

# Hemorajik şokta ringer laktat, HAES % 10 ve HAES % 10+Dimetilsülfoksitin serbest oksijen radikalleri düzeyine etkileri

M. Ertuğrul Kafalı<sup>1</sup>, Ayşegül Bayır<sup>1</sup>, Mustafa Şahin<sup>2</sup>, Ahmet Ak<sup>1</sup>,

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi <sup>1</sup>Acil Tıp ve <sup>2</sup>Genel Cerrahi Anabilim Dalları, Konya

**Amaç:** Bu çalışmada amaç hemorajik şok sırasında kullanılan resusitasyon sıvılarının ve bunlara antioksidan eklenmesinin doku iskemisi üzerine etkilerini araştırmaktır. **Yöntem:** Hemorajik şok geliştirdiğimiz 40 adet Yeni Zelanda tipi tavşan Kontrol (K), ringer laktat (RL), % 10 hidroksi etil nişasta (HAES) (H) ve % 10 HAES +Dimetilsülfoksit (DMSO) olarak 4 gruba ayrıldı. Tavşanlar karotid arter yoluyla kanatıldılar. 30 dk. şoktan sonra K grubuna sıvı resusitasyonu yapılmazken, RL grubuna kanama miktarının 1.5 katı sıvı verildi. Diğer 2 gruba ise kanama miktarı kadar HAES ve HAES+DMSO verildi. Sıvıların ve DMSO'nun etkisini değerlendirmek için kan, karaciğer ve ince barsak TBARS (Thiobarbitürik asit reaktif maddeleri) ve laktat düzeyleri çalışıldı. Sonuçlar karşılaştırıldı. **Bulgular:** Grupların doku ve plazma TBARS ve Laktat seviyeleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Diğer taraftan (hemorajik şokun neden olduğu oksidatif stresin ortadan kaldırılmasında plazma ve eritrositler üzerinde) % 10 HAES + DMSO, ringer laktat ve % 10 HAES'den daha üstün bulundu. **Sonuç:** Replasman sıvılarının hemorajik şokta gelişen doku iskemisini azaltmada birbirlerine belirgin bir üstünlüğü yoktur. Diğer taraftan resusitasyonda antioksidanların eklenmesinin serbest oksijen radikali oluşumunu azaltarak doku hasarı ve organ fonksiyon bozukluğunu önlediği düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Hemorajik şok, serbest oksijen radikalleri, ringer laktat, DMSO HAES,

## Effects of ringer lactate, HAES 10% and HAES 10%+dimethylsulphoxide on free oxygen radicals in hemorrhagic shock

**Objective:** The aim of this study was to investigate the effects of antioxidant and resuscitation fluids which were used during hemorrhagic shock on tissue ischemia. **Methods:** Forty New Zealand type rabbits were divided into four groups as C (control), R (Ringer Lactate), H (Hydroxyethyl starch) (HAES) and D (Dymethylsulphoxide-DMSO)+H (HAES). Hemorrhagic shock was induced by bleeding from carotid artery. Thirty minutes after shock, Group C was not resuscitated while Group R was resuscitated with Ringer Lactate, Group H with 10% HAES and Group D with HAES 10% and DMSO. Thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) and lactate levels in blood, liver and small bowel samples were measured. **Results:** There were no significant differences among the groups tissue and plasma TBARS and lactate levels. There were significant differences with D Group and other groups. **Conclusion:** Resuscitation fluids do not have any superiority over each other to prevent tissue ischemic insult in hemorrhagic shock. But addition of antioxidants to the resuscitation fluids give positively results.

Key words: Hemorrhagic shock, oxygen free radicals, ringer lactate, HAES dimethylsulphoxide

### Genel Tıp Derg 2008;18(3):111-116

Günümüzde travma ve travma sonrası gelişen

hemorajik şok gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde 40 yaş altı genç nüfusun ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Bunun yanında tüm yaş gruplarındaki ölüm nedenleri arasında ise 3. sıradadır. Bu travma sonrası ölümlerin % 30'unu oluşturmaktadır.

Yazışma adresi: Dr. M. Ertuğrul Kafalı, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, Konya

e-posta: kafali1405@hotmail.com

Şok en basit haliyle doku perfüzyonunun bozulması veya hücresel düzeyde dolaşım yetersizliği olarak tanımlanır (1-3). Hipovolemik şok, sirkülasyon volümünde azalma, diğer bir deyişle efektif intravasküler volümde azalmadan kaynaklanır. Şokun klinik tablosu sıklıkla periferik hipoperfüzyon ve artmış adrenerejik aktivite ile karakterizedir. Cilt soğuk, terli ve soluktur. Büyük arterlerde nabızda hafifleme tesbit edilir (2-6). Dolaşımdaki kan volümünde azalmanın sonucu olarak taşikardi meydana gelir (2,7). Doku metabolik artıkları hemorajik şokta mevcut olan asidoz nedeniyle oksijenle yer değiştirir. Hücresel substratların dağıtımının düşmesi, glikozun anaerobik metabolizmasının artışı ve laktik asit birikimine yol açar (2,8).

Hemorajik şok sırasında epinefrin, glukagon, kortizol, ADH, ACTH, renin, aldosteron gibi kontregülatuar hormonların salınımı artar. İnsülin salgısı baskılanır. Hücre içinde ATP kullanımını asidik ortamda engellenir. Hücre membranındaki Na/K ATPaz enzimi çalışamaz hale gelir ve membran permeabilitesi bozulur. Hidrojen iyonunun membran lipitleri ile reaksiyonu sonucu serbest oksijen radikalleri oluşur. Serbest oksijen radikallerinin ara ürünlerinden biri de malondialdehidir (MDA). Tromboksan A2, PAF, lökotrienler, interlökinler gibi sitokinlerin salınımı artar. Nitrik oksit sentaz enziminin aktivitesi bozulur. Bu olumsuz gelişmeler sonucu önce hücre ölümü ve doku hasarı gelişir, takiben organ yetmezliği ve ölüm ortaya çıkar.

Bu çalışmada amaç deneysel olarak oluşturulan hemorajik şok modelinde kullanılan ringer laktat solüsyonu ile % 10'luk hidroksi etil nişasta (HAES) % 10 HAES + antioksidan olarak kullanılan dimetil sülfoksitin (DMSO) resusitasyondaki etkinliğini, doku ve plazma laktat ve MDA değerlerine göre karşılaştırmaktır.

## Yöntem

Çalışmada 40 adet Yeni Zelanda tipi tavşan kullanıldı. Tavşanlar 10'arlı 4 gruba ayrıldı. Gruplar kontrol (K) grubu, ringer laktat (R) grubu, % 10 HAES (H) grubu ve % 10 HAES + DMSO (D) grubu olarak isimlendirildiler. Deneklere 25 mg/kg ketamin ve 15 mg/kg ksilazin dihidroklorür ile anestezi uygulandı. Her biri karotis arterden MAP (ortalama arteriyel basınç), sistolik ve diastolik kan basıncı,

solunum sayısı, nabız sayısı, oksijen saturasyonu, kalp ritmi için monitörize edildiler. Bazal (şok öncesi) eritrosit ve plazma laktat ve MDA değerlerine bakmak için EDTA'lı tüpe jugüler venden kan örneği alındı. MAP 35 mm/hg olacak şekilde her bir denek karotis arterden kanatıldı. İkinci derece şokta 30 dk bekletilen deneklerden şok sonrası eritrosit ve plazma laktat ve MDA değerleri ölçümü için kan örnekleri alındı. Şok sonrası K grubuna herhangi bir replasman sıvısı verilmezken, R grubuna alınan kanın 3 katına eşdeğer miktarda ringer laktat, H grubuna alınan kana eşdeğer miktarda % 10 HAES ve D grubuna alınan kan ile eşit miktarda % 10 HAES + 20 mg/kg DMSO verildi. Replasmandan sonra 30 dk beklendi. Deneyin sonunda batın median insizyonla açılıp vena kavadan eritrosit ve plazma laktat ve MDA ölçümü için venöz kan örneği ile doku laktat ve MDA ölçümü için karaciğer ve ince barsaktan doku örnekleri alındı. Dokuda MDA tayini için Fletcher yöntemi kullanıldı (9). Kanda MDA tayini için Yagi yöntemi kullanıldı (10).

Veriler bilgisayar ortamına aktarılarak istatistiksel çözümleri yapıldı. Veriler mediyan, minimum-maksimum olarak özetlendi. Gruplarası karşılaştırma Kruskal-Wallis varyans analizi ile yapıldı. Anlamlı fark çıkan parametrelerin analizi post Hoc Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney-U testi ile yapıldı. Anlamlılık seviyesi 0.05 olarak alındı.

## Bulgular

*MDA Değerleri:* Kontrol (K) grubu değerleri ile diğer gruplar kıyaslandığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirlendi ( $P>0.05$ ). R grubu, H grubu ve D gruplarında da PM1 ve PM2 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber düşme olduğu belirlendi ( $P>0.05$ ).

PM1 değerleri için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi ( $p>0.05$ ). PM2 ölçümlerinin replasman sonrası değerleri için R, H ve D gruplarının değerleri birbirlerine benzer bulundu ( $P>0.05$ ) (Tablo1).

Şok sonrası (30. dk) ve replasman sonrası (60. dk) eritrosit MDA değerleri Tablo 2 de verilmiştir. Gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı ( $P>0.05$ ).

Karaciğer MDA (KCM) değeri için K grubu ile sadece D grubu arasında anlamlı fark görüldü

(P=0.003). K grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı. Karaciğer MDA değeri için gruplar arasında yapılan karşılaştırmada anlamlı fark görülmedi. İnce barsak MDA ölçümleri için grupların K grubu ile ve kendi aralarında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (Tablo 3).

Şok sonrasında (30. dk) plazma laktat (PL1) ölçümleri ile replasman sonrası (60. dk) plazma laktat ölçümleri (PL2) arasında sadece K grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. PL1 ve PL2 değeri için K grubu ile diğer gruplar arasında ve grupların kendi aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (P>0.05) (Tablo 4). Karaciğer laktat değerleri (KCL) için gruplar karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmedi. İnce bağırsak laktat (IL) değerleri için gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (Tablo 5).

**Tablo 1. Grupların ölçülen plazma MDA değerleri, ortalamaları (nmol/dl) ve standart sapmaları.**

N	Kontrol Grubu (K)		Ringer laktat Grubu (R)		% 10 HAES Grubu (H)		DMSO+% 10 HAES Grubu (D)	
	PM1	PM2	PM1	PM2	PM1	PM2	PM1	PM2
X	5.89	5.36	6.36	5.71	5.83	5.29	6.29	5.50
SS	0.83	0.95	0.96	0.80	0.78	0.65	0.57	0.58

PM1: Şok sonrası plazma MDA değeri,

PM2: Sıvı replasmanı sonrası plazma MDA sı.

X: Aritmetik ortalama SS: Standart sapma.

**Tablo 2. Grupların ölçülen eritrosit MDA değerleri, ortalamaları (nmol/dl) ve standart sapmaları.**

N	Kontrol Grubu (K)		Ringer laktat Grubu (R)		% 10 HAES Grubu (H)		DMSO+% 10 HAES Grubu (D)	
	EM1	EM2	EM1	EM2	EM1	EM2	EM1	EM2
X	6.26	5.91	5.74	5.67	6.29	6.22	6.30	5.93
SS	0.63	0.66	0.76	0.50	0.64	0.53	1.00	1.69

EM1: Şok öncesi eritrosit MDA değerleri.

EM2: Sıvı replasmanı sonrası eritrosit MDA değerleri.

X: Aritmetik ortalama. SS: Standart sapma.

**Tablo 3. Grupların ölçülen karaciğer ve İntestin MDA değerleri (nmol/dl), ortalamaları ve standart sapmaları.**

N	Kontrol Grubu (K)		Ringer laktat Grubu (R)		% 10 HAES Grubu (H)		DMSO+% 10 HAES Grubu (D)	
	KCM	IM	KCM	IM	KCM	IM	KCM	IM
X	7.09	9.49	8.29	10.31	7.90	9.94	8.90	10.62
SS	1.23	1.50	0.76	1.96	0.42	1.40	1.28	1.57

KCM: Karaciğer MDA değeri IM: İntestin MDA değeri.

X: Aritmetik ortalama.

SS: Standart sapma.

**Tablo 4. Grupların ölçülen plazma laktat değerleri, aritmetik ortalamaları (nmol/dl) ve standart sapmaları.**

N	Kontrol Grubu (K)		Ringer laktat Grubu (R)		% 10 HAES Grubu (H)		DMSO+% 10 HAES Grubu (D)	
	PL1	PL2	PL1	PL2	PL1	PL2	PL1	PL2
X	64.49	89.74	70.86	101.64	71.08	84.55	1126.6	961.49
SS	25.28	38.691	36.05	46.71	42.09	31.46	2493.4	1964.6

PL1: Şok sonrası plazma Laktat değeri

PL2: Sıvı replasmanı sonrası plazma Laktat değeri

X: Aritmetik ortalama. SS: Standart sapma.

**Tablo 5. Grupların ölçülen karaciğer ve intestin laktat değerleri, aritmetik ortalamaları (nmol/dl) ve standart sapmaları.**

N	Kontrol Grubu (K)		Ringer laktat Grubu (R)		% 10 HAES Grubu (H)		DMSO+% 10 HAES Grubu (D)	
	KCL	IL	KCL	IL	KCL	IL	KCL	IL
X	3.55	5.39	2.88	3.53	2.90	9.83	57.66	47.70
SS	1.71	4.08	2.93	2.80	2.31	10.63	121.40	100.58

KCL: Karaciğer laktat değeri. IL: İntestin laktat değeri.

X: Aritmetik ortalama.

SS: Standart sapma.

## Tartışma

Hemorajik şok sonrası oluşan doku iskemisinin kan veya sıvı replasmanı yapılarak azaltılabileceği mümkündür. Bazı araştırmacılar deneysel hemorajik şok tedavisinde kullanılan antioksidanların ( $\alpha$  tokoferol, allopurinol, süperoksitdismutaz, E vitamini analogları) ağır doku hasarını önlediğini belirtmektedirler (11-15).

Bauer ve ark. (11) yaptıkları çalışmada ratlarda hemorajik şok modelinde replasman için kullandıkları ringerlaktat, hidroksietil nişasta, jelatin ve hidroksietil nişasta + desferoksaminin doku iskemisi ve mikrosirkülasyonu üzerine etkilerini karşılaştırmışlardır. Replasman sonrası (60. dk) thiobarbitürİKasit reaktifleri kontrol grubuna göre

ringer laktat ve jelatin verilen grupta daha yüksek bulmuşlardır, hidroksietil nişasta % 6+desferroksamin verilen grupta ise ringer laktat verilen gruba göre anlamlı olarak azalmış bulmuşlardır (P<0.05).

Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber şok sonrası (30. dk) plazma MDA seviyesine göre replasman sonrası (60. dk) plazma MDA seviyelerinde düşme görülmüştür. Bu düşme D grubunda en yüksek oranda (% 14) ve K grubunda en düşük oranda (% 5,3) idi. Ayrıca D grubundaki plazma MDA seviyesindeki düşme R grubundaki düşmeden (% 11,3) daha yüksek bulundu. Bu sonuç Bauer ve arkadaşlarının çalışması (11) ile uyumlu görünmektedir.

Murthy ve arkadaşları (16) deneysel hipovolemik şok modelinde preiskemi E vitamini analogu ve 5 amino salisilik asit verilen gruplarda plazma MDA değerini kontrol grubuna göre düşük bulduklarını belirtmişlerdir. Çalışmamızda sıvı replasmanı sonrası (60. dk) plazma MDA seviyeleri tüm gruplarda şok sırasındaki (30. dk) plazma MDA seviyelerinden anlamlı olarak düşük bulunmuştur. MDA değerinde en fazla düşme % 10 HAES + DMSO (D) grubunda görülmüştür. Bu sonuç Murthy ve arkadaşlarının (16) çalışması ile uyum göstermektedir. Kontrol grubunda da MDA değerinde düşme olması iskemi sonucu organizmada devreye giren kompensasyon mekanizmalarına bağlandı.

Itoh ve Guth (12) deneysel hipovolemik şok modelinde replasman sıvısı yanında gruplarda antioksidan olarak allopurinol, süperoksit dismutase (SOD) ve DMSO kullanmışlardır. Kontrol grubu ile karşılaştırılınca allopurinol ve SOD kullanılan grubun dokuyu iskemik hasardan koruyucu etkisi olduğunu fakat DMSO kullanılan grupta bu etkinin görülmediğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda sıvı resusitasyonu sonrası (60. dk) ince bağırsak dokusunun MDA ölçümleri için gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Karaciğer MDA ölçümlerinde ise K grubuna göre D grubunda istatistiksel anlamlı yükselme görülmüştür. Buna göre doku üzerinde DMSO'nun iskemik hasardan koruyucu etkisi olduğunu söyleyemeyiz.

Benzer şekilde Jiang Huai ve arkadaşları (17) deneysel iskemi-reperfüzyon modelinde reperfüzyon sonrası sıçanların ince bağırsak MDA düzeyleri ile

kontrol grubunun ince bağırsak MDA'sı arasında anlamlı fark bulunamamıştır. İskemi sırasında ölçülen eritrosit MDA değerleri ile sıvı replasmanı sonrası eritrosit MDA seviyeleri karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark bulunmamış olmasına karşılık K grubunda % 3,9 ve D grubunda % 7,4 oranında düşme tespit edilmiştir. Çalışmamız sonucunda eritrosit MDA'sında düşme, bu düşmenin de en fazla DMSO kullandığımız grupta olmasını bekliyorduk. Yaptığımız çalışmanın sonucu bu düşüncemizi desteklemektedir. Ancak bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca eritrosit MDA seviyesindeki değişiklikler ile plazma MDA seviyesindeki değişiklikler birbiri ile uyum göstermektedir.

Murthy ve arkadaşları (16) yaptıkları çalışmada iskemi sırasındaki plazma laktat değerleri ile sıvı replasmanı sonrası 10, 20, 30 ve 60. dakikalarda ölçülen plazma laktat değerlerini karşılaştırmışlar ve replasman sonrası plazma laktat seviyesinin giderek attığını belirtmişlerdir. Ölçtüğümüz plazma laktat değerlerinin şok sırasındaki ve replasman sonrası değerleri karşılaştırılınca K grubunda laktat değerinde % 39, R grubunda % 43 ve H grubunda % 18 oranında artış bulunmuştur. D grubunda ise plazma laktat değerinde % 14 oranında düşme tespit edilmiştir. Bu sonuç hemorajik şok tedavisinde sıvı replasmanına antioksidan eklenmesinin olumlu yönde etkileri olabileceğini göstermektedir.

Jiang Huai ve arkadaşları (17) yaptıkları çalışmada iskemi sonrasında plazma laktat değerleri ile sıvı replasmanı sonrası plazma laktat değerlerini karşılaştırmışlardır. Replasman sonrası değerlerde anlamlı artış bulduklarını belirtmişlerdir. Jiang Huai ve arkadaşları (17) çalışmalarını antioksidan kullanmadan yapmışlardır. Bu çalışmanın sonuçları ile antioksidan kullanmadığımız gruplardaki laktat sonuçları birbiri ile uyumlu görünmektedir.

Şimdiye kadar çok sayıda araştırmacı hidroksi etil nişasta ile ringerli laktat solüsyonlarını hemorajik hipovolemik şokta replasman sıvısı olarak kullanmışlar ve etkinliklerini karşılaştırmışlardır (18-22).

Von Dobschuetz ve arkadaşları (22) hemorajik şok nedeni ile oluşan mikro sirkülasyon yetersizliği ve doku iskemisinin tamirinde % 6 HAES ile çeşitli replasman sıvılarını karşılaştırmışlardır. İskeminin düzelme kriteri olarak doku MDA ölçümlerini

kullanmışlardır. % 6 HAES kullanılan grup ile kontrol grubu arasında doku MDA ölçümlerinde anlamlı fark bulunamamışlardır. Bizim çalışmamızda da karaciğer ve ince bağırsak MDA değerlerinde K grubu ile H grubu arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır.

Hoppen ve arkadaşları (23) hipertonic % 7,5 NaCl ve ringer laktat ile resusite ettikleri hemorajik şoklu sıçanlarda resusitasyon sonrası 6. saatte karaciğer fonksiyonlarını karşılaştırmışlar ve hipertonic % 7,5'lukNaCl'nin karaciğer fonksiyonlarını korumada ringer laktattan daha üstün olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda ise ringer laktatın LDH üzerine herhangi bir katkısı olmadığını tespit ettik. Yalnız bizim çalışmamızda karaciğer fonksiyon testleri yoktu.

Buna benzer bir başka çalışmada Lee ve arkadaşları (24) ringer laktat, HAES ve Jelatin solüsyonu ile hemorajik şok resusitasyonunda sitokin cevabını karşılaştırmışlardır. Bu 3 sıvı arasında belirgin bir fark olmamakla beraber jelatin resusitasyonunda belirgin bir şekilde yüksek oranda anaflaktoid reaksiyon gibi yan etkiler bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer sıvılar kullanılmış ve yaklaşık olarak aynı sonuçlar elde edilmiştir. Dolayısıyla bizim çalışmamızla da uyum göstermektedir.

Van Meurs ve arkadaşlarının (25) yapmış olduğu bir başka çalışmada ise şokun % 6 HAES ile yapılan resusitasyonunda; organa spesifik endotelial hücre aktivasyonuna ve buna bağlı olarak da inflamatuvar maddelerin salınmasına sebep olmakta olduğunu göstermişlerdir. Bunun yanında salınan maddelerin resusitasyonda faydalı roller aldığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da HAES in resusitasyonda olumlu etkileri olduğu belirlenmiş, ancak diğer sıvılarla aralarında anlamlı bir üstünlük bulunamamıştır.

## Sonuç

Kanın eritrosit ve plazma komponentlerinin iskemik hasar ve oksidatif streten korunmasında % 10 HAES + DMSO, % 10 HAES'den ve ringerli laktattan daha etkilidir.

Dokunun oksidatif streten korunmasında ringerli laktat ve % 10 HAES arasında fark olmadığı, yine dokudaki iskemik ve oksidatif hasarın önlenmesinde

% 10 HAES ile birlikte antioksidan olarak kullanılan DMSO nun doku oksijen serbest radikalleri üzerinde az da olsa iyileştirici etkisinin olduğu belirlendi, ancak bu olumlu etki istatistiksel olarak anlamlı değildi. Diğer taraftan D grubunda kan Laktat seviyelerinde anlamlı düzeyde iyileşme görüldü.

Organizmada hemorajik şok sırasında herhangi bir sıvı replasmanı yapılmadan veya antioksidan verilmeden de bazı kompensasyon mekanizmaları iskemik ve oksidatif hasardan koruyucu etki gösterir. Kontrol grubundaki düzelmelerin bu yolla olduğu kanaatindeyiz.

## Kaynaklar

1. Chiao JJ, Jones WG, Shires GT, Barber AE, Shires GT. Effect of sepsis on intracellular sodium concentration and water content in thermal injured rat. *Circ Shock* 1992; 38:42-9.
2. Schwartz SI, Shires GT, Daly JM. *Principles of Surgery*. 2005, New York, Volume I; 85-109.
3. Sabiston DC. *Textbook of Surgery*. 2004, New York, Volume I; 67-73.
4. Holcroft JW. Impairment of venous return in hemorrhagic shock. *Surg Clin North Am* 1982; 62:17-29.
5. Horton JW. Hemorrhagic shock depresses myocardial function in the guinea pig. *Circ Shock* 1989; 28:23-5.
6. Champion DS. The effect of hemorrhagic shock on transmembran potential. *Surgery* 1969; 66:1051-9.
7. Lucas CE, Ledgerwood AM. Colloid oncotic pressure and body water dynamics in septic and injured patients. *J Trauma* 1991; 31: 927-31.
8. Beingham AJ, Detter IC, Lenfant C: Regulatory mechanisms of hemoglobin oxygen affinity in acidosis and alkalosis. *J Clin Invest* 1971; 50:700-6.
9. Fletcher BL. Measurement of fluorescent lipid peroxidation products in biological systems and tissues. *Anal Biochem* 1973;52:1-9.
10. Yagi K. A simple fluorometric assay for lipidperoxide in blood plasma. *Biochem Med* 1976;15:212-6.
11. Bauer C, Walcher F, Holanda M, Mertzluff F, Larsen R, Marzi I Oxidative resuscitation solution prevents leukocyte adhesion in the liver after hemorrhagic shock. *The J Trauma* 1999; 46: 886-93.
12. Itoh P, Guth PH. Role of oxygen derived free radicals in hemorrhagic shock-induced gastric lesions in the rat. *Gastroenterology* 1985; 88: 1162-7.
13. Stewart JR, Crute SL, Loughlin V, Hess ML, Greenfield LJ. Prevention of free radical induced myocardial reperfusion injury with allopurinol. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;90: 68-72.
14. Demirbaş A, Bozoklu S, Özdemir A, Bilgin A, Haberal M Effect of  $\alpha$  tocopherol on the prevention of reperfusion injury caused by free oxygen radicals in the canine kidney autotransplantation model. *Transplantation Proceedings* 1993; 25:2274.

15. Spain DA, Fruchterman TM, Matheson PJ. Complement activation mediates intestinal injury after resuscitation from hemorrhagic shock. *J Trauma* 1999; 46:224-33.
16. Murthy S, Hui-qi Q, Sakai T, Depace DE, Fondacaro JD. Ischemia/reperfusion injury in the rat colon. *Inflammation* 1997; 21: 173-90.
17. Jiang Huai W, Hui-sun C, Tao W, Kun-lun T, You-fang D. Role of oxygen derived free radicals in superior mesenteric artery occlusion shock in rat. *Chin Med J* 1990; 103 :278-82.
18. Rady M. An argument for colloid resuscitation for shock. *Acad Emerg Med* 1994;6:572-8.
19. Baron JF. Crisalloids or colloids for treatment of hypovolemia? *Transfusion Alternatives In Transfusion Medicine* 1999;1:12-26.
20. Nagy KK, Davis J, Duda J, Flides J, Roberts R, Barret J. A comparison of pentastarch and lactated ringers solution in the resuscitation of patients with haemorrhagic shock. *Circ Shock* 1993;40:289-94.
21. Kankeln K, Radel C, Beez M, Laniewski P, Bohmert F. Comparison of hydroxyethyl starch and lactated ringers solution on hemodynamics and oxygen transport of critically patients in prospective crossover studies. *Crit Care Med* 1989; 17:133-5.
22. Von Dobschuetz E, Hoffman T, Messmer K. Diaspirin cross linked hemoglobin effectively restores pancreatic microcirculatory failure in hemorrhagic shock. *Anaesthesiology* 1999; 91:1754-62.
23. Hoppen RA, Corso CO, Grezzana TJ, Severino A, Dal-Pizzol F, Ritter C. Hypertonic saline and hemorrhagic shock: hepatocellular function and integrity after six hours of treatment. *Acta Cir Bras* 2005 ;20:414-7.
24. Lee CC, Chang IJ, Yen ZS, Hsu CY, Chen SY, Su CP et al. Effect of different resuscitation fluids on cytokine response in a rat model of hemorrhagic shock. *Shock* 2005;24:177-81.
25. Van Meurs M, Wulfert FM, Knol AJ, De Haes A, Houwertjes M, Aarts LP, Molema G. Early organ-specific endothelial activation during hemorrhagic shock and resuscitation. *Shock* 2008;29:291-9.