



T.C

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**RATLARDA OLUŞTURULAN HEMORAJİK ŞOK ARDINDAN VERİLEN  
FARKLI SIVI TEDAVİLERİ SONRASI GLİKOKALİKS DÖKÜLME DÜZEYLERİ  
AÇISINDAN SİNDEKAN-1 DÜZEYİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Seda ÖZKAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA**

**2023**





T.C

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**RATLARDA OLUŞTURULAN HEMORAJİK ŞOK ARDINDAN VERİLEN  
FARKLI SIVI TEDAVİLERİ SONRASI GLİKOKALİKS DÖKÜLME DÜZEYLERİ  
AÇISINDAN SİNDEKAN-1 DÜZEYİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Seda ÖZKAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Özgür CANBAY**

**ANKARA**

**2023**

## TEŞEKKÜR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD'ndaki uzmanlık tezimi hazırlarken;

Tezimi yazmamı sağlayan ortamı sunduğu için sevgili hocam Prof. Dr. Fatma Sarıcaoğlu'na,

Tezimin hazırlanma sürecinde koşullar ne olursa olsun bana destek olan, çok sevdiğim ve saygı duyduğum tez danışmanım Prof. Dr. Özgür Canbay'a,

Tez ve uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve yardımlarını eksik etmeyen, birlikte çalışmaktan gurur duyduğum değerli hocalarıma,

Her konuda desteklerini hissettiğim, birlikte çalışmaktan mutluluk ve güven duyduğum Uzm. Dr. Özge Özen ve Uzm. Dr. Sehend Debbağ'a,

Asistan arkadaşlarıma, sevgili aileme ve eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Emekleriniz için minnettarım.

Dr. Seda Özkan

## ÖZET

**Özkan S. , Ratlarda Oluşturulan Hemorajik Şok Ardından Verilen Farklı Sıvı Tedavileri Sonrası Glikokaliks Dökülme Düzeyleri Açısından Sindekan-1 Düzeyinin Karşılaştırılması. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD. Uzmanlık Tezi. Ankara 2023.** Akut hemoraji çeşitli medikal, cerrahi veya travmatik olaylara eşlik eden hızlı kan kaybı olarak tanımlanabilir. Hemorajik şok, normal fizyolojik kompensatuar cevap oluşumunu, doku perfüzyonu ve oksijenasyonunu tehlikeye düşürecek derecede kan kaybı olmasıyla meydana gelir. Bu durum, yetersiz organ perfüzyonu nedeniyle sistemik inflamasyon, organ disfonksiyonu ve sonucunda ölüme yol açan acil resüsitasyon gerektiren bir dolaşım sistemi yetmezliğidir. Tedavide temel iki amaç, kanama kontrolünün sağlanması ve kaybedilen kan için uygun sıvının hızla yerine konmasıdır. Şokla ilişkili morbiditeye ek olarak, resüsitasyon sıvıları kardiyak ve pulmoner komplikasyonlara, sistemik inflamatuar yanıtı, ödem ve pıhtılaşma ve elektrolit/asit-baz anormalliklerine yol açabilir. Damar duvarlarının iç yüzünde yapışkan bir tabaka olan endotelial glikokaliks (EG) bulunur ve bu tabaka proteoglikanlar (sindekan-1) ve glikozaminoglikanlardan (heparan sülfat, kondroitin sülfat ve hyalüronan) oluşur. EG bariyeri vasküler homeostazda önemli bir belirleyici faktör olabilir. Endotelial hücre disfonksiyonu, mikro dolaşımında değişikliklere yol açar, lökositlerin endotelyuma yapışması, eritrosit hareketleri ve vasküler düz kas hücresi fonksiyonunda rol oynar. Endotel disfonksiyonuna bağlı inflamatuar aktivasyonun yetersizliği, inflamatuar süreci artırabilir ve uzatabilir. Bu nedenle, bileşenlerinin bozulması, endotel hasarı, doku disfonksiyonu ve travma hastalarında mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada, kemirgen bir hemorajik şok modeli oluşturularak yaygın olarak kullanılan resüsitasyon sıvıları uygulanmıştır. Resüsitasyon sonrası endotelial glikokaliks üzerindeki etkilerini in vivo olarak değerlendirmek amacıyla 0.dakika 30.dakika 60.dakika ve 120.dakika kanda sindekan-1 seviyeleri değerlendirilmiştir. Biz hemorajik şok modelinin kullanıldığı bu deneysel rat çalışmasında 3 farklı intravenöz resüsitasyon sıvısını ve hiçbir intravenöz resüsitasyon sıvısının uygulanmadığı grupları EG hasarı açısından birbiriyle karşılaştırmayı amaçladık. Zaman faktörü olarak değerlendirdiğimizde dört farklı grubun her biri için ayrı değerlendirme yapıldığında devamlı bir artış söz konusudur. Bu artış miktarı da zaman aralıkları arasında istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir ( $p=0.001<0.05$ ). Elde ettiğimiz veriler gruplar bazında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p=0.671 >0.05$ ). Hemorajik şokun oluşturduğu endotel hasarının, uygulanan resüsitasyon sıvıları HES, izolen ve albümin ile iyileştirildiği gösterilememiştir.

**Anahtar kelimeler:** Sindekan-1, hemorajik şok, endotelial glikokaliks

## ABSTRACT

**Ozkan S., Comparison of Syndecan-1 Levels in Terms of Glycocalyx Shedding Levels After Different Fluid Treatments Following Induced Hemorrhagic Shock in Rats. Hacettepe University Faculty of Medicine. Thesis in Anesthesiology and Reanimation. Ankara 2023.**

Acute hemorrhage can be defined as rapid blood loss that accompanies various medical or surgical events. Hemorrhagic shock occurs when there is a significant loss of blood to the extent that it jeopardizes normal physiological compensatory responses, tissue perfusion, and oxygenation. This is a circulatory system failure requiring urgent resuscitation due to inadequate organ perfusion leading to systemic inflammation, organ dysfunction and ultimately death. In treatment, the two primary goals are to achieve hemorrhage control and promptly replace the lost blood with appropriate fluids. In addition to shock-related morbidity, resuscitation fluids can lead to cardiac and pulmonary complications, a systemic inflammatory response, edema, coagulation and electrolyte/acid-base abnormalities. Vascular walls have an adhesive layer on their inner surface known as the endothelial glycocalyx (EG), which is composed of proteoglycans (such as syndecan-1) and glycosaminoglycans (including heparan sulfate, chondroitin sulfate, and hyaluronan). The EG barrier can be a significant determinant in vascular homeostasis. Endothelial cell dysfunction plays a significant role in the microcirculation, including leukocyte adhesion to endothelium, red blood cell (RBC) disorders, and changes in vascular smooth muscle cells. The inadequacy of inflammatory activation due to endothelial dysfunction can enhance and prolong the inflammatory process. Therefore, the impairment of its components has been associated with endothelial damage, tissue dysfunction, and mortality in trauma patients. In this study, a rodent hemorrhagic shock model was established, and commonly used resuscitation fluids were administered. To assess the effects on the endothelial glycocalyx (EG) in vivo after resuscitation, syndecan-1 levels were measured in the blood at 0 minutes, 30 minutes, 60 minutes, and 120 minutes. In this experimental rat study utilizing a hemorrhagic shock model, our aim was to compare three different intravenous resuscitation fluids with groups receiving no intravenous resuscitation fluid, focusing on EG damage. When evaluated over time, a continuous increase was observed for each of the four groups, with the increase showing statistical significance between time intervals ( $p=0.001<0.05$ ). However, when comparing the data obtained based on groups, no statistically significant difference was found ( $p=0.671>0.05$ ). Upon evaluation of these results, the limitation of our study lies in the fact that the number of animals in the groups was analyzed with less power than the minimum number of subjects required by ethical principles of animal experimentation. Increasing the number of subjects may lead to a closer approach to the statistical significance value. Although there was no statistically significant difference in terms of EG damage between colloid, crystalloid, and albumin fluids administered in hemorrhagic shock, the untreated control group exhibited a significantly slower increase than the other groups. All fluids caused varying levels of EG damage.

**Keywords:** Syndecan-1, hemorrhagic shock, endothelial glycocalyx

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER	ix
RESİMLER	x
TABLolar	xi
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
2.1. Şok Tanımı	3
2.2. Şokun Sınıflandırılması	3
2.3. Hemorajik Şok ve Etiyolojisi	4
2.4. Hemoraji Sınıflandırması	4
2.5. Hemorajik Şok Fizyopatolojisi	5
2.6. Hemorajik Şok ve Endotelioyopati	7
2.6.1. Endotelyal Glikokaliks Yapısı	7
2.6.2. Endotelyal Glikokaliks Fonksiyonu	9
2.6.3. Endotelioyopati	14
2.6.4. Şok İlişkili Endotelioyopati (SHINE)	14
2.6.5. Resüsitasyon İlişkili Endotelioyopati	15
2.7. Hemorajik Şokta Resüsitasyon	16
2.7.1. Kristalloidler	18
2.7.2. Kolloidler	20
2.7.3. Kan Ürünleri	22
2.8. Deney Hayvanlarında Hemorajik Şok Modelleri	24
<b>3. GEREÇ YÖNTEM</b>	<b>26</b>
3.1. Deney Hayvanları	26

3.2. Anestezi Uygulaması	26
3.3. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi	26
3.4. Çalışma Modeli	27
<b>4. BULGULAR</b>	<b>33</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>35</b>
<b>6. SONUÇ</b>	<b>40</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>41</b>



## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ATLS</b>	: İleri Travma Yaşam Desteği
<b>EG</b>	: Endotelyal glikokaliks
<b>EGL</b>	: Endotelyal yüzey tabakası
<b>ES</b>	: Eritrosit süspansiyonu
<b>GAG</b>	: Glikozaminoglikan
<b>HES</b>	: Hidroksietil nişasta
<b>HKR</b>	: Hasar kontrol resüsitasyonunun
<b>INR</b>	: Uluslararası Normalleştirilmiş Oranı
<b>IV</b>	: İntravenöz
<b>kDa</b>	: kiloDalton
<b>MODS</b>	: Çoklu organ disfonksiyon sendromu
<b>MS</b>	: Molar substitüsyon
<b>MW</b>	: Ortalama moleküler ağırlık
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>NS</b>	: Normal salin
<b>PL</b>	: PlasmaLyte
<b>RL</b>	: Ringer laktat
<b>S1P</b>	: sfingozin-1-fosfat
<b>SHINE</b>	: Şok ilişkili Endotelioyopati
<b>SID</b>	: Güçlü İyon Farkı
<b>TBH</b>	: Travmatik beyin hasarı
<b>TDP</b>	: Taze donmuş plazma
<b>TFPI</b>	: Doku faktörü yolu inhibitörü
<b>TTK</b>	: Taze tam kan

## ŞEKİLLER

	<b>Sayfa</b>
<b>Şekil 1.</b> Koroner endotelyal glikokaliksin elektron mikroskopik görüntüsü	8
<b>Şekil 2.</b> Endotelyal glikokaliks yapısı	9
<b>Şekil 3.</b> Subglikokaliks bölge	11
<b>Şekil 4.</b> Revize Starling denklemi	12
<b>Şekil 5.</b> Şokun sempatoadrenal aktivasyon, inflamasyon ve iskemiye etkisini açıklayan kavramsal model	15
<b>Şekil 6.</b> Tam kandan elde edilen ürünler	22

## RESİMLER

	<b>Sayfa</b>
<b>Resim 1.</b> İntraperitoneal yolla genel anestezi uygulaması	28
<b>Resim 2.</b> Sırtüstü pozisyonda işlem için tespit edilmesi	29
<b>Resim 3.</b> Diseke edilmiş kasıkta femoral ven görünümü	30
<b>Resim 4.</b> Femoral ven kanülasyonu	31
<b>Resim 5.</b> Deney sürecinde hayvanlara ısıtma uygulaması	32

**TABLÖLAR**

	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 1.</b> Ölçümlerin zamana göre değerleri	33
<b>Tablo 2.</b> Ölçümlerin artış grafisi	34

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 45 yaş altı ölümlerin en sık sebebi travmatik yaralanmalardır. Kanama, başvurudan sonraki saatler içinde gelişen önlenebilir ölümlerin önde gelen nedenidir. Travma nedenli ölümlerin en sık sebebi ise temelde hemorajik şoktur (1).

Hemorajik şok, aşırı kanamaya bağlı olarak hemodinamik instabilitenin olduğu, oksijen sunumunun azaldığı, doku perfüzyonunun bozulması ile organ fonksiyon bozukluklarına sebep olan, hızlı bir şekilde tedavi edilmezse saatler içinde ölümlerle sonuçlanabilecek şiddetli dolaşım sistemi yetmezliğidir. Kesin tedavi, kanama odağının kontrol altına alınmasıdır ve beraberinde uygun sıvı resüsitasyonunun yapılmasıdır. Anestezistler hem yoğun bakımda hem de acil cerrahi gerektiren şartlarda hemorajik şoktaki hastanın yönetimini üstlenmektedir. Kan ve kan ürünlerinin hazırlanması ve hastaya ulaşmasındaki süre zarfında ilk müdahale genellikle kolloid ve kristalloid çeşitleriyle başlamaktadır. İntravenöz sıvı tedavileri uygulanırken tedavide hangi sıvının seçileceği ne kadar verileceği ve hedefin ne olacağı her zaman bir tartışma konusu olmuştur ve bu konu popülerliğini korumaya devam edecektir.

İntravenöz sıvı uygulaması, dolaşımı desteklemek amacıyla kullanılan en yaygın yöntemdir. Ancak, bu tedavi yöntemi, Starling 'in orijinal modelinde teorik olarak öngörülen intravasküler hacim beklentisini her zaman sağlayamayabilir (2). Orijinal Starling denkleminde göre sıvı değişimi, yarı geçirgen kapillerlerde hidrostatik ve onkotik basınç farkları arasındaki denge sonucunda oluşmaktadır. Ancak bu model yenilenmiştir. Son araştırmalara dayanan revize Starling denklemi, endotelial glikokaliks tabakasının (EG), endotelial bazal membranın ve hücre dışı matrisin katkılarını dikkate almaktadır (3).

Endotelial glikokaliks (EG) vasküler ortam ile endotel hücresinin yüzeyi arasında negatif yüklü jel benzeri bir bariyer oluşturur. EG, mekanotransdüksiyon, hücre sinyal iletimi, geçirgenlik, sıvı değişiminin düzenlenmesi ve hücre-hücre etkileşimlerinin yönetimi dahil olmak üzere birçok işleve hizmet eder. Travmada,

glikokaliks parçalanarak tek tek bileşenlerinin dökülmesine neden olur. EG'nin dökülmesi artan sistemik enflamasyon, uygunsuz mikrovasküler geçirgenlikle ilişkilidir ve çeşitli fizyolojik düzensizliklere yol açar. Hayvan ve insan çalışmaları, yaralanmanın şiddeti arttıkça glikokaliks dökülme derecesinin arttığını ve bunun kötü hasta sonuçlarıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (4).

Tek başına hemorajik şok, katekolamin aracılığı ile indüklenen proteoglikanların önemli ölçüde dökülmesine ve EG kalınlığında belirgin azalmaya neden olarak alttaki endotelyumu açığa çıkarmaktadır (5). Tedavide kullanılan sıvı çeşitlerinin glikokaliks tabakası üzerindeki etkilerine yönelik çeşitli çalışmalar mevcuttur (4).

Bu çalışmada, kemirgen bir hemorajik şok modeli oluşturularak yaygın olarak kullanılan resüsitasyon sıvıları uygulanmıştır. Resüsitasyon sonrası endotelial glikokaliks üzerindeki etkilerini in vivo olarak değerlendirmek amacıyla kanda sindekan-1 seviyeleri değerlendirilmiştir. Çalışma, sıvı tedavisi uygulanmadan takip edilen hemorajik şok grubunu ve üç farklı resüsitasyon sıvısını kendi içlerinde karşılaştırılarak, endotel hasarı üzerindeki etkilerini göstermeyi amaçlamaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Şok Tanımı

"Şok" terimi, on sekizinci yüzyılda Fransız cerrah Henri Francois Le Dran tarafından ateşli silah yaralanmasının yıkıcı etkisini tanımlamak için kullanılan "choc" kelimesinden gelmektedir. En temel tanımıyla, "şok" , dokulara yeterli oksijenin sağlanamaması anlamına gelir ve dolaşım bozukluğu ile sonuçlanır (6). Yetersiz hücrel oksijen kullanımıyla sonuçlanan dolaşım bozukluğunun klinik ifadesidir. Oksijen sunumunun aksamasıyla, hücrel düzeyde enerji üretimi bozulur ve anaerobik solunum sonucunda oluşan yan ürünler birikmeye başlar. Dolaşımsal şokun tanısı, biyokimyasal parametrelerin, hastanın hemodinamik ve klinik durumun hep beraber değerlendirilmesi sonucunda konulur. Sistemik arteriyel hipotansiyon genellikle mevcuttur. Doku hipoperfüzyonunun klinik belirtileri arasında soğuk ve nemli cilt, vazokonstriksiyon ve siyanoz, idrar çıkışında azalma, oryantasyon bozukluğu ve konfüzyon yer alır. Anormal hücrel oksijen metabolizmasını gösteren hiperlaktatemi tipik olarak mevcuttur (7).

Şok acil tedavi edilmesi gereken bir durumdur. Hızlı müdahale edilmez ve tedavi gecikirse çok kısa sürede geri dönüşümsüz bir yola girebilir.

### 2.2. Şokun Sınıflandırılması

Şok patofizyolojik mekanizmalarına göre dört temel başlığa ayrılır (8).

1. Hipovolemik Şok: Genellikle akut intravasküler hacim kaybından kaynaklanan ve yetersiz organ perfüzyonuna yol açan bir durumdur. Volüm kaybıyla kardiyak ön yük azalır, makro ve mikro dolaşım bozulur. Temel olarak üç mekanizma ile gerçekleşir. Yanık, ciddi dermatit gibi cilt bütünlüğünün bozulduğu durumlarda plazma kaybına bağlı olarak, diare, kusma, pankreatit, ileus gibi elektrolit imbalansı yaratan hastalıklara bağlı olarak, internal veya eksternal hemorajilere bağlı olarak oluşabilir. En sık tipi hemorajik şoktur.

2. Distribütif Şok: Göreceli bir hipovolemi durumudur. İntravasküler hacmin patolojik redistribüsyonundan kaynaklanan ve en sık görülen şok şeklidir. Bu durum,

vasküler tonusun regülasyonunun bozulması sonucu vasküler sistem içindeki hacmin yer değiştirmesi, vasküler sistemdeki geçirgenliğin bozulmasıyla intravasküler hacmin intersitisyuma kaymasıyla oluşur. Üç alt tipi bulunur: Septik, anafilaktik/anafilaktoid ve nörojenik şok.

3. Kardiyojenik Şok: Akut miyokard infarktüsü, ileri kalp yetmezliği, kardiyomiyopatiler, ciddi kapak hastalıkları, miyokardit veya kardiyak aritmiler nedeniyle ortaya çıkabilir. Kardiyak pompa yetmezliği sonucu ejeksiyon fraksiyonunun azalmasına veya ventriküler dolumun bozulmasına yol açan sistolik veya diyastolik disfonksiyonun neden olduğu bir kardiyak fonksiyon bozukluğudur. En sık sebebi akut miyokard infarktüsüdür.

4. Obstrüktif Şok: Dolaşım sistemi içindeki kan akışının kısmi veya tamamen engellendiği durumdur. Obstrüktif şok nedenleri intrensek ve ekstrensek olarak kategorize edilebilir. Pulmoner emboli mevcut tabloya sebep olan en sık görülen intrensek nedenken, perikardiyal tamponad sık görülen ekstrensek sebeptir.

### **2.3. Hemorajik Şok ve Etiyolojisi**

Hemoraji, hipovolemik şokun en sık sebebidir. Hemorajik şok, genellikle majör travmatik yaralanmalar, ciddi kesikler, gastrointestinal kanamalar, cerrahi komplikasyonlar gibi durumlar sonucu meydana gelir. Hemorajik şok, önemli oranda intravasküler hacim kaybıyla ilişkili, hastane bakımı gerektiren ciddi bir klinik durumdur (9). Daha seyrek olarak dış gebelik rüptürü ve aort anevrizması rüptürü sebeplere eklenebilir. Travmaya bağlı ölümlerin önemli bir nedenini oluşturmaktadır.

### **2.4. Hemoraji Sınıflandırması**

Kanama, acil servislerde, ameliyathanelerde ve yoğun bakım ünitelerinde sıklıkla karşılaşılan bir acil tıbbi durumdur. Yetişkinde ortalama kan hacmi, vücut ağırlığının % 7'sini (veya 70 ml/kg vücut ağırlığı) temsil eder. Tahmini kan hacmi 70 kg'lık bir kişi için yaklaşık 5 litredir. Kan hacmi yaşa ve fizyolojik duruma göre değişir. Vücut ağırlığına indekslendiğinde, yaşlı bireyler daha az bir kan hacmine sahiptir. Çocuklar vücut ağırlıklarının %8-9'u kadar tahmini kan hacmine sahipken, bebekler



toplam vücut ağırlıklarının %9-10' u kadar yüksek değerlere sahiptir (10). Kan kaybını tahmin etmek, idrar kayıpları ve doku ödemi gelişimi de dahil olmak üzere çeşitli faktörler nedeniyle tahmin edildiğinden daha karmaşıktır.

İleri Travma Yaşam Desteği (ATLS), şokun hızlı tespit edilmesi ve yönetimi için tahmini kan kaybının yüzdesine ve hastanın yaşamsal belirtilerine göre dört şok sınıfı belirlemiştir (11).

Sınıf 1: Tahmini kan kaybı %15'e kadardır. Sistolik kan basıncında veya zihinsel durumda ölçülebilir bir değişiklik meydana gelmez ve sadece hafif bir taşikardi (<100 atım/dk) gözlenebilir. Solunum hızı 14-20/dk arasındadır. İdrar çıkışı 30ml/saat üzerindeydir.

Sınıf 2: Tahmini kan kaybı %15-30 civarındadır. Taşikardi (>100 atım/dk'lık) mevcut olabilir ve anksiyete gibi ruhsal durumda hafif değişiklikler tanımlanır. Buna karşın, sistolik kan basıncı hala normal sınırlar içindedir. Takipne başlar, solunum hızı 20-30/dk arasındadır. İdrar çıkışı 20-30 ml/saattir.

Sınıf 3: Tahmini Kan kaybı %30-40 arasındadır. Belirgin bir taşikardi (120-140 atım/dk), hipotansiyon ve konfüzyon ortaya çıkar. Bu aşamadan itibaren ciddi takipne (30-40 soluk /dk) mevcuttur. İdrar çıkışı 5-15ml/saattir.

Sınıf 4: Tahmini kan kaybının %40 ve üzerindedir. Belirgin bir hipotansiyon vardır. Ciddi bir taşikardi (>140 atım/dk'lık) ve tam bilinç kaybına kadar ilerleyebilen belirgin bir depresif zihinsel durum ile karakterize edilir. İdrar çıkışı minimaldir.

Sınıf I, bir ünite kan bağışında olduğu gibi şok olmayan bir durumken, sınıf IV acil tedavi gerektiren preterminal bir olaydır.

## **2.5. Hemorajik Şok Fizyopatolojisi**

Hemorajik şok, kan kaybı nedeniyle intravasküler hacmin dokuların oksijen ihtiyacını karşılayamayacak kadar azalmasından karakterizedir. Hücresel düzeyde, aerobik solunum için gerekli olan oksijenin yetersiz kaldığı durumlarda, hücreler anaerobik solunuma geçer. Pirüvat üretilir ve enerji oluşturulmak üzere laktik aside dönüştürülür (7). Laktik asit, inorganik fosfatlar ve oksijen radikalleri, artan oksijen

borcunun bir sonucu olarak birikmeye başlar. Bu yolla hücresel enerji ihtiyacı bir süre daha karşılanmaya devam edilir (12).

Şokun erken döneminde, hacim kaybını telafi etmek üzere bazı kompensatuar mekanizmalar devreye girer. Aort ve karotisteki baroreseptörler aktive olur ve sempatik sinir sistemi aracılığıyla katekolamin salınımı periferik vazokonstriksiyona yol açar. Deri ve kaslardaki kan dolaşıma kazandırılır. Periferik hipoperfüzyon nedeniyle kapiller dolum zamanı artar, cilt soğuk ve soluktur. Dolaşıma katılan kan kalp ve beyin gibi perfüzyonu kritik organlara yönlendirilir. Kalp hızında ve kardiyak kontraktilitede artış görülür. Tipik olarak, nabız basıncı daralırken diyastolik kan basıncında hafif bir artış görülür. Renal ve splanknik (karaciğer ve bağırsaklar gibi) kan akımı azalır ve idrar çıkışı yavaşlar (13). Diğer dokulara oksijen sunumunun azalmasıyla laktik asit birikimi artar ve asidoz görülür.

Uzamış şokta kanama önlenemez ve kaybedilen hacim yerine konamazsa mevcut durum dekompanse hale gelebilir. Taşikardi şiddetlendikçe diyastolik ventriküler dolum azalmaya başlar, kalp debisi ve sistolik kan basıncı düşer. Koroner perfüzyon basıncının kaybı miyokardiyal kontraktileti olumsuz etkileyerek, serebral kan akışını azaltır ve bu da bilinç kaybına, hatta komaya yol açabilir. Anksiyete, katekolamin salınımı ve serebral kan akışındaki azalmalarla ilişkilendirilebilir (10). Biriken laktik asit metabolik asidozu derinleştirir, iskemiyle beraber kardiyak fonksiyonu daha da kötüleştirir.

Doku iskemisi, inflamatuvar yanıtların tetiklenmesi, hipovolemi ve hipoperfüzyon, pıhtılaşma faktörlerinin işlevini bozar. Koagülopati, asidoz ve hipotermi ile yetersiz oksijen iletimine veya kullanımına yol açar. Bu durum, "letal triad" olarak da bilinir. Bu durum, hemorajik şokun önemli patofizyolojik sürecini temsil ederken, yüksek mortalitenin temel nedeni olan çoklu organ disfonksiyon sendromu ile ilişkilidir (14). Ciddi doku hasarından sonra, hiperkoagülabilité adı verilen durum ortaya çıkabilir. Hem trombotik durum hem de kanama eğilimi artan mortalite riskiyle ilişkilidir ve doku hasarının kapsamı ve şiddeti, hemorajik şokun derecesine bağlı olarak etkilenir. Verilen yanıt, yaralanma paternine, hemostatik

tedaviye, bireysel yanıtla, genetik yatkınlığa ve komorbiditelere bağılı olarak riskin kanamadan tromboza kayabileceğı karmaşık ve dinamik bir süreçtir (15).

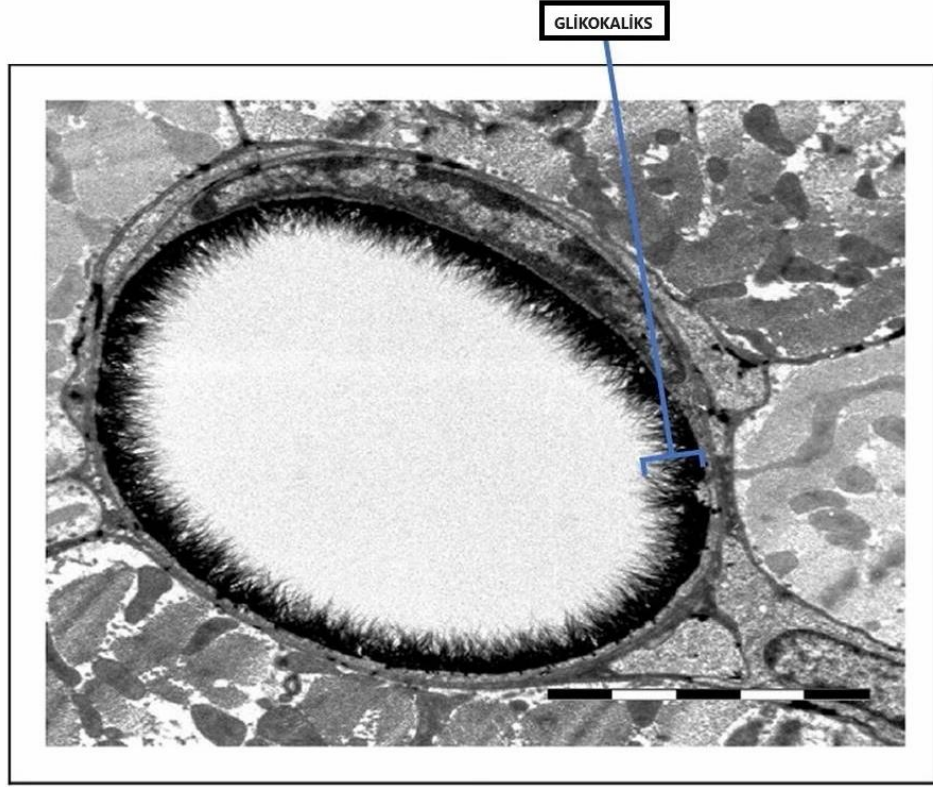
Artan oksijen borcu ve katekolamin dalgalanması sonunda koruyucu glikokaliks bariyerinin sistemik olarak dökülmesi, endoteliyopati olarak adlandırılan bir duruma neden olur (12). EG bileşenlerinin hasar alması antioksidan, antienflamatuvar bir durumdan, proinflamatuvar bir duruma doğru geçişe sebep olur. Bu değışiklikler, oksijen radikallerinin artması, endotel yüzeyinde mikro trombüslerin oluşumu, koagülopatinin kötüleşmesi ve artmış permeabilite ile sonuçlanır. Ortaya çıkan bozukluklar, artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Dökülmenin derecesinin, maruz kalınan travmanın derecesine bağılı olduğı gösterilmiştir (16).

## **2.6. Hemorajik Şok ve Endoteliyopati**

### **2.6.1. Endotelial Glikokaliks Yapısı**

Endotel anatomisi ve fonksiyonu ile ilgili bilgilerimiz teknolojik ilerlemelerle paralel şekillenmeye başlamıştır. Endotel hücreleri, uzun yıllar boyunca statik yapıda, fiziksel bir bariyer olarak seçici geçirgenliğin esas sorumlusu olarak kabul edilmiştir. Endotelin luminal yüzeyinde bir protein tabakasının varlığı, ilk kez Danelli tarafından 1940 yılında öne sürülmüş ve ilk kez 1966 yılında Luft tarafından elektron mikroskobu altında düzensiz, tüylü bir tabaka olarak görselleştirilmiştir (17). Jöle benzeri instabil ve frajil yapısı nedeniyle boyama ve fiksasyon tekniklerini geliştirmek uzun yıllar almış ve net morfolojik yapısı 2000li yıllara kadar tam olarak anlaşılamamıştır (18).

Endotelial glikokaliks çeşitli teknikler kullanılarak görselleştirilebilir. Bunlar arasında elektron mikroskopisi, intravital mikroskopi, endotelial glikokaliksın geçirgen ve geçirgen olmayan işaretleyicilerin dağılım hacimlerinin karşılaştırılması, konfokal mikroskopi ve immünohistokimyasal boyama bulunmaktadır. Bu tekniklerin hepsi invazivdir ve eğer uygulanabilirse klinik uygulamalarda tekrarlanan ölçümler için uygun değildir (19).

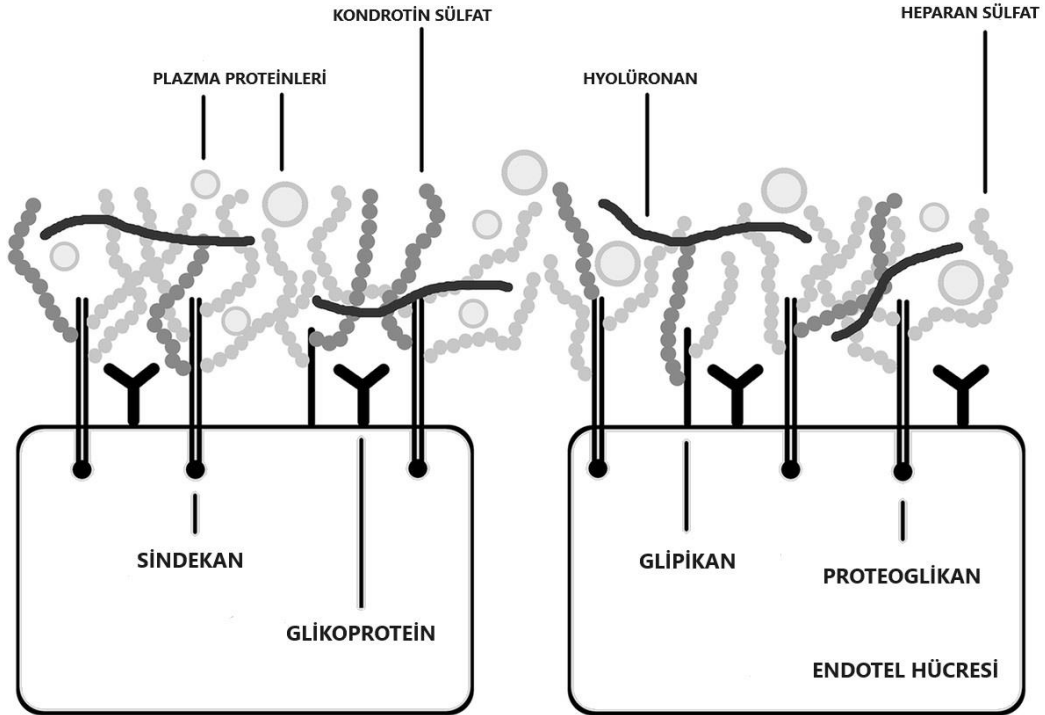


**Şekil 1.** Koroner endotelial glikokaliksın elektron mikroskopik görüntüsü. ((20)'den uyarlanmıştır.)

Endotelial glikokaliks (EG), kan damarlarının iç yüzeyini kaplayan çözünebilir bileşenlerden oluşan ince bir tabakadır. Kan ile vasküler endotel hücreleri arasında bir arayüz oluşturur. Kalınlığı bulunduğu dokuya ve kan akımına göre değişmekle beraber 0,2-3,0  $\mu\text{m}$  arasındadır. Tüm damar ağacı boyunca endotelin luminal yüzeyini kaplayan negatif yüklü, fırça benzeri ince dallı bir yapıdır.

Glikokaliks, karbohidrat bakımından zengin bir tabakadır. Başta glikoproteinler ve proteoglikanlar olmak üzere çeşitli "omurga" molekülleri aracılığıyla endotele bağlandığı düşünülmektedir. Bunlar temel iki yapı olarak, plazma ya da endotel kaynaklı çözünmüş moleküllerin içinde bulunduğu bir ağ oluşturur. Glikoproteinler sialik asit ile kaplanmış kısa karbonhidrat yan zincirleri ile karakterize edilirken, proteoglikanlar uzun, dallanmamış glikozaminoglikanlarla (GAG) süslenmiştir (18).

Proteoglikanlar bir çekirdek protein yapı ve üzerinde GAG'ların yan zincir olarak bağlı olduğu bir yapı görevi görür. Sindekan ve glikanlarla hücre zarına bağlı bulunurlar. GAG yan zincirleri heparan sülfat, hiyalüronik asit, kondroitin sülfat, dermatan sülfat ve keratin sülfattan oluşur (21). Glikokaliks, plazma bileşenleri ile etkileşimini belirleyen net bir negatif yüke sahiptir. Negatif yük, GAG yan zincir sülfatlanma durumuyla ilişkilidir. Sülfat yapının zamanla fizyolojik ve patofizyolojik uyarılarla değişen miktarı protein bağlanmasını ve vasküler geçirgenliği etkiler. Glikoproteinler de membrana bağlı yapılardır ve çeşitli işlevleri vardır. Adezyon molekülleri olarak hareket eder. Hücreler arası sinyalizasyon ve koagülasyon, fibrinolitik ve hemostatik sistemlere katkıda bulunur (22).



Şekil 2. Endotelyal glikokaliks yapısı ( (23)'den uyarlanmıştır.)

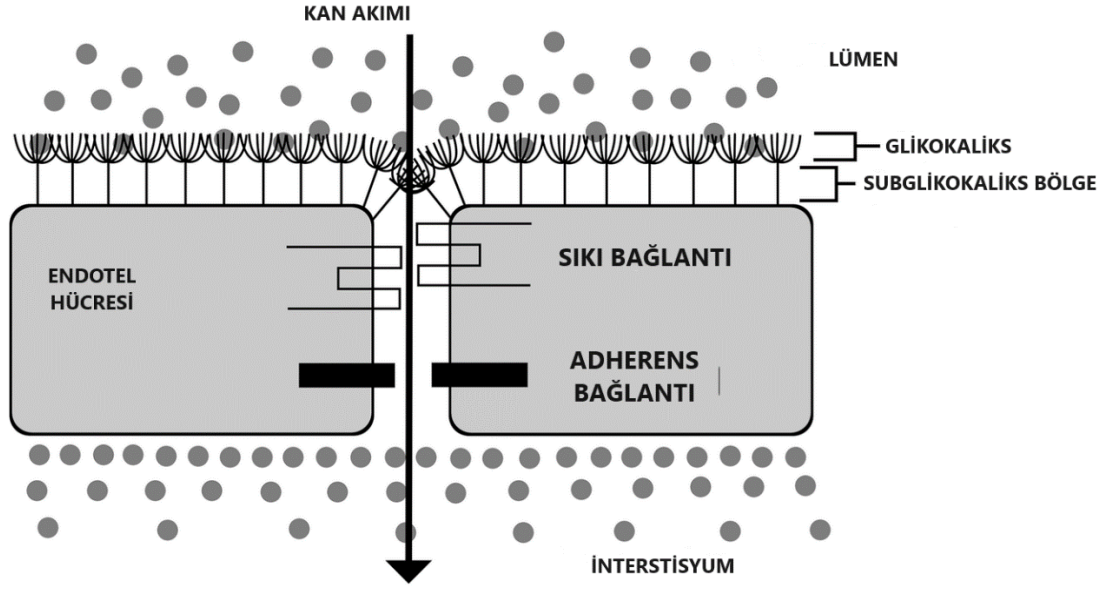
### 2.6.2. Endotelyal Glikokaliks Fonksiyonu

Glikokaliksin, endotel hücreleri ile kan hücresi etkileşimlerini, vasküler geçirgenliği, koagülasyonu, vasküler tonusu, moleküler etkileşim ve sinyalleşmeyi düzenlediği bilinmektedir. Bu işlevlerin çoğu kapsamlı bir şekilde incelenmiş ve katkıda bulunan moleküller çoğunlukla iyi karakterize edilmiştir, ancak glikokaliksin

bir bütün olarak nasıl işlev gördüğüne dair büyük bilgi boşlukları hala devam etmektedir (24).

Vasküler geçirgenlikteki rolü: Dokudaki sıvı dengesi, plazma hacminin düzenlenmesi, mikrovasküler sıvı değişimi ve ödem oluşumu Starling prensibindeki kuvvetler tarafından belirlenmektedir. Starling prensibi, kapiller lümen boyunca alttaki interstisyel boşluğa göre etki eden hidrostatik ve onkotik basınçlar arasındaki dengeyi ve karşıt kuvvetlerden kaynaklanan net sıvı akışını tanımlamaktadır (25). 1896 yılında Starling tarafından ortaya atılan geleneksel transkapiller sıvı değişimi kavramının, tamamen yanlış olmasa da güncel bilgiler ışığında eksik olduğu düşünülmektedir. Klasik modelde, filtrasyonu düzenleyen başlıca faktörlerin yalnızca endotel hücreleri arasındaki boşluklarda bulunan sıkı bağlantılar olduğu varsayılmıştır. Endotelial glikokaliksin önemli bir bariyer özelliği olduğu ilk kez 1980 yılında Curry ve Michel tarafından belirtilmiştir. Glikokaliksin negatif yükünün bariyer özellikleri açısından önemli olabileceği , tam 100 yıl sonra 1996 yılında Noble ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir (26).

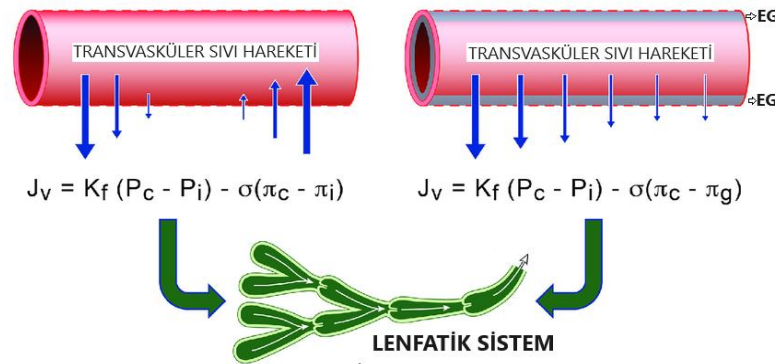
EG ile endotel arasında neredeyse proteinsiz potansiyel bir boşluk olan subglikokaliks bölge tanımlanmıştır. EG'nin negatif yükü ve yüksek moleküler yoğunluğu, plazma anyonik makromoleküllerinin penetrasyonuna karşı bir bariyer oluşturur ve subglikokaliks boşluğu protein içeriği düşük, korunaklı bir bölge haline getirir (27).



Şekil 3. Subglikokaliks bölge ((23)'den uyarlanmıştır)

1900lerin sonunda interstisyel sıvının kolloid ozmotik basıncını in vivo ölçebilen tekniklerin geliştirilmesiyle, interstisyel onkotik basıncının ozmotik ve hidrostatik kuvvetlerin dengesine diğer üç kuvvetle aynı ölçüde katkıda bulunmayabileceğine dair şüpheler artmaya başlamıştır (28). İntersitisyum onkotik basıncı için en doğru değerler Starling denkleminde yerleştirildiğinde çoğu dokunun sıvı dengesinde olması beklenmez ve ölçülen lenf akışlarıyla açıklanabilecek miktardan çok daha fazla sıvıyı filtrelediği gösterilmiştir. (29). Günümüzde endotelial glikokaliksin endotelinin moleküler filtresi olduğu ve sağlam mikrovasküler akıma karşı hidrolik dirence katkıda bulunabileceği kabul edilmektedir.

Revize Starling denkleminde göre transkapiller filtrasyon, mikrovasküler endotelium üzerinden değil EG ve subglikokaliks boşluk üzerinden gerçekleşir. Glikokaliksten ayrılan filtrelenmiş sıvı, ortalama interstisyel sıvınıninkinden daha düşük kolloid ozmotik basınca sahip bir alt alanı oluşturur. Bu düzende basınç farkı interstisyel onkotik basınç ile değil subglikokaliks alanın onkotik basıncı ile oluşacaktır. Subglikokaliks boşluğun düşük kolloid ozmotik basıncı aslında transkapiller akışın belirleyicisi olarak formüle girmiştir. EG, plazma proteinlerinin ve diğer moleküllerin geçişini sınırlayarak, transkapiller onkotik kuvvetlerin dengelenmesine yardımcı olur. EG, geçirgenlikten sorumlu başlıca yapı olarak ortaya çıkmaktadır (2).



Şekil 4. Revize Starling denklemi ((30)'den uyarlanmıştır)

Burada  $J_v$  kompartmanlar arasındaki net sıvı hareketidir.  $[P_c - P_i] - \sigma [\pi_c - \pi_i]$  net itici gücü gösterirken,  $P_c$  ise kapiller hidrostatik basınç,  $P_i$  interstisyel hidrostatik basınç,  $\pi_c$  kapiller onkotik basınç,  $\pi_i$  interstisyel onkotik basınç,  $\pi_g$  glikokaliks onkotik basınç,  $K_f$  filtrasyon katsayısı bir orantı sabiti ve  $\sigma$  yüzey gerilimini yansıtırma katsayısıdır. Starling bu kuvvetlerin dengeli olduğunu belirtmiştir. Ancak daha sonra EGL'nin varlığı nedeniyle  $\pi_i$ 'nin transvasküler sıvı değişimi üzerindeki etkisinin standart Starling denkleminde öngörülenden önemli ölçüde daha az olduğu gösterilmiştir. Revize Starling denklemi  $\pi_i$  yerine  $\pi_g$ 'yi içermektedir.

Endotelin en iç tabakası olan glikokaliks ile dolaşımdaki plazma proteinlerinin bağlanmasıyla "endotelyal yüzey tabakası" (EGL) oluşur (31). Albümin ve diğer birçok proteinli plazma bileşeni, esas olarak elektrostatik etkileşim yoluyla EG'nin içine girer. Bu bariyer küçük moleküller ve elektrolitler için geçirgen olsa da daha büyük moleküller EG tarafından vasküler lümende tutulur. EGL içerisinde çözülmüş halde bulunan albümin intravasküler kolloid ozmotik basıncın %60'ını oluşturur. Dolayısıyla, EGL ile subglikokaliks bölgesi arasında bir ozmotik gradyan oluşur. Bu da EG'nin intravasküler onkotik basıncın korunması için gerekli olduğu anlamına gelmektedir (32).

İnsanlarda yaklaşık 700-1000 ml dolaşım dışı plazma hacminin EG içinde tutulduğu tahmin edilmektedir. Fizyolojik koşullar altında, pozitif yüklü çözümlü bileşenler (plazma proteinleri, enzimler, büyüme faktörleri, sitokinler, amino asitler ve katyonlar gibi) ve su, genişletilmiş bir endotel yüzey tabakası oluşturan glikokaliks



içinde hapsolür. EG, kan akışındaki moleküllerin, hücrelerin ve diğler bileşenlerin damar duvarından geçişini düzenleyerek vasküler homeostazı korumaya yardımcı olur (33).

Hücre-damar duvarı etkileşimlerindeki rolü: EG'nin yapısı ve işlevi sıkıca iç içe geçmiştir. Glikokaliks, reseptör ve ligand arasında sterik engel sağlayarak lökosit-endotel hücre ve trombosit-endotel hücre yapışmasını önlemek için etkili bir bariyer görevi görür (24). Lökosit adezyonunu modüle eder (34). Yapısındaki süperoksit dismutaz sayesinde antioksidan özelliğe sahiptir (35). Bu sayede glikokaliks, radikal aracılı hasarı azaltır, endotel hücrelerini oksidatif stresin neden olduğu hasara karşı korur (36).

Koagülasyonun düzenlenmesindeki rolü: Glikokaliks ve endotelin koagülasyon ve fibrinolizde rolü vardır. Düz endotel laminer kan akışını kolaylaştırır ve EG ağıba bağı antitrombin III'ün aracılık ettiği profibrinolitik ve antitrombotik bir yüzey oluşturur. Sterik özelliklerin yanı sıra, pıhtı oluşumunu heparan sülfat, antitrombin III ve doku faktörü yolu inhibitörü (TFPI) aracılığıyla düzenleyebilir. Glikokaliks tabakası bir antikoagülasyon bariyeri oluşturur (18).

Mekanotransdüksiyon rolü: Endotel ile dolaşımdaki kan hücreleri, biyokimyasal ve fiziksel faktörler arasında sürekli değışen dinamik bir düzen vardır. Mekanotransdüksiyon, hücre içi ortama iletim veya sinyalizasyon için hücre dışı mekanik sinyallerin algılanmasını tanımlar. Damarların iç yüzeyi sürekli olarak akan kanın uyguladığı basınca ve dinamik shear strese maruz kalır. Endotel hücre yüzeylerindeki sindekanlar ve glipikanlar bu mekanik uyarınları endotel yapısını ve işlevlerini kontrol eden hücre içi sinyallere dönüştürür. Endotel hücreleri tarafından nitrik oksit (NO) shear stresine yanıt olarak artar, vazodilatasyon ile stres yanıtı azalır. Shear strese maruz kalma arttıkça hücre iskeletinin formasyonu değışir. Bu çok katmanlı dinamik yapı EG'in bir mekanosensör ve transdüser gibi davranarak çevresel taleplere uyum sağladığını göstermektedir (33).

### 2.6.3. Endotelyopati

Endotelyopati, endotel hücrelerinin morfolojik, fonksiyonel veya moleküler düzeyde meydana gelen bozulma veya disfonksiyonunun bir ifadesidir. Çeşitli patofizyolojik mekanizmalar nedeniyle gelişebilir. Bu mekanizmalar arasında oksidatif stres, inflamasyon, endotel hücrelerinin apoptozu (programlı hücre ölümü), nitrik oksit üretiminin bozulması ve damar içi iletişimin değişmesi yer alabilir.

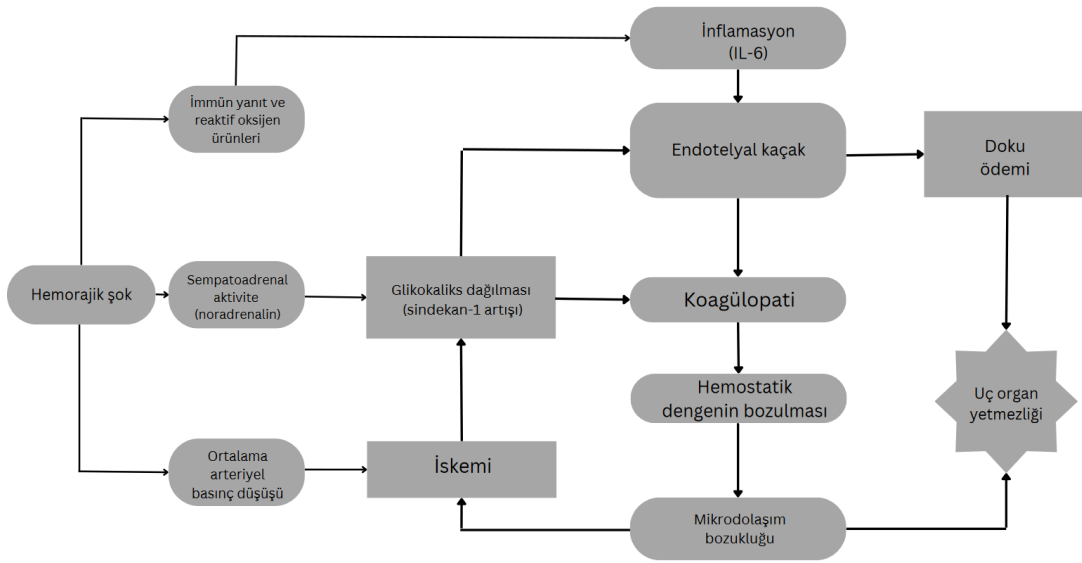
Glikokaliksin patolojik hasarı iskemi-reperfüzyon, inflamasyon, sepsis, şok, hipervolemi, hiperglisemi, aşırı shear stres, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), ateroskleroz, majör vasküler cerrahilerle meydana gelebilir. Yaşlanma, egzersiz eksikliği, yüksek şekerli diyet ve sigara da önemli predispozan faktörlerdir (37). Glikokaliks hasarı, bileşen moleküllerin nispeten küçük bozulmalarından tabakanın tamamen çözülmesine kadar değişebilir. Herhangi bir hasar, artmış vasküler geçirgenlik ve interstisyel ödem, shear strese karşı zayıflamış vasküler yanıtlar, trombosit agregasyonu, lökosit adezyonu, değişmiş mikrovasküler çevre ve protrombotik bir ortamın oluşması gibi olumsuz sonuçlara yol açabilir (31). EG'nin bozulması artan morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir.

Endotelyal glikokaliks daha önce bahsedildiği gibi GAG ve çeşitli proteinlerden oluşan koruyucu bir tabakadır. Bu yapılar travmatik doku hasarı veya şokun ardından çeşitli proteazlar tarafından parçalanır. Plazma veya serumdaki EG parçalanma ürünlerinin tespiti hastalarda henüz rutin olarak kullanılmasa da klinik çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. En yaygın olarak ölçülen, endotelyal glikokaliksin ana yapısal omurgası olan sindekan-1'dir. Heparan sülfat, kondroitin sülfat ve hyalüronan da endotelyal glikokaliks hasarını tespit etmek için kullanılmaktadır (38).

### 2.6.4. Şok İlişkili Endotelyopati (SHINE)

2000li yıllarda, travma hastalarındaki kötü prognoz, sempatoadrenal sistemin aşırı aktivasyonuna bağlı endotel hasarından kaynaklanabileceği öne sürüldü ve bu durum Şok İlişkili Endotelyopati (SHINE) olarak adlandırdı (39). Sempatoadrenal sistemin aktivasyonu ve yüksek katekolamin salınımı glikokaliks

hasarına yol açmaktadır. Katekolamin kaynaklı endotel hasarıyla, glikokaliks dökülmesi, kapiller sızıntı ile sıkı bağlantıların bozulması ve artan doku ödemi meydana gelir. Mikrovasküler tromboz nedeniyle oksijen iletimi daha da azalır. Bu prokoagülan mikrodolaşım, organ yetmezliği ile sonuçlanan bir kısır döngü oluşturur (40).



**Şekil 5.** Şokun sempatoadrenal aktivasyon, inflamasyon ve iskemiye etkisini açıklayan kavramsal model. ((41)'den uyarlanmıştır.)

### 2.6.5. Resüsitasyon İlişkili Endotelioyopati

Resüsitasyonda ideal sıvı seçimi son 40 yıldır süregelen önemli bir tartışma konusudur. Kan kaybını veya hipovolemiyi telafi etmek için akut normovolemik hemodilüsyon kullanılabilir (42). Ancak, uygulanan sıvıların bileşimi ve hacminin endotel hücrelerini, dokuları ve organları etkileyerek potansiyel olarak koagülopati, ödem, hipoksi, endotel hasarı ve asidoza yol açtığı iyi bilinmelidir. Glikokaliksin bozulması, ikincil doku ödeme ve başka olumsuz sonuçlara yol açan artmış vasküler bariyer geçirgenliğinin önemli nedenidir.

İntravenöz (IV) sıvı tedavisinin hızlı bir şekilde verilmesi EG'ye zarar verebilir. Bununla birlikte, hipovolemik veya septik şokta, hassas EG ağına zarar vermemek, jet akımdan kaçınmak için sıvılar büyük damarlardan geniş lümenli kanül yoluyla

verilmelidir. Mevcut kanıtlar, 500 ml'den fazla kan ürünleri ve IV sıvıların 37°C'ye kadar ısıtılması gerektiğini, bunun kor vücut ısısının korunmasına yardımcı olduğunu ve EG'i koruduğunu göstermektedir. Akut hipervolemik hemodilüsyon mekanik strese ve natriüretik peptid aracılı glikokaliks hasarına neden olur. Obezitede dikkatli olunmalı, ideal vücut ağırlığı dikkate alınmalıdır. Hedefe yönelik sıvı tedavisi ile prognozun liberal sıvı uygulamasına kıyasla daha iyi olduğunu göstermektedir. Liberal sıvı uygulaması ile EGL'nin hasar görmesi endotel sızıntısını artırmaktadır. (37).

Kan hacmini artırmak veya intraoperatif kan kaybını telafi etmek için kullanılan farklı sıvı türleri glikokaliksi farklı şekillerde etkiler. Kristalloidler glikokaliksten serbestçe geçerken, kolloidler bu yapı tarafından damar sistemi içinde tutulur. Kolloid solüsyonlar, daha yüksek viskozitesi ve ozmotik basıncı ile endotel üzerindeki shear stresten koruyarak glikokaliks bileşenlerini iyileştirebilir (43).

## **2.7. Hemorajik Şokta Resüsitasyon**

Kanama, yaralanma sonrası ölümlerin en önemli nedenidir ve potansiyel olarak önlenemez travma ölümlerinin önde gelen nedenidir. Travmatik beyin hasarı (TBH), çoklu organ disfonksiyon sendromu (MODS) ve sepsis gibi diğer travma ölüm nedenlerinin aksine, klinik kötüleşme hızlı bir şekilde gerçekleşir ve başvurudan ölüme kadar geçen ortalama süre 2 ila 3 saattir. Bu nedenle hastanın değerlendirilmesi hızlı yapılmalı, kanama odağı tespiti açısından atik olunmalıdır.

Hemorajik şok tedavisindeki ilerlemeler tarihsel olarak silahlı çatışma dönemlerinde kaydedilmiştir. Birinci Dünya Savaşı sırasında ilk kan bankalarının kurulması, İkinci Dünya Savaşı sırasında kurutulmuş plazmanın geliştirilmesi, Vietnam Savaşı sırasında şok ve koagülopati arasında yakın bir ilişki olduğunun fark edilmesi ve Afganistan ve Irak'taki son savaşlar sırasında hasar kontrol resüsitasyonunun (HKR) ortaya çıkması önemli dönüm noktalarıdır.

Travma yönetimi zaman içinde geliştikçe, hastanın resüsitasyonunun (bozulmuş fizyolojinin normalleştirilmesi ve şok durumunun düzeltilmesi) yaralı dokuların cerrahi tedavisi kadar etkili olduğunu giderek daha fazla keşfedilmiştir. Sıvı

tedavisinin türü, miktarı ve zamanlamasına dikkat ederek optimal bir resüsitasyon stratejisinin geliştirilmesi, hemorajik şok ile başvuran travma hastalarına bakan her klinisyen için büyük önem taşımaktadır (44).

Hasar kontrolü terimi Birleşik Devletler Donanması'nda, batmakta olan ciddi yapısal hasara uğramış bir gemiyi kurtarmak için kullanılan protokolü tanımlamak için ortaya çıkmıştır. Hasar kontrol cerrahisi, travma cerrahları tarafından hayatı tehdit eden yaralanmaları (yani kanamayı) hızla toparlamak için kısaltılmış ameliyatların kullanılmasını ve yeterli resüsitasyon sonrasına kadar kesin onarımın geciktirilmesini tanımlamak için benimsenmiştir. HKR ise, hasar kontrol cerrahisi ile gelişen resüsitasyon stratejisini tanımlar.

Hasar kontrol resüsitasyonu, ağır yaralı bir travma hastasının yönetimine yönelik sistematik bir yaklaşımdır. Modern HKR, hemorajik şok yönetiminde tarih boyunca gelişen birçok kavramı bünyesinde barındırır ve hızlı kanama kontrolü, erken kan ürünü transfüzyonu, kristalloid infüzyonlarının sınırlandırılması, izin verilen sınırdaki hipotansiyon, koagülopati, asidoz ve hipotermi düzeltilmesini içermektedir (44). Amaç yalnızca kaybedilen hacmin yerine konması değil, aynı zamanda hipoperfüzyon ve koagülopati dahil olmak üzere başlıca fizyolojik bozuklukları düzeltmek için akılcı sıvı seçimidir.

Hasar kontrol resüsitasyonu genellikle dengeli kristalloid solüsyonu ile başlar. Hasta hızla yanıt vermezse, daha fazla kristalloid infüzyonu sınırlandırılmalı ve kan ve kan ürünlerine geçiş yapılmalıdır. Sınıf III-IV hemorajik şoktaki (%30-40 kan kaybı) hipotansif hastalar için bu ilk kristalloid bolusu atlanmalı ve kan ve kan ürünleriyle transfüzyona hemen başlanmalıdır. Büyük hacimli transfüzyonlar beklendiği anda masif transfüzyon protokolleri aktive edilmelidir. Masif transfüzyon protokolleri sırasında 1:1:1 oranında hemostatik resüsitasyon tarihsel standart olmuştur. Tromboelastografi kılavuzluğunda resüsitasyon şekillendirilebilir ve çok sayıda farmakolojik yardımcı olarak kullanılabilir. Traneksamik asit en iyi onaylanmış olanıdır ve önemli kanama hacimleri bekleniyorsa ilk 3 saat içinde verilmelidir. Mevcut kanıtlar yetersiz olsa da rekombinant faktör VIIa, kriyopresipitat veya arginin vazopressin de yönetimin erken aşamalarında düşünülebilirler. Kafa travması veya

bilinen hipertansiyon öyküsü dışında, hastaların hedef sistolik kan basıncı  $\geq 70$  mmHg olacak şekilde kontrollü hipotansiyona hemostaz sağlanana kadar izin verilmelidir (45).

Şok nedeniyle meydana gelen endotel hasarı sonucu, verilen resüsitasyon sıvıları üçüncü boşluklara veya interstisyel alana geçecektir ve bu durum mevcut tabloyu daha da kötüleştirecektir.

### 2.7.1. Kristalloidler

Normal salin (NS), ringer laktat (RL) ve plasmaLyte (PL), klinik pratikte kullanılan başlıca kristalloid çözeltileridir.

Normal salin, küresel olarak en yaygın kullanılan kristalloiddir. NS tampon sistemi içermez ve asidik bir pH değerine sahiptir. NS (0.9%), sırasıyla 154 mMol  $\text{Na}^+$  ve  $\text{Cl}^-$  içerir, bu da ekstraselüler sıvı ile karşılaştırıldığında izotonik hale getirir. Güçlü iyonlar, fizyolojik pH'ta eş iyonlarından ayrılmış yüklü parçacıklar olarak var olan katyonlar ve anyonlardır. Güçlü İyon Farkı (SID) plazmadaki pozitif ve negatif yüklü güçlü iyonlar arasındaki farktır. SID'nı artıran bozukluklar kan pH'ını artırırken, SID'nı azaltan bozukluklar plazma pH'ını düşürür. Normal salinin güçlü iyon farkı 0'dır ( $\text{Na}^+ = 154\text{mEq/L}$  ve  $\text{Cl}^- = 154\text{mEq/L} \rightarrow \text{SID} = 154-154=0$ ). Bu nedenle, agresif NS uygulaması plazma SID'nı düşürerek asidoza neden olacaktır. NS, normal plazmanın 1,5 katı klorür içeriğine sahiptir bu nedenle dengeli bir solüsyon olarak kabul edilmez. Klor yükünün artması böbrekte bikarbonat emilimini de değiştirecektir. Asidoz gelişimi kardiyak kontraktile bozukluğu, aritmiler, pulmoner hipertansiyon, renal ve splanknik vazokonstriksiyon ve koagülasyon bozukluğu ile sonuçlanabilir.

“Dengeli” kristalloidler asit-baz dengesini sürdürmek için bir tampon (örneğin laktat) veya ek elektrolitler (magnezyum, potasyum, kalsiyum) içeren kristalloid çözeltilerdir. Tamponlu çözeltiler, daha az metabolik bozukluk, hipokloremi ve metabolik asidoza yol açtığı için klinik kullanımda tercih edilen seçenek haline gelmiştir. Dengeli kristalloidlerin, NS'e göre daha fizyolojik olduğuna olan inancın artmasıyla klinik kullanımda da artan bir talep bulunmaktadır.

RL, sodyum klorür, sodyum laktat, potasyum klorür ve kalsiyum klorürden oluşan dengeli bir kristalloid karışımıdır. Klorür konsantrasyonu (109 mMol/L) normal plazmaya benzerdir ve dengeli olduğu kabul edilir. LR, 4 mmol/L potasyum içermektedir. 28 mmol/L laktat, tamponlama görevi sağladığı gibi hiperlaktatemi karaciğer yetmezliği olan hastalarda morbidite ve mortalite riskleriyle ilişkilendirilmiştir ve koagülasyonu uzatabilmektedir. Diyabetik hastalarda eksojen laktat solüsyonlarının uygulanmasının ardından intraoperatif glukoz seviyelerinin iki katına çıktığı gösterilmiştir (46). Karaciğer yetmezliği, hiperkalemisi ve diyabeti olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Plasmalyte insan plazmasını yakından yansıtan bir fizyokimyasal bileşime sahip izotonik, dengeli bir intravenöz kristalloid çözeltilidir. PL'nin osmolalitesi 295 mosm/kg ve pH değeri 7,4'tür. PL 5 mmol/L potasyum seviyesine ve 1,5 mmol/L magnezyum içeriğine sahiptir. LR'ın aksine PL kalsiyum içermez, bu da onu sitratlı kan ve kan bileşenleriyle uyumlu hale getirir. Bu solüsyonun bir diğer önemli özelliği, 50'lik güçlü iyon farkına (SID) sahip olması nedeniyle önceden metabolik asidozu olan hastalarda pH'ı yükseltme kabiliyetidir. Alkalozu, hiperkalemi, hipermagnezemi riski olan hastalarda dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır.

PL (Baxter, ABD) bir jenerik ilaçtır. Ülkemizde Isolyte (Eczacıbaşı-Baxter Hastane Ürünleri San. ve Tic. A.Ş., İstanbul), İzolen (Polifarma İlaç San.ve Tic. A.Ş., İstanbul), İzoleks (Osel İlaç San. Ve Tic. A.Ş., İstanbul), Desolyte (Deva Holding A.Ş., İstanbul) gibi piyasa adı farklı içeriği aynı birçok solüsyon halinde muadilleri kullanımdadır.

Dengeli kristalloidlerin NS'e genellikle üstün olduğu düşünülse de uygunsuz kullanımı bazı sorunları beraberinde getirebilirler. pH üzerinde daha az etkiye sahip olmalarına rağmen, dengeli solüsyonların koagülopatiye, böbrek ve karaciğer hasarına, doku ödeme (özellikle travmatik beyin yaralanması ve akut akciğer yaralanması durumlarında) ve diğer zararlı fizyolojik etkilere yol açabileceği unutulmamalıdır (30).

### 2.7.2. Kolloidler

Kolloid sıvılar, bir çözeltilde çözülmüş olan intravenöz kullanılabilen büyük molekül protein veya polisakkarit parçacıkların bulunduğu solüsyonları ifade eder. Kolloidlerin kullanımı temel olarak plazma onkotik basıncını artırma, sıvı geri emilimini artırma ve böylece dolaşım hacmini artırma özelliğine dayanmaktadır (47). Kristalloidlere kıyasla aynı miktar intravasküler genişleme elde etmek için daha küçük hacimlere ihtiyaç duyulması önemlidir. Uygun şekilde kullanılmadığında, genellikle hemodilüsyonu, hipoproteinemi, interstisyel ödemi ve yüklenmeyi tetikleme eğilimindedirler (48).

Farklı tipte kolloid solüsyonları vardır; ancak bunlar farklı fiziksel ve kimyasal özelliklerinden dolayı farklı fizyolojik özelliklere sahip olabilirler. Klinik uygulamada yaygın olarak kullanılan kolloid solüsyonlar arasında jelatin, dekstran, hidroksietil nişasta (HES) ve insan albümini bulunmaktadır.

Jelatinler: Esas olarak sığır kolajeninden elde edilen jelatinler, I. Dünya Savaşı'nda şok tedavisi için kullanılan tamamen yapay ilk kolloid solüsyonlardır. Jelatinin avantajları arasında güçlü onkotik etki, düşük maliyet, infüzyon sınırı olmaması ve böbrek tarafından hızlı atılım sayılabilir. Jelatinlerin dezavantajları arasında anafilaktoid reaksiyonlar ve artmış plazma renin aktivitesi ile dolaşım bozukluğu yer almaktadır.

Dekstranlar: Leuconostoc bakterisi tarafından sükrozdan elde edilir ve İkinci Dünya Savaşı'nın sonunda jelatin ile birlikte sıvı resüsitasyonda plazma yerine kullanılmıştır. Günümüzde dekstranlar koagülasyon anormallikleri ve tübüllerde birikerek renal fonksiyonlarında bozulma ve anafilaktik reaksiyonlar gibi dezavantajları nedeniyle klinik uygulamada nadiren kullanılmaktadır (49). Dekstran molekülleri eritrosit yüzey alanını kaplayarak cross-match reaksiyonunda hatalı sonuçlara sebep olabilir.

Albümin: İnsan albümin solüsyonları, İkinci Dünya Savaşı sırasında savaş alanındaki yaralanmalara bağlı kan kaybını azaltmak için tedavi amaçlı kullanılmak üzere geliştirilmiştir (50). Albümin, klinik kullanım için plazmadan izole edilen ve ekstrakte edilen ilk insan proteinlerinden biridir. İlk olarak 1934 yılında kristalize



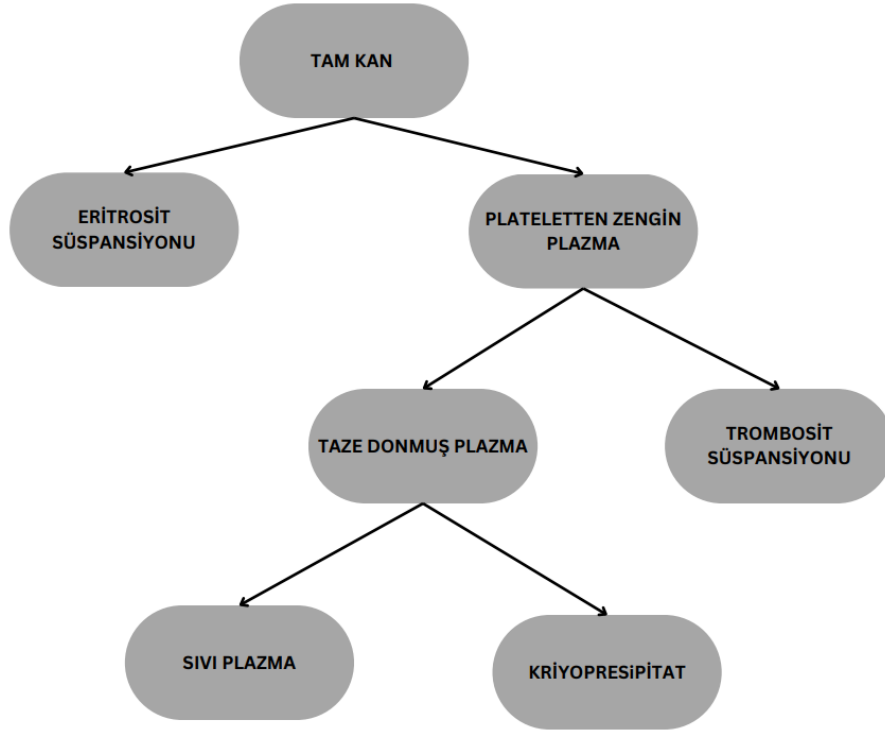
edilmiş, 1940'larda klinik kullanım için bir preparat hazırlanmıştır. Albümin solüsyonları %5-20-25'lik formlarda bulunur.

Albümin, vücudun birçok önemli işlevini yerine getirir. Kandaki onkotik basıncın en önemli belirleyicilerinden biridir. Plazma hacminin yaklaşık %60'ını oluşturur ve intravasküler kan hacmini korur. İlaçlar, hormonlar, yağ asitleri için taşıyıcı proteindir. Bu moleküllerin taşınmasını, doku hücrelerine teslim edilmesini ve etkilerinin düzenlenmesini sağlar. Asit-baz dengesini düzenlemeye yardımcı tampon görevi görür. Serbest radikaller gibi oksidatif stresle savaşan bir antioksidandır. Ancak albümin solüsyonlarının, yüksek maliyetli oluşları ve mikroorganizma bulaş riskleri, antikoagülan etkileri ve görece nadir de olsa alerjik reaksiyonları gibi dezavantajları bulunur (51).

Nişasta türevleri: İlk HES ürünü, mısırdan elde edilen bir amilopektin türevidir. Hespan®, 1970'lerde Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanıma sunulmuştur. O zamandan bu yana, ortalama moleküler ağırlık (MW), molar substitüsyon (MS) ve C2/C6 oranı bakımından farklılık gösteren başka HES nesilleri geliştirilmiştir. Hidroksietil nişastalar tanımlanırken üç numara kullanılır. İlk sayı çözeltinin konsantrasyonunu, ikincisi kiloDalton (kDa) cinsinden ifade edilen ortalama MW'yi, üçüncü ve en önemlisi ise MS'yi gösterir. Bu numaralar önemlidir çünkü HES'in farmakokinetiğini belirler (52). HES nesilleri arasında, esas olarak MS ve MW değişikliklerinden kaynaklanan belirgin fizikokimyasal ve farmakokinetik farklılıklar olduğu gösterilmiştir. Kullanımında temel iki dezavantajı koagülasyon ve renal fonksiyon üzerine olumsuz etkilerinden oluşmaktadır. Küçük varyasyonların koagülasyon sistemi ve böbrek fonksiyonu üzerinde önemli etkileri vardır. Özellikle, üçüncü nesil tetrastarklar, birinci ve ikinci nesil HES preparatlarına kıyasla herhangi bir hacim etkisi kaybı olmaksızın önemli ölçüde iyileştirilmiş bir güvenlik profili göstermektedir. Üçüncü nesil düşük moleküler ağırlıklı HES ürünlerinden (HES 130/0,4) %6 Voluher maliyetinin karşılaştırılabilir olması ve verilebilen maksimum hacmin (50 ml/kg) diğer kolloidlere göre yüksek olması avantajlarıyla sık tercih edilir.

### 2.7.3. Kan Ürünleri

On dokuzuncu yüzyılın başlarında, postpartum kanaması olan bir kadın için insandan insana ilk başarılı kan transfüzyonu gerçekleştirilmiştir. Sterilizasyon tekniklerinde eksiklikler, enfeksiyonlar, farklı kan grubu varlığının anlaşılabilmesi kan transfüzyonunu tehlikeli ve zor bir hale getirmiştir. Bu engellerin aşıldığı yirminci yüzyılın başlarına kadar kan transfüzyonu rutin bir işlem haline gelememiştir. Sonraki 50 yıl boyunca tam kan transfüzyonu norm haline gelmişti. Ancak 1970'lere gelindiğinde, bağışlanan kanın etkin kullanımını en üst düzeye çıkarmak ve kan yoluyla bulaşan patojenlerin yayılmasını sınırlamak için tam kan transfüzyonlarının yerini komponent tedavisi almıştır.



Şekil 6. Tam kandan elde edilen ürünler

**Taze tam kan:** Kan bankaları Birinci Dünya Savaşı sırasında öncülük etmiş ve taze tam kan (TTK) hemorajik şoktaki travma hastalarının resüsitasyonu için tercih edilen ürün olmuştur. TTK, bağıştan sonraki 24 saat içinde taze olarak transfüze edilebilir veya katkı solüsyonuna bağlı olarak 35 güne kadar 2-6°C'de saklanabilir. 1 ünite yaklaşık 450-500 ml'dir. TTK askeriyede, kan bileşenlerinin ayrıştırılmasında ilerlemelerin kaydedildiği 1960'lara kadar birincil resüsitasyon sıvısı olarak kullanılmıştır. Kan bileşenlerinin ayrı ayrı saklanabilir olması ve raf ömrü uzaması, daha yönetilebilir bir yaklaşım sağladığından, baskın transfüzyon yaklaşımı haline gelmiştir (53).

**Eritrosit süspansiyonu:** Eritrosit süspansiyonu (ES) yaklaşık 300 ml'dir. Koruyucu maddenin içeriğine göre 21 ile 35 gün arasında 1-6°C'de saklanabilir. Türkiye'de CPDA-1 (sitrata, fosfat, dekstroza, adenin) içeren formu yaygın kullanılır ve 21 günlük raf ömrüyle saklanır. Bir ünite paketlenmiş ES, hemoglobin seviyesini dL başına 1 g (L başına 10 g) ve hematokrit seviyesini yüzde 3 artırmalıdır. Çoğu merkezde depolanmadan önce lökositleri azaltmak için filtrelendir, bu da febril nonhemolitik transfüzyon reaksiyonlarını sınırlar ve sitomegalovirüs açısından güvenli kabul edilir (54).

**Taze donmuş plazma:** Tam kanın hızla +2 ila +6 C° arasında santrifüj edilmesi ve ardından en az -18 C°'de dondurulmasıyla taze donmuş plazma (TDP) elde edilir. Daha düşük sıcaklıklarda 1 yıl veya daha uzun süre saklanabilir. Plazma tüm pıhtılaşma faktörlerini içerir. Taze donmuş plazma infüzyonu antikoagülan etkilerin tersine çevrilmesi için kullanılabilir. Çözülmüş plazma daha düşük faktör V ve VIII seviyelerine sahiptir ve tüketim koagülopatisi (yaygın intravasküler koagülasyon) olan hastalarda endike değildir. Plazma transfüzyonu, aktif kanaması olan ve Uluslararası Normalleştirilmiş Oranı (INR) 1,6'dan yüksek olan hastalarda veya hasta antikoagüle edilmişse invaziv bir prosedür veya ameliyattan önce önerilir.

**Trombosit konsantrileri:** Tam kandan santrifüjleme yöntemiyle veya donörlerden aferez cihazları kullanılarak elde edilir. Tam kandan hazırlanan trombosit süspansiyonu iki farklı yöntemle hazırlanabilir. Donörden alındıktan sonra tam kandan hazırlanan 1 ünite trombosit random trombosit denilmektedir. Yaklaşık

20-30ml'dir. Havuzlanmış trombosit; 4 veya 6 ünite random trombositin tek torbada yaklaşık 200ml olarak birleştirilmesi ile elde edilmektedir. Aferez, bir koldan alınan kan, hücre ayrıştırma cihazında işlenir ve trombositler toplanır. Kanın geriye kalan bileşenleri diğer koldan geriye verilir. Bir aferez trombosit toplama, altı havuzlanmış random donör trombosit konsantrasyonuna eşdeğerdir. Trombositler oda sıcaklığında  $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$  saklanmalı ve ajitatörde yatay olarak çalkalanmalıdır. Optimal şartlarda 5 güne kadar kullanım süresi mevcuttur.

**Kriyopresipitat:** Kriyopresipitat, taze donmuş plazmanın  $1-6^{\circ}\text{C}$ 'de yavaş yavaş çözülmesi ve santrifüj ile elde edilen çökeltinin toplanmasıyla hazırlanır. Dondurularak  $-18^{\circ}\text{C}$  veya daha soğukta 1 yıl saklanabilmektedir. Yüksek konsantrasyonlarda faktör VIII, faktör XIII, von Willebrand faktör ve fibrinojen içerir. Kriyopresipitat, genellikle masif kanama veya tüketim koagülopatisi ortamında ortaya çıkan hipofibrinojenemi vakalarında, operasyona girecek olan hemofili A ve von Willebrand hastalarında ve faktör XIII eksikliğine bağlı kanama tedavisinde kullanılır.

## 2.8. Deney Hayvanlarında Hemorajik Şok Modelleri

Şok sırasında meydana gelen patofizyolojik ve immünolojik değişiklikleri anlayabilmek için yapılan çalışmaların çoğu hayvan deneylerine dayanmaktadır. Araştırmacılar için önemli zorluklardan biri, ideal hayvan modeli oluşturmaktır. Ancak ideal bir model oluşturmak oldukça zordur. İnsan anatomi ve fizyolojisini en iyi taklit edebilen, basit, ucuz, kolay tekrarlanabilir ve standardize bir çalışma oluşturmak temel prensip olmalıdır.

Fareler, hemorajik şoku incelemek için sıkça tercih edilen hayvanlar olsalar da cerrahi prosedür ve örnekleme zorlaştıran küçük boyutları ve toplam kan hacimlerinin düşük olması gibi önemli dezavantajları oluşturur. Sıçanlar da yaygın olarak kullanılan deney hayvanlarıdır. Daha büyük boyutları sayesinde, cerrahinin gerçekleştirilmesi teknik olarak daha kolaydır ve farelere kıyasla daha rahat şok modelleri tasarlanabilir. Sıçanlarda, kanamaya karşı bazı immün yanıtların insanlardaki ile benzerlik gösterebileceği bildirilmiştir. Sıçanların toplam tahmini kan

hacmi 5,8-7,0 mL/100 g'dır ve bu şok modeli için genellikle tahmini toplam kan hacminin %30-60'ı alınır (55).

Sıçanlarda hemorajik şoku simüle edebilmek için başlıca üç temel kanama modeli oluşturulmuştur. Bunlar sabit hacimli hemoraji, sabit basınçlı hemoraji ve kontrolsüz hemorajidir.

Sabit hacimli hemoraji modelinde, vücut ağırlığına göre hesaplanan kan hacminin belirli bir yüzdesi alınır. Hesaplanan kan miktarı çekilir. Bu modelin temel avantajı, belirli bir miktar kan kaybının ardından oluşan, hemodinamik yanıt ve kompanzasyon mekanizmalarını araştırmaya imkân sağlamasıdır. Belirlenen kan yüzdesi hemorajik şokun derecesini belirlemektedir.

Sabit basınçlı hemoraji modelinde, belirlenen ve sabitlenen bir arteriyel basınç noktasına kadar kanama gerçekleştirilir. Sabit basınçlı şok modeli, kan basıncının takibiyle hipotansiyon derecesi ve süresinin kontrol edilmesine olanak tanır. Bu sayede, hemorajik şok koşullarında standartlaştırma ve tekrarlanabilirlik daha güvenilir olur. Bu nedenle, bu yöntem fizyolojik değişikliklerin ve organ hasarlarının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılır. Ancak maliyeti yüksek ve uygulaması zordur.

Sabit hacimli ve basınçlı hemoraji modelleri kan kaybının kontrollü bir şekilde yapılmasını sağlasa da bu modeller travma hastalarında gözlenen kontrolsüz kanama durumuna tam olarak benzememektedir. Kontrolsüz hemoraji modelinde travma, karaciğer veya dalağın ezilmesi/yırılması, arter yaralanması, apendiks kesilmesi şeklinde oluşturulur. Travmayı en iyi yansıtan yöntem olsa da standardizasyonunun olmaması en önemli dezavantajdır (56).

### 3. GEREÇ YÖNTEM

Bu çalışma Kobay Deney Hayvanları Laboratuvarı A. Ş. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (tarih: 16.01.2023 protokol no: 652). Sunulan tez projesi Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'nce desteklenmiştir (Proje numarası: TTU-2023-20669). Deney, Kobay Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

#### 3.1. Deney Hayvanları

Çalışmamızda, 250-300 g ağırlığında, 20 adet rat kullanıldı. Tüm hayvanlar, ad libitum yiyecek ve suya erişim ile 12:12 saatlik aydınlık-karanlık döngüsü ile sabit oda sıcaklığında (21-22°C) barındırıldı. Deney öncesinde 250-300 g ağırlığındaki erkek Sprague-Dawley sıçanları, suya serbest erişim ile gece boyunca aç bırakıldı.

#### 3.2. Anestezi Uygulaması

Sıçanlara, intraperitoneal yolla 90 mg/kg ketamin ve 10 mg/kg ksilazin anestezisi uygulandı. Anestezi altında hayvanlar, vücut sıcaklığını 35°C ila 37°C arasında tutmak için bir ısıtma battaniyesine yerleştirildi. Ratların anestezisi derinliğini sabit tutmak için refleks yanıtla bakılarak gerekirse anestezisi tekrarlandı.

#### 3.3. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi

Sıçanlar, dört çalışma grubuna ayrıldı. Dört bağımsız grubun preoperative bazal düzey, postoperative hemorajik şok 30. dakikada, 60. dakika, 120. dakika sindekan-1 düzeyinin bakıldığı dört ölçümün yapıldığı tekrarlı ölçümler araştırma düzeninde %95 güven (1- $\alpha$ ), %85 test gücü (1- $\beta$ ) ve f=0.4 etki büyüklüğü ile tekrarlı ölçümler araştırma düzenine göre her bir grupta alınması gereken örnek sayısı 5 olmak üzere toplam örneklem sayısı 20 olarak belirlenmiştir.

Grup 1: Hemorajik şok yaratılacak ancak herhangi bir sıvı tedavisi uygulanmayacaktır. (n=5)

Grup 2: Hemorajik şok sonrasında 15ml/kg hidroksietil nişasta infüzyonu alan grup. (n=5)

Grup 3: Hemorajik şok sonrasında 45ml/kg Isolyte infüzyonu alan grup. (n=5)

Grup 4: Hemorajik şok sonrasında 15ml/kg albümin infüzyonu alan grup. (n=5)

### 3.4. Çalışma Modeli

Tüm sıçanlar, deneyden önce tek tek tartıldı ve kiloları kaydedildi. İntraperitoneal yolla genel anestezi uygulandı (Resim 1). Kasık bölgesindeki tüylü alanlar tıraş edildi ve sırtüstü pozisyonda dört ekstremiteden tespit edildi (Resim 2). Yeterli anestezi derinliği sağlandığından emin olunduktan sonra femoral ven ve arter görünene kadar cilte ve cilt aldı insizyonla açıldı (Resim 3). Kanamanın kanül aracılığıyla sorunsuz sağlanabilmesi için kanüller heparinli salin ile yıkandı. Sistemik heparinizasyondan kaçınmak amacıyla heparin salinle %1 oranında dilüe edildi. Sağ femoral ven polietilen 22 Gauge kateter ile kanüle edildi. Femoral kanül hemorajik şok yaratacak kanamanın sağlanması ve sıvı tedavisi uygulanması için kullanıldı (Resim 4). Sıçanlarda ortalama arteriyel basıncın önceden belirlenmiş herhangi bir seviyede tutulmadığı bir hemorajik şok modeli olan sabit hacimli bir kanama protokolü kullanıldı. Kanama hacmi, toplam kan hacminin %40'ı (total vücut ağırlığının %6 sı) olacak şekilde belirlendi ve bu yaklaşık olarak 25ml/kg kan hacmine karşılık gelmektedir (57). 30 dakika boyunca femoral venden ratların ağırlıklarına göre kanama gerçekleştirildi. Deney sürecinde vücut ısısını 35°C ila 37°C arasında tutmak için bir ısıtıcı kafes içerisine yerleştirildi (Resim 5).

**1. Grup:** Bu gruptaki hayvanlara anestezi altında femoral ven kanülasyonu sağlandıktan sonra hemorajik şok yaratıldı ancak herhangi bir resüsitasyon sıvısı ile tedavi uygulanmadı. Bazal değer ölçüm, 30. dakika, 60. dakika ve 120. dakika olmak üzere kan örnekleri alındı.

**2. Grup:** Hayvanlar tartıldıktan sonra 0. değer bazal ölçüm alındı. Ağırlıklarına göre hesaplanan oranda ve sürede hemoraji sağlandıktan sonra 15ml/kg hidroksietil nişasta infüzyonu ile sıvı tedavisi sağlandı. Replasmandan 30. dakika sonra ikinci

ölçüm, 60. dakika sonra üçüncü ölçüm ve 120.dakika sonra dördüncü ölçüm sindekan-1 düzeyi çalışmak için kan alındı.

**3. Grup:** Hayvanlar tartıldıktan sonra 0. değer bazal ölçüm alındı. Ağırlıklarına göre hesaplanan oranda ve sürede hemoraji sağlandıktan sonra 45ml/kg Isolyte infüzyonu ile sıvı tedavisi sağlandı. Replasmandan 30. dakika sonra ikinci ölçüm, 60. dakika sonra üçüncü ölçüm ve 120.dakika sonra dördüncü ölçüm sindekan-1 düzeyi çalışmak için kan alındı.

**4. Grup:** Hayvanlar tartıldıktan sonra 0. değer bazal ölçüm alındı. Ağırlıklarına göre hesaplanan oranda ve sürede hemoraji sağlandıktan sonra 15ml/kg albümin infüzyonu ile sıvı tedavisi sağlandı. Replasmandan 30. dakika sonra ikinci ölçüm, 60. dakika sonra üçüncü ölçüm ve 120.dakika sonra dördüncü ölçüm sindekan-1 düzeyi çalışmak için kan alındı.

Çalışmanın sonunda vasküler kateterler çekildi ve anestezi altındaki sıçanlar servikal dislokasyon yöntemiyle sakrifiye edildi.



**Resim 1.** İntraperitoneal yolla genel anestezi uygulaması





**Resim 2.** Sirtüstü pozisyonda işlem için tespit edilmesi



**Resim 3.** Diseke edilmiş kasıkta femoral ven görünümü



**Resim 4.** Femoral ven kanülasyonu





**Resim 5.** Deney sürecinde hayvanlara ısıtma uygulaması

#### 4. BULGULAR

Serum Sindekan-1, seviyelerinin kantitatif ölçümleri Elk Biotechnology marka Rat SDC1(Syndecan 1) ELISA ticari kitleri kullanılarak yapıldı. Örneklerin laboratuvarında 3600 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serum kısımları ayrıştırıldı. Eppendorf tüplerinde -20 °C çalışma gününe kadar saklandı. Kademeli olarak +4°C ye getirilen numunelerin üretici firmanın talimatları uygulanarak okumaları yapıldı.

**Tablo 1.** Ölçümlerin zamana göre değerleri

	Grup	0'	30'	60'	120'	P
Ort ± S.H.	Hemorajik Şok	83.6±1.5	84.2±2.01	87±1.38	105±4.34	Zaman < .001
	HES	84.2±5.07	88.2±1.88	89.6±1.57	99.8±5.94	
	İsolen	84.6±1.5	90±2.77	93±2.02	102±1.64	
	Albumin	83.8±1.24	88.6±2.11	91.6±2.29	97.2±4.73	
Medyan (Q1-Q3)	Hemorajik Şok	84 (82-85)	85 (82-86)	88 (85-88)	105 (97-112)	Grup 0,671
	HES	89 (81-90)	87 (86-92)	90 (89-92)	96 (95-112)	
	İsolen	84 (83-85)	91 (90-92)	94 (89-95)	102 (99-104)	
	Albumin	83 (82-85)	87 (86-93)	92 (88-96)	99 (88-104)	
Min - Maks	Hemorajik Şok	79 - 88	78 - 90	83 - 91	93 - 116	Z * G 0,674
	HES	66 - 95	83 - 93	84 - 93	82 - 114	
	İsolen	81 - 90	80 - 97	88 - 99	98 - 107	
	Albumin	81 - 88	83 - 94	85 - 97	85 - 110	

Yukarıdaki tablo 0-30-60-120. dakikalara göre farklı dört grubun tanımlayıcı istatistik tablosudur. Bu değerler ortalama ± standart hata, medyan, -1. ve 3. çeyreklik, minimum ve maksimum sonuçları özetlemektedir. p değeri ise tekrarlı ölçümlerde varyans analizi yöntemi (Repeated Measures Anova) kullanılarak elde edilen istatistiksel anlamlılığı ifade etmektedir.

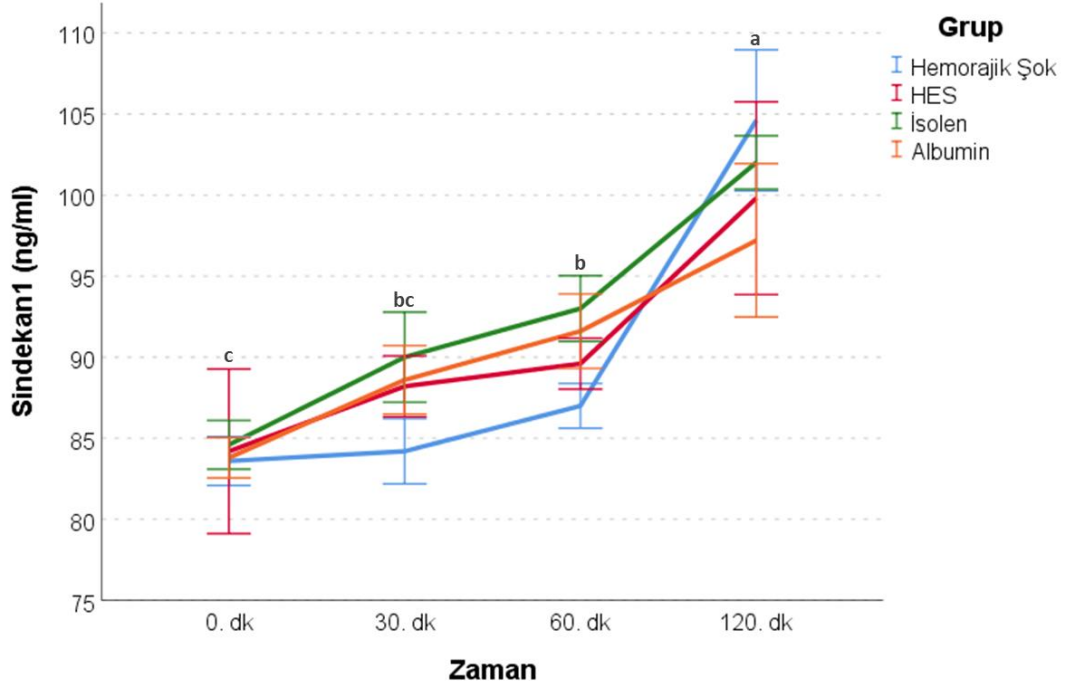
Çalışmamızda hemorajik şok grubu için başlangıç dakikasındaki ortalaması 83.6ng/ml iken, 30. dakikada ortalaması 84.2 ng/ml ortalama ile 0.6 ng/ml artış olmuştur. 60. dakikadaki ortalaması 87ng/ml'dir ve başlangıca göre 3.4 ng/ml'dir. 120. dakikadaki ortalaması 105 ng/ml'dir ve başlangıca göre 21.4 ng/ml'dir.

İzolen grubu için başlangıç dakikasındaki ortalaması 84.6 ng/ml iken, 30. dakikada ortalaması 90 ng/ml ortalama ile 5.4 mg/ml artış olmuştur. 60. dakikadaki ortalaması 93ng/ml'dir ve başlangıca göre 8.4 ng/ml'dir. 120. dakikadaki ortalaması 102 ng/ml'dir ve başlangıca göre 17.4 ng/ml'dir.

HES grubu için başlangıç dakikasındaki ortalaması 84.2 ng/ml iken, 30. dakikada ortalaması 88.2 ng/ml ortalama ile 4 mg/ml artış olmuştur. 60. dakikadaki ortalaması 89.6 ng/ml'dir ve başlangıca göre 5.4 ng/ml'dir. 120. dakikadaki ortalaması 99.8 ng/ml'dir ve başlangıca göre 15.6 ng/ml'dir.

Albümin grubu için başlangıç dakikasındaki ortalaması 83.8 ng/ml iken, 30. dakikada ortalaması 88.6 ng/ml ortalama ile 4.8 mg/ml artış olmuştur. 60. dakikadaki ortalaması 91.6 ng/ml'dir ve başlangıca göre 7.8 ng/ml'dir. 120. dakikadaki ortalaması 97.2 ng/ml'dir ve başlangıca göre 13.4 ng/ml'dir.

**Tablo 2.** Ölçümlerin artış grafisi



## 5. TARTIŞMA

Hemorajik şok, azalmış doku perfüzyonuna sekonder endotel bariyer bütünlüğünü tehlikeye atan sistemik bir durumdur. EG'in önemli bileşeni olan sindekan-1 artan geçirgenlik ve düşük plazma kolloid ozmotik basıncı nedeniyle travma hastalarının kan dolaşımına salınır. Yüksek sindekan-1 seviyelerinin artan mortalite ile ilişkili olduğu ve mikrovasküler geçirgenlikteki değişiklikler ile glikokaliks dökülme ürünleri arasındaki pozitif korelasyonu gösterilmiştir (5, 58). Bu nedenle, EG bozulmasını en aza indirmek ve mikrosirkülasyonu korumak sıvı resüsitasyonunun en önemli hedeflerinden biridir (26). Güncel bilgiler ışığında glikokaliks bütünlüğünü korumak veya hatta eski haline getirebilmek, öncelikli bir terapötik strateji olabilir. Yapılan çalışmalar, kullanılan resüsitasyon sıvısının türünün, glikokaliks bütünlüğünün korunmasını önemli ölçüde etkileyebileceğini ileri sürmüş ve yeni bir gündem meydana getirmiştir (59).

Bu hemorajik şok modelinin kullanıldığı deneysel rat çalışmasında, EG hasarını değerlendirebilmek için hiçbir intravenöz resüsitasyon sıvısının uygulanmadığı kontrol grubu ve intravenöz resüsitasyon sıvısı olarak isolyte, albümin ve HES solüsyonları uygulanan üç grup, plazma sindekan-1 değişimleri açısından birbiriyle karşılaştırıldı. Zaman faktörü değerlendirilerek, dört farklı grubun her biri için ayrı değerlendirme yapıldığında, sindekan-1 seviyesinde devamlı bir artış söz konusudur ve bu artış miktarı, zaman aralıkları arasında istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir. Gruplar bazında bakıldığında, sindekan-1 artış düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilememiştir.

Klinik uygulamada en yaygın kullanılan resüsitasyon sıvıları olan kristalloidler uzun yıllardır tartışılmaktadır. Kristalloidler, normal salin ve dengeli kristalloid solüsyonları olarak karşılaştırıldığında, dengeli kristalloid çözeltilerin tercih edildiğini gösteren klinik veriler baskın gelmektedir. Torres ve arkadaşları hemorajik şok sonrası EG'yi onarmada NS'nin LR, albümin ve TDP'ye kıyasla, sindekan-1 seviyelerini düzeltmede, bariyer fonksiyonunu sürdürmede, doku perfüzyonunu iyileştirmede başarısız olduğunu göstermiştir. Kristalloidler ile kolloidler olarak gruplandırılarak

karşılaştırıldığında sindekan-1 seviyeleri RL ve NS grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. (60). Aksu ve ark yaptığı ratlarda hemorajik şok çalışmasında ne NS'in ne de dengeli kristalloidlerin endotelial glikokaliksi iyileştirebildiği gösterilememiştir (61). Bizim çalışmamızda da hemorajik şok sonrası dengeli kristalloid ile resüsitasyon uyguladığımız grupta sindekan-1 düzeylerinde anlamlı iyileşme gösterilememiştir.

Dengeli kristalloid uygulaması ilk tercih olsa da geleneksel olarak albümin ve HES gibi kolloidler, intravasküler hacmi korumak ve kolloid osmotik basıncı düzenlemek amacıyla kullanılır. Sentetik kolloidler, özellikle de HES 130/0.4'in kullanılması sıvı resüsitasyonu için ilk tercih olarak önerilmemektedir ancak kan basıncı instabil olduğunda klinisyenlerce kimi zaman uygulanabilmektedir. Uzawa K ve ark yaptığı fare modeli hemorajik şok deneyinde, HES 130/0.4'ün endotel hücre fonksiyonunu koruduğu gösterilmiştir (62). Hemorajik şok tedavisinde periferik ve vasküler geçirgenliği iyileştirdiği ve mukoza ödemi azalttığına dair hayvan deneyi mevcuttur (63). Zhao ve arkadaşları HES'in glikokaliks bütünlüğünü koruyabildiğini ve bu koruyucu etkinin heparinaz, hyaluronidaz ve nöraminidazın down-regüle edilmiş ekspresyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir (64). Farelerde yapılan bir sepsis çalışmasında HES 130/0.4'in lökosit ve trombosit inflamasyonunu modüle ettiği ve dolayısıyla glikokaliks bozulmasını sınırladığını öne sürülmüştür (65). Bunun aksine, Nelson ve ark glikokaliks sindekan-1 seviyelerindeki azalmanın, kolloidlerin hacim genişletici etkisinin neden olduğu seyreltme etkisi ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir (66). Torres ve ark. hemorajik şokta HES 130/0.4 ve RL ile yapılan resüsitasyon sonrasında plazma sindekan-1 düzeyleri veya in vivo glikokaliks kalınlığı üzerinde herhangi bir yararlı etkisini fark etmemiştir (57).

Çalışmamızdaki hedeflerimizden birisi de hemorajik şok sonrası resüsitasyon sıvısı olarak HES uygulanan grubun dengeli kristalloid uygulanan gruba göre glikokaliks hasarına etkisini karşılaştırmaktır. Elde ettiğimiz veriler gruplar bazında karşılaştırıldığında sindekan-1 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Eun-Hye Seo ve ark ratlarda yaptığı hemorajik şok modelinde dengeli elektrolit solüsyonları ve HES ile yapılan resüsitasyon sonrasında, tüm grupların kanında sindekan-1 ekspresyonu kan kaybindan ve sıvı uygulamasından



sonra artmıştır. Ancak, sindekan-1 ekspresyonundaki artış gruplar arasında farklı değildir (67). Kim ve ark. pompasız koroner arter bypass greft ameliyatı geçiren hastalarda PL ve HES kullanımının, endotelial glikokaliksin bozulması açısından benzer sonuçlara yol açtığı bildirmiştir (68). Bu sonuçlar, bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar ile uyumludur.

Intravasküler albümin konsantrasyonu, plazma kolloid ozmotik basıncının belirlenmesinde ana faktördür. Albümin antioksidan ve inflamatuvar özelliklere sahiptir ve amfoterik yapısıyla asit-baz dengesini koruyabilir. Birçok endojen ve eksojen bileşik için taşıyıcı moleküldür. Zeng ve ark düşük proteinli bir ortamın endotelial glikokaliksin dökülmesine neden olabileceğini düşünmüş ve yaptıkları çalışmada EG bozulmasına yol açtığını göstermiştir. Bu da albüminin glikokaliksin yapısal bütünlüğünün korunmasında önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (69). S1P, metaloproteinazların aktivitesini baskılayarak endotel hücrelerini korur, GAG dökülmesini azaltarak glikokaliksi stabilize eder (70). Aldecoa ve arkadaşları albüminin, sfingozin-1-fosfatın önemli bir taşıyıcısı olduğunu göstermiştir (20). Sawashiata ve ark. ise iskemi reperfüzyon hasarı sonrası albümin uygulaması ile, EG yapısının korunduğunu ve EG dökülmesini S1P reseptörü yoluyla önlediğini göstermiştir (71). Albümin EG kalınlığını kısmen geri kazandırmış, plazma sindekan-1 konsantrasyonunu başlangıç seviyesine düşürmüş ve vasküler geçirgenliği iyileştirmiştir (60). Buna karşılık bazı çalışmalar farklı tartışmalara yol açmış, albüminin vasküler geçirgenliği iyileştirme üzerinde çok az etkisi olduğunu ve sindekan-1 konsantrasyonunu azaltmadığını öne sürmüştür.

Çalışmamızda, albüminin fizyolojik rolleri sebebiyle hasar görmüş EG'yi iyileştirme potansiyeline dayanarak, hemorajik şok sonrası uygulandığında sindekan-1 üzerindeki etkilerini göstermeyi planladık. Bizim çalışmamızda da albümin uygulanan grup diğer gruplarla karşılaştırıldığında sindekan-1 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Çalışmamızla uyumlu olarak Nelson ve ark. yaptığı hemorajik şok rat modelinde dengeli kristalloid ve albümin ile yapılan sıvı resüsitasyonunun EG açısından iyileşme sağladığı gösterilememiştir (66). İntraabdominal cerrahi geçiren 72 hastayla yapılan klinik çalışmada albümin

uygulanana gruptaki hastaların sindekan-1 düzeylerinde anlamlı azalma olmadığı görülmüştür (72, 73).

Transendotelyal basınç farkının hipovolemi ile akut olarak azalması, subglikokaliks alanda bulunan yaklaşık 500 ml kadar sıvının plazma hacmine katılmasına neden olabilir ve bu ototransfüzyon, intravasküler efektif kan hacmini desteklemektedir (2). Tanımlanan bu durum, sağlam EG varlığında mümkün olmaktadır ve EG'nin kırılğan yapısı, hızlı IV sıvı infüzyonu tarafından kolaylıkla bozulabilmektedir. Akut hipovolemi durumlarında, sıvı seçimi ne olursa olsun agresif sıvı tedavisi uygulamak endotel hasarını artırıyor gibi görünmektedir. Bizim çalışmamızda da başlangıca göre 30. dakikada sindekan-1 değeri artış miktarı, tedavi edilmeyen kontrol grubu için 0.6 ng/ml iken diğer gruplarda izolen için 5.4 ng/ml, HES için 4 ng/ml ve albümin için 4.8ng/ml'dir. Sıvı resüsitasyonu uygulanmayan şok grubunda plazma sindekan-1 artış miktarı belirgin olarak düşük olsa da sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir. Deneyimiz, deney hayvanları evrensel etik kurallarına uygun olarak "proje hedeflerinden ödün vermeden kullanılacak hayvan sayısının olabildiğince azaltılması" ilkesi çerçevesinde yapılan power analiz sonucu minimum sayıda denekle planlanmıştır. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde çalışmamızın kısıtlılığı gruplardaki hayvan sayısının minimum denek sayısından analiz yapılmış olmasıdır. Denek sayısı artırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık değerine yaklaşma olasılığı mevcuttur.

Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı hemorajik şok modelinin sabit hacimli kanama modeline göre oluşturulmasıdır. Sabit hacimli hemorajik şok modeli, kolay uygulanabilir olması, düşük maliyeti ve kanama miktarının hemorajik şok sınıflandırmasına uygun oluşu sebebiyle çalışmamızda basınç kontrollü şok modeline tercih edilmiştir. Belirli bir kan kaybı miktarına verilen yanıt bireyler arasında farklılık gösterebilmektedir. Deney sırasında hipotansiyonun derecesi tam olarak tanımlanmamıştır; dolayısıyla deneysel standardizasyonu ve tekrarlanabilirliği en üst düzeye çıkarmak konusunda eksiklikleri bulunmaktadır. Ancak sabit hacimli hemorajik şok modeli, araştırmalarda uzun yıllardır kullanılabilir bir model sağlamakta ve pek çok çalışmada hala tercih edilmektedir (55).

Masif kanaması olan hastalarda taze donmuş plazma EG degradasyonunu baskılayabileceğini öne süren çok sayıda çalışma mevcuttur (22, 74-76). Hemorajik şok geçiren yaklaşık 700 hastanın incelendiği bir klinik çalışmada, ilk 24 saatte görülen mortalite açısından bakıldığında, TDP ile resüsitasyon, kristalloid ile resüsitasyon alan gruba göre daha düşük yüzdelerde sonuçlanmıştır (77). Kozar ve ark. hemorajik şok sonrası TDP ile yapılan resüsitasyonun dökülmeyi azalttığını ve endotel glikokaliksinin yeniden oluşturulmasını sağladığını öne sürmektedir (78). Plazmanın EG'yi koruyucu etkisinden sorumlu olabileceği düşünülen binlerce spesifik protein yapıyı içerisinde barındırması, çalışmaların olumlu mesajlar vermesi, daha fazla incelemeyi hak ettiğini göstermektedir.

Traneksamik asit, plazmin-fibrin bağlanmasının ve enzimatik pıhtı çözülmesinin inhibisyonu yoluyla etki gösteren güçlü bir antifibrinolitikdir. Carge ve ark yaptığı in vitro deneysel çalışmada travmatik hemorajik şoku takiben erken traneksamik asit uygulamasının endotel bariyer disfonksiyonuna ve buna bağlı glikokaliks bozulmasına karşı koruma sağladığını göstermiştir (79). Diebel ve ark yaptığı başka bir çalışmada reperfüzyon sonrası 60 dakikadan az bir süre içinde traneksamik asit uygulanmasının endotel bozulmasını azalttığını göstermişlerdir (80). Anderson ve ark çok merkezli randomize kontrollü klinik çalışmasında travmatik beyin hasarı sonrası 2 g traneksamik asit uygulanan grupta sindekan-1 düzeylerini anlamlı derecede düşük bulmuşlardır (81). Mevcut çalışmalar heyecan vericidir ve Traneksamik asitin glikokaliks yapısına etkisi üzerine daha fazla araştırma yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

## 6. SONUÇ

Hemorajik şok endotelyal glikokalikse hasar vermekte ve sindekan-1 düzeylerini yükseltmektedir.

Hemorajik şok sonrası uygulanan farklı resüsitasyon sıvılarının glikokaliks üzerindeki iyileştirici etkisi ve birbirlerine üstünlükleri gösterilememiştir.

Mevcut kanıtlar göz önüne alındığında, farklı sıvıların kullanımıyla EG korunmasına ilişkin net bir sonuç çıkarmak mümkün değildir; bu nedenle daha fazla zarar vermemek, koruyucu tarafta kalmak en temel önlemlerden birisi olarak değerlendirilmelidir. Sıvıların fizyolojik özellikleri, hasar görmüş glikokaliks fonksiyonunu geri kazanma yeteneğiyle ilişkili olabilir, ancak bu ilişkiyi doğrulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Wood R, Bernis K, Marroquin S, Patrick R, Weigelt J. A Practical Guide to Trauma Resuscitation - Recommendations for Managing Hemorrhagic Shock in the Rural Healthcare Setting. *S D Med.* 2022;75(10):469-71.
  2. Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth.* 2012;108(3):384-94.
  3. Woodcock TE, Michel CC. Advances in the Starling Principle and Microvascular Fluid Exchange; Consequences and Implications for Fluid Therapy. *Front Vet Sci.* 2021;8:623671.
  4. Anand T, Reyes AA, Sjoquist MC, Magnotti L, Joseph B. Resuscitating the Endothelial Glycocalyx in Trauma and Hemorrhagic Shock. *Ann Surg Open.* 2023;4(3):e298.
  5. Torres Filho IP, Torres LN, Salgado C, Dubick MA. Plasma syndecan-1 and heparan sulfate correlate with microvascular glycocalyx degradation in hemorrhaged rats after different resuscitation fluids. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016;310(11):H1468-78.
  6. Kowalski A, Brandis D. Shock Resuscitation. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
7. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med.* 2013;369(18):1726-34.
  8. Standl T, Annecke T, Cascorbi I, Heller AR, Sabashnikov A, Teske W. The Nomenclature, Definition and Distinction of Types of Shock. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(45):757-68.
  9. Moranville MP, Mieure KD, Santayana EM. Evaluation and management of shock States: hypovolemic, distributive, and cardiogenic shock. *J Pharm Pract.* 2011;24(1):44-60.
  10. Gutierrez G, Reines HD, Wulf-Gutierrez ME. Clinical review: hemorrhagic shock. *Crit Care.* 2004;8(5):373-81.
  11. Mutschler M, Paffrath T, Wöfl C, Probst C, Nienaber U, Schipper IB, et al. The ATLS® classification of hypovolaemic shock: a well established teaching tool on the edge? *Injury.* 2014;45 Suppl 3:S35-8.
  12. Cannon JW. Hemorrhagic Shock. *N Engl J Med.* 2018;378(4):370-9.
  13. Hooper N, Armstrong TJ. Hemorrhagic Shock. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.

14. Deng H, Zhu Y, Li Q, Wu Y, Peng X, Liu L, et al. Effects of Seawater Immersion on Lethal Triad and Organ Function in Healthy and Hemorrhagic Shock Rats. *J Surg Res.* 2023;284:173-85.
15. Duque P, Mora L, Levy JH, Schöchl H. Pathophysiological Response to Trauma-Induced Coagulopathy: A Comprehensive Review. *Anesth Analg.* 2020;130(3):654-64.
16. Michel CC, Arkill KP, Curry FRE. The Revised Starling Principle and Its Relevance to Perioperative Fluid Management. In: Farag E, Kurz A, Troianos C, editors. *Perioperative Fluid Management.* Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 31-74.
17. Luft JH. Fine structures of capillary and endocapillary layer as revealed by ruthenium red. *Fed Proc.* 1966;25(6):1773-83.
18. Pillinger NL, Kam P. Endothelial glycocalyx: basic science and clinical implications. *Anaesth Intensive Care.* 2017;45(3):295-307.
19. Lekakis J, Abraham P, Balbarini A, Blann A, Boulanger CM, Cockcroft J, et al. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2011;18(6):775-89.
20. Aldecoa C, Llau JV, Nuvials X, Artigas A. Role of albumin in the preservation of endothelial glycocalyx integrity and the microcirculation: a review. *Ann Intensive Care.* 2020;10(1):85.
21. Wu F, Chipman A, Pati S, Miyasawa B, Corash L, Kozar RA. Resuscitative Strategies to Modulate the Endotheliopathy of Trauma: From Cell to Patient. *Shock.* 2020;53(5):575-84.
22. Kozar RA, Peng Z, Zhang R, Holcomb JB, Pati S, Park P, et al. Plasma restoration of endothelial glycocalyx in a rodent model of hemorrhagic shock. *Anesth Analg.* 2011;112(6):1289-95.
23. Milford EM, Reade MC. Resuscitation Fluid Choices to Preserve the Endothelial Glycocalyx. *Crit Care.* 2019;23(1):77.
24. Moore KH, Murphy HA, George EM. The glycocalyx: a central regulator of vascular function. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2021;320(4):R508-r18.
25. Starling EH. On the Absorption of Fluids from the Connective Tissue Spaces. *J Physiol.* 1896;19(4):312-26.
26. Becker BF, Chappell D, Bruegger D, Annecke T, Jacob M. Therapeutic strategies targeting the endothelial glycocalyx: acute deficits, but great potential. *Cardiovasc Res.* 2010;87(2):300-10.
27. Erstad BL. The Revised Starling Equation: The Debate of Albumin Versus Crystalloids Continues. *Ann Pharmacother.* 2020;54(9):921-7.

28. Adamson RH, Lenz JF, Zhang X, Adamson GN, Weinbaum S, Curry FE. Oncotic pressures opposing filtration across non-fenestrated rat microvessels. *J Physiol.* 2004;557(Pt 3):889-907.
29. Levick JR. Capillary filtration-absorption balance reconsidered in light of dynamic extravascular factors. *Exp Physiol.* 1991;76(6):825-57.
30. Chipman AM, Jenne C, Wu F, Kozar RA. Contemporary resuscitation of hemorrhagic shock: What will the future hold? *Am J Surg.* 2020;220(3):580-8.
31. Jedlicka J, Becker BF, Chappell D. Endothelial Glycocalyx. *Crit Care Clin.* 2020;36(2):217-32.
32. Becker BF, Jacob M, Leipert S, Salmon AH, Chappell D. Degradation of the endothelial glycocalyx in clinical settings: searching for the sheddases. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(3):389-402.
33. Tuma M, Canestrini S, Alwahab Z, Marshall J. Trauma and Endothelial Glycocalyx: The Microcirculation Helmet? *Shock.* 2016;46(4):352-7.
34. Nieuwdorp M, Meuwese MC, Vink H, Hoekstra JB, Kastelein JJ, Strokes ES. The endothelial glycocalyx: a potential barrier between health and vascular disease. *Curr Opin Lipidol.* 2005;16(5):507-11.
35. Zeng Y. Endothelial glycocalyx as a critical signalling platform integrating the extracellular haemodynamic forces and chemical signalling. *J Cell Mol Med.* 2017;21(8):1457-62.
36. Gouverneur M, Berg B, Nieuwdorp M, Strokes E, Vink H. Vasculoprotective properties of the endothelial glycocalyx: effects of fluid shear stress. *J Intern Med.* 2006;259(4):393-400.
37. Kundra P, Goswami S. Endothelial glycocalyx: Role in body fluid homeostasis and fluid management. *Indian J Anaesth.* 2019;63(1):6-14.
38. Baucom MR, Wallen TE, Ammann AM, England LG, Schuster RM, Pritts TA, et al. Blood component resuscitative strategies to mitigate endotheliopathy in a murine hemorrhagic shock model. *J Trauma Acute Care Surg.* 2023;95(1):21-9.
39. Henriksen HH, McGarrity S, Sigurðardóttir RS, Nemkov T, D'Alessandro A, Palsson BO, et al. Metabolic Systems Analysis of Shock-Induced Endotheliopathy (SHINE) in Trauma: A New Research Paradigm. *Ann Surg.* 2020;272(6):1140-8.
40. Johansson PI, Stensballe J, Ostrowski SR. Shock induced endotheliopathy (SHINE) in acute critical illness - a unifying pathophysiologic mechanism. *Crit Care.* 2017;21(1):25.
41. Wei S, Kao LS, Wang HE, Chang R, Podbielski J, Holcomb JB, et al. Protocol for a pilot randomized controlled trial comparing plasma with balanced crystalloid resuscitation in surgical and trauma patients with septic shock. *Trauma Surg Acute Care Open.* 2018;3(1):e000220.
42. Grant MC, Resar LM, Frank SM. The Efficacy and Utility of Acute Normovolemic Hemodilution. *Anesth Analg.* 2015;121(6):1412-4.

43. Ergin B, Guerci P, Uz Z, Westphal M, Ince Y, Hilty M, et al. Hemodilution causes glycocalyx shedding without affecting vascular endothelial barrier permeability in rats. *J Clin Transl Res.* 2020;5(5):243-52.
44. Chang R, Holcomb JB. Optimal Fluid Therapy for Traumatic Hemorrhagic Shock. *Crit Care Clin.* 2017;33(1):15-36.
45. Velez DR. The History of Hemorrhagic Shock and Damage Control Resuscitation. *Am Surg.* 2022;88(11):2656-9.
46. Salinero A, Mitzova-Vladinova G. Battle of the Crystalloids in the Operating Room: A Literature Review. *J Perianesth Nurs.* 2021;36(6):629-37.
47. Gordon D, Spiegel R. Fluid Resuscitation: History, Physiology, and Modern Fluid Resuscitation Strategies. *Emerg Med Clin North Am.* 2020;38(4):783-93.
48. Byers CG. Fluid Therapy: Options and Rational Selection. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2017;47(2):359-71.
49. He H, Liu D, Ince C. Colloids and the Microcirculation. *Anesth Analg.* 2018;126(5):1747-54.
50. Farrugia A, Mori F. Therapeutic Solutions of Human Albumin - The Possible Effect of Process-Induced Molecular Alterations on Clinical Efficacy and Safety. *J Pharm Sci.* 2022;111(5):1292-308.
51. Mitra S, Khandelwal P. Are all colloids same? How to select the right colloid? *Indian J Anaesth.* 2009;53(5):592-607.
52. Westphal M, James MF, Kozek-Langenecker S, Stocker R, Guidet B, Van Aken H. Hydroxyethyl starches: different products--different effects. *Anesthesiology.* 2009;111(1):187-202.
53. Avery P, Morton S, Tucker H, Green L, Weaver A, Davenport R. Whole blood transfusion versus component therapy in adult trauma patients with acute major haemorrhage. *Emerg Med J.* 2020;37(6):370-8.
54. Sharma S, Sharma P, Tyler LN. Transfusion of blood and blood products: indications and complications. *Am Fam Physician.* 2011;83(6):719-24.
55. Fülöp A, Turóczy Z, Garbaisz D, Harsányi L, Szijártó A. Experimental models of hemorrhagic shock: a review. *Eur Surg Res.* 2013;50(2):57-70.
56. Lomas-Niera JL, Perl M, Chung CS, Ayala A. Shock and hemorrhage: an overview of animal models. *Shock.* 2005;24 Suppl 1:33-9.
57. Torres LN, Sondeen JL, Ji L, Dubick MA, Torres Filho I. Evaluation of resuscitation fluids on endothelial glycocalyx, venular blood flow, and coagulation function after hemorrhagic shock in rats. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013;75(5):759-66.
58. Johansson PI, Stensballe J, Rasmussen LS, Ostrowski SR. A high admission syndecan-1 level, a marker of endothelial glycocalyx degradation, is associated with inflammation, protein C depletion, fibrinolysis, and increased mortality in trauma patients. *Ann Surg.* 2011;254(2):194-200.



59. Wang G, Zhang H, Liu D, Wang X. Resuscitation fluids as drugs: targeting the endothelial glycocalyx. *Chin Med J (Engl)*. 2022;135(2):137-44.
60. Torres LN, Chung KK, Salgado CL, Dubick MA, Torres Filho IP. Low-volume resuscitation with normal saline is associated with microvascular endothelial dysfunction after hemorrhage in rats, compared to colloids and balanced crystalloids. *Crit Care*. 2017;21(1):160.
61. Aksu U, Bezemer R, Yavuz B, Kandil A, Demirci C, Ince C. Balanced vs unbalanced crystalloid resuscitation in a near-fatal model of hemorrhagic shock and the effects on renal oxygenation, oxidative stress, and inflammation. *Resuscitation*. 2012;83(6):767-73.
62. Uzawa K, Ushiyama A, Mitsuda S, Ando T, Sawa M, Miyao H, et al. The protective effect of hydroxyethyl starch solution on the glycocalyx layer in an acute hemorrhage mouse model. *J Anesth*. 2020;34(1):36-46.
63. Ortiz AL, Vala H, Venâncio C, Mesquita J, Silva A, Gonzalo-Orden JM, et al. The influence of Ringer's lactate or HES 130/0.4 administration on the integrity of the small intestinal mucosa in a pig hemorrhagic shock model under general anesthesia. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*. 2017;27(1):96-107.
64. Zhao H, Zhu Y, Zhang J, Wu Y, Xiang X, Zhang Z, et al. The Beneficial Effect of HES on Vascular Permeability and Its Relationship With Endothelial Glycocalyx and Intercellular Junction After Hemorrhagic Shock. *Front Pharmacol*. 2020;11:597.
65. Margraf A, Herter JM, Kühne K, Stadtmann A, Ermert T, Wenk M, et al. 6% Hydroxyethyl starch (HES 130/0.4) diminishes glycocalyx degradation and decreases vascular permeability during systemic and pulmonary inflammation in mice. *Crit Care*. 2018;22(1):111.
66. Nelson A, Statkevicius S, Schött U, Johansson PI, Bentzer P. Effects of fresh frozen plasma, Ringer's acetate and albumin on plasma volume and on circulating glycocalyx components following haemorrhagic shock in rats. *Intensive Care Med Exp*. 2016;4(1):6.
67. Seo EH, Park HJ, Piao LY, Lee JY, Oh CS, Kim SH. Immune response in fluid therapy with crystalloids of different ratios or colloid for rats in haemorrhagic shock. *Sci Rep*. 2020;10(1):8067.
68. Kim TK, Nam K, Cho YJ, Min JJ, Hong YJ, Park KU, et al. Microvascular reactivity and endothelial glycocalyx degradation when administering hydroxyethyl starch or crystalloid during off-pump coronary artery bypass graft surgery: a randomised trial. *Anaesthesia*. 2017;72(2):204-13.
69. Zeng Y, Adamson RH, Curry FR, Tarbell JM. Sphingosine-1-phosphate protects endothelial glycocalyx by inhibiting syndecan-1 shedding. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;306(3):H363-72.
70. Thuy AV, Reimann CM, Hemdan NY, Gräler MH. Sphingosine 1-phosphate in blood: function, metabolism, and fate. *Cell Physiol Biochem*. 2014;34(1):158-71.

71. Sawashita Y, Kazuma S, Tokinaga Y, Kikuchi K, Hirata N, Masuda Y, et al. Albumin protects the ultrastructure of the endothelial glycocalyx of coronary arteries in myocardial ischemia-reperfusion injury in vivo. *Biochem Biophys Res Commun.* 2023;666:29-35.
72. Yanase F, Tosif SH, Churilov L, Yee K, Bellomo R, Gunn K, et al. A Randomized, Multicenter, Open-Label, Blinded End Point, Phase 2, Feasibility, Efficacy, and Safety Trial of Preoperative Microvascular Protection in Patients Undergoing Major Abdominal Surgery. *Anesth Analg.* 2021;133(4):1036-47.
73. Pati S, Potter DR, Baimukanova G, Farrel DH, Holcomb JB, Schreiber MA. Modulating the endotheliopathy of trauma: Factor concentrate versus fresh frozen plasma. *J Trauma Acute Care Surg.* 2016;80(4):576-84; discussion 84-5.
74. Haywood-Watson RJ, Holcomb JB, Gonzalez EA, Peng Z, Pati S, Park PW, et al. Modulation of syndecan-1 shedding after hemorrhagic shock and resuscitation. *PLoS One.* 2011;6(8):e23530.
75. Pati S, Matijevic N, Doursout MF, Ko T, Cao Y, Deng X, et al. Protective effects of fresh frozen plasma on vascular endothelial permeability, coagulation, and resuscitation after hemorrhagic shock are time dependent and diminish between days 0 and 5 after thaw. *J Trauma.* 2010;69 Suppl 1(Suppl 1):S55-63.
76. Peng Z, Pati S, Potter D, Brown R, Holcomb JB, Grill R, et al. Fresh frozen plasma lessens pulmonary endothelial inflammation and hyperpermeability after hemorrhagic shock and is associated with loss of syndecan 1. *Shock.* 2013;40(3):195-202.
77. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, Fox EE, Wade CE, Podbielski JM, et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *Jama.* 2015;313(5):471-82.
78. Kozar RA, Pati S. Syndecan-1 restitution by plasma after hemorrhagic shock. *J Trauma Acute Care Surg.* 2015;78(6 Suppl 1):S83-6.
79. Carge M, Diebel LN, Liberati DM. The effect of tranexamic acid dosing regimen on trauma/hemorrhagic shock-related glycocalyx degradation and endothelial barrier permeability: An in vitro model. *J Trauma Acute Care Surg.* 2022;92(5):812-20.
80. Diebel ME, Martin JV, Liberati DM, Diebel LN. The temporal response and mechanism of action of tranexamic acid in endothelial glycocalyx degradation. *J Trauma Acute Care Surg.* 2018;84(1):75-80.
81. Anderson TN, Hinson HE, Dewey EN, Rick EA, Schreiber MA, Rowell SE. Early Tranexamic Acid Administration After Traumatic Brain Injury Is Associated With Reduced Syndecan-1 and Angiopoietin-2 in Patients With Traumatic Intracranial Hemorrhage. *J Head Trauma Rehabil.* 2020;35(5):317-23.