

Hemorajik şokta hızlı ve yavaş sıvı infüzyonunun koagülasyon faktörleri üzerine etkisi: Köpekte deneysel çalışma

The effects of rapid and slow infusion of fluid on coagulation factors in hemorrhagic shock:
an experimental dogs model

İbrahim İKİZCELİ,¹ Erdoğan M. SÖZÜER,¹ Levent AVŞAROĞULLARI,¹
Özlem CANÖZ,² Cuma YILDIRIM,³ Can KÜÇÜK⁴

AMAÇ

Hemoraji ile birlikte taşikardi ve hipotansiyonu olan hastada hemorajik şok teşhisinin konulmasında bir zorluk yoktur. Esas zorluk hastaya uygun tedavinin verilmesinde ortaya çıkar. Bu çalışmada köpeklerde kanatılarak oluşturulan derin hemorajik şok sonrası ayrı sıvı miktarı ile tedavi edilen gruplardaki koagülasyon parametreleri incelendi. Tedavide verilecek en uygun sıvı miktarının saptanması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada 30 adet melez köpek kullanıldı. Köpekler rastgele üç gruba ayrıldı; her grup 10 köpektен oluştu. Kontrol grubuna hiçbir tedavi uygulanmadı. Hızlı infüzyon yapılan gruba 60 cc/kg dozunda yarım saatte Ringer laktat solüsyonu verildi. Yavaş infüzyon yapılan gruba ise 30 cc/kg dozunda yarım saatte Ringer laktat solüsyonu verildi.

BULGULAR

Tedavi edilen her iki grupta da laktat değerleri düştü. Trombosit ve fibrinojen yavaş infüzyon yapılan grupta fazla düşmedi; hızlı infüzyon yapılan grupta önemli derecede düştüğü gözlemlendi.

SONUÇ

Şokta en kısa zamanda kanama kontrol altına alınmalı ve sıvı resüstasyonunda saldırgan davranılmamalıdır. Verilen sıvı miktarı ne kadar fazla olursa koagülasyon parametreleri o derecede dilüe olacaktır. Hemorajik şoktaki hastaların tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kan laktat seviyesi yol gösterici bir tetkik olarak kullanılabilir.

Anahtar Sözcükler: Kan pıhtılaşması; kan transfüzyonu; köpek; sıvı tedavisi/yan etki/yöntem; resüstasyon; Ringer laktat; şok, hemorajik/kan/patoloji; sağkalım oranı; infüzyon.

BACKGROUND

The diagnosis of hemorrhagic shock in a patient with tachycardia and hypotension is generally straightforward. The difficulty lies in the selection of optimal approach for the patient. In this study on a canine model of deep hemorrhagic shock induced by bleeding, we used various amounts of fluid infusion to determine the most appropriate amount of fluid resuscitation.

METHODS

The study included 30 mongrel dogs. Mongrel dogs were randomized to three equal groups of 10. The control group received no treatment. The rapid infusion group received 60 mL/kg of lactated Ringer's solution in half an hour whereas the third group received 30 mL/kg during the same time period.

RESULTS

The lactate decreased in the two treatment groups. The platelet and fibrinogen levels did not vary in the slow infusion group but decreased markedly in the rapid infusion group.

CONCLUSION

In conclusion, fluid resuscitation should not be unnecessarily aggressive. The coagulation parameters are diluted in proportion with the amount of fluid given. Blood lactate level can be used as a guiding marker in evaluation of treatment effectiveness of hemorrhagic shock patients.

Key Words: Blood coagulation; blood transfusion; dogs; fluid therapy/adverse effects/methods; resuscitation; Ringer's lactate; shock, hemorrhagic/blood/pathology; survival rate; infusions.

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İlk ve Acil Yardım Anabilim Dalı; ²Patoloji Anabilim Dalı; ³Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Kayseri; ⁴Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İlk ve Acil Yardım Anabilim Dalı, Gaziantep.

Departments of ¹Emergency Medicine, ²Pathology and ⁴General Surgery Medicine Faculty of Erciyes University, Kayseri; ³Department of Emergency Medicine, Medicine Faculty of Gaziantep University, Gaziantep, Turkey.

Acil servislerde hemorajik şok sık karşılaşılan ve dolaşımında etkili olan intravasküler volümün azalması sonucu gelişen bir durumdur.^[1]

Üçüncü ve dördüncü evre hemorajik şokta kaybedilen kanın hemen yerine konulması gerekmektedir. Kan hemen bulunamazsa kristaloid solüsyonlar kullanılmalıdır.^[2] Bunlardan en çok kullanılanlar, serum fizyolojik ve Ringer laktattır.^[3] Bu solüsyonların tedavi edici etkisi çok azdır; sadece hastanın geri dönüşsüz evreye girmesini önlemede zaman kazandırır. Tedavide amaç oksijenizasyonun tekrar sağlanmasıdır. Bunu da sadece oksijen taşıyabilen kan sağlar.^[2,4]

Hemorajik şokta masif sıvı tedavisinden kaçınılması gerektiğini bildiren çalışma sonuçları vardır. Bu şekilde yapılan tedavide; tansiyonun yükselmesi ile birlikte duran kanamaların tekrar başladığı, hastayı hipotermiye soktuğu, koagülasyon faktörlerinin dilüe olduğu ve intravasküler şekilli elemanların hemoliz olduğu bildirilmiştir.^[3,5-7]

Laktat, yeterli oksijenizasyonun sağlanmadığı ve buna bağlı olarak anaerobik metabolizmanın arttığı durumlarda ortaya çıkar. Bu nedenle şokta tedavinin etkinliğini belirlemede önemli bir parametre olarak kullanılmaktadır.^[8,9]

Bu çalışmada, köpeklerde kanatılarak oluşturulan derin hemorajik şok sonrası ayrı sıvı miktarı ile tedavi edilen gruplardaki koagülasyon parametrelerini inceleyerek tedavide verilecek en uygun sıvı miktarını saptamayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu izni (B.30.ERC.0.01.00.01/01) ile Hakan Çetinsaya Deneysel Klinik Araştırma Merkezi'nde yapıldı. Çalışmamızda ağırlıkları 19–30 kg arasında değişen, her iki cinsten 30 adet melez köpek kullanıldı. Hayvanlar deneyden 12 saat önce aç bırakıldılar. Deneklerin sağ ön bacak veninden takılan kateterden 5 mg/kg dozunda verilen ketamin ile anestezi sağlandı. Denekler entübasyon işlemi yapılmaksızın spontan solunuma bırakıldılar. Deney süresince cerrahi sterilizasyon koşullarına uyuldu. Sol femoral arter ve ven bulunup, her iki damar lümenine 3 mm çapında polietilen kateter yerleştirildi. Artere yerleştirilen kateterin ucuna üçlü musluk takıldı. Bir yol deney süresince arter basıncını devamlı ölçmek için basınç dönüştürücü-

sü yoluyla monitöre (Hewlett Packart GmbH, Almanya) bağlandı. Diğer yol ise köpekleri kanatmak ve biyokimyasal ve hematolojik analiz için kan almak amacıyla kullanıldı. Vene konulan kateter ise şok sonrası tedavi sıvısı (Ringer laktat solüsyonu) vermek için kullanıldı.

Deney başlangıcında biyokimyasal ve hematolojik analiz için toplam 15 cc kan örneği alındı. Denekler artere konulan kateter yoluyla modifiye Wiggers tekniğine göre 50 cc/dk hızı ile ortalama arter basıncı 35 mmHg oluncaya kadar kanatıldılar.^[10] Şok süresince arter basıncı 35 mmHg'da sabit tutabilmek için yeniden kanatma veya Ringer laktat verilmesi işlemi yapıldı.

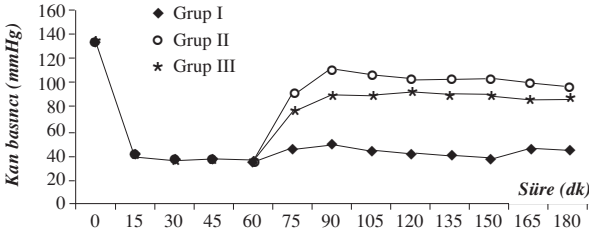
Denekler rastgele seçilen onar köpekten oluşan üç gruba ayrıldı.

Kontrol grubu (Grup I, n=10): Bir saatlik şok süresinden sonra hiçbir tedavi uygulanmadı. Doksanıncı dakikadan deney bitimine kadar 4 cc/kg/saat sabit hız ile Ringer laktat solüsyonu verildi. Deneyin başlangıcında, şok süresinin 60, 90 ve 180. dakikalarında laktat seviyesi ve hematolojik analiz için kan örneği alındı.

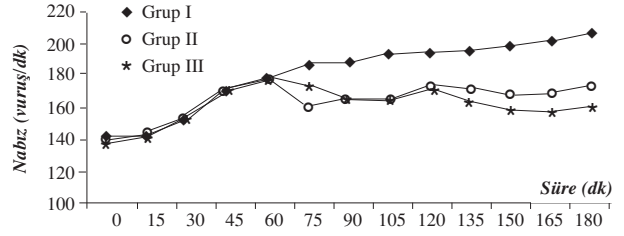
Hızlı infüzyon yapılan grup (Grup II, n=10): Bir saatlik şok süresinden sonra 60 cc/kg dozunda Ringer laktat solüsyonu yarım saatlik sürede verildi. Yarım saatlik tedavi sonrasında (90. dakika) deney bitimine kadar 4 cc/kg/saat dozunda Ringer laktat solüsyonu verildi. Deneyin başlangıcında, şok süresinin 60, 90 ve 180. dakikada laktat seviyesi ve hematolojik analiz için kan örneği alındı.

Yavaş infüzyon yapılan grup (Grup III, n=10): Bir saatlik şok süresinden sonra 30 cc/kg dozunda Ringer laktat solüsyonu yarım saatlik sürede verildi. Yarım saatlik tedavi sonrası (90. dakika) deney bitimine kadar 4 cc/kg/saat dozunda Ringer laktat solüsyonu verildi. Deneyin başlangıcında, şok süresinin 60, 90 ve 180. dakikada laktat seviyesi ve hematolojik analiz için kan örneği alındı.

Deney sonunda denekler kanatılarak sakrifiye edildiler. Deneklerden alınan kan örneklerinin serumları ayrıştırıldı. Aynı gün biyokimya laboratuvarında bulunan otoanalizörde (Tecnicon auto-analyzer, Technicon Instrument Corp., Tarrytown, NY, ABD) laktat tayini yapıldı. Özel tüplere koyulan kan örneklerinden de yine aynı gün hematoloji laboratuvarında bulunan otoanalizörde (Diagnos-



Şekil 1. Ortalama sistolik kan basınçları.



Şekil 2. Ortalama dakikadaki nabız sayıları.

tica Stago, Anirés, Fransa), trombosit, protrombin zamanı (PT), aktif parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve fibrinojen ölçümleri yapıldı.

İstatistiksel analiz

Çalışmamızda kullanılan laktat ve koagülasyon parametreleri Kolmogorov Simirnov normallik analiz testi ile test edildi ve normal dağılıma uyduğu için gruplar arası parametrelerinin karşılaştırılmasında tek yönlü ANOVA testi kullanıldı. Post Hoc değerlendirilmesinde Scheffe prosedürü tercih edildi. Bu prosedüre göre $p < 0.05$ olan değerler anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Her üç grubun yaşam sürelerine bakıldığında, grup I'de beş köpek (%50) şok döneminden sonra ortalama 150. dakikada öldü. Grup II ve grup III'te ölüm olmadı. Denekler kanatıldıktan sonra 60 dakika süre ile arter basıncı 35 mmHg'da tutuldu. Her üç gruptaki deneklerin deney süresince saptanan kan basıncı değerleri Şekil 1'de, nabız değerleri Şekil 2'de gösterilmiştir.

Laktat seviyesinin grup I'de giderek arttığı ve en yüksek değere 180. dakikada ulaştığı gözlemlendi. Grup II ve grup III'te ise 90. dakikada en yüksek değere ulaştığı ve daha sonra tekrar düştüğü gözlemlendi. Grup I ile grup II ve grup III karşılaştırıldı-

ğında sadece 180. dakikada anlamlı bir fark ortaya çıktı ($p < 0.01$). Grup II seviyesi 90. dakikada grup III'e göre biraz yüksek seyretmiş fakat anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 1).

Trombosit seviyesi grup I'de dalgalanmalarla seyretti, 60. dakikada düşen trombosit seviyesi 90. dakikada yükseldi ve 180. dakikada tekrar düştüğü gözlemlendi. Grup II'de 90. dakikada $102400/\text{mm}^3$ 'e kadar düşen, grup III'te ise 90. dakikada $252800/\text{mm}^3$ 'e kadar düşen trombositlerin daha sonra tekrar yükseldiği gözlemlendi. Grup II, grup I ve grup III ile karşılaştırıldığında 90. ve 180. dakikalarda anlamlı derecede düşük olduğu saptandı ($p < 0.01$). Grup I ve grup III karşılaştırıldığında, bütün zamanlarda anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 2).

Protrombin zamanını (PT) incelediğimizde tüm grupların süresinde uzama saptandı. Fakat grupları kendi aralarında karşılaştırdığımızda istatistiksel bir fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 2).

Grup I ve grup III'te aPTT de fazla bir değişiklik görülmezken, grup II'de 90. dakikadan sonra uzamaya başladığı gözlemlendi. Grup II, grup I ve grup III ile karşılaştırıldığında, aPTT'nin 180. dakikada grup II'de anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p < 0.01$). Diğer zaman dilimlerinde bütün gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 2).

Tablo 1. Grupların zamana göre laktat değerleri

Zaman (dk)	Grup I X±SD (mEq/L)	Grup II X±SD (mEq/L)	Grup III X±SD (mEq/L)	f	p
0	33.8±11.4	33.8±7.9	34.2±6.3	0.0068	>0.05
60	72.9±24.4	70.8±24.7	72.1±25.2	0.0183	>0.05
90	94.7±35.2	91.0±21.2	80.3±29	0.6561	>0.05
180	137.2±47.4*	53.6±24.0	70.7±30.2	11.7685	<0.01

* $p < 0.01$.

Tablo 2. Koagülasyon parametreleri

	Zaman (dk)	Grup I X±SD	Grup II X±SD	Grup III X±SD	f	p
Trombosit (n/mm ³)	0	343800±87119	327300±95965	342200±33333	0.1387	>0.05
	60	286800±62242	297400±41465	288800±50987	0.1161	>0.05
	90	313300±76995*	102400±57575	252800±89396*	20.5279	<0.01
	180	296800±65461*	171700±39760	283800±77268*	10.5865	<0.01
Fibrinojen (mg/dl)	0	327.2±64.4	311.9±78.5	327.1±101.6	0.1126	>0.05
	60	255.8±49.6	239.7±54.5	258.5±62.4	0.3317	>0.05
	90	224.5±80.1*	78.3±14.8	237.1±106.2*	13.0386	<0.01
	180	237.6±42.0*	99.7±24.8	261.2±122.8*	10.6296	<0.01
PT (sn)	0	7.9±0.7	7.7±0.5	7.9±1.1	0.1725	>0.05
	60	9.0±2.6	9.0±0.9	8.7±1.1	0.0671	>0.05
	90	9.3±2.7	10.5±2.1	9.9±2.1	0.6386	>0.05
	180	10.1±1.6	9.6±1.1	9.8±1.7	0.2462	>0.05
aPTT (sn)	0	20.7±1.7	20.6±1.4	20.5±2.1	0.0177	>0.05
	60	20.6±1.6	20.5±1.5	20.5±1.8	0.0056	>0.05
	90	20.8±2.2	22.0±1.5	20.7±1.6	0.2218	>0.05
	180	21.7±2.1	24.9±2.0**	21.1±1.6	11.1248	<0.05

*p<0.05; **p<0.01.

Fibrinojen seviyeleri bütün gruplarda 90. dakikaya kadar düştü ve daha sonra tekrar yükselmeye başladı. Grup II'de en düşük değer 78 mg/dl iken, grup III'te 327 mg/dl, grup I'de 224 mg/dl oldu. Grup II, grup I ve grup III ile karşılaştırıldığında 90. ve 180. dakikalarda anlamlı bir düşme saptandı (p<0.01). Grup I ve III arasında istatistiksel olarak herhangi bir fark yoktu (p>0.05) (Tablo 2).

TARTIŞMA

Travma, genç ve orta yaş grubu insanların en önemli ölüm nedenlerinden biridir.^[11] Travmalı hastalarda ilk iki saatte meydana gelen ölüm nedeni ağır santral sinir sistemi yaralanmaları ve masif kanamalardır. Hemorajik şokta zamanında ve uygun tedavi yapılmazsa multipl organ yetersizliği, dissemine intravasküler koagülopati ve ölüm gibi sonuçlar ortaya çıkar.^[12]

Şok kliniği ile gelen hastada düşen kan basıncını yükseltmek büyük sorundur. Eğer tansiyon yükseltilmez ise dokularda hipoksi gelişecek ve hasta yaşamını yitirecektir. Kan basıncını yükseltmek için yoğun sıvı tedavisi yapılırsa bu durumda da erken oluşan yumuşak trombus atabilir, koagülopati, hemodülsiyon ve tekrar kanamalar olabilir.^[13,14]

Heckbert ve ark.^[12] bir yıllık süreçte acil servise travma nedeni ile gelen ve sistolik kan basıncı 90 mmHg'den düşük hastaları incelemişler ve bu hastaların yaklaşık üçte birinin (%31) ilk iki saat için de kaybedildiğini bildirmişlerdir.

Burris ve ark.^[13] şok oluşturulan sıçanlarda yaptıkları çalışmada; tedavi edilmeyen deneklerde ilk iki saatte %73 oranında ölüm olduğunu, ortalama kan basıncı 80 mmHg olana kadar Ringer laktat ile tedavi edilen sıçanlarda ise ilk iki saatte ölüm gözlenmezken, ortalama kan basıncı 100 mmHg olana kadar Ringer laktat ile tedavi edilenlerde ise ilk iki saatte ölüm oranının %22 olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise, tedavi etmediğimiz grup I'de deney süresince %50 oranında ölüm saptadık. Grup II ve grup III'te ise ölüm olmadı. Kontrollü şok modeli oluşturmamız bunun nedeni olabilir.

Şok oluştuğunda karaciğerin metabolik işlevlerinde aksama görülür. Laktat ve başka toksik maddelerin metabolize edilmemesi yanında albümin ve akut faz reaktanlarının sentezi de aksar.^[15]

Seri laktat ölçümleri ile laktat seviyesinin azaldığının gösterilmesi tedavinin başarılı olduğunun ve oksijenlenmiş kan akımının sağlandığının önemli bir göstergesidir. Siegel ve ark.^[16] yaptı-

ğı bir çalışmada künt travmaya bağlı ciddi yaralanmalarda yaşayan hastalara göre ölen hastaların kanlarında 48. ve 72. saatlerde ölçülen laktat seviyelerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir.^[16]

Yapılan değişik çalışmalarda, tedavi edilmeyen gruplarda laktat seviyesi zamanla artmaktadır. Tedavi edilen gruplarda ise laktat değerinin düştüğü saptanmıştır.^[13,17]

Çalışmamızda, tedavi edilmeyen grup I'de laktat seviyesi giderek artmış ve 180. dakikada en yüksek değere ulaşmıştır. Deneyimiz 180. dakikada sonlandırıldığı için en yüksek değere 180. dakikada ulaşmış olabiliriz. Daha uzun zaman periyodu kullanılsa idi daha da yüksek değerlere ulaşabilirdi. Grup II ve grup III'te sıvı replasmanından sonra laktat seviyelerinin düştüğünü saptadık. Şok sonrası hızlı veya yavaş sıvı tedavisi ile laktat düzeyi düşmektedir. Buna göre her iki tedavi şeklinde de doku oksijenizasyonunun düzeldiği sonucuna varabiliriz.

Şok sonrası sıvı infüzyonu ve kan replasmanı fazla miktarlarda yapılırsa koagülopati ortaya çıkabilir. Çünkü fazla miktarda sıvı ile tedavi edilen hastaların kanlarında koagülasyon faktörleri dilüe olmakta ayrıca trombositopeni ortaya çıkmaktadır.^[4,18,19]

Yapılan değişik çalışmalarda, fazla sıvıyla tedavi edilen sıçanlarda fibrinojen ve trombositlerin daha fazla düştüğünü, PT ve aPTT değerlerinde hafif bir uzama saptandığı bildirilmiştir.^[20-22]

Sonuçlarımız literatür ile uyumluluk göstermektedir. Grup I'de trombosit sayısında fazla değişiklik saptanmazken, grup II'de daha fazla olmak üzere iki grupta da düşme gözlemlendi. Fibrinojen değerlerinde de grup II'deki düşüş diğer iki gruba göre daha fazla idi. PT değerlerinde tüm gruplarda anlamlı bir değişme gözlenmedi ($p>0.05$). aPTT değerlerinde ise sadece 180. dakikada grup II'de diğer gruplara göre anlamlı bir uzama saptandı ($p<0.01$). Grup II'deki koagülasyon parametrelerinden trombosit ve fibrinojendeki bu düşüşün nedeni fazla sıvıya bağlı dilüsyona bağlı olabilir.

Çalışmamızda grup II ile grup III'ü karşılaştırdığımızda trombosit, aPTT ve fibrinojen değerlerinin istatistiksel olarak farklı olduğu görüldü. Biz kanamayı kontrollü yaptığımız için koagülasyon parametrelerindeki bu fark hemodinamik parametrelere yansımamış olabilir.

Sonuç olarak, hemorajik şokta en kısa zamanda kanama kontrol edilmeli ve sıvı resüstasyonunda saldırgan davranılmamalıdır. Çünkü verilen sıvı miktarı ne kadar fazla olursa koagülasyon faktörleri o derecede dilüe olacak ve durmuş olan kanamalar tekrar başlayacaktır. Ayrıca hemorajik şoktaki hastaların takibinde ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde kan laktat seviyesi yol gösterici bir tetkik olarak kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Shoemaker WC. Diagnosis and treatment of the shock syndromes. In: Ayres SM, Grenvik A, Holbrook PR, Shoemaker WC, editors. Testbook of critical care. Philadelphia: W.B. Saunders; 1996. p. 85-102.
2. Stern SA. Low-volume fluid resuscitation for presumed hemorrhagic shock: helpful or harmful? *Curr Opin Crit Care* 2001;7:422-30.
3. Anabel Barber, Shires III GT, Shires GT. Shock. In: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, editors. Principles of surgery. New York: McGraw-Hill; 1999. p. 101-22.
4. Guthrie D. Shock. Advanced trauma life support course for physicians. American Collage of Surgeons. Chicago: W.B. Saunders; 1993. p. 57-88.
5. Lee SK, Morabito D, Hemphill JC, Erickson V, Holcroft JJ, Derugin N, et al. Small-volume resuscitation with HBOC-201: effects on cardiovascular parameters and brain tissue oxygen tension in an out-of-hospital model of hemorrhage in swine. *Acad Emerg Med* 2002;9:969-76.
6. Shah KJ, Chiu WC, Scalea TM, Carlson DE. Detrimental effects of rapid fluid resuscitation on hepatocellular function and survival after hemorrhagic shock. *Shock* 2002;18:242-7.
7. Luchette FA, Robinson BR, Friend LA, McCarter F, Frame SB, James JH. Adrenergic antagonists reduce lactic acidosis in response to hemorrhagic shock. *J Trauma* 1999;46:873-80.
8. Kapoor R, Prasad K. Role of oxyradicals in cardiovascular depression and cellular injury in hemorrhagic shock and reinfusion: effect of SOD and catalase. *Circ Shock* 1994;43:79-94.
9. Davis JW. The relationship of base deficit to lactate in porcine hemorrhagic shock and resuscitation. *J Trauma* 1994;36:168-72.
10. Craig RL, Poole GV. Resuscitation in uncontrolled hemorrhage. *Am Surg* 1994;60:59-62.
11. Healey MA, Davis RE, Liu FC, Loomis WH, Hoyt DB. Lactated ringer's is superior to normal saline in a model of massive hemorrhage and resuscitation. *J Trauma* 1998;45:894-9.
12. Heckbert SR, Vedder NB, Hoffman W, Winn RK, Hudson LD, Jurkovich HJ, et al. Outcome after hemorrhagic shock in trauma patients. *J Trauma* 1998;45:545-9.
13. Burris D, Rhee P, Kaufmann C, Pikoulis E, Austin B,

- Eror A, et al. Controlled resuscitation for uncontrolled hemorrhagic shock. *J Trauma* 1999;46:216-23.
14. Chendrasekhar A, Prabhakar G, Pillai S, Fagerli JC, Barringer LS, Dulaney J, et al. Utility of a bedside Doppler in tracking left ventricular dysfunction related to hemorrhagic shock. *Am Surg* 1997;63:747-51.
 15. Sayek İ, Çakmakçı M. Şok. In: Sayek İ, editör. *Temel cerrahi*. Ankara: Güneş Yayınevi; 1996. s. 118-37.
 16. Siegel JH, Rivkind AI, Dalal S, Goodarzi S. Early physiologic predictors of injury severity and death in blunt multiple trauma. *Arch Surg* 1990;125:498-508.
 17. Dorenen SC, Lanter PL. Hemorrhagic shock. In: Tintinalli JE, Ruiz E, Krome RL, editors. *Emergency medicine*. New York: Mc Graw Hill; 1996. p. 196-200.
 18. Wladis A, Hjelmqvist H, Brismar B, Kjellstrom BT. Acute metabolic and endocrine effects of induced hypothermia in hemorrhagic shock: an experimental study in the pig. *J Trauma* 1998;45:527-33.
 19. Grace PA. Ischaemia-reperfusion injury. *Br J Surg* 1994;81:637-47.
 20. Bickell WH, Bruttig SP, Millnamow GA, O'Benar J, Wade CE. The detrimental effects of intravenous crystalloid after aortotomy in swine. *Surgery* 1991;110:529-36.
 21. Leppaniemi A, Soltero R, Burris D, Pikoulis E, Ratigan J, Waasdorp C, et al. Early resuscitation with low-volume PolyDCLHb is effective in the treatment of shock induced by penetrating vascular injury. *J Trauma* 1996;40:242-8.
 22. Deb S, Martin B, Sun L, Ruff P, Burris D, Rich N, et al. Resuscitation with lactated Ringer's solution in rats with hemorrhagic shock induces immediate apoptosis. *J Trauma* 1999;46:582-9.