

T.C.  
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

AĞIR HEMORAJİK ŞOK OLUŞTURULAN SIÇANLARDA VİP (Vazoaktif  
İntestinal Peptid) VE NALOKSON KOMBİNASYONUNUN PROGNOZ  
ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN DİĞER TEDAVİ YÖNTEMLERİYLE  
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

*Dr. Hakan TIKIZ*

ESKİŞEHİR 1990

Anadolu Üniversitesi  
Merkez Kütüphane

## TEŐEKKÜR

Asistanlığım sırasında ve tezimin hazırlanmasında değerli bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren,yakın ilgi ve desteği ile bizlere huzur ve dostluk dolu bir çalışma ortamı sağlayan danıőman hocam Doç. Dr. Sayın Neő'e TUNÇEL'e, deneylerin gerçekleőtirilmesindeki katkılarından dolayı Dr.Sayın Mehmet Z. Akın'a, histolojik incelemelerde bana yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Sayın Firdevs Gürer'e, deneklerin yetiőtirilmesi ve teminindeki üstün gayretlerinden dolayı Anabilim Dalımız teknik elemanı cefakar dost Muzaffer Yardımcı'ya, tezin yazılmasında gösterdikleri yardımlarından dolayı Başar, Barıő Tunçel'e ve eőim Canan'a teőekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

Giriş ve amaç .....	1
Genel Bilgiler .....	2
<i>Şokun sınıflandırılması</i> .....	2
<i>Sokun evreleri</i> .....	2
<i>Kompanzasyon mekanizmaları</i> .....	3
<i>İrreversibl şok</i> .....	6
<i>Endojen Opioterjik Sistem</i> .....	8
<i>Nalokson</i> .....	10
<i>Histamin</i> .....	10
<i>Vasoaktif İntestinal Peptid (VIP)</i> .....	11
Materyal-Yöntem .....	14
<i>Kan basıncının yazdırılması</i> .....	14
<i>Hemorajik şok protokolü</i> .....	15
<i>Mast hücrelerinin histolojik incelenmesi</i> .....	16
Bulgular .....	17-39
Tartışma ve Sonuç .....	40-45
Özet .....	46
Summary .....	48
Kaynaklar .....	50-55
Özgeçmiş .....	56

## KISALTMALAR

**OAKB** : *Ortalama Arteriyel Kan Basıncı*

**KDAH** : *Kalp Dakika Atım Hacmi*

**KH** : *Kalp Hızı*

**MSS** : *Merkezi Sinir Sistemi*

**VİP** : *Vazoaktif İntestinal Peptid*

**SH** : *Standart Hata*

## GİRİŞ VE AMAÇ

Ağır hemorajik şok olarak kabul edilen %35 ve üzerindeki kan kayıplarında, uygulanan çeşitli tedavi yöntemlerine karşın (kan replasmanı, plazma genişleticileri, izotonik ve hipertonic sıvılar v.b.) prognozun istenilen düzeye ulaşamadığı bildirilmektedir (23,25). Uygun tedavilere karşın ağır hemorajik şoklu hastalarda ölümlerin gözlenmesi araştırmaları şokun fizyopatolojisi üzerinde yoğunlaştırmıştır. Yapılan birçok araştırma ile, kapiller sistemde oluşan hemodinamik değişiklikler(7,68,69) , dokuların glukoz kullanımındaki ve hücresel düzeydeki lizozomal enzim aktivasyonundaki değişiklikler(44) , kardiyodepresan faktörlerin salınımı (2) ve endojen opioterjik sistemin(8,43,49,51,62,63,67) hemorajik şokun fizyopatolojisindeki rolleri incelenmiştir.

Son yıllarda endojen opioterjik sistemin hemorajik şok fizyopatolojisindeki rolü üzerine yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Bazı araştırmacılar ağır hemorajik şokta kanda endojen opiatların ve özellikle  $\beta$ -endorfin düzeylerinin yükseldiğini göstermişlerdir(9,21,28,62,63). Bu nedenle birçok araştırmacı saf bir opioid antagonisti olan naloksonu hemorajik şok tedavisinde denemişlerdir (18,21,45,51,62,63,65,67). Yalnızca nalokson kullanımına bağlı olarak, prognoz üzerinde bir miktar olumlu etki elde edilmesine karşın istenilen prognoz düzeyine ulaşamadığı bildirilmektedir(18,21,65,67) .

Endojen opiatların, özellikle  $\beta$ -endorfinin her türlü stres koşulunda da salınımının arttığı bilinmektedir (9). Stres sırasında salınan  $\beta$ -endorfinlerin mast hücrelerinin yüzeyinde bulunan özgül reseptörlere bağlanarak bu hücrelerin degranülasyonuna, dolayısıyla histamin salınımına neden olduğu ve salınan histaminin kardiyovasküler sistem üzerinde fonksiyon bozuklukları yapabileceği bildirilmiştir (28) . Hemorajik şok da bir çeşit stres etkenidir ve benzer mekanizma ile mast hücrelerinde degranülasyona, dolayısıyla histamin salınımına neden olmaktadır(4,61). Bu nedenle mast hücrelerinden salınan mediyatörlerin ve özellikle histaminin hemorajik şok fizyopatolojisinde rol oynayabileceği düşünülebilir.

Bütün bu bilgilerin ışığı altında endojen opioterjik sistemi bloke etmenin yanısıra, ağır hemorajik şokun ileri evrelerinde organizmanın zararına çalışabilecek histamin salınımını da azaltmanın, hemorajik şokta prognozu arttırabileceği düşünülmüş ve bu çalışma planlanmıştır.

Endojen opioterjik sistemi bloke eden nalokson ile kombine kullanılmak üzere hem mast hücrelerinin degranülasyonunu engelleyen(61) hem de kardiyovasküler sistem üzerinde olumlu etkilere sahip olan VIP (15,22,48) bu amaçla seçilmiştir.

Yapılan kaynak araştırmasında da hemorajik şokun ağır şekillerinde bizim düşündüğümüz şekilde bir fizyopatolojik mekanizmaya ve bunun doğrultusundaki bir tedavi yaklaşımına rastlanmamıştır.

## GENEL BİLGİLER

Şok, kalp debisinin düşüklüğü sonucu vital organların yeterince kanlanamaması ile karakterize, akut bir dolaşım yetmezliği tablosudur. Şokun klinikte en belirgin bulgularından biri kan basıncı düşüklüğüdür. Şokta herhangi bir nedene bağlı olarak dolaşan kan hacmindeki azalma ve kalp debisindeki düşme şok fizyopatolojisindeki değişikliklerin gelişmesindeki en önemli etkenlerdir (23,25,27).

Çok çeşitli etkenler şok tablosu oluşturabilmektedir. Etiyoloji göz önüne alınarak bir sınıflandırma yapılacak olursa, şok 6 grupta incelenebilir.

1-**Hipovolemik şok:** Hemorajik şok, sıvı ve elektrolit kaybına bağlı olarak gelişen şok.

2-**Kardiyojenik şok:** Akut myokard enfarktüsü, pulmoner emboli, perikard tamponadı vb... sonucunda gelişen şok.

3-**Septik şok:** Endotoksik şok vb...

4-**Anafilaktik şok:** Penisilin alerjisi vb... sonucunda gelişen şok.

5-**Nörojenik şok:** Ağrı, Merkezi Sinir Sistemi (MSS) hasarı vb... gelişen şok.

6-**Endokrin hastalıklara bağlı gelişen şok:** Akut sürrenal yetmezliği vb... sonucu gelişen şok.

Bu şok çeşitlerinden hemorajik şok yaralanmalar, trafik kazaları, cerrahi girişimler, gastrointestinal kanamalar, doğum komplikasyonları vb... durumlar nedeniyle klinikte oldukça sık karşılaşılan bir şok çeşitidir.

Hemorajik şok kaybedilen kan miktarına bağlı olarak 4 evrede incelenebilir.

1-**Preşok (Kompanze şok):** Kan hacminin ani olarak %10-15 oranında kaybı klinikte belirgin bulgu vermemektedir. Hafif taşikardi, kan basıncında hafif bir düşme, halsizlik ve baş dönmesi görülen belirgin bulgulardır.

2-**Hafif derecede şok:** Kan hacminin ani olarak %20-25 oranında kaybı sonucunda oluşmaktadır. Terleme, halsizlik, anksiyete, susama, taşikardi belirgin bulgularıdır. Ekstremiteler soğuk ve soluktur. İdrar miktarı azalmıştır.

3-**Orta derecede şok:** Kan hacminin ani olarak %30-35 oranında kaybı sonucu gelişmektedir. Kan basıncında belirgin düşme ve idrar miktarında önemli derecede azalma tipik bulgularıdır.

4-**İleri derecede şok (Ağır hemorajik şok-Dekompanze şok):** Kan hacminin ani olarak %35 ve üzerindeki oranlarda kaybı sonucu gelişmektedir. Kan basıncında ileri derecede düşme, solukluk, siyanoz, kollaps ve anüri belirgin bulgularıdır.

Hemorajik şok tedavisinde ilk amaç gelişen hipovoleminin düzeltilmesidir. Bu nedenle en ideal tedavi yöntemi kaybolan kan miktarı kadar kanın hastaya geri verilmesidir. Kan bulunamadığı zaman aynı amaçla plazma, plazma genişleticileri (Dekstran 40-70) ve %0.9'luk NaCl kullanılmaktadır.

Bu tedavi yöntemleriyle hafif ve orta derecedeki hemorajik şoklarda istenilen düzeyde bir iyileşmenin görülmesine karşın, ileri derecedeki şoklarda bazı hastalar bu klasik tedavi yöntemlerinden yarar görmemekte ve şok tablosu giderek ağırlaşmaktadır. Vücudun tüm kompanzasyon mekanizmalarının iflas ettiği ve uygulanan vazopressör ajanlara yanıt alınamayan bu devre **irreversibl şok** olarak isimlendirilmektedir(25). Sokta irreversibilitenin nedeni henüz tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte üzerinde yoğun araştırmalar yapılmaktadır. Simdiye kadar yapılmış olan çalışmalar sonucunda ileri sürülmüş fizyopatolojik mekanizmalara girmeden önce, vücudun kan kaybına veya kan basıncındaki değişikliklere karşı geliştirdiği kompanzasyon mekanizmalarından kısaca söz etmek yararlı olacaktır.

Ortaya çıkış süreçleri yönünden kompanzasyon mekanizmaları; **kısa süreli, orta süreli ve uzun süreli** olmak üzere üçe ayrılmaktadır. Şekil 1'de bu kompanzasyon mekanizmalarının ortaya çıkış süreçleri açısından birbirleri ile olan kıyası verilmiştir(25,55).

**1-KISA SÜRELİ KOMPANZASYON MEKANİZMALARI:** Birkaç saniye ile birkaç dakika arasında devreye giren mekanizmalar olarak şu şekilde sıralanmaktadırlar.

**a-Baroreseptör yanıtı:** Özellikle arkus aorta ve karotid sinüste yerleşim gösteren bu reseptörler basınç reseptörleridir ve kan basıncındaki değişiklikleri medulla oblongatada bulunan vazomotor ve kardiyoinhibitör merkezlere iletirler. Kan basıncındaki azalmalar arteryel baroreseptörlerden çıkan ve vazomotor merkezi inhibe eden uyarıları azaltarak sempatik sistem aktivasyonuna, dolayısıyla periferik dirençte artışa neden olmaktadır. Aynı anda kardiyoinhibitör merkezin de inhibe olmasıyla kalp atım sayısı arttırılmaktadır. Vazokonstriksiyon en belirgin olarak deride, böbreklerde ve iç organlarda gözlenmektedir. Bu mekanizmalar ile beyin ve kalp kanlanması sabit tutulmaya çalışılmaktadır.

**b-Kemoreseptör yanıtı:** Aorta ve karotid arterlerde bulunan kemoreseptörler kandaki  $PO_2$  ve  $PCO_2$  ( $H^+$ ) konsantrasyonuna duyarlıdır. Buradan çıkan afferent lifler medulla oblongatada bulunan solunum merkezinde ve vazomotor merkezde sonlanmaktadır.  $PO_2$  azalması ya da  $PCO_2$  artması sonucu uyarılan reseptörler solunum hızını ve vazokonstriktör yanıtı arttırmaktadır.

**c-MSS iskemik yanıtı:** Vazomotor merkez bölgesindeki kan akımı beslenmeyi bozacak kadar azalrsa nöronlar iskemiyeye direkt yanıtla güçlü bir şekilde uyarılırlar. Uyarılmadaki en önemli faktörlerden biri kandaki  $PCO_2$  ( $H^+$ ) konsantrasyonunun artmasıdır. Doku hipoksisi sonucu gelişen laktik asidozisin de vazomotor merkezin uyarılmasında katkısı olduğu düşünülmektedir(23).

**2-ORTA SÜRELİ KOMPANZASYON MEKANİZMALARI:** Birkaç dakika ile birkaç saat arasında devreye giren mekanizmalar olarak şu şekilde sıralanmaktadır.

**a-Transkapiller sıvı geçişi:** Kapiller sistem ile interstisyel bölge arasında sürekli bir sıvı alışverişi olmaktadır. Bu bölgedeki sıvı değişimine etki eden kuvvetlerden biri kapiller sistem içindeki hidrostatik basınçtır. Hidrostatik basınç artışı, interstisyel alana geçen plazma miktarını artırırken, bu basıncın düşmesi sıvı geçişini azaltmaktadır. Böylece dolaşan kan hacmi sürekli olarak sabit tutulmaya çalışılmaktadır.

**b-Stres gevşeme yanıtı:** Damarların, içlerindeki basınç ve hacim değişikliklerine giderek uyum göstermesi olarak bilinen bu kompanzasyon mekanizması, ancak çok dar sınırlar içerisinde etkili olmaktadır. Kan hacminin %30 ve üzerindeki artışlarında yada %15 ve üzerindeki kayıplarında bu mekanizma devre dışı kalmaktadır.

**c-Renin-Anjiyotensin sistemi:** Renin, böbrekte jukstaglomerüler apareyde sentezlenip depolanan ve böbrek arter basıncındaki düşüşler ile tübüler lümendeki iyon konsantrasyon değişiklikleri ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ) sonucunda salınan bir proteazdır. Renin,  $\alpha_2$ -globulin yapısında olan ve karaciğerde sentezlenen anjiyotensinojeni anjiyotensin-I'e çevirir. Akciğerlerde bulunan konverting enzimi ile de anjiyotensin-I, anjiyotensin-II'ye çevrilmektedir. Bu bileşik bilinen en güçlü vazokonstriktör ajandır. Ayrıca aldosteron salgısını da artırmaktadır. Sonuçta gelişen vazokonstriksiyon ve artan su-tuz tutulumu ile kan hacmi sabit tutulmaya çalışılmaktadır.

**3-UZUN SÜRELİ KOMPANZASYON MEKANİZMALARI:** Birkaç saat ile birkaç gün arasında devreye giren mekanizmalardır ve üç bölümde incelenmektedirler.

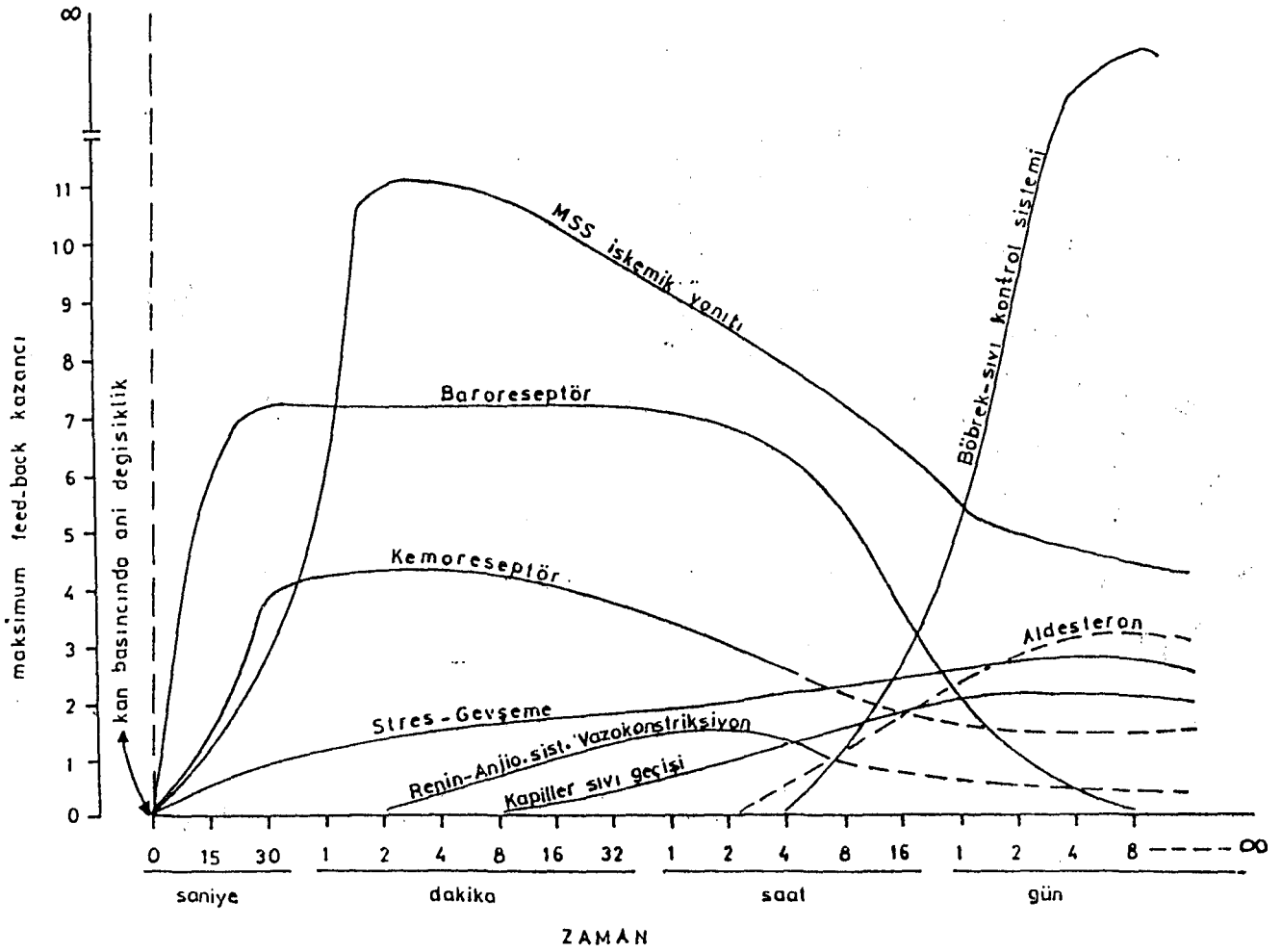
**a-Böbrek sıvı-kontrol sistemi:** Arteryel basıncın uzun süreli kontrol mekanizmaları arasında en önemli yeri tutan sistemdir. Arteryel basınç yükseldiği zaman, basınç artışı doğrudan doğruya böbreğe yansımakta ve çıkarılan su - tuz miktarı artırılmaktadır. Basınç diürezi adı verilen bu olay ile, ekstrasellüler sıvı ve kan hacmi azaltılmaktadır. Bunun tersine kan basıncı düştüğü zaman böbreklerden atılan su ve tuz miktarı azaltılmakta ve dolaşan kan hacmi artırılmaya çalışılmaktadır.

**b-Vazopressin:** Böbrekten su geri emilimini artırıcı etkisinin yanısıra, bir miktar da vazokonstriktör etkisi olan hipofiz arka lob hormonudur. Vazopressin inhibisyonu yapıldığında, kan basıncında belirgin düşüşler gözlenmesi, bu hormonun asıl görevinin mevcut kan basıncını korumak olduğunu düşündürmektedir.

**c-Aldosteron:** Sürrenal bezin zona glomeruloza tabakasından anjiyotensin-II etkisi ile salgılanan ve böbrekten sodyum geri emilimini artıran bir hormon olan aldosteron, etkisini



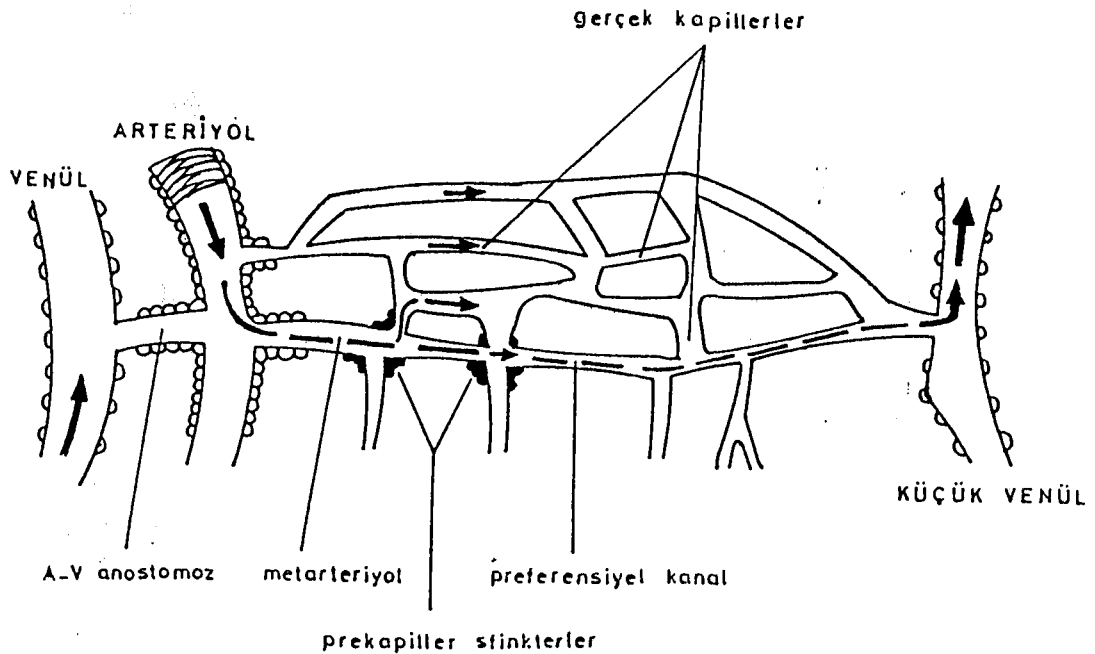
kan kayıplarının ilk 30 dakikasından sonra göstermektedir. Bu nedenle kan kayıplarının ilk dakikalarında görülen sodyum tutulumunun artmasından böbrekteki hemodinamik değişikliklerin sorumlu olduğu düşünülmektedir.



Şekil 1: Kan kabına veya kan basıncındaki değişikliklere karşı organizmada gelişen kompansezyon mekanizmalarının ortaya çıkış süreçleri açısından birbirleriyle olan kıyası.

## İRREVERSİBL ŞOK

Ağır kan kayıpları sonrası gelişebilen bu dönemde yapılan sıvı replasmanına ve uygulanan vazopressör ajanlara karşın Kalp Dakika Atım Hacmi (KDAH) düşüklüğü devam etmekte ve hasta şoktan çıkamamaktadır(25).Bu dönemin etyolojisi ve içerdiği fizyopatolojik değişikliklerden bazıları yapılan araştırmalar ile açıklanmaya çalışılmış fakat kesinlik kazanmamıştır.Bu dönemde birçok zararlı pozitif feed-back mekanizmanın olaya karıştığı bir gerçektir.Örneğin, ağır serebral iskemi sonucunda beyindeki vazomotor merkez depresyonunun giderek artması periferik direnç ve kalp hızında azalmaya neden olmaktadır.Gelişen bu durum da beyindeki iskemiye daha da arttırmakta ve böylece kısır bir döngü oluşmaktadır.Bu tip zararlı pozitif feed-back mekanizmaya diğer bir örnek de myokardiyal depresyondur.Ağır hemorajik şokta koroner damarların genişlemesine karşın gelişen hipotansiyon ve dolaşım bozukluğu koroner kan akımını azaltmakta böylece ilerleyen myokardiyal yetmezlik şoku daha da arttırmaktadır(23).Buna ilaveten artan doku hipoksisi ve doku perfüzyon bozukluğu sonucunda gelişen laktik asidoz, katekolaminlerin myokard ve damar sistemi üzerinde oluşturduğu yanıtlarda azalmaya neden olmaktadır(27).Son yıllardaki genel görüşe göre şokun irreversibl dönemi, venüllerin daralmış olmasına karşın prekapiller sfinkterlerin genişlediği ve periferik göllenmenin arttığı dönem olarak kabul edilmektedir(23,27).Bu nedenle irreversibl dönemde prekapiller sfinkterler ile postkapiller bölge arasındaki ilişkinin büyük önem taşıdığı düşünülmektedir.Şekil 2'de hipovolemik şokta kilit noktası olan bu mikrosirkülasyon bölgesi verilmiştir.Hemorajik şokun irreversibl döneminde prekapiller sfinkterlerin gevşemiş olmasına karşın venüllerin daralı kalmasının nedeni henüz tam olarak açıklanamamıştır.Bu konuda histaminin mediyatör olarak rol oynayabileceği üzerinde durulmaktadır(27,61).



Şekil 2: Kapiller dolaşım bölgesinin şematik yapısı.

Ağır hemorajik Şokun gelişiminde rol oynayan fizyopatolojik mekanizmaları aydınlatmak amacı ile yoğun araştırmalar yapılmaktadır.

*Mattheyse ve ark.* gelişen hücresele düzeydeki hipoksi sonucunda doku kreatin fosfat düzeylerinde azalma olduğunu ve glukoz kullanımının bozulduğunu, ayrıca gelişen doku hipoksisinin lizozomal enzim aktivitesini arttırdığını ve bunun da hücre hasarına yol aŐarak Şokun ağırlaşmasında önemli bir faktör olabileceğini ileri sürmüşlerdir (44). *Horton ve ark.* ise ağır hemorajik Şokta yetersiz doku perfüzyonu sonucunda gelişen myokardiyal hücre zarı hasarından oksijenden oluşan serbest radikalleri sorumlu tutmuşlardır. Dahası, bu araştırmacılar yapılan sıvı replasmanının iskemik dokularda serbest radikal oluŐumunu daha da hızlandırarak iskemik hasarı arttıracığını savunmaktadırlar(26). *Alemayehu ve ark.* ağır hemorajik Şokta barsaklardan myokard depresan faktör ve tromboksan-A<sub>2</sub> salınımının arttığını, yapılan sıvı replasmanına karşın bu faktörlerin salınımının devam ettiğini ve bu maddelerin kardiyovasküler sistem üzerindeki olumsuz etkilerinin, doku hipoksisinin ilerlemesi ve Şokun ağırlaşmasında önemli rol oynayabileceğini göstermişlerdir(2).

Bir grup araştırmacı da ağır hemorajik Şokta doku hipoksisinin ağırlaşması ve irreversibl döneme geŐiŐten, ileri derecede düşen kan basıncı nedeniyle özellikle kapiller dallanma bölgelerinde oluşan lökosit tıkaŐlarını sorumlu tutmaktadırlar. Bu araştırmacılar tıkaŐların ilk önce beyin dokusunda iskemik hasar yaratacağını ve bu iskeminin de sistemik dolaşımı bozarak Şoku daha da ađırlaŐtıracıđı görüşünü savunmaktadırlar(68,69). *Barressa ve Schönbein* ağır hemorajik Şok oluşturulmuş sıÇanlar üzerinde yaptıkları bir araŐtırmada, dolaŐımda bulunan NBT-pozitif (Nitro Blue Tetrazolium) granülositlerin sayısının arttığını ve bu hücrelerin süperoksit anyon radikali oluŐumunda rol oynadığını, oluşan radikallerin endotel hücre hasarının geliŐmesinde ve irreversibl döneme geŐiŐte bir faktör olabileceğini ileri sürmüşlerdir (7). Bu araştırmacılar ayrıca deney öncesi dolaŐımda NBT-pozitif granülosit sayısının yüksek olduğu deneklerde oluşturulan hemorajik Şok modelinde mortalitenin yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Yukarıda sayılan fizyopatolojik mekanizmalardan farklı diğer bir görüş de, ağır hemorajik Şokta gastrointestinal sistem mukozasındaki hasara bağlı olarak bariyerin bozulması sonucunda gelişen bakteriyemidir(57). Kana kolaylıkla geŐtiđi ileri sürülen bakteri ve toksinlerin prekapiller sfinkterde felce neden olarak Şok tablosunu ađırlaŐtırabileceđi ileri sürülmektedir.

Son yıllarda endojen opioiterjik sistemin de hemorajik Şok dahil tüm Şok çeşitlerinde Şokun fizyopatolojisinde önemli rol oynadığı düşünölmekte ve üzerinde yoğun araştırmalar yapılmaktadır (8,9,21,24,28,44,49,63,65,67).

1970'lerin başında MSS'de morfin ve benzeri ilaçların etkilediği opioiterjik reseptörlerin varlığının radyoligand bağlama yöntemleriyle gösterilmesi, beyindeki bazı alanların elektriksel uyarılması ile analjezi oluşması ve bu etkinin opioid antagonistleri ile önlenmesi, MSS'de opiat benzeri endojen maddelerin bulunduğunu göstermiştir(30). Daha sonra beyinden *metionin-enkefalin*(*met-enkefalin*) ve *lösin-enkefalin* (*lö-enkefalin*) adında iki pentapeptid izole edilmiştir.Enkefalinler daha çok internöronlar olmak üzere tüm beyin dokusunda yaygın olarak yerleşim göstermektedirler.İnternöronlar beyin sapı, limbik sistem, striatum ve hipotalamus gibi otonomik düzenleyici etkiye sahip bölgelerde yaygın olarak bulunmaktadır(9).Ayrıca bu peptitlerin ağrı ile ilgili yollarda nöromedyatör olarak görev yaptığı kanıtlanmıştır (30) .Daha sonra da hipofiz ön lobundan ACTH ile birlikte salınan ve öncül maddesi  $\beta$ -lipotropin olan,  $\beta$ -endorfin izole edilmiştir.Enkefalinlerin beyinde yaygın olarak bulunmasına karşın,  $\beta$ -endorfin hipotalamusta ve özellikle n.arcuatus bölgesindeki nöronların hücre gövdelerinde yoğun olarak bulunmaktadır(9).1979 yılında da domuz beyninden *dinorfin* adı verilen ve diğer endojen peptitlerden daha potent bir peptid izole edilmiştir.Dinorfin, medulla spinalis, arka hipofiz, hipotalamus,hipokampus ve duodenumda yoğun olarak bulunan bir peptittir.Endorfin, enkefalin ve dinorfin gibi peptitlerin tümüne *endojen opioid peptitler* adı verilmektedir.

Radyoligand bağlama yöntemleriyle in vivo olarak yapılan çalışmalar ile çeşitli dokularda birden fazla tipte opioid reseptör bulunduğu gösterilmiştir (30).Bugüne kadar saptanan reseptörler: *mu* ( $\mu$ ), *kappa* ( $\kappa$ ), *sigma* ( $\delta$ ), *delta* ( $\sigma$ ) ve *epsilon* ( $\epsilon$ ) olmak üzere beş çeşittir.Mü reseptörleri küçük dozda verilen morfinin supraspinal analjezi, öfori, solunum depresyonu gibi etkilerinin ortaya çıkmasından sorumlu olan reseptörlerdir . Mü reseptörlerinin doğal ligandının olasılıkla  $\beta$ -endorfinler olduğu düşünülmektedir (23) .Kappa reseptörleri spinal düzeyde analjezi,disfori,uyku, halüsinasyon gibi etkilerin ortaya çıkmasından sorumlu ve özgül agonisti dinorfin olan reseptörlerdir.Sigma reseptörleri ise solunum merkezi ve vazomotor merkezi uyarabilen reseptörlerdir.Delta reseptörü olarak adlandırılan dördüncü tip reseptörlerin özgül agonisti enkefalinlerdir.Beşinci tip olan ve ilk defa sıçan vas deferensinde varlığı gösterilen epsilon reseptörünün en etkin agonisti ise  $\beta$ -endorfindir (30).

Morfin tüm opioid reseptörler üzerinde agonist etki göstermektedir.En fazla derecede etkinlik gösterdiği reseptör tipi mü reseptörleridir.Nalokson ise tam bir antagonisttir ve tüm opioid reseptörleri bloke etmektedir.Etkinlik derecesinin reseptör türüne göre farklılık gösterdiği bildirilmiştir.Naloksonun antagonistik etkisine en duyarlı olan reseptör tipi mü reseptörüdür (30).

Morfin hipotalamik nükleuslar ve beyin sapına etki ederek parasempatik aktiviteyi artıran, sempatik aktiviteyi ise azaltan ve bu etkilerinden dolayı kardiyovasküler sistem üzerinde hipotansiyon,bradikardi vb... gibi belirgin etkiler gösteren bir maddedir (9).

Hipotansiyon gelişiminde ayrıca gerek morfinin gerekse endojen opioidlerin neden olduğu mast hücreleri degranülasyonunun dolayısıyla salınımı artan histaminin de önemli bir faktör olabileceği düşünülmektedir (4,9,14,39,59).

Endojen opioiterjik sistemin,genelde vücudu dışardan ve içerden gelen zararlı etkilere karşı korumakla görevli önemli bir savunma sistemi olabileceği ileri sürülmektedir (46).Yapılan çeşitli araştırmalarla stres gibi koşullarda bu sistemin aktive olabileceği gösterilmiştir (9,43,49,62,67).

Hemorajik şok da organizma için bir çeşit streştir.Endojen opiatların, özellikle  $\beta$ -endorfin konsantrasyonunun hemorajik şokta yükseldiği ve fizyopatolojide önemli rol oynadığı savunulmaktadır (8,9,21,28,44,49,51,63). Birçok araştırmacı endojen opiatların ağır hemorajik şoktaki rollerini ve özellikle zararlı olabilecek etkilerini incelemişlerdir.

*Lechner ve ark.*, hemorajik şokta salınımı artan endojen opiatların kalpteki  $\beta$ -reseptörlere bağlanıp katekolaminlerin etkisinin ortaya çıkmasını önleyerek myokard kasılma gücünde ve KDAH de azalmaya neden olabileceklerini ileri sürmüşlerdir (37).*McIntosh ve ark.* ise hemorajik şokta plazmada konsantrasyonları artan opioidlerin,doğrudan adrenal kromaffin hücrelerine etki ederek katekolamin salgısını azaltabileceklerini göstermişlerdir(45).

Diğer bir grup araştırmacı da maymunlar üzerinde yaptıkları çalışmalar sonucunda,endojen opioidlerin gerek merkezi gerekse periferik mekanizmalar ile kardiyovasküler sistem üzerinde belirgin deprese edici etki gösterebileceklerini ileri sürmüşlerdir(33).

*Jankovic' ve ark.*,hemorajik şokta plazmada  $\beta$ -endorfin düzeyinin yükseldiğini ve  $\beta$ -endorfinin mast hücreleri yüzeyinde bulunan opioiterjik reseptörlere bağlanarak histamin salıverilmesine neden olduğunu ve salınımı artan histaminin de kardiyovasküler sistem üzerinde olumsuz etkiler yaratarak şokun ağırlaşmasına ve mortalitenin yükselmesine neden olabileceğini savunmaktadırlar (28) .Bu araştırmacılara göre histamin salınımı mü, kappa ve delta reseptörleri üzerinden olmaktadır.

*Bernton ve ark.*yaptıkları çeşitli araştırmalar sonucunda, endojen opioiterjik sistemin hemorajik şok dahil tüm şok çeşitlerinde fizyopatolojide önemli rol oynayabileceğini düşünmüşler ve bu sistemin şoktaki olumsuz etkilerini incelemişlerdir.Bu araştırmacılar dolaşım şokunda artan endorfin ve enkefalinlerin sempatoadrenomedüller aktiviteyi ve aynı zamanda katekolaminlere olan reseptör duyarlılığını azaltabileceğini göstermişlerdir (9).

Tüm bu bilgilerin ışığı altında birçok araştırmacı, hemorajik şokta belli bir süreden sonra organizmanın aleyhine çalışmaya başlayan endojen opioiterjik sistemi bloke etmeyi

düşünmüş ve bu amaç doğrultusunda saf bir opioid antagonisti olan naloksonu kullanmışlardır. Naloksonun çeşitli yararlı etkiler göstererek prognozu yükselttiğini savunan araştırmacılar, naloksonun olumlu etkilerini şu şekilde açıklamaktadırlar.

*Amir, Tuggle ve ark.*, naloksonun sempatomedüller aktiviteyi ve salınan katekolamin miktarını arttırarak opioidlerin neden olduğu kardiyovasküler deprese edici etkiyi azalttığını, sahip olduğu pozitif inotropik etkiyle de kalbi koruyucu nitelikte olduğunu ileri sürmüşlerdir (3,63). *Gurr ve ark., Lechner ve ark.* ise naloksonun katekolaminlere olan duyarlılığı arttırarak, hemorajik şokta kardiyovasküler sistem üzerinde olumlu etki gösterdiğini savunmaktadırlar (24,36). Bir grup araştırmacı da, naloksonun venöz dönüş ve KDAH'yı arttırarak dolaşımın sürekliliğini sağladığını ve bunun da prognoz üzerinde olumlu etki gösterdiğini ileri sürmüşlerdir (37,62).

Naloksonun dolaşım sistemi üzerindeki olumlu etkisini savunan diğer bir görüş de, naloksonun kapiller dolaşım sisteminde mikrosirkülasyonu düzenleyici ve ortalama arter basıncını sabit tutucu etkiye sahip olduğu yönündedir (69). Naloksonun prognozu arttırdığı yönünde görüş bildiren bir grup araştırmacı da, naloksonun bu etkisini membran stabilizasyonu yapmasına ve myokardiyal depresan faktör salınımını engellemesine bağlamışlardır (44).

Tüm bu olumlu sonuçlara karşın bazı araştırmacılar ise yaptıkları çalışmalar ile ağır hemorajik şokta naloksonun tek başına ya da sıvı replasmanı ile birlikte kullanılmasının prognoz üzerinde belirgin bir etki göstermediğini ileri sürmüşlerdir (18,21,65,67).

Yaptığımız bir ön çalışmanın ve kaynak araştırmasının doğrultusunda, stres ve benzeri koşullarda salınımı artan endojen opioidlerin mast hücrelerinde degranülasyona neden olabilecekleri gözönüne alınırsa, bu hücrelerden salınan histaminin ağır hemorajik şokun fizyopatolojisinde önemli bir role sahip olabileceği düşünülebilir (4,28,61).

*Histamin 2-(4-imidazol) etilamin* yapısında ve L-histidinden dekarboksilasyonla oluşan bir biyolojik amindir. İnflamatuar ve alerjik yanıtlarda rol alan ayrıca MSS'de yaygın olarak bulunan histaminin burada nörotransmitter veya nöromedülatör olarak görev yaptığına inanılmaktadır (29). Histamin, biyolojik etkilerini hücre zarının yüzeyinde veya hücre içerisinde bulunan özgül reseptörlere bağlanarak göstermektedir. Şu anda bilinen iki çeşit histamin reseptörü  $H_1$  ve  $H_2$  reseptörü olarak adlandırılmaktadır. Histamin,  $H_2$  reseptörleri üzerinden olan etkilerini hücre içi siklik-AMP (c-AMP) konsantrasyonunu arttırarak göstermektedir.  $H_1$  reseptörleri üzerinden görülen etkilerin ise hücre içi siklik-GMP (c-GMP) artışına bağlı olduğu düşünülmektedir (29). Histaminin etkilediği başlıca yapılar; düz kas, kalp kası, endotel ve sinir hücreleri ile midenin salgı hücreleridir. İnsanlarda, histaminin intravenöz uygulanması sistolik ve diyastolik kan basınçlarında belirgin düşmelere neden olmaktadır. Bu etki histaminin arteriyol ve prekapiller sfinkterler

üzerindeki direkt vazodilatör etkisi sonucunda oluşmaktadır.Histamin, kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerini hem H<sub>1</sub> hem de H<sub>2</sub> reseptörlerini kullanarak oluşturmaktadır (29).

Histaminin en büyük kaynağı mast hücreleri ve bazofillerdir.Mast hücreleri, mukozal (T-dependent) ve bağ dokusu mast hücreleri olarak iki çeşittir(53). Mast hücrelerinde sentezlenen ve depolanan granüllerde, histaminin yanında heparin, lökotrien ve VİP gibi maddeler de bulunmaktadır (29,53). Mast hücreleri belli uyaranlar sonucunda degranüle olarak içlerindeki maddeleri hücre dışına salgırlar.Mast hücrelerinin salgıladıkları maddelerin, özellikle histaminin fonksiyonları üzerinde çok çeşitli araştırmalar yapılmaktadır.Bu çalışmalar ile, histaminin yukarıda sayılan etkilerine ek olarak, immün sistemi düzenleyici etkiye, dokuların büyüme ve onarımını kolaylaştırıcı etkiye ve hormonların salınmasında uyarıcı etkiye sahip olduğu bildirilmiştir(66).Histamin için en büyük kaynak olan mast hücreleri, vücudun basınç ve travmaya maruz kalan bölgelerinde, kan damarlarında ve özellikle bifurkasyon bölgelerinde bol miktarda bulunmaktadır(29).Ayrıca mast hücrelerinin sempatik gangliyonlarda da bol miktarda bulunması bu hücrelerin bir paranöron olabileceğini ve bu bölgelerde modülasyon görevi görebileceği görüşünü desteklemektedir (66).Mast hücrelerinin hipotalamus ve arka hipofizde de yoğun olarak bulunduğu ve arka hipofizdeki histaminin kaynağının büyük oranda mast hücreleri olduğu ileri sürülmektedir (23,61).

Mast hücrelerinin içlerindeki c-AMP konsantrasyonunun azalması sonucunda degranüle oldukları yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (19).Bu nedenle,hücre içi c-AMP konsantrasyonunda değişiklik yaratabilecek ajanlar, mast hücreleri içindeki granüllerde depolanmış olan çeşitli mediyatörlerin ve özellikle histaminin salınımı üzerinde etkili olabilmektedirler.

Etkisini hücre içi c-AMP düzeyini yükselterek gösteren bir madde olan VİP'in(22,38,42,60) mast hücrelerinden olan histamin salınımını engellediği bildirilmiştir(16).Çeşitli araştırmacılar mast hücreleri içinde de VİP bulunduğunu ve hücre içinde bulunan VİP'in histamin saliverilmesi ve genel anlamdaki degranülasyon üzerinde modülator etki gösterebileceğini ileri sürmüşlerdir (1,16).

VİP ilk defa 1970 yılında *Said ve Mutt* adlı iki araştırmacı tarafından domuz ince barsağından izole edilmiştir.28 aa.içeren, sekretin ve glukagon ile yapısal benzerlik gösteren bu peptid, önceleri yalnızca sindirim sisteminde görev yapan bir hormon gibi ele alınmıştır.Fakat sonradan yapılan birçok çalışma, bu peptidin sindirim sistemine ek olarak birçok dokuda yaygın olarak bulunduğunu ortaya koymuştur(54,60).Merkezi ve periferik

sinir sisteminde, kan dolaşımında, akciğer, mesane, prostat ve üriner sistemde yaygın olarak bulunan VIP'in bir hormondan çok, bir nöromodülatör veya nörotransmitter gibi görev yaptığı düşünülmektedir (10,15,54).

Son yıllarda akciğer ve barsaklarda, bilinen klasik adrenerjik ve kolinerjik sinirsel yollara ek olarak ne adrenerjik, ne de kolinerjik olan üçüncü bir sinirsel yoldan söz edilmektedir (NANC= nonadrenergic-noncholinergic). Akciğerlerde bu yolağın olası nörotransmitterinin VIP olduğu üzerinde kuvvetle durulmaktadır (6). Ayrıca yapılan elektron mikroskopik çalışmalar ile VIP'in kolinerjik nöronlarda asetilkolinin (Ach) ko-transmitteri olduğu ve kolinerjik nöronlardaki VIP'in Ach serbestleşmesi ve etkisi üzerinde modülatör rol oynadığı gösterilmiştir (31,54).

VIP, 1983 yılında adına uluslararası bir kongrenin düzenlendiği ve oldukça kompleks etkilere sahip bir maddedir. Bu nedenle etkilerini açığa çıkarmak amacıyla üzerinde yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Etkileri periferde ve MSS'de olmak üzere iki grupta incelenmektedir.

*Periferik etkiler:* Kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileri ayrıntılı olarak incelenmiş etkilerinden biridir. VIP'in beyin, koroner, akciğer ve splenik bölgedeki kan akımını arttırdığı (10,48,54,60), bu etkinin adrenerjik, kolinerjik, serotonerjik gibi sistemlerden bağımsız olduğu ve etkinin doğrudan damar düz kasları üzerindeki özgül reseptörler üzerinden, hücre içi c-AMP artışı sonucunda ortaya çıktığı gösterilmiştir (38,42,56,60). *Fraze ve ark.*, sağlıklı gönüllüler üzerinde yaptıkları bir araştırma ile, VIP'in KDAH'yı %30-40 oranında arttırdığını, sistolik basıncın aynı kalmasına karşın diyastolik basıncı %15-20 ve periferik direnci %25-30 oranında azalttığını saptamışlardır (22). Ayrıca gerek bu araştırmacılar gerekse *Clark ve ark.*, VIP'in kalp üzerinde pozitif-inotropik etkiye sahip olduğunu da belirtmişlerdir (15,22). *Uddman ve ark.* periferik damarlar etrafında, özellikle arterioller bölgede VIP içeren nöronların bol miktarda bulunduğunu ve VIP'in kapiller düzeydeki kan akımını düzenlemede önemli rolü olabileceğini ileri sürmüşlerdir (64).

*Suzuki ve ark.* ise beyin damarlarının VIP içeren nöronlarla innerve edildiğini ve beyin kan dolaşımında VIP'in önemli bir nörotransmitter olabileceğini ileri sürmüşlerdir (60).

VIP'in ayrıca bronş düz kasları üzerinde gevşetici (35,47), mide asit salgısını azaltıcı (54), barsaklardan ve safra kesesinden olan salgıyı (20,34), tükürük salgısını (40), pankreastan olan bikarbonat salgısını (11), adrenal medulladan olan katekolamin salgısını (41,42) ve renin salgısını (13,17,50) arttırıcı etki gösterdiği yapılan çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir.

MSS üzerinde yapılan ilk çalışmalar, VIP'in bu sistemdeki anatomik dağılımı üzerinde yoğunlaşmıştır. Son yıllardaki çalışmalar ise VIP'in MSS ve hipofiz fonksiyonları üzerine olan olası fizyolojik rolünü aydınlatmaya yönelmiştir. VIP'in MSS'deki anatomik dağılımı ele



alınacak olursa, beyinde en yüksek oranda serebral korteks, amigdala, hipokampus, hipotalamus ve beyin sapı gibi bölgelerde bulunduğu gösterilmiştir(54).VIP içeren nöronların hipotalamusta bol miktarda bulunması ve anterior bölgeden posterior alana doğru bir gradiente sahip olması, ön hipofiz ve hipofizyel portal kanda oldukça yüksek oranda bulunması, VIP'in hormon salgısı üzerine hipotalamus yoluyla dolaylı, ön hipofiz yolu ile de doğrudan etkili olabileceğini düşündürmektedir(54,58). Ayrıca işaretlenmiş VIP ile yapılan çalışmalarda VIP'in hipotalamusta dorsomediyal nükleus ve n.arcuatus gibi nöroendokrin fonksiyonlara sahip bölgelere yoğun olarak bağlandığının gösterilmesi yukarıdaki savı desteklemektedir(54).Nöroendokrin fonksiyonlar üzerindeki etkileri henüz tam olarak açıklığa kavuşmamış olmakla birlikte, VIP'in hipotalamus yoluyla somatostatin salgısını inhibe ederek büyüme hormonu salgısını ve hipofize doğrudan etki ederek prolaktin salgısını arttırıcı etkide olduğu bugün kesin olarak saptanmıştır (54,58).

Ayrıca medulla oblongatadaki baroreseptör merkezi olan n.traktus solitarius'ta VIP içeren nöronların bulunması VIP'in kan akımı düzenlenmesinde önemli bir role sahip olabileceğini düşündürmektedir (54).Yukarıda sayılan etkilerinden farklı olarak VIP'in davranış üzerindeki etkileri de araştırılmış ve stres sonucunda gelişebilecek istenmeyen birçok davranışın VIP kullanılarak önlenebileceği ileri sürülmüştür (54).

## MATERYAL-YÖNTEM

### Kullanılan Araç ve Gereçler

- Narco-Biosystem MK III-S, 3 kanallı fizyolojik kaydedici
- Narco-Biosystem P-1000B, Basınç çevireci
- PE-50 Polietilen kateter
- Işık mikroskobu ve fotomikroskop

### Kullanılan Kimyasal Maddeler

- Vazoaktif İntestinal Peptid (VİP) [sigma V-3628]
- Nalokson hidroklorid [sigma N-7758]
- %0.9 NaCl [Baxter]
- %7.5 NaCl (NaCl Merck kullanılarak hazırlanmıştır.)
- Üretan [Merck]

### YÖNTEM

Deney hayvanı olarak Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalında standart besin ile yetiştirilmiş, 180-250g. arasında 60 adet albino sıçan kullanılmıştır. Deneyler 9 grupta gerçekleştirilmiştir.

1. Grup: %40 kan kaybı oluşturulan ve hiçbir tedavi yöntemi uygulanmayan grup. (n=10)

2. Grup: %40 kan kaybı oluşturulduktan sonra %0,9 NaCl uygulanan kontrol grubu. (n=6)

3. Grup: %40 kan kaybı oluşturulduktan sonra hipertonic sıvı tedavisi (%7.5 NaCl) uygulanan grup. (n=6)

4. Grup (n=6), 5. Grup (n=6), 6. Grup (n=5), 7. Grup (n=5) : Çeşitli dozlarda VİP + Nalokson kombinasyonlarının uygulandığı gruplar.

8. Grup: Alınan kanı geri verilen grup. (n=8)

9. Grup: Kan ile birlikte VİP + Nalokson kombinasyonu verilen grup. (n=8)

Sıçanlar üretan ile ( $1,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) intraperitoneal olarak anesteziye edilmiştir. Denekler prognoz yönünden değerlendirilecekleri için endotrakeal entübasyon yapılmadan spontan solunuma bırakılmıştır. Eksternal bir lamba aracılığı ile vücut sıcaklıkları  $36-37^{\circ}\text{C}$ 'de sabit tutulmaya çalışılmış ve aralıklı olarak rektal sıcaklık kontrolü yapılmıştır.

Kan basıncının yazdırılması amacıyla usulüne uygun bir şekilde izole edilen sol karotid arter PE-50 kateter aracılığıyla kanüle edilerek Narco-Biosystem 1000-P basınç çevirecine bağlanmış ve kaydedicinin kalibrasyonu (Narco-Biosystem MK-III-S) 2.5 cm 100mmHg

basınca eşdeğer olacak şekilde yapılmıştır. Kayıtlar 1 cm.sn<sup>-1</sup> kağıt hızında yazdırılmıştır. Kalp hızları yazdırılan kan basınçları kayıtlarından yararlanılarak hesaplanmıştır.

İkinci bir katater sol juguler vene kan alımı, ilaç, sıvı ve kan geri verilmesi amacıyla yerleştirilmiştir. Ven kanülasyonunu takiben denekler 200 İÜ.kg<sup>-1</sup> dozuyla heparinize edilmişlerdir. Yapılan birkaç ön deneme ile kanama komplikasyonunun gözlenmemesi sonucunda bu doz heparinizasyon amacıyla seçilmiştir.

Denekler üzerindeki kanülasyon işlemleri tamamlandıktan sonra stabilizasyon amacıyla 30 dakika süreyle beklenmiş ve bu sürenin sonunda deneylere başlanmıştır.

### **Hemorajik Şok Protokolü**

Deneklerden alınacak kan miktarının hesaplanması, toplam kan hacmi 75 ml.kg<sup>-1</sup> değeri esas alınarak yapılmıştır. Ağır hemorajik şok oluşturmak amacıyla her bir deney hayvanı için ayrı ayrı hesaplanan toplam kan hacminin % 40±3'ü 20 dakikalık bir süre içerisinde alınmıştır. Kan alımını takiben 30 dakikalık ikinci bir stabilizasyon süresinin sonunda deneklere çeşitli tedavi protokolleri uygulanmıştır.

### **Hemorajik şok dönemi sonrası uygulanan protokoller**

**1. Grup:** %40 kan kaybı oluşturulduktan sonra hiçbir tedavi yöntemi uygulanmadan yalnızca yaşam sürelerinin gözlemlendiği grup.

**2. Grup: (Kontrol grubu).** 4-5-6-7'nci gruplara uygulanan ilaç kombinasyonları toplam 1 cc içerisinde verildiği için, bu gruba kontrol amacıyla sadece 1 cc %0.9'luk NaCl verilmiştir.

Bundan sonraki gruplar çeşitli tedavi yöntemlerinin uygulandığı gruplardır.

**3. Grup:** Hipertonik sıvı (% 7.5 NaCl) uygulamasının yapıldığı grup.

**4. Grup:** 2 mg.kg<sup>-1</sup> nalokson + 190 ng.kg<sup>-1</sup> VIP kombinasyonunun uygulandığı grup.

**5. Grup:** 2 mg.kg<sup>-1</sup> nalokson + 19 ng.kg<sup>-1</sup> VIP kombinasyonunun uygulandığı grup.

**6. Grup:** 5 mg.kg<sup>-1</sup> nalokson + 190 ng.kg<sup>-1</sup> VIP kombinasyonunun uygulandığı grup.

**7. Grup:** 5 mg.kg<sup>-1</sup> nalokson + 19 ng.kg<sup>-1</sup> VIP kombinasyonunun uygulandığı grup.

**8. Grup:** Alınan kanı tekrar geri verilen bu grupta, heparinize enjektör içine alınmış kan 30 dakikalık stabilizasyon dönemi süresince 37°C 'lik banyoda saklanmış ve bu dönem sonunda toplam 10 dakika içerisinde deneklere geri verilmiştir.

**9. Grup:** Bu gruba 8. grup protokolü aynen uygulandıktan hemen sonra 5 mg.kg<sup>-1</sup> nalokson + 190 ng.kg<sup>-1</sup> VIP kombinasyonu verilmiştir.

Ortalama Arteriyel Kan Basıçlarındaki (OAKB) değişiklikler, deneklerin ilk stabilizasyon döneminden başlayarak, kan kayıplarının %10, %20, %30 ve %40 'lık dönemlerinde ve ikinci stabilizasyon dönemini takiben uygulanan çeşitli tedavi yöntemlerinden sonraki 5, 15, 30 ve 60'ıncı dakikalarda kaydedilmiştir.60 dakikalık dönemin sonunda yaşayan denekler uygun şekilde kapatıldıktan sonra yaşam süreleri yönünden 24 saat süreyle gözlenmiş, 24 saat ve üzeri yaşayan deneklerin prognozu %100 olarak kabul edilmiştir.

İlk 24 saat içerisinde ölen deneklerin beyin ve deri altı doku biyopsileri %10'luk nötral formalin içine alınmış ve daha sonra bu dokular mast hücresi degranülasyonu yönünden histolojik olarak incelenmiştir.

#### **Mast hücrelerinin histolojik değerlendirmesi**

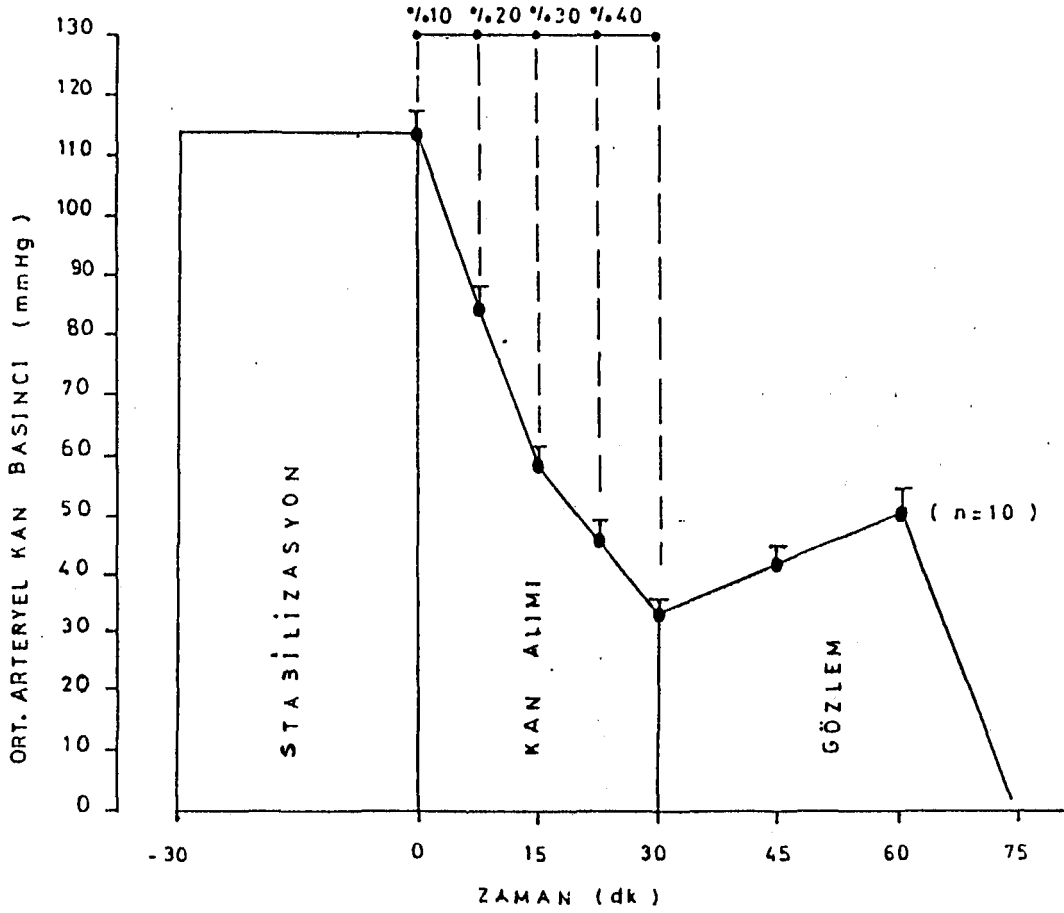
%10' luk nötral formalin ile fiksasyonu yapılmış ve parafinle bloklanmış doku örneklerinden alınan kesitler mast hücrelerinin gösterilmesi amacıyla modifiye toluidin mavisi boyama tekniği ile boyandıktan sonra ışık mikroskobu altında incelenmiştir.Sitoplazmasında metakromazi azalması ya da ekzositoz gösteren mast hücreleri degranüle mast hücreleri olarak değerlendirilmiştir.

#### **İstatistiksel analiz**

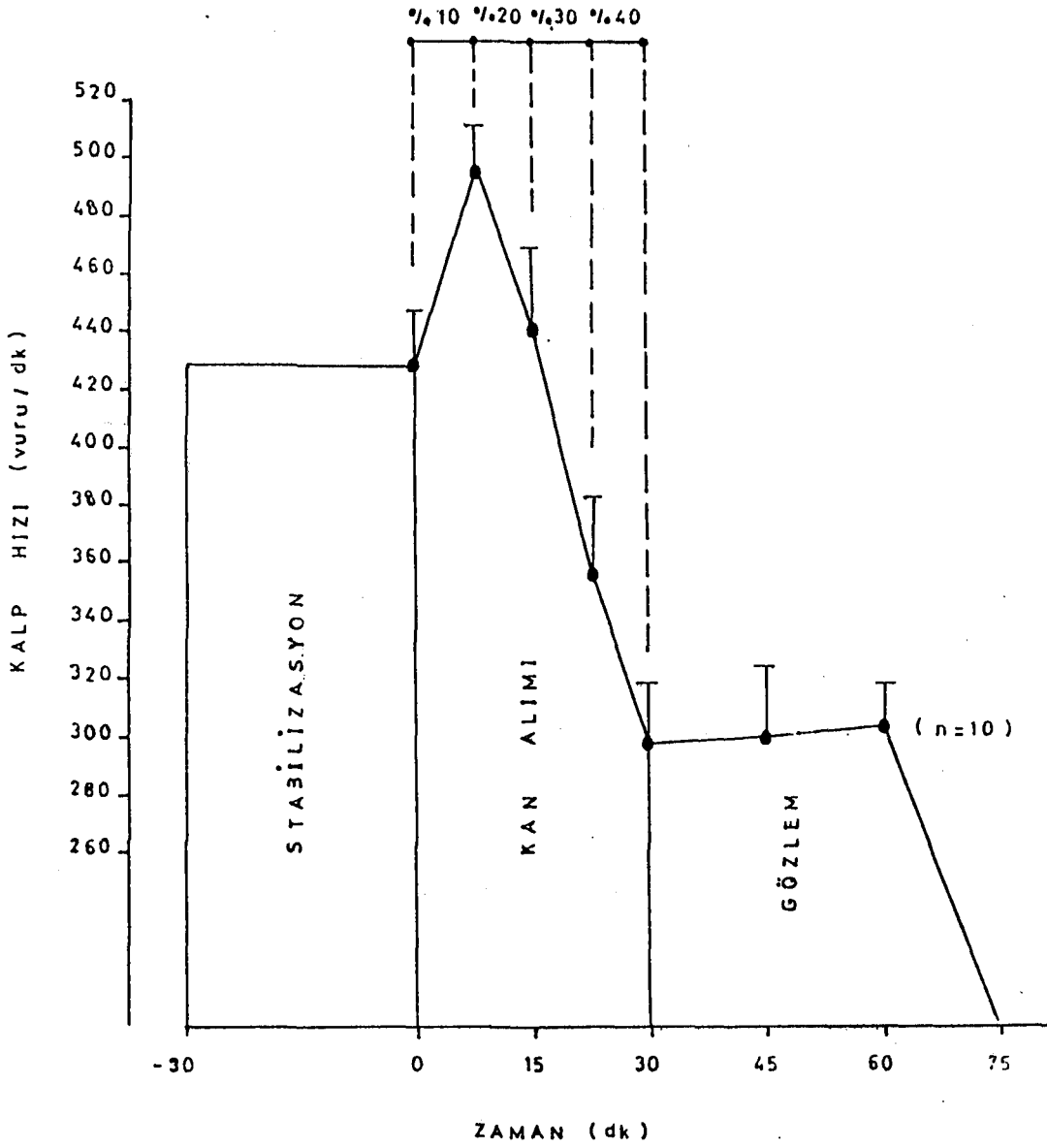
Sonuçlar istatistiksel açıdan Student's t-testi kullanılarak değerlendirilmiştir.

## BULGULAR

%40 kan kaybı oluşturulduktan sonra hiçbir tedavi yönteminin uygulanmadığı grupta (Grup 1), deneklerin tümü  $45 \pm 9.10$  dakika içerisinde ölmüşlerdir. Bu grupta ilgili Ortalama Arteriyel Kan Basıncıları (OAKB) ve Kalp Hızlarının (KH) ortalama değerlerinin bu süreç içerisindeki değişimleri Şekil 3 ve 4'de gösterilmiştir.



Şekil 3: %40 kan kaybı oluşturulduktan sonra hiçbir tedavi yönteminin uygulanmadığı 1'inci grup deneklerin OAKB değerlerinin zamana göre değişimi.



Şekil 4: %40 kan kaybı oluşturulduktan sonra hiçbir tedavinin uygulanmadığı 1'inci grup deneklerin KH değerlerinin zamana göre değişimi.

%40 kan kaybı oluşturulan deneklerin ortalama 45 dakika yaşadıkları göz önüne alınarak tedaviye başlangıç dönemi olarak kan kaybı oluşturulduktan sonraki 30'uncu dakika seçilmiştir.

Protokolleri materyal-yöntem bölümünde açıklanmış olan kontrol grubu ve çeşitli tedavi yöntemlerinin uygulandığı grupların (Grup 2-7) OAKB ve KH değerlerindeki değişiklikler Tablo 1 ve 2'de verilmiştir.

**Tablo 1:** Çeşitli tedavi yöntemlerinin uygulandığı grupların (Grup2-7) deneyin başlangıcından sonuna kadar geçen süre içerisindeki OAKB değerleri. (\* ± SH)

\*\* ilaç uygulandı

NLS = Nalokson

	1.Stab. dönemi	Hemorajik Şok Dönemi (% Kan Kaybı)				2.Stab. dönemi	Tedavi Sonrası Dönem (dk)			
		% 10	% 20	% 30	% 40		5	15	30	60
0.9 NaCl (KONTROL) n=6	111.33 4.49*	81.00 6.94	57.33 6.12	43.66 2.44	36.00 1.22	53.33 2.83	76.00 2.45	63.00 5.37	54.33 11.81	45.66 14.71
7.5 NaCl n=6	113.00 1.61	80.33 1.65	57.00 2.89	49.66 2.41	34.33 1.24	51.00 2.04	86.33 4.47	81.00 4.88	78.00 5.30	66.33 5.74
mg.kg <sup>-1</sup> NLS + 30mg.kg <sup>-1</sup> VIP n=6	120.66 6.09	100.00 7.31	76.66 9.71	58.33 6.93	39.00 3.22	53.66 3.27	73.00 7.79	70.66 6.88	66.00 7.35	55.66 11.84
mg.kg <sup>-1</sup> NLS + 30mg.kg <sup>-1</sup> VIP n=6	121.33 4.91	99.66 7.30	69.00 5.77	48.00 4.82	34.33 2.08	50.66 2.83	74.00 6.52	81.33 5.72	84.33 5.70	80.00 6.98
mg.kg <sup>-1</sup> NLS + 30mg.kg <sup>-1</sup> VIP n=5	121.00 8.04	99.00 7.15	78.80 6.72	48.40 5.82	31.00 4.02	48.80 4.91	69.60 9.37	71.60 10.28	60.00 7.59	47.80 7.16
mg.kg <sup>-1</sup> NLS + 30mg.kg <sup>-1</sup> VIP n=5	131.60 2.19	103.00 7.11	74.60 8.43	50.80 7.62	39.20 6.23	50.60 6.26	56.00 9.38	54.00 8.91	50.80 9.32	43.00 14.77

**Tablo 2:** Çeşitli tedavi yöntemlerinin uygulandığı grupların (grup2-7) deneyin başlangıcından sonuna kadar geçen süre içerisindeki KH değerleri.

(\* ± SH)

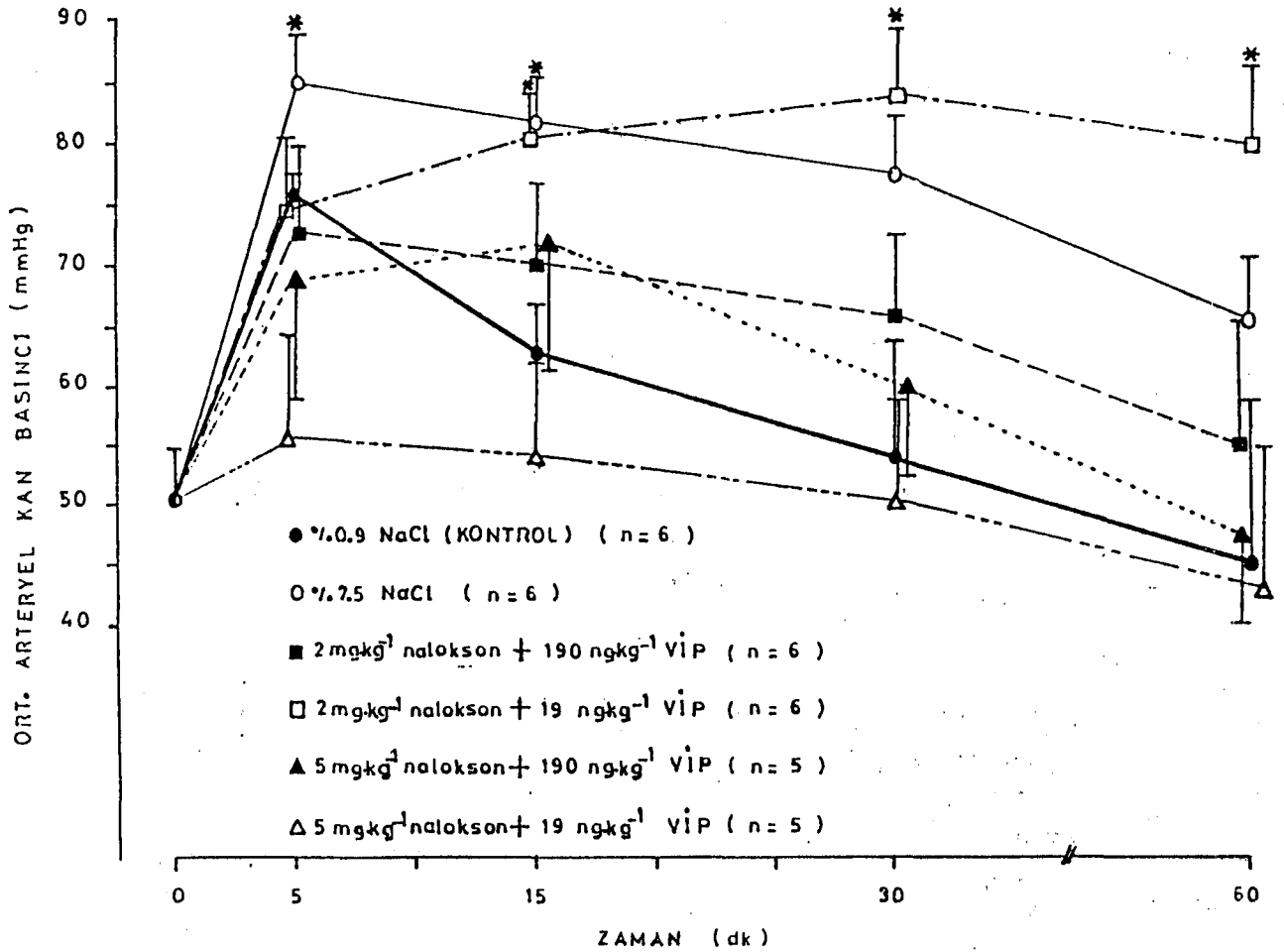
\*\* ilaç uygulaması

NLS= Nalokson

	1. Stab. dönem	Hemorajik Şok Dönemi				2. Stab. Dönemi	Tedavi Sonrası Dönem (dk)			
		(% Kan Kaybı)					** 5	15	30	60
		% 10	% 20	% 30	% 40					
9 NaCl (CONTROL) n=6	433.66 10.23*	478.00 11.01	437.66 17.59	370.33 20.79	318.66 24.53	310.16 14.63	318.83 8.19	311.50 13.43	273.00 54.38	223.83 71.63
0.5 NaCl n=6	434.50 8.19	480.16 15.11	400.33 24.83	336.66 14.29	301.00 6.87	322.50 7.31	345.83 7.69	357.33 9.73	368.16 15.82	377.50 24.11
0.5 ng.kg <sup>-1</sup> NLS + 0.5 ng.kg <sup>-1</sup> VIP n=6	445.50 11.79	445.00 28.21	407.16 30.27	371.83 24.38	370.33 11.92	334.50 11.37	328.16 14.31	345.66 9.89	348.00 9.03	260.50 82.27
0.5 ng.kg <sup>-1</sup> NLS + 0.5 ng.kg <sup>-1</sup> VIP n=6	465.16 10.30	484.50 8.91	459.16 11.77	385.83 8.22	330.50 18.39	330.00 15.63	333.50 14.26	323.16 11.07	343.50 13.48	348.00 13.39
0.5 ng.kg <sup>-1</sup> NLS + 0.5 ng.kg <sup>-1</sup> VIP n=5	436.40 15.67	430.60 11.61	406.00 18.36	370.20 28.17	328.20 32.15	308.40 26.89	317.80 9.88	339.40 12.57	333.20 16.59	301.60 30.38
0.5 ng.kg <sup>-1</sup> NLS + 0.5 ng.kg <sup>-1</sup> VIP n=5	440.00 19.70	392.00 27.68	338.00 24.49	315.40 15.69	345.60 8.94	324.00 8.78	311.20 9.86	308.80 9.86	297.60 12.04	233.00 59.13



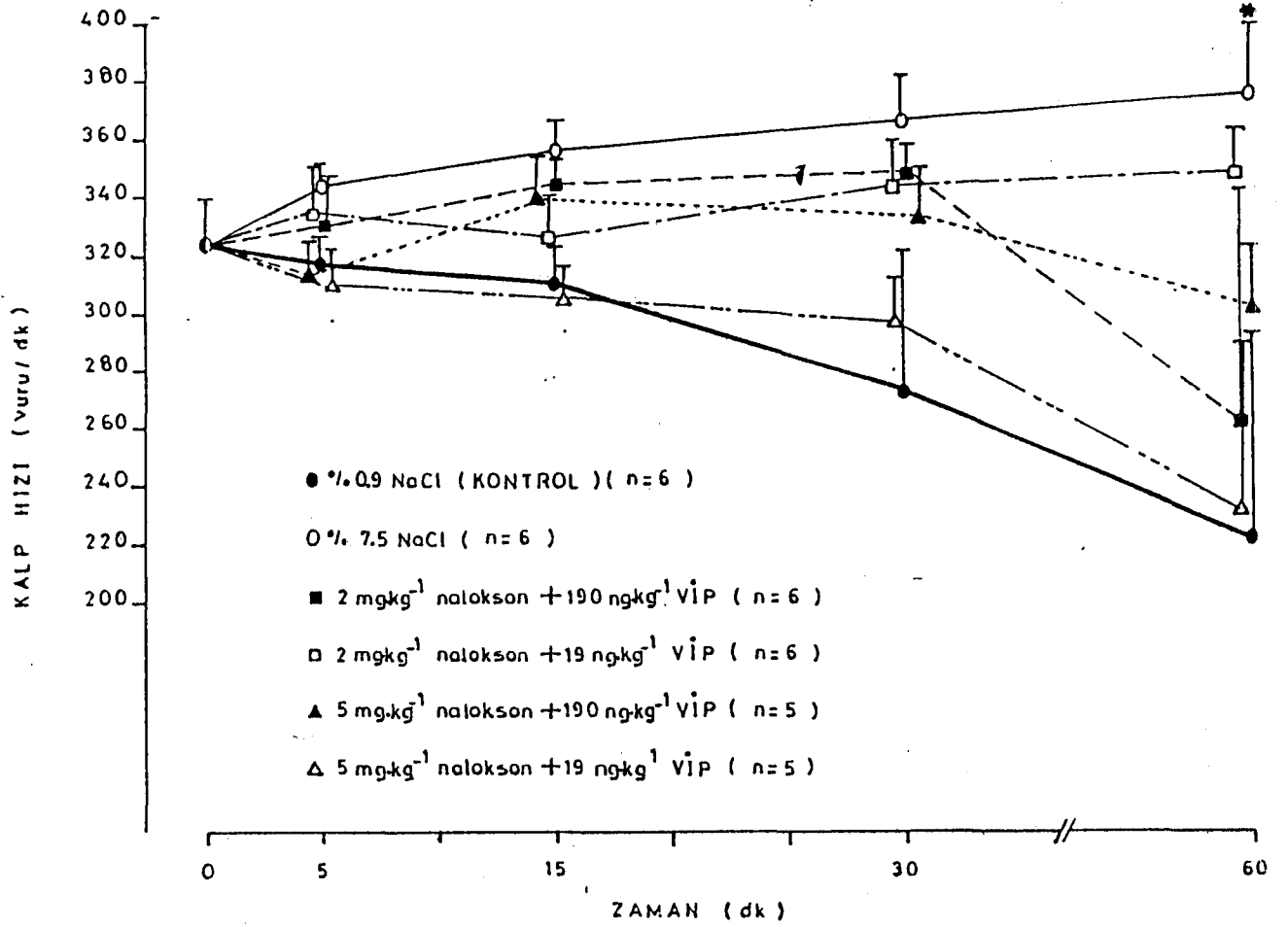
%40 kan kaybı oluşturulduktan sonra uygulanan %0.9 NaCl (kontrol), %7.5 NaCl ve farklı dozlardaki nalokson ve VIP kombinasyonlarının OAKB değerlerinde yaptıkları değişiklikler (Tablo 1'de verilen değerler kullanılarak) Şekil 5'te gösterilmiştir. Şekil 5 incelendiği zaman  $2 \text{ mg.kg}^{-1}$  Nalokson +  $19 \text{ ng.kg}^{-1}$  VIP kombinasyonunun 15, 30 ve 60'inci dakikalarda ve %7.5 NaCl uygulanan grubun 5 ve 15'inci dakikalarda kontrol grubuna göre OAKB değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden olduğu görülmektedir.



Şekil 5: %40 kan kaybı oluşturulduktan sonra uygulanan % 0.9 NaCl, % 7.5 NaCl ve farklı dozlardaki nalokson ve VIP kombinasyonlarının OAKB değerleri üzerinde oluşturdukları değişikliklerin zamana göre değişimi.

\*  $p < 0,05$

Tablo 2'de verilen KH değerleri kullanılarak çizilen Şekil 6 incelendiğinde kontrol grubuna kıyasla yalnızca hipertonic sıvı tedavisi uygulanan grupta KH değerlerinde 60'ıncı dakikada istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu görülmektedir.



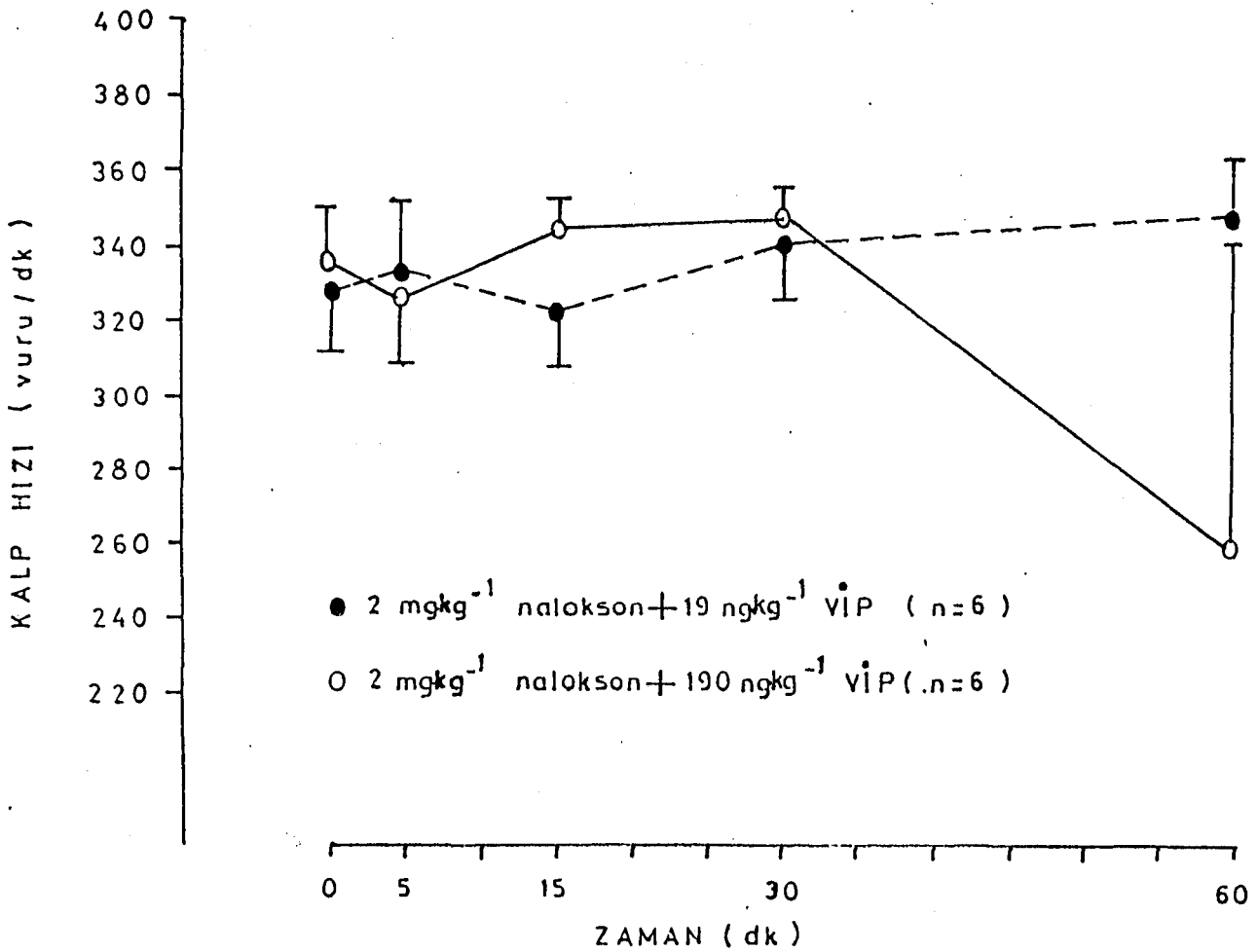
Şekil 6: %40 kan kaybı oluşturulduktan sonra uygulanan % 0.9 NaCl, % 7.5 NaCl ve farklı dozlardaki nalokson ve VIP kombinasyonlarının KH değerleri üzerinde oluşturdukları değişikliklerin zamana göre değişimi.

\* p < 0,05

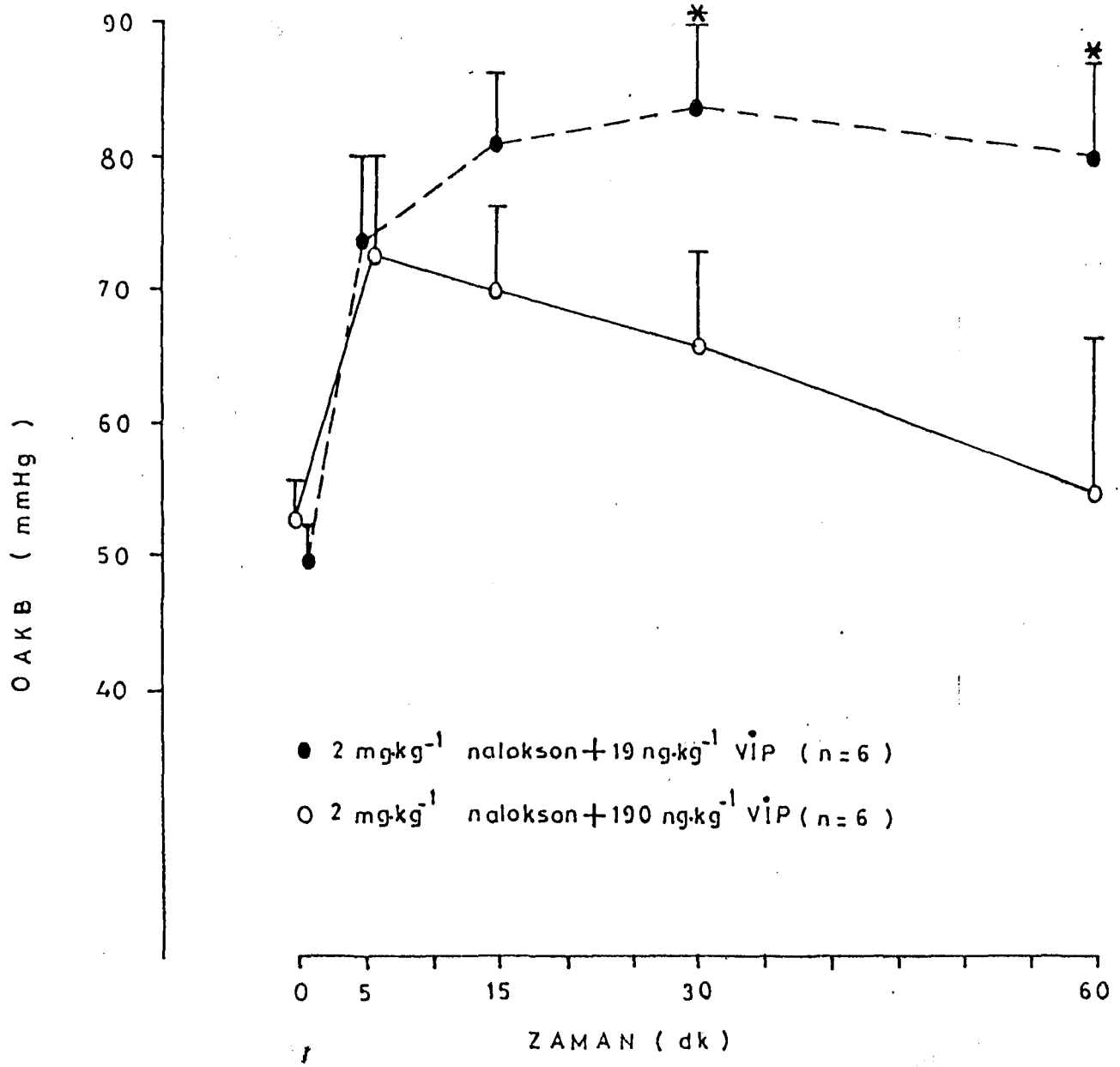
Nalokson dozunun sabit tutulup VİP dozunun değiştirilmesinin ve VİP dozunun sabit tutulup nalokson dozunun değiştirilmesinin OAKB ve KH değerleri üzerine ne şekilde etki ettiklerini incelemek amacıyla ikili kıyaslar yapılmıştır.

Nalokson dozlarının sabit tutulduğu, buna karşın VİP dozlarının değiştirildiği gruplardaki KH ve OAKB değerlerindeki değişiklikler şekil 7,8,9, ve 10'da verilmiştir.

Naloksonun  $2 \text{ mg.kg}^{-1}$  dozunda sabit tutulduğu şekil 7 incelendiği zaman, VİP dozu değişikliklerinin KH değerlerinde anlamlı değişiklik yaratmadığı gürölmektedir. OAKB üzerinde ise anlamlı değişikliği  $2 \text{ mg.kg}^{-1}$  nalokson +  $19 \text{ ng.kg}^{-1}$  VİP kombinasyonunun oluşturduğu, VİP dozunun yukseltilmesinin naloksonun ( $2 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) kan basıncı üzerine olan olumlu etkisini azalttığı gürölmektedir (şekil8).



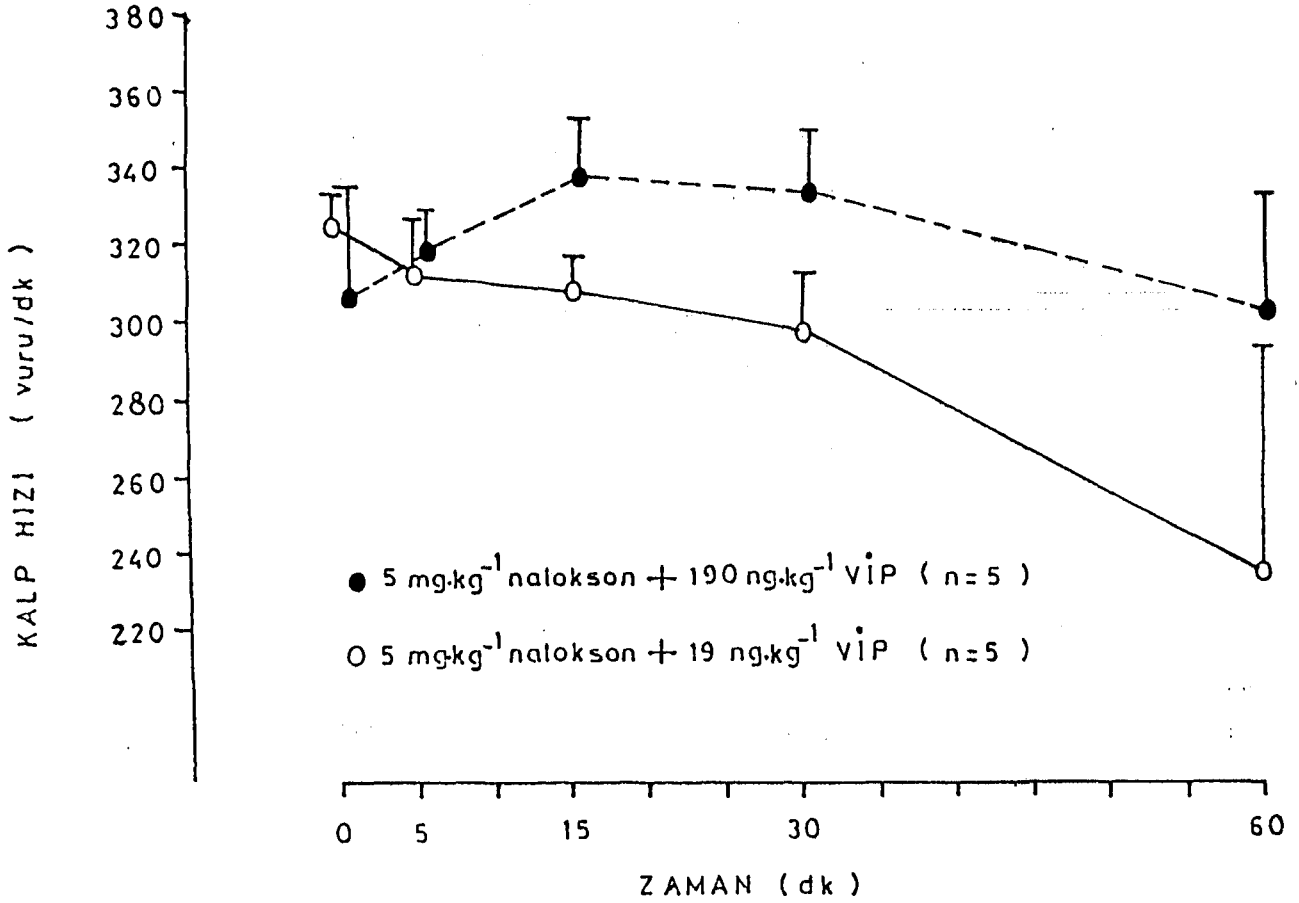
şekil 7: Nalokson dozunun  $2 \text{ mg.kg}^{-1}$ de sabit tutularak VİP dozlarının değiştirilmesinin KH değerleri üzerine olan etkisi.



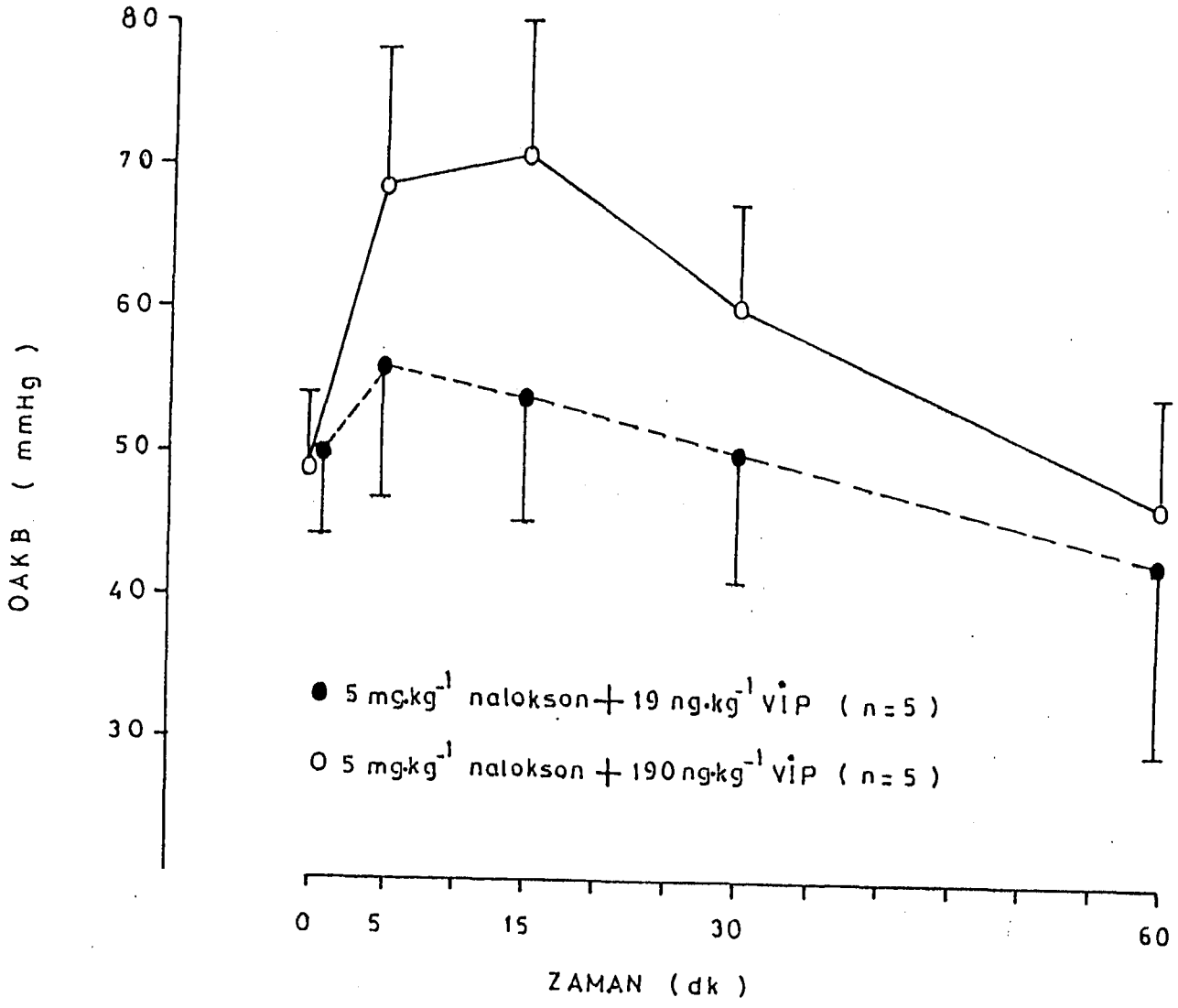
Şekil 8: Nalokson dozunun 2 mg.kg<sup>-1</sup>'de sabit tutularak VIP dozlarının değiştirilmesinin OAKB değerleri üzerine olan etkisi.

\* p < 0.05

Naloksonun  $5 \text{ mg.kg}^{-1}$  dozunda sabit tutulduğu gruplara ait grafikler incelendiği zaman (Şekil 9,10) KH ve OAKB değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir. Ancak Şekil 10'un incelenmesi sonucunda nalokson dozunun arttığı koşullarda VIP dozunu da arttırmanın kan basıncı üzerinde daha olumlu bir etki gösterebileceği izlenimi çıkmaktadır.



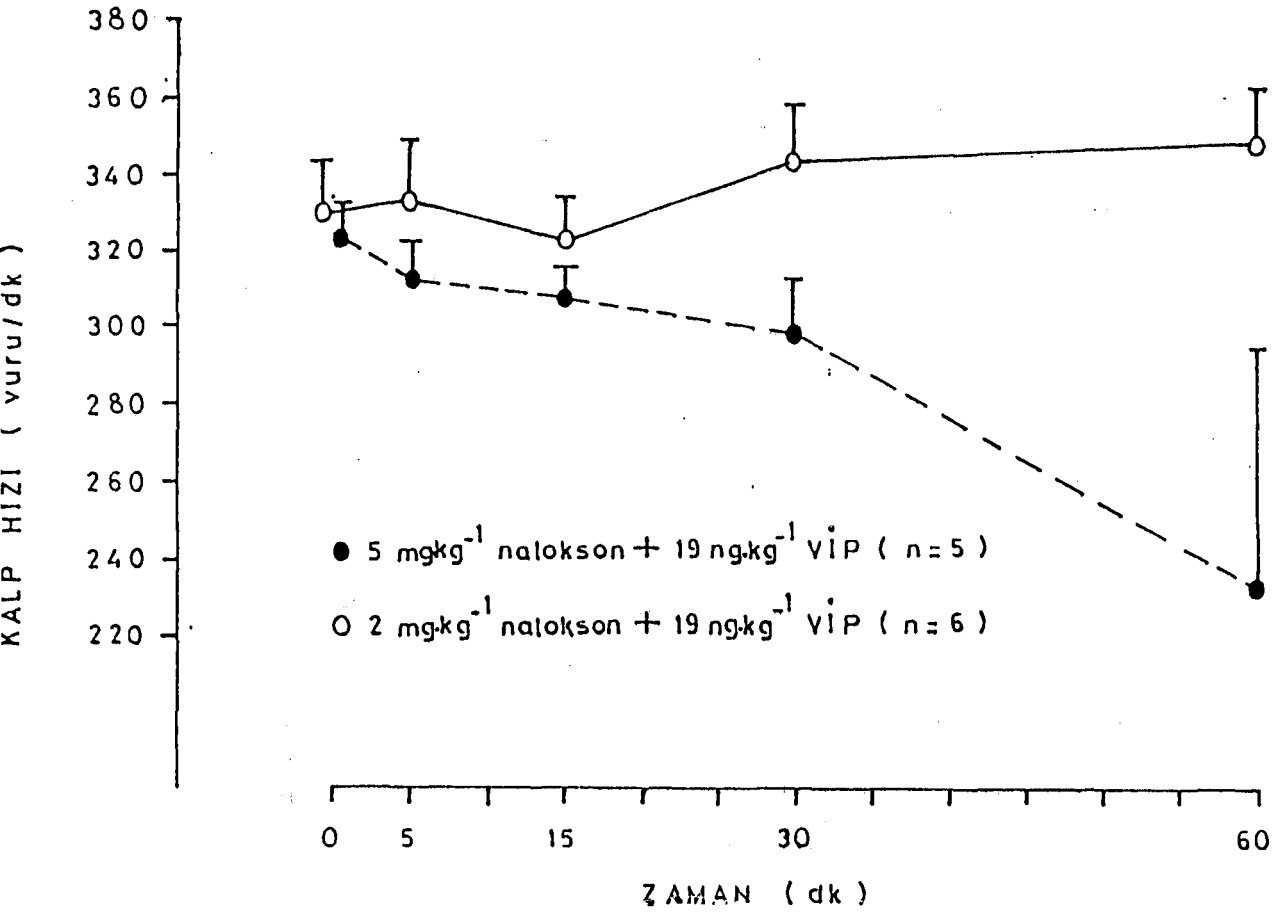
Şekil 9: Nalokson dozunun  $5 \text{ mg.kg}^{-1}$ 'de sabit tutularak VIP dozlarının değiştirilmesinin KH değerleri üzerine olan etkisi.



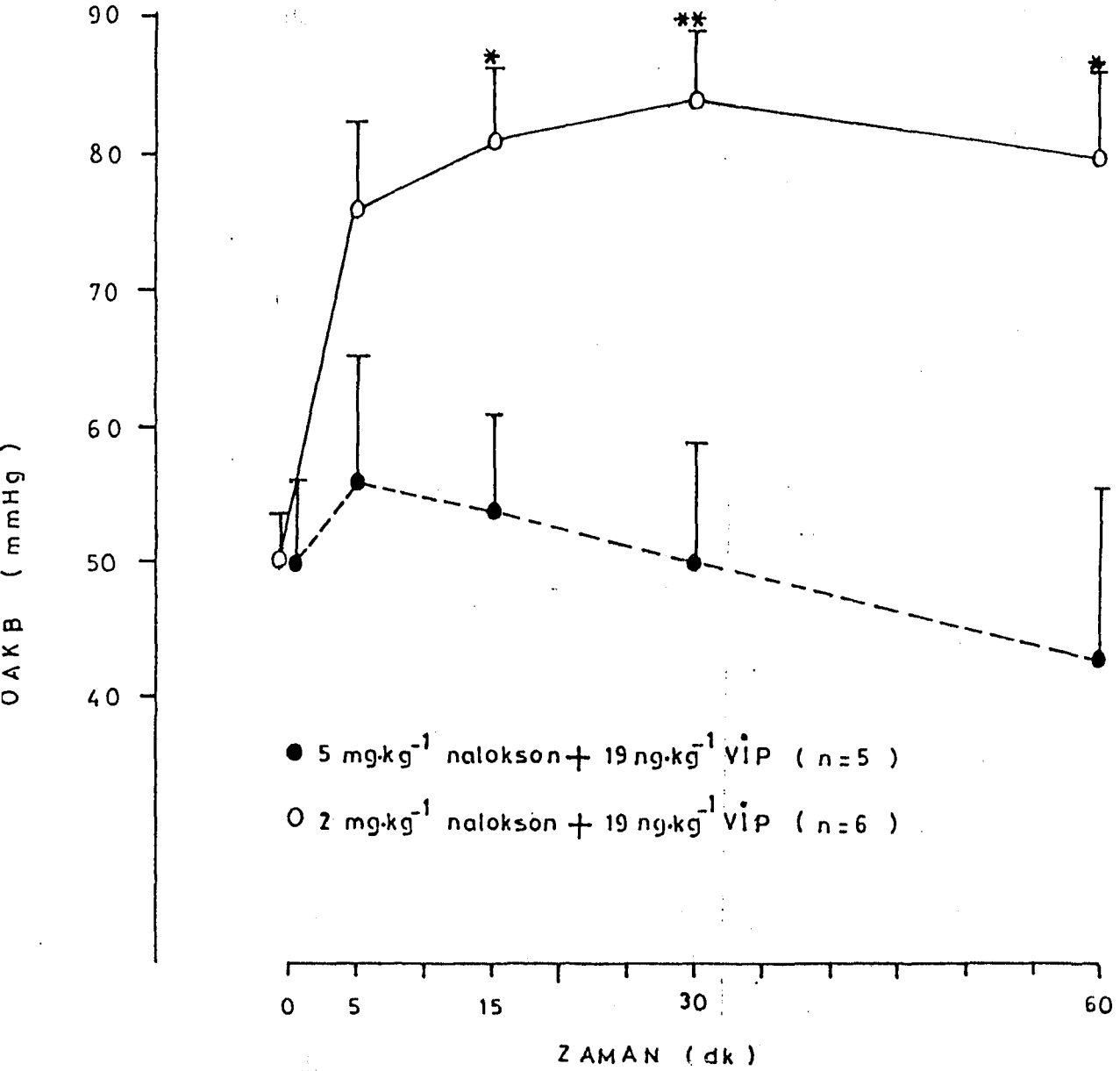
Şekil 10: Nalokson dozunun 5 mg.kg<sup>-1</sup>'de sabit tutularak VIP dozlarının değiştirilmesinin OAKB değerleri üzerine olan etkisi.

VİP dozunun sabit tutulup nalokson dozlarının değiştirildiği gruplara ait KH ve OAKB değerleri Şekil 11,12,13 ve 14'te verilmiştir.

VİP 'in  $19 \text{ ng.kg}^{-1}$  dozunda sabit tutulduğu Şekil 11 ve 12 incelendiği zaman nalokson doz değişikliklerinin KH değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik oluşturmadığı buna karşın OAKB değerlerinde oldukça anlamlı bir değişikliğe neden olduğu görülmektedir. Bu verilerden anlamlı farkın  $2 \text{ mg.kg}^{-1}$  nalokson kullanımına bağlı olabileceği ve nalokson dozunun arttırılmasının OAKB üzerine olumsuz etki yapabileceği sonucu çıkmaktadır.



Şekil 11: VİP dozunun  $19 \text{ ng.kg}^{-1}$  de sabit tutularak nalokson dozlarının değiştirilmesinin KH değerleri üzerine olan etkisi.

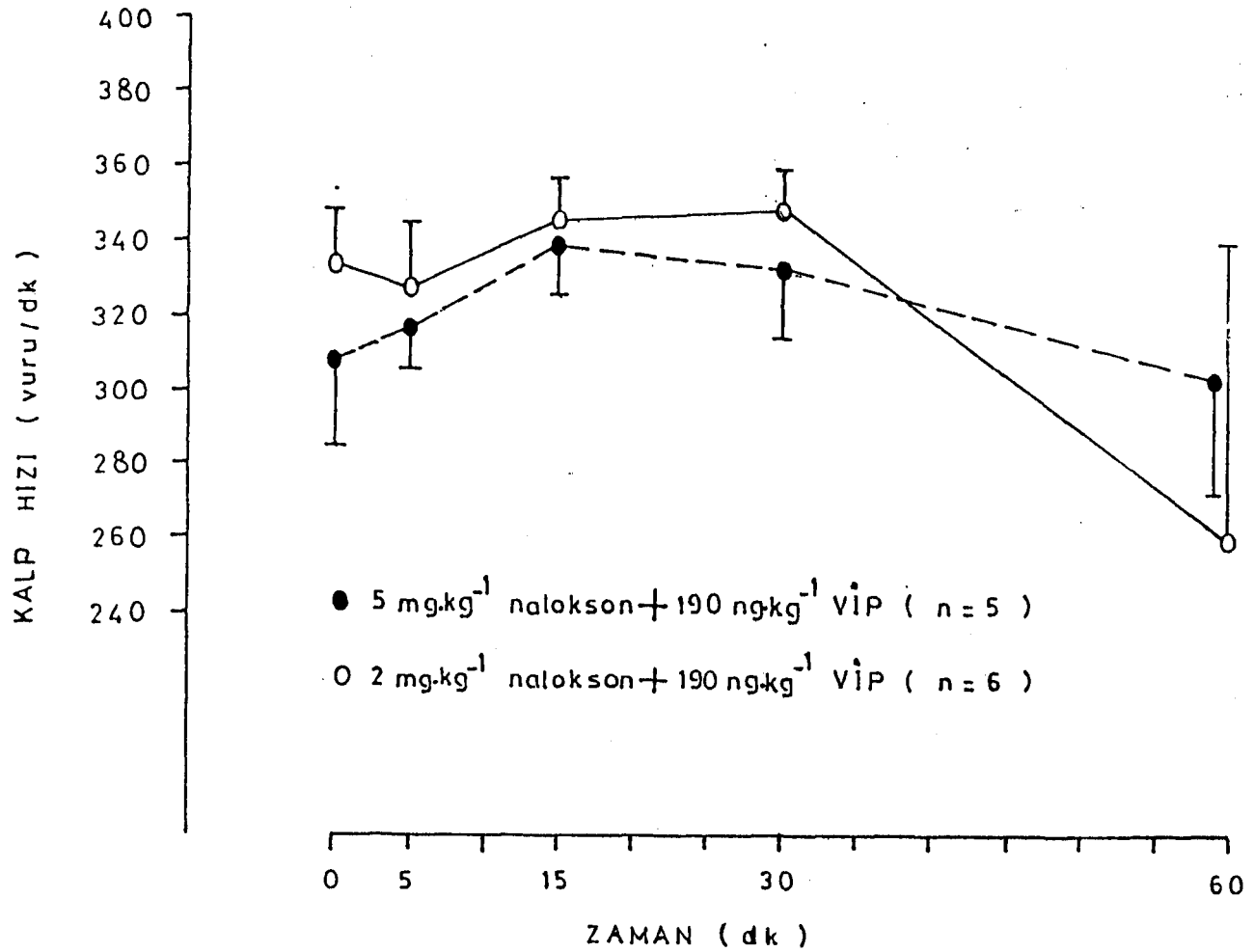


Şekil 12: VIP dozunun 19 ng.kg<sup>-1</sup>'de sabit tutularak nalokson dozlarının değiştirilmesinin OAKB değerleri üzerine olan etkisi.

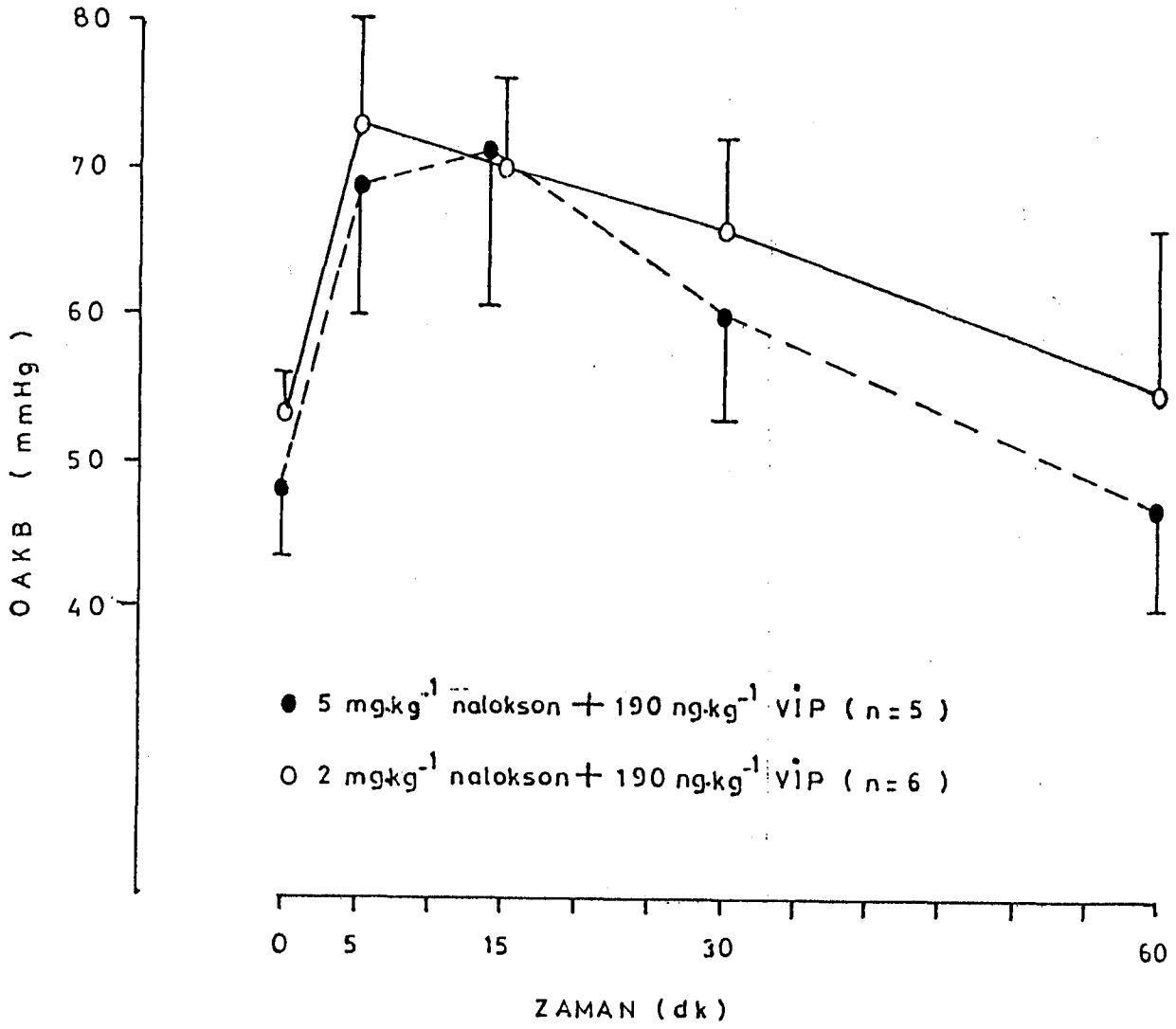
\* p < 0,05 \*\* p < 0,01



VİP'in  $190 \text{ ng.kg}^{-1}$  dozunda sabit tutulduğu Şekil 13 ve 14 incelendiği zaman nalokson doz değişikliklerinin KH ve OAKB değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik yaratmadığı, VİP dozunun yükseltilmesinin, nalokson doz değişikliklerin OAKB üzerinde oluşturduğu belirgin etkiyi ortadan kaldırdığı görülmektedir.



Şekil 13: VİP dozunun  $190 \text{ ng.kg}^{-1}$ 'de sabit tutularak nalokson dozlarının değiştirilmesinin KH değerleri üzerine olan etkisi.

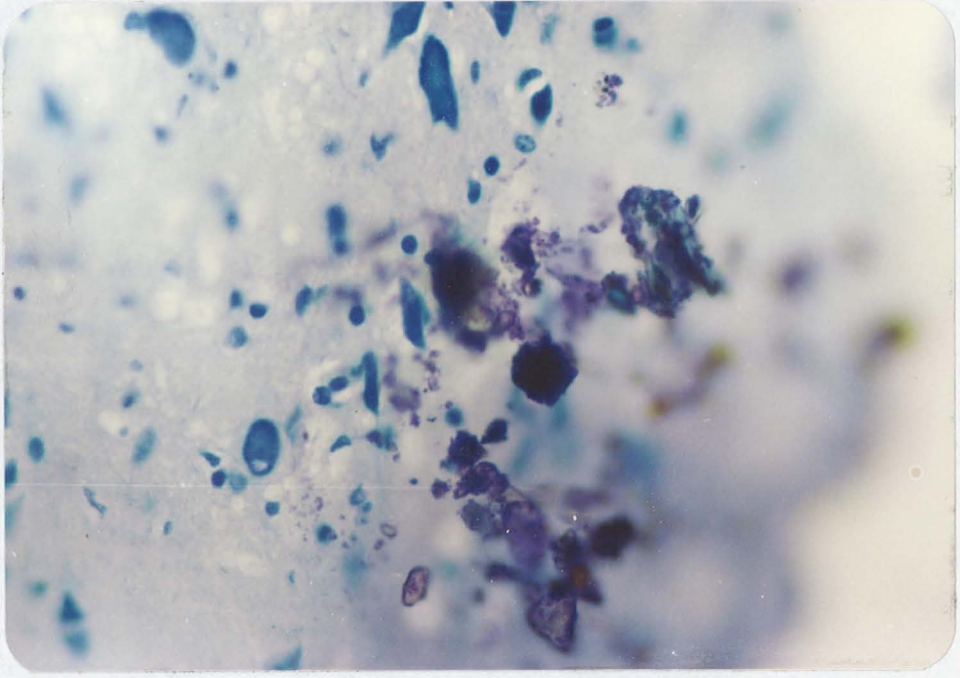


Sekil 14: VIP dozunun 190 ng.kg<sup>-1</sup>'de sabit tutularak nalokson dozlarının değiştirilmesinin OAKB değerleri üzerine olan etkisi.

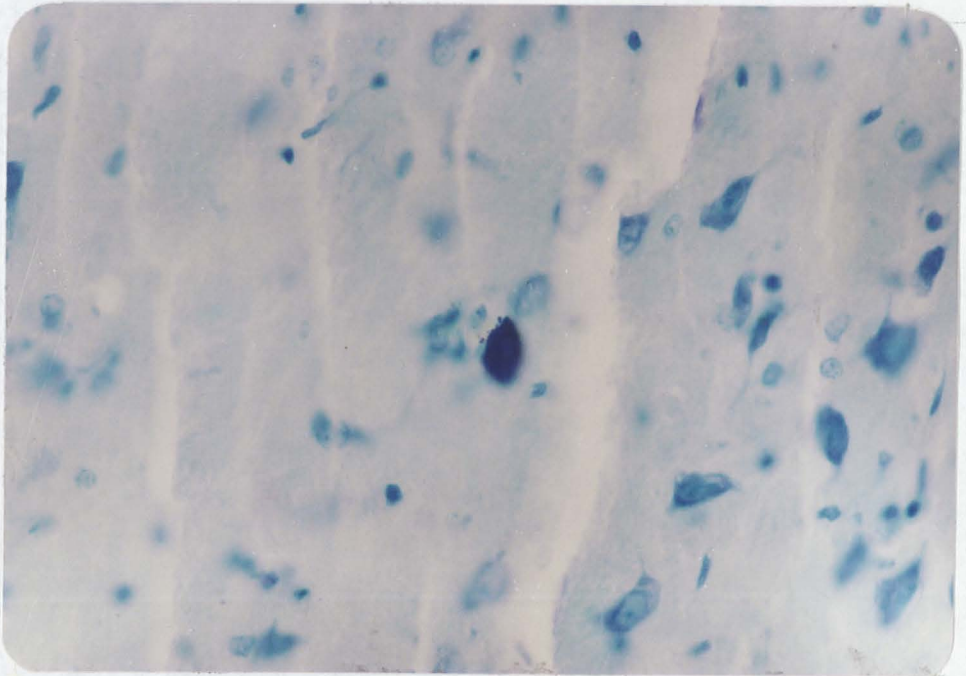
Çeşitli tedavi yöntemlerinin uygulandığı grupların (Grup 2-7) prognoz yönünden gösterdiği değişiklikler Tablo 3'de verilmiştir. Tablo 3 incelendiği zaman kontrol grubunda prognoz ilk 12 saat içerisinde %0 olduğu ve en iyi prognoza sahip olan grubun ise  $5 \text{ mg.kg}^{-1}$  nalokson +  $190 \text{ ng.kg}^{-1}$  VIP kombinasyonu uygulanan grup olduğu görülmektedir. En iyi prognoza sahip olan bu kombinasyonun ayrıca mast hücresi degranülasyonunu da en etkin şekilde engelleyen doz olduğu yapılan histolojik çalışmalar ile saptanmıştır.(Şekil 15A-B,Şekil 16A-B)

**Tablo 3: %40 kan kaybı oluşturulduktan sonra uygulanan çeşitli tedavi yöntemlerinin prognoz üzerine olan etkileri.**

	1 Saat	6 Saat	12 Saat	24 Saat
% 0.9 NaCl ( kontrol )	1/6 ( % 16.66 )	0/6 ( % 0 )	0	0
% 7.5 NaCl	6/6 ( % 100 )	3/6 ( % 50 )	2/6 ( % 33.33 )	2/6 ( % 33.33 )
$2 \text{ mg.kg}^{-1}$ Nalokson + $19 \text{ ng.kg}^{-1}$ VIP	6/6 ( % 100 )	2/6 ( % 33.33 )	0/6 ( % 0 )	0
$2 \text{ mg.kg}^{-1}$ Nalokson + $190 \text{ ng.kg}^{-1}$ VIP	4/6 ( % 66.66 )	1/6 ( % 16.66 )	1/6 ( % 16.66 )	1/6 ( % 16.66 )
$5 \text{ mg.kg}^{-1}$ Nalokson + $19 \text{ ng.kg}^{-1}$ VIP	5/5 ( % 100 )	1/5 ( % 20 )	0/5 ( % 0 )	0
$5 \text{ mg.kg}^{-1}$ Nalokson + $190 \text{ ng.kg}^{-1}$ VIP	5/5 ( % 100 )	2/5 ( % 40 )	2/5 ( % 40 )	2/5 ( % 40 )

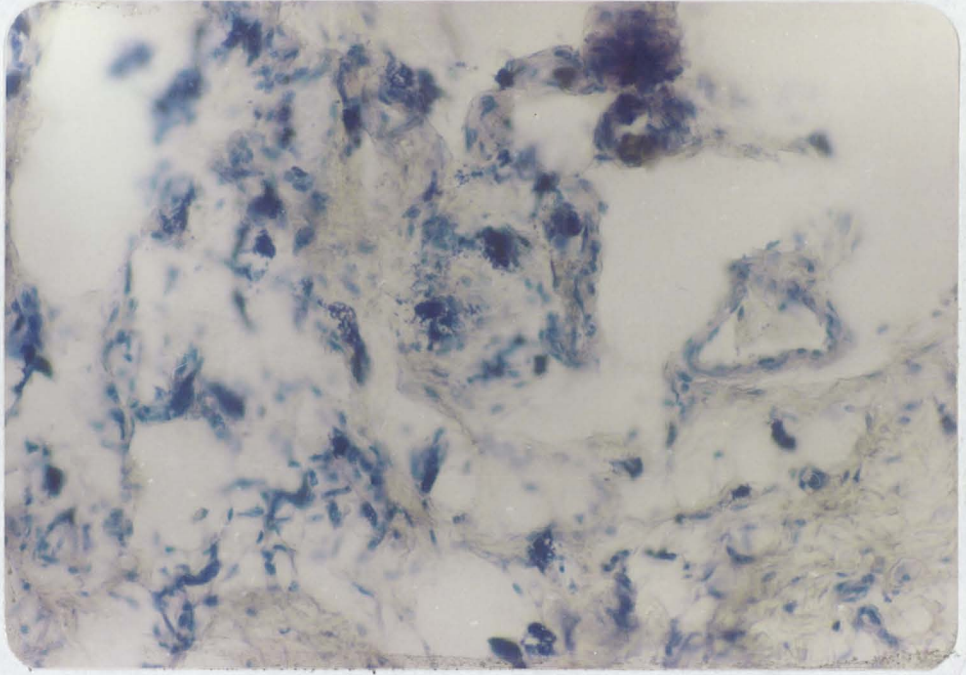


Şekil 15 a: % 40 kan kaybı oluşturulmuş deneklerin hipotalamustan alınan kesitlerindeki degranüle mast hücreleri (*Toluidin Blue x40 x3.3*).

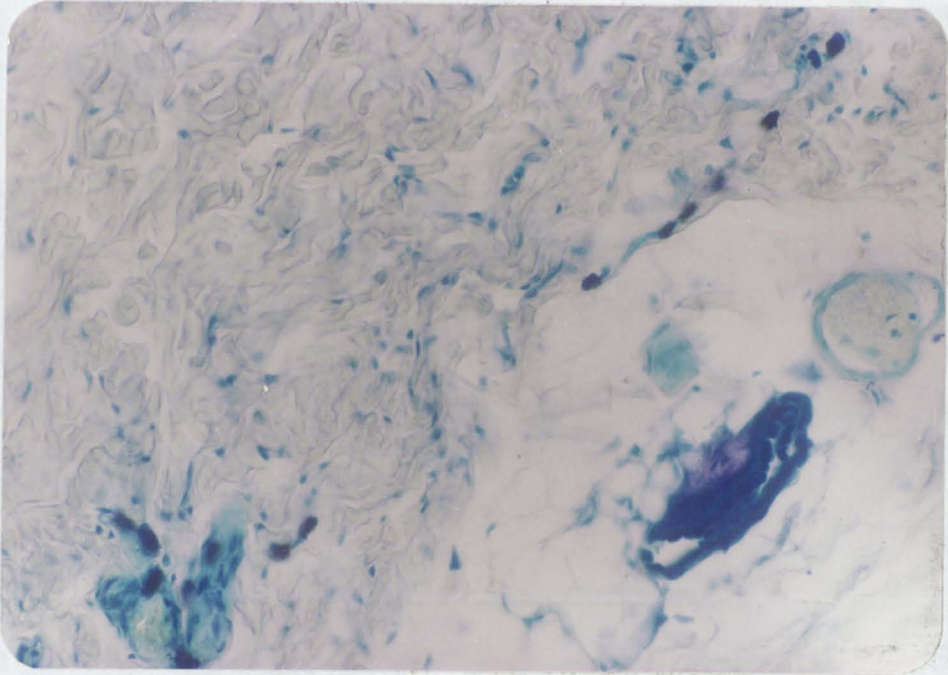


Şekil 15 b: % 40 kan kaybı oluşturulduktan sonra 5 mg.kg<sup>-1</sup> nalokson + 190 ng.kg<sup>-1</sup> VIP kombinasyonu uygulanan deneklerin hipotalamustan alınan kesitlerindeki granüle mast hücreleri (*Toluidin Blue x40 x3.3*).





Şekil 16 a: % 40 kan kaybı oluşturulmuş deneklerin derialtından alınan kesitlerindeki degranüle mast hücreleri (*Toluidin Blue x20 x3.3*).



Şekil 16 b: % 40 kan kaybı oluşturulduktan sonra  $5 \text{ mg.kg}^{-1}$  nalokson +  $190 \text{ ng.kg}^{-1}$  VIP kombinasyonu uygulanan deneklerin derialtından alınan kesitlerindeki granüle mast hücreleri (*Toluidin Blue x20 x3.3*).

Deneklerdeki prognozu en üst düzeye çıkarmak amacıyla ağır hemorajik şok oluşturulmuş sıçanlara kan ile birlikte verilmek üzere 6'ncı gruba uygulanan kombinasyon (5 mg.kg<sup>-1</sup> nalokson + 190 ng.kg<sup>-1</sup> VIP) gerek prognoz üzerindeki olumlu etkisi gerekse mast hücre degranülasyonunu kuvvetle engellemesi nedeniyle seçilmiştir.

Kan ile birlikte ilaç kombinasyonunun uygulandığı grubun (Grup 9) prognoz, OAKB ve KH değerlerinde gözlenen değişiklikleri kıyaslayabilmek amacıyla bir gruba da (Grup 8) yalnızca kanları geri verilmiş ve bu grup kontrol olarak değerlendirilmiştir.

Bu iki gruba uygulanan tedavi protokollerinin OAKB ve KH değerlerinde oluşturduğu değişiklikler Tablo 4'te verilmiştir.

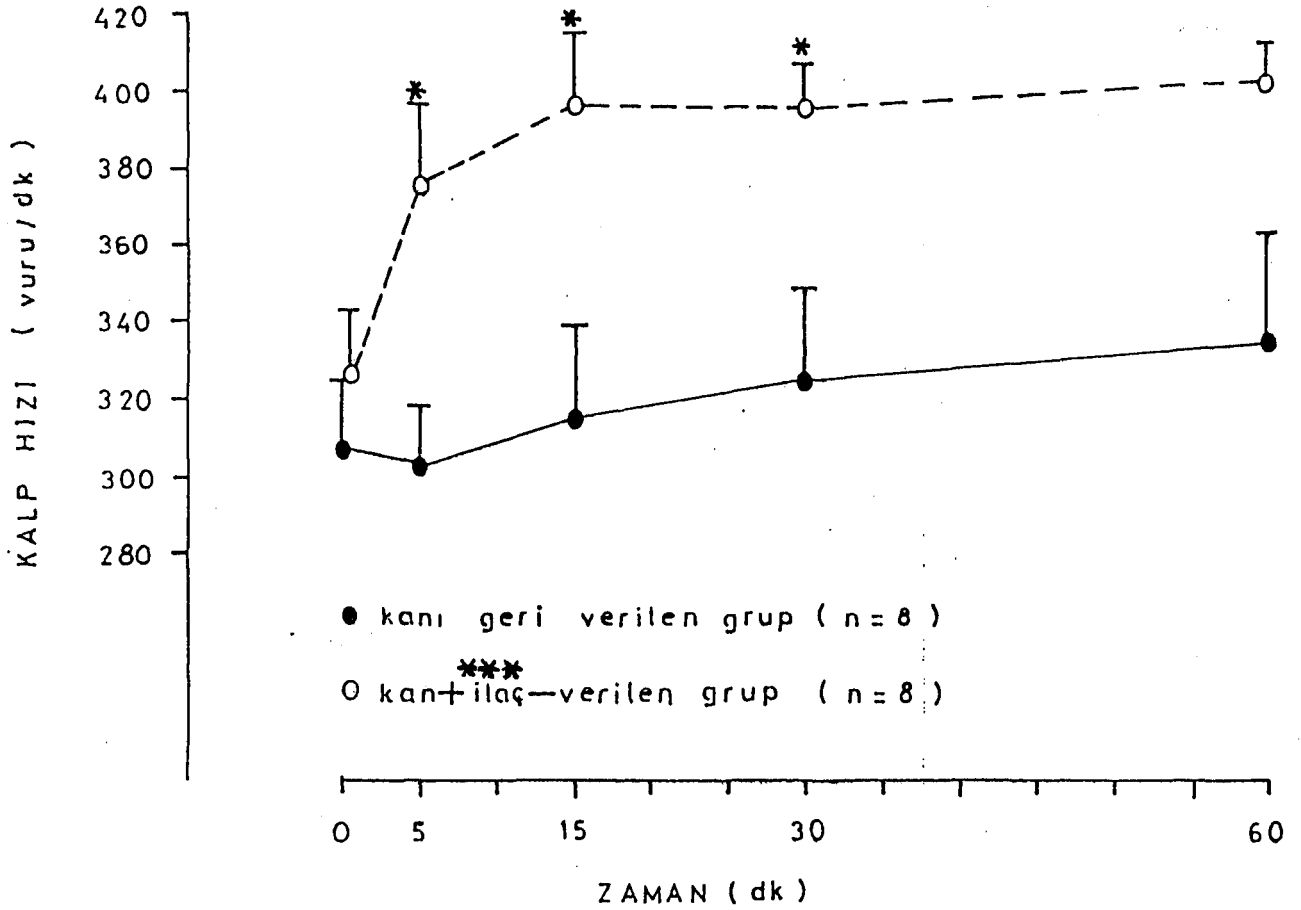
**Tablo 4:** % 40 kan kaybı oluşturulduktan sonra alınan kanları geri verilen ve kan ile birlikte ilaç kombinasyonu \*\*\* uygulanan grupların KH ve OAKB değerleri.

\*\*\* 5 mg.kg<sup>-1</sup> nalokson + 190 ng.kg<sup>-1</sup> VIP \*± SH

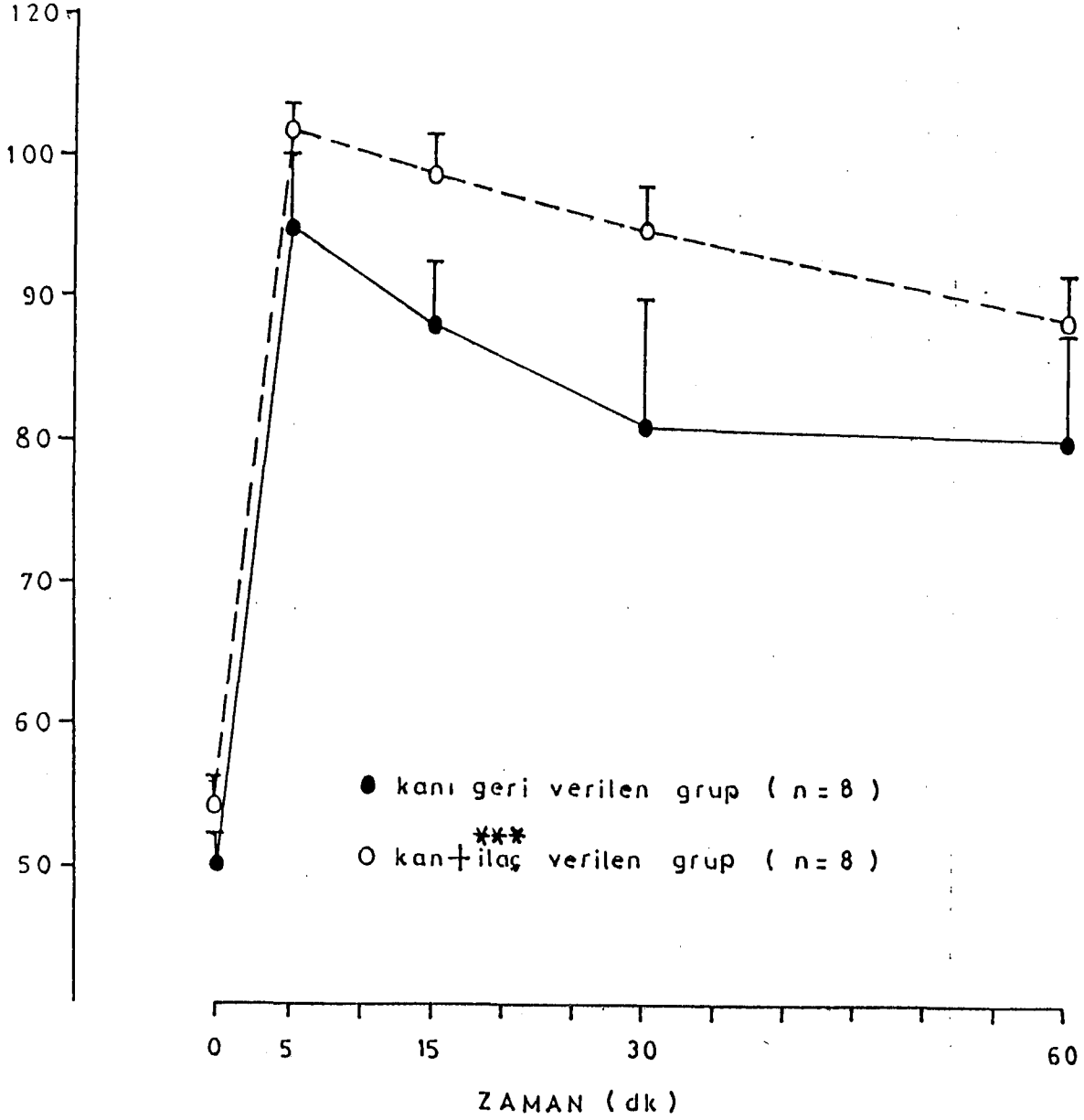
	1.Stab. dönemi	Hemorajik Şok Dönemi (% kan kaybı)				2.Stab. dönemi	Tedavi Sonrası Dönem (dk)			
		% 10	% 20	% 30	% 40		5	15	30	60
KAN n=8	380.00 23.34*	364.50 28.96	346.50 28.27	332.75 23.39	325.50 19.81	308.00 16.95	302.50 17.73	315.50 20.51	325.25 23.29	336.00 29.22
*** KAN + İLAÇ n=8	435.50 12.38	426.25 14.77	398.87 21.88	360.50 25.48	330.00 15.80	328.75 16.86	376.62 19.81	396.12 15.55	394.00 10.95	403.37 9.18

	OAKB (mmHg)	1.Stab. dönemi	Hemorajik Şok Dönemi (% kan kaybı)				2.Stab. dönemi	Tedavi Sonrası Dönem (dk)			
			% 10	% 20	% 30	% 40		5	15	30	60
KAN	110.12 5.65*	83.37 7.77	60.62 5.59	42.00 2.14	30.25 1.76	50.75 2.49	95.12 5.28	88.37 6.31	81.87 9.22	81.87 8.83	
*** KAN + İLAÇ	104.25 2.47	91.37 5.71	70.00 7.38	48.00 4.99	31.75 0.71	54.25 1.43	104.00 0.79	99.62 2.18	95.25 3.17	88.00 3.92	

Şekil 17 ve 18 Tablo 4'te verilen değerler esas alınarak çizilmiştir. Şekil 17 incelendiğinde, iki grup arasında KH değerleri yönünden 5. 15 ve 30'uncu dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunduğu görülmektedir. OAKB değerleri yönünden ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Şekil 18).



Şekil 17: % 40 kan kaybı oluşturulduktan sonra alınan kanları geri verilen ve kan ile birlikte ilaç kombinasyonu \*\*\* uygulanan grupların KH değerlerinin zamana göre değişimi.  
 \*\*\* 5 mg.kg.<sup>-1</sup> nalokson + 190 ng.kg.<sup>-1</sup> VIP  
 \* p < 0,05



Şekil 18: % 40 kan kaybı oluşturulduktan sonra alınan kanları geri verilen ve kan ile birlikte ilaç kombinasyonu\*\*\* uygulanan grupların OAKB değerlerinin zamana göre değişimi.

\*\*\* 5 mg.kg<sup>-1</sup> nalokson + 190 ng.kg<sup>-1</sup> VIP

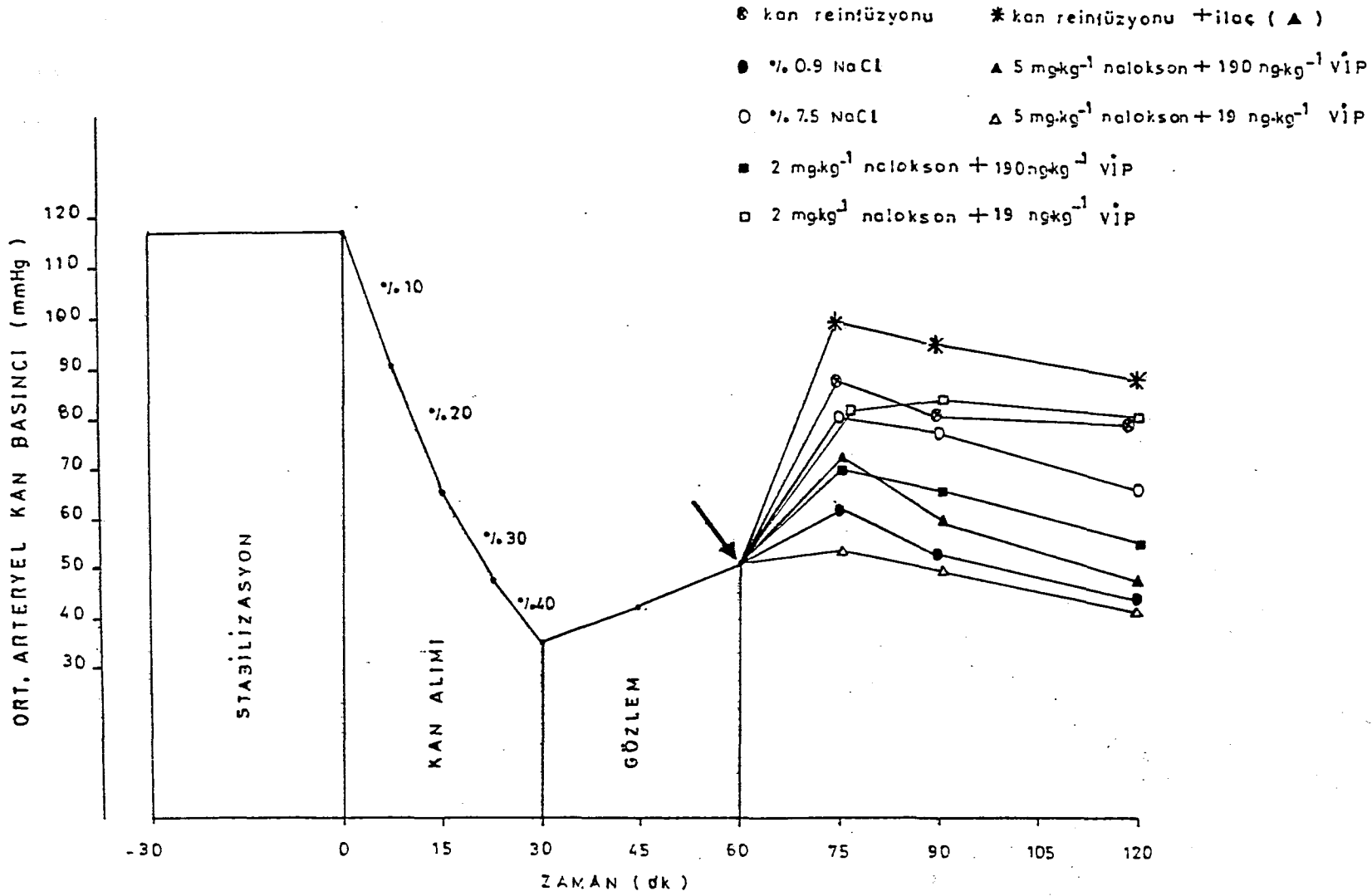


8 ve 9'uncu grubun prognoz yönünden gösterdiği değişiklikler Tablo 5'te verilmiştir. Bu tablodaki verilerden, kan ile birlikte ilaç kombinasyonu uygulanan grupta (Grup 9) ilk 12 saat içerisindeki prognozun %100 olduğu görülmektedir.

**Tablo 5:** % 40 kan kaybı oluşturulduktan sonra alınan kanları geri verilen ve kan ile birlikte ilaç kombinasyonu \*\*\* uygulanan gruplarda prognoz.

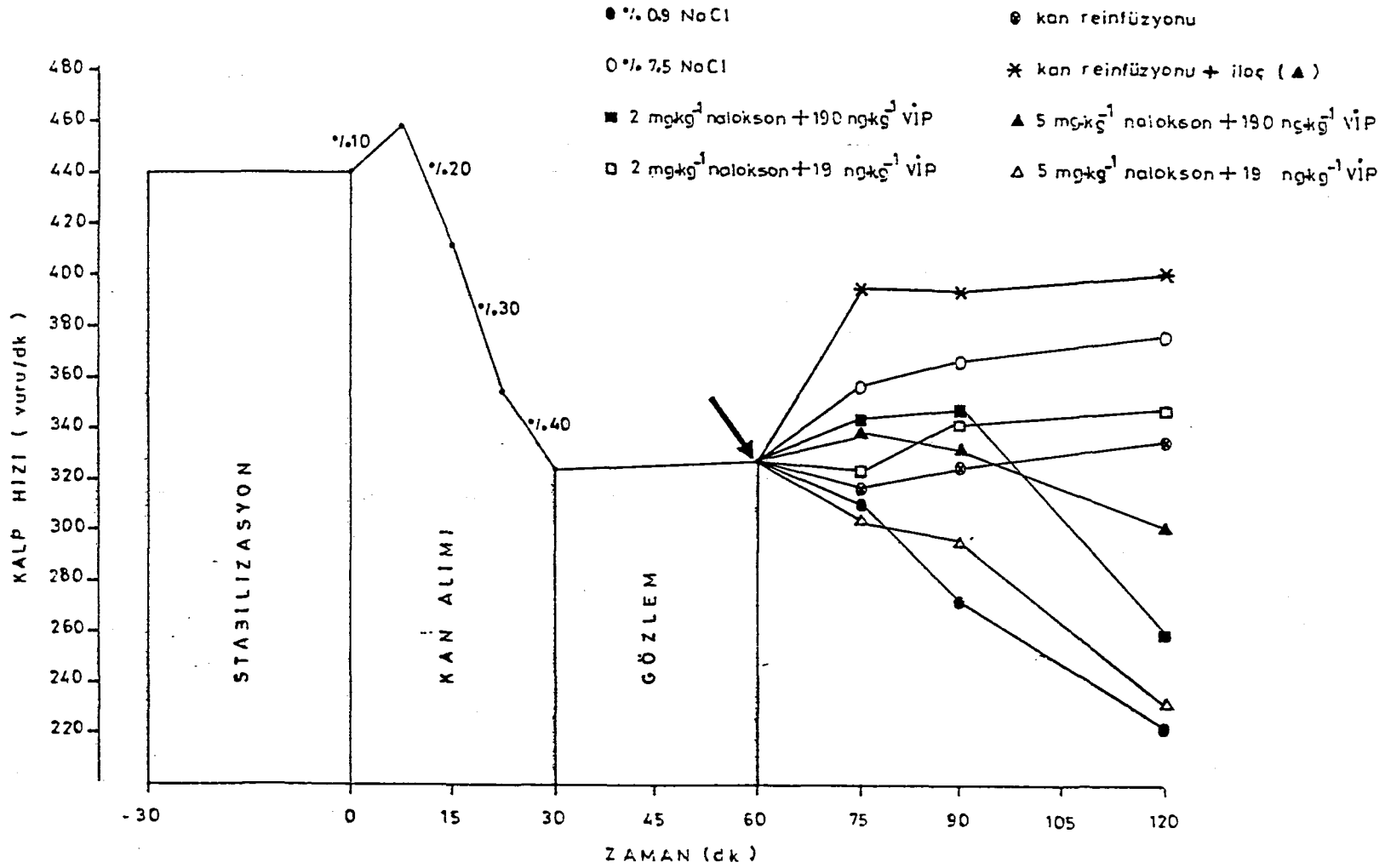
\*\*\* 5 mg.kg.<sup>-1</sup> nalokson + 190 ng.kg.<sup>-1</sup> VIP

	1 Saat	6 Saat	12 Saat	24 Saat
KAN	8/8 (% 100)	5/8 (%62.50)	5/8 (%62.50)	4/8 (% 50)
KAN + İLAÇ***	8/8 (% 100)	8/8 (% 100)	8/8 (% 100)	4/8 (% 50)



Şekil 19: Bütün gruplara ait OAKB değerlerinin deneylerin başlangıcından sonuna kadar geçen süre içerisinde zamana göre değişimi

Şekil 19 ve 20 deneyin başlangıcından sonuna kadar olan OAKB ve KH değerlerindeki değişiklikleri toplu olarak göstermektedir.



Şekil 20: Bütün gruplara ait KH değerlerinin deneylerin başlangıcından sonuna kadar geçen süre içerisinde zamana göre değişimi

## TARTIŞMA ve SONUÇ

Ağır kan kayıplarının neden olduğu hipovolemi, venöz dönüş azalması ve arteriyel kan basıncı düşüklüğü sonucu gelişen kardiyovasküler sistem fonksiyon bozuklukları organizmada çeşitli mekanizmalar ile kompanse edilmeye çalışılmaktadır. Devreye giren mekanizmalar fizyopatolojik değişikliklere neden olan etkileri yenebilecek güçte iseler, organizma yeniden eski durumuna dönebilmekte ve yaşamını sürdürmektedir. Buna karşın kompanseasyon mekanizmalarının dolaşımı düzenlemede yetersiz kaldığı durumlarda, enerji ve oksijen teminindeki azalma sonucu organizmada çeşitli geri dönüşsüz olaylar gelişmektedir.

Ağır hipovolemilerde asıl sorun kompanseasyon mekanizmalarının işlerlik gösterememeleri ve savunma sistemlerinin yetersiz kalmasıdır. Bu nedenlerle ağır hemorajik şok gibi ileri derecede hipovolemiye neden olan bir durumda tedavide sadece volüm replasmanı yapmanın yeterli olamayacağı fikri ileri sürülebilir. Ağır hemorajik şok tedavisi amacıyla yalnızca volüm replasmanının yapıldığı olgularda OAKB'nin normale dönmesine karşın kapiller bölgedeki vazokonstriksiyon ve doku hipoksisinin devam ettiği gösterilmiştir (69). Bundan dolayı hemorajik şok tedavisinde kan basıncındaki yükselmeler tek başına bir iyileşme kriteri olarak alınmamalıdır.

Nitekim yalnızca volüm replasmanlarıyla tedavi edilen ve bu nedenle şoktan çıkamayan vakalar bu fikri destekleyen önemli bir kanıttır (23,25). İrreversibilite olarak isimlendirilen bu evreye girdikten sonra vakalar günümüzde uygulanan klasik tedavi yöntemlerine yanıt vermemektedir.

Ağır hemorajik şok dahil birçok şok çeşidinde kompanseasyon mekanizmalarının işlerlik gösterememesi ve bir anlamda vücudun homeostazisini sağlayan savunma sistemlerinin iflas etmesi birçok araştırmacının dikkatini çekmiş ve bu konu üzerinde çok sayıda araştırma yapılmıştır. Yapılan araştırmaların çoğu endojen opioiterjik sistemin şokun fizyopatolojisinde önemli rol oynadığını göstermiştir (9,28,44,49,63,65). Özellikle kardiyovasküler sistem üzerinde belirgin derecede depresan etki gösteren bu sistemin strese neden olabilen koşullarda aktive olabileceği de gösterilmiştir (43,62,67).

Endorfin, dinorfin, ve enkefalinler bu sistemi oluşturan peptitlerdir. Bu peptitlerden özellikle  $\beta$ -endorfinin hemorajik şok fizyopatolojisinde önemli rol oynadığı savunulmaktadır (8,21,51).  $\beta$ -endorfin etkilerini başta  $\mu$  olmak üzere Kappa ve Delta reseptörleri üzerinden göstermektedir (29,30). Dekompanseasyonda önemli rol oynadığı savunulan endojen opioiterjik sistemin (özellikle  $\beta$ -endorfin) yapılan çalışmalar ile saptanmış bazı etkileri özetlenecek olursa;

- Kalpteki  $\beta$ -reseptörlere bağlanarak myokard kasılma gücü ve KDAH'da azalmaya neden olması (37),

- Doğrudan adrenal kromafin hücrelerine etki ederek katekolamin salgısı üzerinde inhibitör etki göstermesi (45),

- Katekolaminlere olan reseptör duyarlılığını azaltması (9),

- MSS'de sempatik tonusu ayarlayan merkezlerin inhibisyonuna neden olması (4),

- MSS üzerinden kalp ve damar sistemi üzerinde belirgin deprese edici etki göstermesi (33),

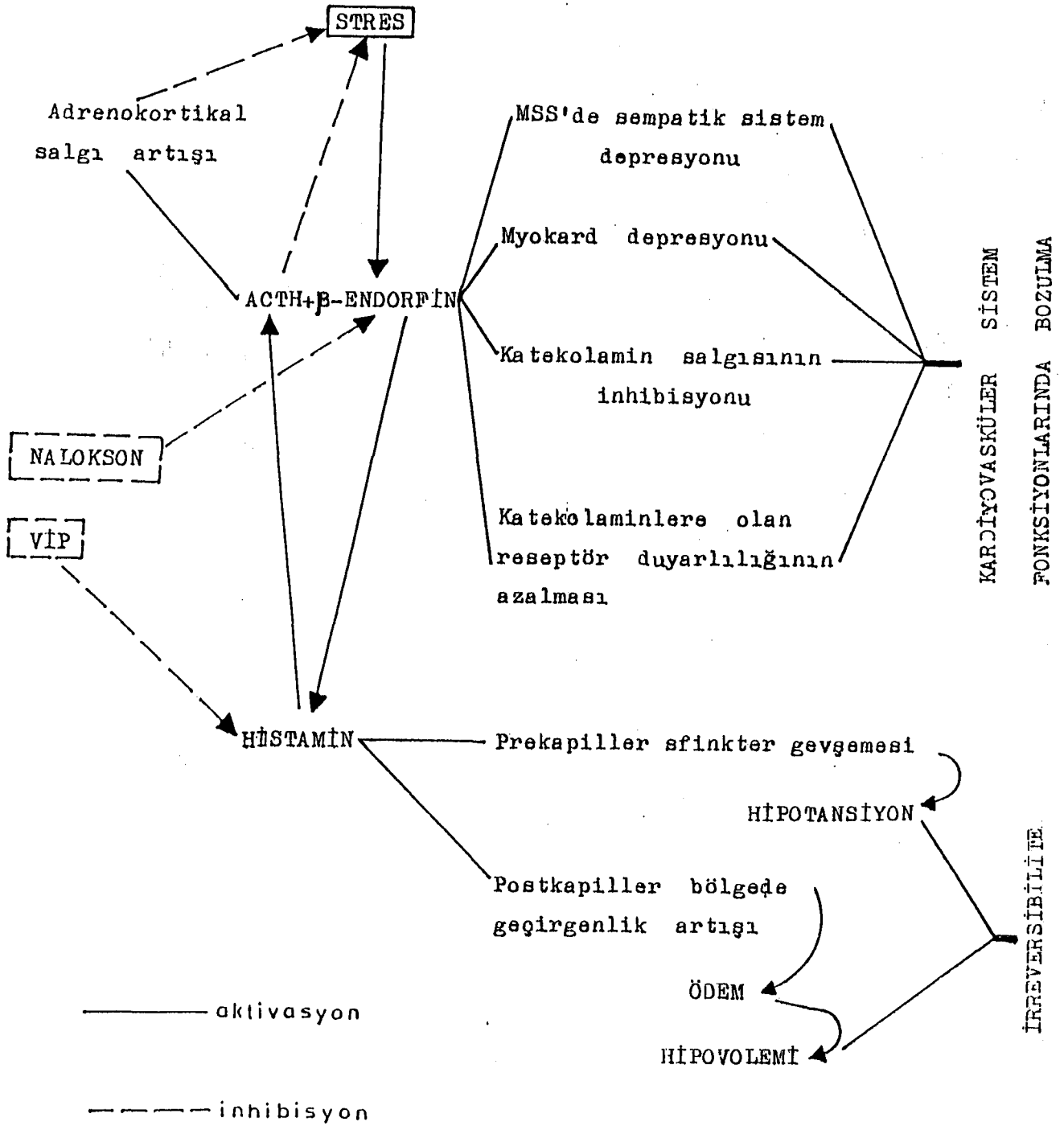
- Mast hücrelerinin yüzeyindeki özgül reseptörlere bağlanarak histamin salgısını artırması (4,28) olarak sıralanabilir.

Şokun ağırlık derecesiyle paralel olarak ortaya çıkan bütün bu olumsuz etkilerin ağır hemorajik şokta , organizmanın kendini koruyacak sistemlerine baskın çıkarak onların yetersiz kalmasına neden olabileceği ileri sürülebilir.

İlk önceleri organizma yararına çalıştığı düşünülen fakat olayın ilerlemesi ile organizmaya zarar vermeye başlayan bu sistemin bir noktada bloke edilmesinin hemorajik şokta prognozu arttırabileceğini düşünen birçok araştırmacı bu amaçla başta Mü reseptörleri olmak üzere tüm opioid reseptörleri bloke eden naloksonu tedavide kullanmışlardır. Bugüne kadar nalokson ile yapılan araştırmalar sonucunda ortaya çıkan genel kanı naloksonun hemorajik şokta prognozu arttırdığı yönündedir(24,36,37,62,69). Buna karşın bazı araştırmacıların , naloksonun ağır hemorajik şokta tek başına kullanılmasının yeterli olamayacağını ileri sürmeleri nedeniyle(18,43,67),kardiyovasküler sistem üzerinde çeşitli olumlu etkilere sahip olan nalokson şimdilik şok tedavisinde klasik olarak kullanılabilecek bir ajan olmaktan uzak görünmektedir.

Naloksonun tedavide tek başına kullanılmasının yeterli olamaması araştırmacıların dikkatini opioiterjik sistemin etkileşebileceği diğer sistemler üzerine çekmiştir. Opioiterjik sistemin histaminerjik sistem ile olan ilişkisi yapılan çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir. $\beta$ -endorfinin mast hücrelerinden histamin salgılatıcı etkisinin yanında(14,28,39) , histaminin ön hipofize olan etkisiyle ACTH ile birlikte  $\beta$ -endorfin salgısını da arttırdığı saptanmıştır(4,32).

$\beta$ -endorfin ile histamin arasındaki bu kısır döngü ve bunun yanında nalokson ile yalnızca opioiterjik reseptör blokajı yapıldığı ve  $\beta$ -endorfin salınımındaki artışın devam ettiği göz önüne alınırsa ,  $\beta$ -endorfinin neden olabileceği aşırı histamin artışının irreversibiliteye gidişte önemli bir rol oynayabileceği düşünülebilir.Şekil 21 yukarıda özetlenen fizyopatolojik mekanizmalar arasındaki ilişkiyi şematik olarak göstermektedir.



Şekil 21: Hemorajik şokta opioiterjik sistem ve histamine bağlı gelişebilecek fizyopatolojik mekanizmalar ve aralarındaki ilişki.

Hemorajik şokta, şokun ağırlık derecesiyle paralel olarak mast hücrelerinden histamin salgısının arttığı daha önce yaptığımız bir çalışma ile de gösterilmiştir(61). Bu artışın beyinde hipotalamusta ve özellikle n.arquatus bölgesinde gözlenmesi(61) ,ilginç olarak  $\beta$ -endorfin salgılayan nöronların da beyinde aynı bölgede yerleşmiş olması(5,9), bu iki sistemin belli bir ilişki içerisinde olabileceği şeklindeki düşüncemizi kuvvetlendirmektedir.

Opioterjik sistem ile histamin arasındaki ilişki göz önüne alınarak , ağır hemorajik şok tedavisinde yalnızca opioid sistemi bloke etmenin yanısıra , aşırı dozlarda organizmanın zararına çalışabilecek histamin salgısını da azaltmanın prognoz yönünden yararlı olabileceği düşüncesiyle bir kombinasyon tedavisi planlanmıştır. Kombinasyon tedavisinde nalokson ile birlikte kullanılmak üzere VIP seçilmiştir. VIP hücre içi c-AMP konsantrasyonunu arttıran, santral ve periferde çok çeşitli etkilere sahip olan bir polipeptittir. Mast hücrelerinin içindeki c-AMP konsantrasyonunun azalması, bu hücrelerde degranülasyona, dolayısıyla histamin salınımına neden olmaktadır(19). Daha önce yaptığımız bir çalışmada  $190 \text{ ng.kg}^{-1}$  (IV) dozundaki VIP'in mast hücrelerinde gözlenen histamin salınımını etkin bir şekilde engellediği saptanmıştır(61). VIP olasılıkla histamin salınımını mast hücrelerinde hücre içi c-AMP konsantrasyonunu arttırarak engellemektedir(16).

Bu çalışmamızda da aynı VIP dozunu nalokson ile birlikte kullandığımızda, degranülasyonun yine etkin bir şekilde engellendiği histolojik olarak saptanmıştır(Bakınız Bulgular Bölümü Şekil 13)

Mast hücresi degranülasyonunun dışarıdan verilen VIP ile engellendiği yolundaki bulgumuz, mast hücrelerinin içinde bulunduğu ileri sürülen VIP'in, bu hücrelerin degranülasyonunda modülatör etkisi olabileceğini ileri süren araştırmacıların savını (1,16) bir ölçüde desteklemektedir.

Bu veriler, hipotalamusta bulunan ve hipofiz hormon salgısını etkilediği ileri sürülen VIP'erjik nöronların (54) n.arquatusta gözlenen mast hücresi degranülasyonu üzerinde de etkili olabileceğini düşündürmektedir. Dahası, işaretli VIP ile yapılan çalışmalarda VIP'in hipotalamusta özellikle n.arquatus bölgesine yoğun olarak bağlandığının gösterilmesi (54) bu düşüncemizi kuvvetlendirmektedir. Ayrıca hipotalamusta VIP'erjik nöronlarla histaminergic nöronların yakın komşuluk içinde bulunması ve histamin salgılayan mast hücrelerinin VIP içermesi, sanki histaminin olduğu yerde VIP'inde bulunması gerektiği izlenimini vermektedir.

Histamin salınımına neden olan koşulların şiddet ve süresinin artması sonucunda bir dönem sonra modülasyon görevini üstlendiğini savunduğumuz VIP'in yetersiz kalabileceği varsayımı ile, ağır hemorajik şok gibi histamin salgısının çok yükselebileceği, buna karşın VIP salgısının artış göstermediği bir durumda (12) dışarıdan VIP verilmesi aşırı histaminin oluşturabileceği istenmeyen etkileri ortadan kaldıracaktır. VIP ayrıca pozitif inotropik etkiye

sahip vazodilatatör özellikte bir peptid olması nedeniyle KDAH'yı arttırırken periferik direnci düşürmektedir.Son yıllarda hemorajik şok tedavisinde kullanılacak ajanın vazokonstriktör özellikten çok vazodilatatör ve pozitif inotropik özellikte olması gerektiği fikri yaygın olarak kabul edilmektedir.

VİP'in pozitif inotropik ve vazodilatatör etkileri göz önüne alınacak olursa , ağır hemorajik şok tedavisinde nalokson ile birlikte kombine kullanılmasının teorik olarak bir anlam taşıyabileceği ileri sürülebilir.

Nalokson+ VİP kombinasyonunun kan basıncı üzerine olan etkileri incelendiğinde, nalokson dozunun  $2\text{mg.kg}^{-1}$  'da sabit tutulup VİP dozu yükseltildiği zaman kan basıncındaki artışın daha az olduğu görülmektedir(Bkz.Bulgular Bölümü Şekil 6). Bu durum olasılıkla VİP'in periferik vazodilatatör etkisinin baskınlaşması sonucu ortaya çıkmaktadır.

Nalokson dozunun yükseltilmesinde ise kan basıncında daha olumlu etki, VİP dozunun yükseltilmesiyle elde edilmiştir. VİP dozları yüksek tutulduğu zaman nalokson doz değişikliklerinin kan basıncı üzerinde oluşturduğu belirgin etki ortadan kalkmaktadır(Bkz.Bulgular Bölümü Şekil 14).

Bu verilerin ışığı altında,  $19\text{ ng.kg}^{-1}$  VİP kullanımında kombine edilecek ideal nalokson dozunun  $2\text{ mg.kg}^{-1}$ ,  $190\text{ ng.kg}^{-1}$  VİP kullanımında ise kombine edilecek ideal nalokson dozunun  $5\text{ mg.kg}^{-1}$  olacağı ileri sürülebilir.

$5\text{ mg.kg}^{-1}$  nalokson+  $190\text{ ng.kg}^{-1}$  VİP kombinasyonunun kan basıncı üzerinde,  $2\text{ mg.kg}^{-1}$  dozundaki naloksonun  $19$  ve  $190\text{ ng.kg}^{-1}$  dozlarındaki VİP ile olan kombinasyonlardan daha az etkin olmasına karşın, 24 saatlik prognoz düzeyi daha yüksek bulunmuştur.Bu sonucumuz daha önceden belirtildiği gibi, kan basıncındaki yükselmelerin prognoz üzerinde her zaman olumlu etki göstermeyeceği görüşünü desteklemektedir.

Prognozu en üst düzeye çıkarmak amacıyla, uygulanan bütün yöntemler arasında en yüksek prognoza sahip olan kombinasyon ( $5\text{ mg.kg}^{-1}$  nalokson+  $190\text{ ng.kg}^{-1}$  VİP) kan ile birlikte verilmek üzere seçilmiştir. Bu kombinasyon ayrıca mast hücre degranülasyonunu da etkin bir şekilde engellemiştir(Bkz. Bulgular Bölümü Şekil 15a-b,16a-b).Kan ile birlikte kullanılması sonucunda prognozun ilk 12 saatte %100'e ulaşmış olması, bu kombinasyonun hemorajik şok tedavisinde olumlu etkiye sahip olduğunun bir göstergesi olarak kabul edilebilir.Böylece mast hücrelerindeki degranülasyonu etkin bir şekilde engellemenin, prognoz üzerinde kan basıncının yükseltilmesinden daha etkin olabileceği görüşü desteklenmektedir. Prognozun 12 saatten sonra düşüş göstermesi olasılıkla ilaçların İV bolus şeklinde uygulanmasına bağlanabilir.Volum replasmanı ile birlikte bu kombinasyonun İV infüzyon şeklinde uygulanması 12 saatten sonra prognozda görülen düşüşü engelleyebilir.



Bir grup araştırmacı da küçük hacimler içerisinde uygulanacak hipertonic sıvı replasmanının (%7.5 NaCl- 4ml.kg<sup>-1</sup>) yapılacak büyük hacimlerdeki izotonik sıvı replasmanına kıyasla prognoz üzerinde daha fazla olumlu etki gösterebileceğini ileri sürmektedir (52).Bu araştırmacıların savına göre plazmada Na<sup>+1</sup> konsantrasyonunun artması pulmoner-vagal refleksi uyarmakta , bu refleks de oluşturduğu venokonstriksiyon ile dolaşımın sürekliliğini sağlamakta ve prognozu artırmaktadır. Bu tedavi yöntemini diğer tedavi yöntemleriyle kıyaslamak amacıyla bir gruba da hipertonic sıvı (%7.5 NaCl) uygulandığında ,OAKB'de ilk 15 dakikada ve KH'de 60'ıncı dakikadaki anlamlı artışa karşın 24 saatlik prognozun daha yüksek olmadığı gözlenmiştir.

Sonuç olarak, ağır hemorajik şokun tedavisinde volum replasmanına ilaveten kardiovasküler sistemde,özellikle mikrosirkülasyon bölgesinde gelişen patolojileri düzeltmeye yönelik ajanlara gereksinin olduğu gerçeği ortaya çıkmaktadır.Volum replasmanı tedavisine önemli bir destek olacağına inandığımız bu ajanların sayısı patolojiden sorumlu mekanizmaların sayısına özdeş olmalıdır. Ağır hemorajik şokta irreversible döneme geçişten sorumlu olabilecek diğer mekanizmaların bütünüyle aydınlatılması ve bu fizyopatolojik mekanizmaların gelişmesini önleyebilecek ajanların replasman tedavisine eklenmesi ile prognoz en üst düzeye ulaşacaktır.

Yapılan bu çalışma ile, şokun ilerlemesinden sorumlu tutulabilecek fizyopatolojik mekanizmalardan yalnızca iki tanesinin kontrol altına alınmasının sonucunda, volum replasmanına kıyasla prognozda belirgin derecede bir artış gözlenmesi bu düşüncemizi desteklemektedir.

## ÖZET

Ağır hemorajik şok olarak kabul edilen %35 ve üzerindeki kan kayıplarında, uygulanan çeşitli tedavi yöntemlerine karşın prognoz istenilen düzeye ulaşamamaktadır. Ağır hemorajik şokta kanda endojen opiatların özellikle  $\beta$ -endorfin düzeyinin çok yükseldiği yapılan çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir. Bununla birlikte birçok araştırmacı saf bir opioid antagonisti olan naloksonu hemorajik şok tedavisinde denemiştir. Ancak, yalnızca nalokson kullanılmasının prognoz üzerinde bir miktar olumlu etki göstermesine karşın iyileşmede istenilen düzeye ulaşamadığı bildirilmektedir. Bu durum araştırmacıların dikkatini endojen opioiterjik sistemin yanı sıra hemorajik şokun ağırlaşması ve irreversibl döneme geçişinden sorumlu olabilecek diğer fizyopatolojik mekanizmalar üzerine çekmiştir.

Yapılan araştırmalarla opioiterjik sistem ile histaminergic sistem arasındaki yakın ilişki aydınlatılmaya çalışılmıştır.  $\beta$ -endorfinin mast hücrelerinden histamin salgılatıcı etkisinin yanında, histaminin ön hipofize olan direkt etkisiyle ACTH ile birlikte  $\beta$ -endorfin salgısını arttırdığı gösterilmiştir.

$\beta$ -endorfin ile histamin arasındaki bu kısır döngü ve bunun yanında nalokson ile yalnızca opioiterjik reseptör blokajı yapıldığı,  $\beta$ -endorfin ile histamin salınımindaki artışın devam ettiği düşünülecek olursa, bu iki sistemin şokun ağırlaşmasında ve irreversibiliteye gidişte önemli rol oynayabileceği ileri sürülebilir.

Ağır hemorajik şok tedavinde nalokson ile endojen opioiterjik sistemin bloke edilmesinin yanında, aşırı dozlarda organizma için zararlı olabilecek histamin salınımının da azaltılmasının prognoz üzerinde olumlu etki gösterebileceği düşünülmüş ve bu amaçla bir kombinasyon tedavisi planlanmıştır.

Bu çalışmamızda nalokson ile kombine kullanılmak üzere, daha önce yaptığımız bir çalışmada periferde ve MSS'de mast hücrelerinden olan histamin salınımını etkin bir şekilde engellediğini saptadığımız VİP, gerek bu etkisi gerekse kardiyovasküler sistem üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle seçilmiştir.

Deneyler her iki seks grubundan (180-250g.) 60 adet albino sıçan üzerinde yapılmıştır. Denekler, ortalama %40 kan kaybı oluşturulduktan sonra 9 gruba ayrılmıştır.

**Grup 1:** Hiç bir tedavi yönteminin uygulanmadığı grup (n = 10).

**Grup 2:** (kontrol grubu) % 0.9 NaCl uygulanan grup (n = 6).

**Grup 3:** Hipertonik sıvı (% 7.5 NaCl) uygulanan grup (n = 6).

**Grup 4:** 2 mg.kg<sup>-1</sup> nalokson + 190 ng.kg<sup>-1</sup> VİP kombinasyonu uygulanan grup (n = 6).

**Grup 5:** 2 mg.kg<sup>-1</sup> nalokson + 19 ng.kg<sup>-1</sup> VİP kombinasyonu uygulanan grup (n=6).

**Grup 6:** 5 mg.kg<sup>-1</sup> nalokson + 190 ng.kg<sup>-1</sup> VİP kombinasyonu uygulanan grup (n=5).

**Grup 7:** 5 mg.kg<sup>-1</sup> nalokson + 19 ng.kg<sup>-1</sup> VİP kombinasyonu uygulanan grup (n=5).

**Grup 8:** Alınan kanları geri verilen grup (n=8).

**Grup 9:** Kan replasmanı ile birlikte 5 mg.kg<sup>-1</sup> nalokson + 190 ng.kg<sup>-1</sup> VİP kombinasyonu uygulanan grup (n=8).

Hiçbir tedavi yönteminin uygulanmadığı, yalnızca yaşam sürelerinin gözlemlendiği 1'inci grup denekler ortalama 45 dakika içerisinde ölmüşlerdir. Bu nedenle tedaviye başlangıç dönemi olarak 30'uncu dakika seçilmiştir. Kombinasyon tedavileri toplam 1cc içerisinde uygulandığı için kontrol grubuna (grup 2) yalnızca 1cc %0.9 NaCl verilmiştir. Bu grupta prognoz altıncı saatte %0 olarak saptanmıştır. Hipertonik sıvı uygulananın hemorajik şok tedavisindeki yerini saptamak ve diğer tedavi yöntemleriyle kıyaslamak amacıyla bir gruba da (grup 3) %7.5 NaCl verilmiştir. Bu gruba ait prognoz 24 saat sonunda %33 olarak saptanmıştır.

Uygulanan çeşitli VİP + nalokson kombinasyonları arasında en yüksek prognoza sahip olan grubun, 5 mg.kg<sup>-1</sup> nalokson + 190 ng.kg<sup>-1</sup> VİP kombinasyonu uygulanan grup olduğu saptanmıştır. (grup 6).Prognozu en üst düzeye çıkarmak amacıyla tüm tedavi yöntemleri arasında da en yüksek iyileşme oranına sahip olan bu kombinasyon kan ile birlikte verilmek üzere seçilmiştir.

Yalnızca kanları geri verilen grupta prognoz ilk 12 saat içerisinde %50 olmasına karşın, kan ile birlikte bu kombinasyon verildiğinde prognoz ilk 12 saatte %100'e ulaşmıştır.Prognoz 12 saatten sonra düşüş göstermesi ilaçların İV bolus şeklinde verilmesine bağlanmıştır.

## SUMMARY

In such conditions of %35 or more blood loose which is accepted as severe hemorrhagia, the survival rate can not be extended to the desired degree although the appropriate treatment was given. Most recently the plasma levels of endogenous opioids, especially  $\beta$ -endorphins were shown to increase in response to hemorrhagic shock. For this reason, many investigators used naloxone, a pure synthetic opiate antagonist, in the treatment of hemorrhagic shock. It was reported that naloxone consistently improved cardiovascular functions and survival in some forms of shock. However the effect of naloxone on long-term survival of experimental animals exposed to severe hemorrhagia is not enough high and clear yet.

The insufficient improvement in the survival rate by using only naloxone, shifted the interests in other physiopathological mechanisms involved in hemorrhagic shock. The interactions between opiotergic and histaminergic system are tried to be explained by various studies. Histamine releasing effect of  $\beta$ -endorphin on mast cells and stimulatory effect of histamine on the ACTH and  $\beta$ -endorphin from anterior pituitary were established.

If it should be kept in mind that, there is a vicious cycle between these two systems and since naloxone instracts only with opioid receptors, release of  $\beta$ -endorphin and histamine continues, these systems together may play an important role in the progression of hemorrhagic shock.

On the bases of these data, beyond the blocking of opiotergic system by naloxone, diminishing of histamine release which could be deleterious for organism, is belived to have a beneficial effect on survive in severe hemorhagic shock. Because of that, a combination treatment was planned and VIP was chosen for the combination with naloxone. In our previous study we showed that VIP has a potent inhibitor effect on releasing of histamine from mast cells. VIP also has many beneficial effects on cardiovascular system. This was the other reason we chose VIP for combination.

Experiments were performed on 60 albino rats of either sex weighing 180 to 250 g. The animals were divided into 9 groups after withdrawning of %40 blood.

**Group 1:** No treatment (n = 10).

**Group 2:** (control group) % 0,9 NaCl was given (n = 6).

**Group 3:** Hyperosmotic sodium salt (% 7,5 NaCl) was given (n = 6).

**Group 4:** 2 mg.kg<sup>-1</sup> naloxone + 190 ng.kg<sup>-1</sup> VIP combination was given (n = 6).

**Group 5:** 2 mg.kg<sup>-1</sup> naloxone + 19 ng.kg<sup>-1</sup> VIP combination was given (n = 6).

**Group 6:** 5 mg.kg<sup>-1</sup> naloxone + 190 ng.kg<sup>-1</sup> VIP combination was given (n=5)

**Group 7:** 5 mg.kg<sup>-1</sup> naloxone + 19 ng.kg<sup>-1</sup> VIP combination was given (n=5).

**Group 8:** Shed blood was given (n=8).

**Group 9:** Shed blood reinfusion + drug administration\* (n=8).

(\* 5 mg.kg<sup>-1</sup> naloxone + 190 ng.kg<sup>-1</sup> VIP combination)

No treatment group, which was observed only for survival rate, died approximately within 45 minutes (group 1). Thus, 30<sup>th</sup> minute was selected for beginning to the treatment. 1cc % 0,9 NaCl was given to the control group (group2) because of the combination treatments was administered in 1 cc. In this group survival rate was determined % 0 at the 6<sup>th</sup> hour.

To evaluate the efficacy of hyperosmotic sodium salts and to compare it with the others, % 7,5 NaCl (equivalent to 2,400 mosmol.L<sup>-1</sup>) was given to the third group. The survival rate of this group was % 33 at the end of 24 hour.

5 mg.kg<sup>-1</sup> nalokson + 190 ng.kg<sup>-1</sup> VIP combination given group (n=6) showed the highest survival rate comparing with others. With the aim of increasing the survival rate to the highest degree, this combination was chosen for administration, in addition to shed blood. Although the survival rate was % 50 in the first 12 hours, in the shed blood reinfused group (group 8) , the rate increased to % 100 in the shed blood + drug combination given group (group 9). The decrease in survival rate after 12 hours could be dependent on bolus administration of drugs and can be prevented by administering the drugs via IV infusion.

## KAYNAKLAR

- 1- Aiuti, F., Carini, C., Paganelli, R.: Report on the XIII ICACI. *Imm. Today*. 10(3):71-73, 1989.
- 2- Alemayehu, A., Sawmiller, D., Chou, B.S., Chou, C.C.: Intestinal prostacyclin and thromboxane production in irreversible hemorrhagic shock. *Circ. Shock*. 23:119-30, 1987.
- 3- Amir, S.: Beneficial effect of I.C.V naloxone in anaphylactic shock mediated through peripheral  $\beta$ -adrenoceptive mechanisms. *Brain Research*. 290:191-94, 1984.
- 4- Amir, S.: Naloxone improves and morphine exacerbates experimental shock induced by release of endogenous histamine by compound 48/80. *Brain Research*. 297:187-90, 1984.
- 5- Atweh, S.F., Kuhar, M.J.: Distribution and physiological significance of opioid receptors in the brain. *Br. Med. Bull.* 39:47-52, 1983.
- 6- Barnes, P.J.: Airway Neuropeptides: (NANC) Roles in fine tuning and in disease. *NIPS*. 4:116-20, 1989.
- 7- Barroso-Aranda, J., Schmid-Schönbein, W.: Transformation of neutrophils as indicator of irreversibility in hemorrhagic shock. *Am. J. Physiol.* 257:H846-H852, 1989.
- 8- Barsan, W.G., Hedges, J.R., Syverud, S.A.: Hemodynamic effect of naloxone in anaphylactic shock. *Resuscitation*. 13:223-31, 1986.
- 9- Bernton, E.W., Long, J.B., Holaday, J.W.: Opioids and neuropeptides: mechanisms in circulatory shock. *Federation Proc.* 44:290-99, 1985.
- 10- Blitz, W., Charbon, G.A.: Regional vascular influences of vasoactive intestinal polypeptide. *Scand. J. Gastroenterol.* 18:755-63, 1983.
- 11- Blitz, W., Beijer, H.J.M., Charbon, G.A.: Cholinergic and pancreatic action of purified porcine and synthetic vasoactive intestinal peptide. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 277:66-76, 1985.
- 12- Brandzaeg, P., Oktedalen, O., Kierulf, P., Opstad, P.K.: Elevated VIP and endotoxin plasma levels in human gram-negative septic shock. *Reg. Peptides*. 24:37-44, 1989.
- 13- Calam, J., Dimaline, R., Peart, W.S., Singh, J., Unwin, R.J.: Effect of vasoactive intestinal polypeptide on renal function in man. *J. Physiol.* 345:469-75, 1983.
- 14- Casala, T.B., Bowman, S., Kaliner, M.: Induction of human cutaneous mast cell degranulation by opiates and endogenous opioid peptides: Evidence for opiate and non-opiate receptor participation. *J. Allerg. Clin. Immunol.* 73:775-81, 1984.

- 15- Clark, A.J.L., Adrian, T.E., McMichael, H.B., Bloom, S.R.: Vasoactive intestinal peptide in shock and heart failure. *The Lancet*. 5:539, 1983.
- 16- Cutz, E., Chan, W., Track, N.S., Goth, A., Said S.I.: Release of vasoactive intestinal polypeptide in mast cells by histamine liberators. *Nature*. 275:661, 1978.
- 17- Dimaline, R., Peart, W.S., Unwin, R.J.: Effects of vasoactive intestinal polypeptide on renal function and plasma renin activity in the conscious rabbit. *J. Physiol*. 344:379-88, 1983.
- 18- Dronen, S.C., Foutch, R., Maningas, P.A.: Lack of efficacy of naloxone in a fixed-volume hemorrhage model. *Ann. Emerg. Med*. 15:1145-50, 1986.
- 19- Fath, J.J., Cerra, F.B.: The therapy of anaphylactic shock. *Drug Intell. Clin. Pharm*. 18:14-21, 1984.
- 20- Feeley, T.M., Clanachan, A.S., Scoot, G.V.: The effects of vasoactive intestinal polypeptide on the motility of human and guinea pig gallbladder. *Can. J. Physiol. Pharmacol*. 62:356-59, 1983.
- 21- Feuerstein, G., Siren, A.N.: Effect of naloxone and morphine on survival of conscious rats after hemorrhage. *Circ. Shock*. 19:293-300, 1986.
- 22- Frase, L.L., Gaffney, A., Lane, L.D., Buckey, J.C., Said, S.I., Blomqvist, C.G., Krejs, G.J.: Cardiovascular effects of vasoactive intestinal peptide in healthy subjects. *Am. J. Cardiol*. 60:1356-61, 1987.
- 23- Ganong, W.F.: *Review of Medical Physiology*. pp.527-30. 13<sup>th</sup> edition. Appleton and Lange. California, 1987.
- 24- Gurll, N.J., Ganes, E., Reynolds, D.G.: Central nervous system is involved in the cardiovascular responses to naloxone in canine endotoxic but not hemorrhagic shock. *Circ. Shock*. 22:115-25, 1987.
- 25- Guyton, A.C.: *Textbook of Medical Physiology*. pp.246, 327-31. 7<sup>th</sup> Ed. Igaku-Shoin/Saunders. Tokyo, 1986.
- 26- Horton, J.W., Borman, K.R.: Possible role of oxygen-derived, free radicals in cardiocirculatory shock. *Surg. Gynecol. Obstet*. 165:193-99, 1987.
- 27- İliçin, G., Bozer, A.Y.: *Şok. Patogenez ve Tedavisi*. 3'üncü baskı. Ankara, 1980.
- 28- Jankovic, B.D., Maric, D.: Enkephalins and anaphylactic shock: Modulation and prevention of shock in the rat. *Imm. Letters*. 15:153-60, 1987.
- 29- Katzung, B.G.: *Basic and Clinical Pharmacology*. pp.336-46. 3<sup>th</sup> Ed. Appleton and Lange. California, 1987.

- 30- Kayaalp, S.O.: *Tıbbi Farmakoloji*. Cilt 2. pp.1590-93, 1884-923. 4'üncü baskı. Ankara, 1988.
- 31- Kawatani, M., Rutigliano, M., De Great, W.C.: Selective facilitatory effect of vasoactive intestinal polypeptide on muscarinic firing in vesical ganglia of the cat. *Brain Research*. 336:223-34, 1985.
- 32- Knigge, U., Matzen, S., Warberg, J.: Histamine as a neuroendocrine regulator of the stress-induced release of peripheral catecholamines. *Endocrinology*. 126:1430-34, 1990.
- 33- Kregel, K.C., Reynolds, D.G., Gurll, N.J., Gisolfi, C.V.: Effects of opiate receptor drugs injected intracerebrally into the normovolemic and hipovolemic monkey. *Peptides*. 6:1161-66, 1985.
- 34- Krejs, G.J., Fordtran, J.S.: Effect of VIP infusion on water and ion transport in the human jejunum. *Gastroent*. 78:722-27, 1980.
- 35- Kulik, T.J., Johnson, D.E., Elde, R.P., Lock, J.E.: Pulmonary vascular effects of vasoactive intestinal peptide in conscious newborn lambs. *Am. J. Physiol*. 246: H716-H719, 1984.
- 36- Lechner, R.B., Gurll, N.J., Reynolds, D.G.: Naloxone potentiates the cardiovascular effects of catecholamine in canine hemorrhagic shock. *Circ. Shock*. 16:347-61, 1985.
- 37- Lechner, R.B., Gurll, N.J., Reynolds, D.G.: Intracoronary naloxone in hemorrhagic shock: dose-dependents stereospecific effects. *Am. J. Physiol*. 249 :H272-277, 1985.
- 38- Lindvall, M., Gustafson, A., Hedner, P., Owman, C.: Stimulation of cyclic adenosine 3,5- monophosphate formation in rabbit choroid plexus by  $\beta$ -receptor agonist and vasoactive intestinal polypeptide. *Neurosci. Letters*. 54: 153-57, 1985.
- 39- Liu, J.S., Garrett, K.M., Lin, S.C.C., Way, L.: The effects of opiates on calcium accumulation on rat peritoneal mast cells. *Eur. J. Pharmacol*. 91: 335-41, 1983.
- 40- Lundberg, J.M., Anggard, A., Fahrenkrug, J.: Complementary role of vasoactive intestinal polypeptide and acetylcholine for cat submandibular gland blood flow and secretion. *Acta. Physiol. Scand*. 113:329-36, 1981.
- 41- Malhotrat, R.K., Walkade, A.R.: Vasoactive intestinal polypeptide stimulates the secretion of catecholamines from the rat adrenal gland. *J. Physiol*. 388:285-94, 1987.
- 42- Malhotra, R.K., Wakade, T.D., Wakade, A.R.: Vasoactive intestinal polypeptide and muscarine mobilize intracellular  $Ca^{2+}$  through breakdown of phosphoinositides to induce catecholamine secretion. *J. Biol. Chem*. 263:2123-26, 1988.



43- Mansson, J., Skoog, P., Thoren, P.: Naloxone and hemorrhagic hypotension in rats. Evidence against sympathetic nervous system as the primary mediator of improved cardiovascular hemodynamics. *Acta Physiol. Scand.*127:155-59,1986.

44- Mattheyse, F.J., Engelbrecht, F.M.: Beneficial effect of naloxone on in vitro tissue metabolism after hemorrhagic shock. *Circ.Shock.*19:385-91, 1986.

45- McIntosh, T.K., Palter, M., Grasberger, R., Vezina, R., Yeston, N.S., Egdahl, R.H.: Effect of an antagonist (naloxone) and an agonist-antagonist (nalbuphine) in primate hemorrhagic shock: Relationship to catecholamine release. *Circ.Shock.*17:331-25, 1985.

46- Moran, D.M., Larsen, K.R., Russo, J., Davis, E.K., Moody, F.G.: An evaluation of naloxone as a gastric cytoprotective agent during hemorrhagic shock. *J.Trauma.* 24(8):728-30,1984.

47- Nandiwada, P.A., Kadawitz, P.J., Said, S.I., Mojarad, M., Hyman, A.L.: Pulmonary vasodilator responses to vasoactive intestinal peptide in the cat. *J. Appl. Physiol.*58(5): 1723-28,1985.

48- Ottesen, B., Schroeder, T., Bjarnesen, J., Christoffersen, J.K.: Vasoactive intestinal polypeptide and peripheral vasodilatation. *Acta pharmacol.et toxicol.*56:191-92,1985.

49- Oyama, T., Yao, M., Ishihara, H., Kudo, T., Kudo, M., Matsuki, A.: *Molecular and Cellular Aspects of Shock and Trauma.*pp.185-96, Alan R. Liss, Inc.New York,1983.

50- Porter, J.P., Thrasher, N.T., Said, S.I., Ganong, W.F.: Vasoactive intestinal peptide in the regulation of renin secretion.: *Am. J. Physiol.*249:84-89,1985.

51- Putterman, C., Halpern, P.: Naloxone in circulatory shock. *Klin. Wochenschr.* 65:926, 1987.

52- Rocha, S.M., Valesco, I.T., Nogueira, R.I., Oliveira, M.A.: Hyperosmotic sodium salts reverse severe hemorrhagic shock: other solutes do not. *Am.J.Physiol.*253(Heart Circ.Physiol.22):H751-62,1987.

53- Roitt, I., Brostoff, J., Male, D.: *Immunology.* pp.19-1. Gower Medical Publishing. London,1985.

54- Rostene, W.H.: Neurobiological and neuroendocrine functions of the vasoactive intestinal peptide. *Progress in Neurobiol.*22:103-29, 1984.

55- Schmidt, R.F., Thews, G.: *Human Physiology.*pp 502-20. 2<sup>th</sup> Ed. Springer-Verlag. Berlin, 1989.

56- Schoeffter, P., Stoclet, J.C.: Effect of vasoactive intestinal polypeptide on cyclic- AMP level and relaxation in rat isolated aorta. *Eur.J. Pharmacol.*109:275-79, 1985.

57- Sori, A.J. Rush, B.F., Lysz, T.W., Smith, S.: The gut as a source of sepsis after hemorrhagic shock. *Am. J. Surg.* 155:187-91, 1988.

58- Staun-Olsen, P., Ottesen, B., Gameltoft, S., Fahrenkrug, J.: The regional distribution of receptors for vasoactive intestinal peptide in the rat central nervous system. *Brain Research.*330:317-21,1985.

59- Sugiyama, K., Furuta, H.: Histamine release induced by dynorphin(1-13) from rat mast cells. *Japan. J. Pharmacol.*35:247-52,1984.

60- Suziki, Y., McMaster, O., Huang, M., Lederis, K., Rorstad, O.P.: Characterization of functional receptors for vasoactive intestinal peptide in bovine cerebral arteries. *J.Neurochem.* 45:890-99,1985.

61- Tıkız, H., Tunçel, N., Bayçu, C., Gürer, F.: Mast cell degranulation in rats hemorrhagic shock and the effects of vasoactive intestinal peptide, tyrasilol and H1-H2 receptor blockers on degranulation. *Abstracts in proceedings of the International union of Physiological Sciences.*XVII :378,1989

62- Toth, P.D., Hamburger, S.A., Judy, W.V.: Hemodynamic effects of naloxone on hemorrhagic shock in the beagle. *Circ.Shock.*20:35-42,1986.

63- Tuggle, D.W., Horton, J.W.: Naloxone improves myocardial perfusion in hypovolemic shock . *Current Surgery.*195-98,1985.

64- Uddman, R., Alumets, J., Edvinsson, L., Sundler, F.: Vip nerve fibres around peripheral blood vessels. *Acta.Physiol.Scand.* 112:65-70,1981.

65- Van Der Meer, K., Valkenburg, P.W., Bastiaans, A.C., Vleeming, W., Ufkes, J.G.R., Ottenhof, M.: Effect of naloxone on blood pressure and survival in different shock models in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 124:299-308, 1986.

66- Villana, F. Montaya, G.A., Roa, J., Jofre, A., Gaset, C.: Mast cells and synaptic transmission in sympathetic ganglia. *Cell. Molec. Biol.* 32(3): 253-59, 1986.

67- Wagner-Mann, C.C., Gross, D.R.: Effects of naloxone in treating hemorrhagic shock in dogs with maintained baroreceptor responsiveness. *Am. J. Vet. Res.* 47(8)1763-66), 1986.

68- Yamakawa, T., Yamaguchi, S., Niimi, H., Sugiama, I.: White blood cell plugging and blood flow maldistribution in the capillary network of cat cerebral cortex in acute hemorrhagic hypotension. *Circ. Shock.* 22: 323-32, 1987.

69-Zhao, K.S., Zhu, Z.G., Woo, G.Y., Haun, X.L.: Effect of naloxone on microcirculatory behavior during irreversible hemorrhagic shock. *Microvasc. Research*. 34:84-95, 1987.