrası bozulan karaciğer ve böbrek kan akımını düzeltmektedir.^{13,18}

Crush yaralanma sonrası oluşan doku hasarında SOR'un etkinliği tartışılan bir konudur. SOR'ları travma sonrası bası altında iskemik kalan dokunun reperfüzyonuyla ve myosit içeriğinin sistemik dolaşıma geçmesiyle lökositlerin aktivasyonu (oksidatif burst) sonucu oluşmaktadır.²² Yine myoglobin içeriğindeki Fe⁺²'de önemli bir kaynaktır. Muhtemelen crush yaralanmada her iki mekanizmada SOR oluşumunda etkili olmaktadır.^{23,24} Bizim modelimiz özellikle myoglobin ve diğer substratların dolaşıma geçişi ile ortaya çıkan oksidatif burst ve Fe⁺² ile oluşan hasarı değerlendirmek için uygun bir yöntemdir. SOR'ları hücre membranlarındaki lipidleri peroksidederek dokuda hasar oluşturmaktadır.²⁵⁻²⁷

Çalışmamızda crush yaralanma sonrası oksidan hasarı değerlendirmek için lipid peroksidasyonu sonucu ortaya çıkan MDA ve organizmadaki en önemli antioksidan mekanizmalardan biri olan GSH düzeyi kullanılmıştır. Kas ekstresi infüzyonu sonrası karaciğer, böbrek ve kan MDA düzeylerinde belirgin artış olmuştur. Bu sonuç crush yaralanmada doku zedelenmesinde SOR oluşumunun önemli bir rolü olduğunu göstermektedir. RL ile yapılan resüsitasyon karaciğer ve kandaki MDA düzeylerinde bir değişiklik yapmamıştır. Böbrek dokusunda crush grubuna göre anlamlı azalma olmakla beraber sham grubu düzeyine inmemiştir.

GSH organizmada bulunan en önemli antioksidandır. GSH düzeyindeki azalma oksidan hasarın önemli bir göstergesidir. Özgüç ve ark. yaptıkları bir çalışmada glutatyon prekürsörlerinin verilmesi ile hepatik iske mi reperfüzyon hasarının önlenildiğini göstermişlerdir.²⁸ Çalışmamızda karaciğer ve böbrek glutatyon düzeylerinin sham grubu ile karşılaştırıldığında crush grubunda anlamlı olarak azaldığı görülmüştür. RL verilen grupta ise crush grubu ile karşılaştırıldığında karaciğer dokusunda GSH düzeylerindeki artış crush grubundan yüksek olmakla beraber sham grubu düzeyine ulaşmamıştır. Böbrek dokusunda ise GSH düzeyi sham düzeyinde kalmıştır. GSH'da izlenen değişimler

MDA'da izlenen değişikliklerle korelasyon göstermektedir. RL resüsitasyonu sonrası MDA düzeyleri karaciğer dokusunda, böbrek dokusuna göre daha fazla yükselmiş ve GSH düzeyindeki azalma daha fazla olmuştur. Böbrek dokusundaki oksidan hasarın karaciğere oranla daha az olmasının farklı nedenleri olabilir. Bizim çalışmamız sonuçları ve dizaynı ile bu soruya cevap vermek olası değildir. Ancak bilinmektedir ki organizmadaki en önemli makrofaj popülasyonu karaciğer dokusundadır. Yapılan çalışmalar hemorajik şokun çok erken dönemlerinde karaciğer dokusundaki kuppfer hücrelerinde aktivasyonun başladığını ve RL'nin nötrofil adezyonunu arttırdığını göstermektedir. Yine intestinal sistemden oluşacak endotoksin kaçağının karaciğer dokusunda oksidan hasar oluşturduğu da bilinmektedir. Tüm bu faktörler karaciğer dokusundaki oksidan hasarın daha fazla oluşunu açıklayabilir. Ancak bu yorumlar spekülatiftir ve bu cevapların bulunabilmesi için daha farklı çalışmalara ihtiyaç vardır.

RL ile yapılan resüsitasyon GSH düzeylerini sham düzeyinde olmasa da crush yaralanmadan daha fazla yükseltmiştir. RL'nin bilinen bir antioksidan özelliği yoktur. Ancak erken ve ağırsif sıvı resüsitasyonunun dokulardaki kan akımını belirgin düzeyde arttırdığı görülmektedir. Crush yaralanmada hemorajik şok gibi organizmada sistemik vasküler rezistansın artışıyla global bir iske mi reperfüzyon fenomeni oluşturabilir. Ağırsif resüsitasyonla bu olayın önlenmesi ve dokuların daha iyi oksijenize olması oksidan hasarı kısmen de olsa azaltılabilir. Ancak bizim sonuçlarımız da göstermektedir ki RL resüsitasyonu oksidan hasarı tam olarak önleyememektedir.

Sonuç olarak allojenik kas ekstresi infüzyonu sonrası deneysel crush yaralanma oluşturulan bu çalışmada crush sendromunda oluşan doku zedelenmesinde oksidan hasarın önemli bir rolü olduğu ve ortalama arter basıncında düşme olmamasına karşın dokulardaki kan akımında belirgin bir azalma olduğu görülmüştür. Bolus RL infüzyonu doku düzeyindeki kan akımını özellikle karaciğer dokusunda düzeltmekle beraber, oluşan oksidan hasarı tam olarak önleyememiştir. Klinik çalışmalar crush yaralanma oluşan olgularda ağırsif ve hızlı resüsitasyonun mortaliteyi azalttığını göstermesine karşın kitlesel yaralanmalarda bunu uygulamak zordur. Bu nedenle hem antioksidan özelliği olan hem de küçük volümlerle kolayca uygulanabilecek hipertonic salin dekstran gibi resüsitasyon sıvılarının etkinliğinin araştırılmasını sağlayan çalışmalara da ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Michaelson M : Crush injury of crush syndrome. *World J Surg.* 16: 899-903, 1992.
2. Siegelson HJ: Disaster management, earthquakes and the crush syndrome. Dekalp Medical Center. Division of Emerg Med. Atlanta, Georgia, pp 1-14.
3. Oda J, Tanaka H, Yoshiaka T et al: Analysis of 372 patients with crush syndrome caused by the Hanshin-Awaji earthquake. *J Trauma.* 42: 470-475, 1997.
4. Gabow PA, Kaehny WD, Kelleher SP: The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine(Baltimore).* 61: 141-152, 1982.
5. Ron D, Taitelman U, Michaelson M: Prevention of acute renal failure traumatic rhabdomyolysis. *Arch Intern Med.* 144: 277-280, 1984.
6. Rhabdomyolysis and myoglobinuria. *Med Students-Intensive Care.* <http://www.medstudents.com.br/terin3.ntm>
7. Better OS: Traumatic rhabdomyolysis ("Crush Syndrome")-updated 1989. *Isr J Med Sci.* 25: 69-72, 1989.
8. McCutchan HJ, Schwappach JR, Enquist EG et al: Xantine oxidase derived H₂O₂ contributes to reperfusion injury of ischemic skeletal muscle. *Am J Physiol.* 258: 1415-1419, 1990.
9. Korthuis RJ, Grangetr DN, Townsley M: The role of oxygen derived free radicals in ischemia-induced increases in canine skeletal muscle vascular permeability. *Circ Res.* 57: 599-609, 1985.
10. Michaelson M, Taitelman U: Crush syndrome. Experience from the lebanon war 1982-*Isr J Med Sci.* 20: 305, 1984.
11. Better OS, Stein JH: Early management of shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *N Eng J Med.* 322: 825-829, 1990.
12. Kien ND, Antognini JF, Reilly DA: Small-volume resuscitation using hypertonic saline improves organ perfusion in burned rats. *Anesth Analg.* 83: 782-788, 1996.
13. Kien ND, Reitan JA, White DA: Cardiac contractility and blood flow distribution following resuscitation with 7,5 % hypertonic saline in anesthetized rats. *Circ Shock.* 35: 109-116, 1991.
14. Rawlins M, Gullichsen E, Kuttilla K et al: Central hemodynamic changes in experimental muscle crush injury in pigs. *Eur Surg Res.* 31: 9-18, 1999.
15. Sedlak J, Lindsay RH: Estimation of total protein-bound and non protein sulfhydryl groups in tissue with ellman's reagent. *Anal Biochem.* 25: 192-205, 1968.
16. Kamal A, Gomera A, Khafif M, et al: Plasma lipid peroxides among workers exposed to silica or asbestos dusts. *Environ Res.* 49: 173-180, 1989.
17. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K: Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem.* 95: 351-358, 1979.
18. Nath KA, Balla G, Vercellotti GM, et al: Induction of heme oxygenase is a rapid, protective response in rhabdomyolysis in the rat. *J Clin Invest.* 90: 267-270, 1992.
19. O'Regan S, Fong JSC, Drummond KN: Renal injury after muscle extract infusion in rats: Absence of toxicity with myoglobin. *Experientia.* 35: 805-806, 1979.
20. Blachar Y, Fong JSC, de Chadarevian JP, et al: Muscle extract infusion in rabbits. A new experimental model of the crush syndrome. *Circ Res.* 49: 114-124, 1981.
21. Rhee P, Wang D, Ruff P: Human neutrophil activation and increased adhesion by various resuscitation fluids. *Crit Care Med.* 28:74-78,2000.
22. Odeh M: The role of reperfusion-induced injury in the pathogenesis of the crush syndrome. *N Engl J Med.* 324: 1417-1422, 1991.
23. Zager RA: Mitochondrial free radical production induces lipid peroxidation during myohemoglobinuria. *Kidney Int* 49: 741-751, 1996.
24. Halliwell B, Chirico S: Lipid peroxidation: Its mechanism, measurement, and significance. *Am J Clin Nutr.* 57: 715-725, 1993.
25. Ikezawa T, Nishikimi N, Oba J: Lipid peroxides in the mechanism of ischemia-reperfusion injury in skeletal muscle. *J Vasc Surg.* 27: 191-201, 1993.
26. Rabl H, Khoschorur G: Reduction of lipid peroxidation and reperfusion edema by antioxidant therapy after revascularization of an extremity. *Vasa.* 37: 60-61, 1992
27. Fryer M: Vitamin E as a protective antioxidant in progressive renal failure. *Nephrology* 5: 1-7, 2000.
28. Ozguc H, Tokyay R, Kahveci N et al: Oxothiazolidine carboxylate provides protection against hepatocellular injury seen after porta hepatis occlusion (Pringle maneuver) under hypovolemic conditions. *World J Surg.* In press, 2002.

¹U.Ü.Tıp Fakültesi İlk ve Acil Yardım Anabilim Dalı

²Genel Cerrahi Anabilim Dalı

³Fizyoloji Anabilim Dalı

⁴Biyokimya Anabilim Dalı

Yazışma Adresi: Dr.Veyssel Balcı

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İlk ve Acil Yardım Anabilim Dalı Görükle / BURSA

Email: dr_veysselbalci@yahoo.com