



Hemorajik Şokta Güncel Sıvı Tedavisi

Hakan GÜVEN*, Korhan TAVILOĞLU**

* Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, SAMSUN

** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İSTANBUL

Current Fluid Therapy in Hemorrhagic Shock

Key Words: Hemorrhagic shock, Fluid therapy

Anahtar Kelimeler: Hemorajik, Şok, Sıvı, Tedavi

Şokun ilk tanımlanmasından bu yana geçen bir asırlık sürede elde edilen bilgi ve deneyimlere rağmen, hemorajik şokta tedavi yöntemlerinin güncellenmesi gerekliliği bu konuda henüz son sözün söylenmemesinden kaynaklanmaktadır. Damar yatağından kan kaybı sonucu ortaya çıkan hemorajik şokta, bu kaybın ne tip bir solüsyonla, ne hız ve miktarda ve ne zaman yerine konulması hakkındaki tartışmalar bugün hala devam etmektedir.

1940'lı yılların başında Wiggers'in geliştirdiği hemorajik şok modelinde yapılan çalışmalar, serum fizyolojik ve glikoz içeren kristalloid solüsyonlarının stabil olmadığını, kısa sürede intravasküler alanı terk ettiğini ve bunun yerine tam kan kaybını karşılamada plazma ve serumun daha iyi olduğunu göstermiştir^[1-3]. Bu sıvı tedavi stratejisi II. Dünya Savaşı esnasında kullanılmıştır. Başta akut böbrek yetmezliği ol-

mak üzere, şok sonucu ortaya çıkan komplikasyonları engelleyememiştir. Daha sonra Shires'in klinik ve deneysel çalışmalarında, ciddi hemorajik şokta ekstraselüler alanda sıvı kaybının çok daha fazla ve önemli olduğunu, şok esnasında vücuttaki su dengelerinin önemli oranda değiştiğini göstermesi ile birlikte 1960'lı yıllarda izotonik kristalloid sıvıların kullanımı tedavide temel oluşturmuştur^[4,5]. Ekstraselüler sıvı kaybının tam hesaplanamaması ve bu alandaki sıvının hem intraselüler hem de damar yatağına geçtiğinin bilinmesi nedeniyle önerilen optimal sıvı tedavisi geniş hacimli (agresif) idi. Seçilen sıvılarda ise, üçe bir oranında kristalloid ve tam kan verilmesi hatta ciddi şokta bu oranın sekize bir şeklinde olması önerilmekteydi. Bu tedavi yaklaşımı akut böbrek yetmezliğinin ortaya çıkmasını engellese de, o dönemde yaş akciğer veya şok akciğeri diye adlandırılan bugün ise

Yazışma Adresi: Prof. Dr. Korhan TAVILOĞLU

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Çapa-İSTANBUL
e-mail: korhan@taviloglu.com

Makalenin Geliş Tarihi: 22.03.2005

Makalenin Kabul Tarihi: 29.03.2005

akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) olarak tanımlanan bu komplikasyonun ortaya çıkmasına engel olamamaktadır. Patogenezi tam aydınlatılmayan bu klinik tablodan kristalloid solüsyonların sorumlu olduğu düşünülerek 1970'li yıllardan sonra hemorajik şok tedavisinde kolloidlerin kullanılması gündeme gelmiştir^[6-9]. Akciğer üzerine etkilerin değerlendirildiği karşılaştırmalı randomize çalışmalarda, kristalloidler ile kolloid sıvılar arasında anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir^[10,11]. Fakat aynı çalışmalarda kristalloidlerin mortalite üzerine daha olumlu yönde etkilerinin olduğu ifade edilmiştir. Belki bugün de, o çalışmaların ışığında, hemorajik şok tedavisinde, agresif kristalloid sıvı tedavi stratejisi uygulama alanı bulmaktadır.

Şok, genel anlamda sebebine bağlı olmaksızın, hücrelere ihtiyaçları olan oksijenin yeterli miktarda ulaşmaması ile ortaya çıkan bir dolaşım bozukluğudur. Hipoksiye maruz kalmış hücre, makro ve mikroçevrede ortaya çıkan bir dizi endokrin, metabolik ve immünolojik adaptasyon mekanizmaları ile hücresel bütünlüğünü korumaya çalışır. Eğer bu aşamada tedavisinde hipoksi ve hipoperfüzyon düzeltilmezse çoklu organ yetmezlikleri ve sonuçta ölüm kaçınılmazdır. Şokun geriye döndürülebilmesi hastanın fizyolojik kompensasyon mekanizmalarını tüketmeden erken dönemde amaca yönelik tedavisine bağlıdır.

HEMORAJİK ŞOK TEDAVİSİNDE TAKİP ÖLÇÜTLERİ

Hastanın şokta olduğu tespiti yapıldıktan sonra ilk aşamada temel yaşam desteğinin yanında, çocuklarda 20 mL/kg olarak, büyüklerde ise 2-3 L kristalloid perfüzyonunun, tercihan da laktatlı ringer veya serum fizyolojik solüsyonunun bolus tarzda hızla (ortalama 15-30 dakikada) verilmesi gerekir. Hastanın tansiyonu, kalp atım hızı, idrar çıkışı, santral venöz basıncı gibi klinik ölçütlerin yanında arter kan gazında baz açığı, laktat ve hemoglobin hematokrit seviyelerine bakılır. Bu geleneksel takip ölçütleri ile hastanın şok durumunun ciddiyetine, kanamanın devam edip etmediğine ve yapılan sıvı tedavisinin yeterliliğine karar verilir. Şok gibi dinamik bir klinik durumun takibinde ve tedavisinde yeni kullanılacak ölçütlere ihtiyaç vardır. Şokun komplikasyonu olan çoklu organ yetmezliğinde tetiği çeken ana faktörlerden biri doku hipoksisidir. Her ne kadar arter kan pH'sı, baz açığı ve laktat düzeyleri hücre-

sel asidozun dolaylı göstergesi olsa da gerçek anlamda hücresel asidozu göstermez. Nazogastrik tonometri kateteri ile ölçülen, gastrik intramukozal pH değeri, şok takibinde son yıllarda kullanılmaktadır. Tüm bu ölçütler, günümüzde doku perfüzyonunun en iyi göstergeleridir^[12-14]. Şokta, hücresel hipoperfüzyon sonucu gelişen anaerobik metabolizmanın ürünü olan kan laktat düzeyinin normali 0.44-1.8 mmol/L'dir. Kritik hastaların ortalama %96'sında yükselir. İyi bir resüsitasyonla 24 saat içinde normale iner. Baz açığı, hastanın mevcut olan tampon bazı ile normal tampon baz değerleri arasındaki farkı anlatır. Normalde ± 4 mmol/L'dir. Yetersiz hücresel perfüzyon sonucu asidozda olan kritik hastada negatif değerlerde artması önemlidir. Şok resüsitasyonunun takibinde kullanılabilir. Hipovolemide kan laktat düzeyinden daha hızlı olarak artar. Şokun takibinde ve mortalite tahmininde gastrik intramukozal pH ölçümünün çok daha değerli olduğu bildirilmektedir. Kan laktat düzeyinin 5 mmol/L, baz açığının -10 mmol/L olduğu olgularda, periferde ciddi hipoperfüzyonun olduğu ve hızla düzeltilmesi gerektiği bilinmelidir^[15,16].

Şok resüsitasyonunda ana amaç dokulara yeterli oksijenin ulaştırılmasıdır. Yeterli oksijen sunumuna üç faktör etkilidir. Hemoglobin konsantrasyonu, oksijen satürasyonu ve kardiyak out-put'tan oluşan bu ana faktörler şokun derecesine göre farklı oranlarda etkilenir. Kan oksijen satürasyonu dışarıdan verilen oksijenin konsantrasyonu artırılarak (FiO_2), hemoglobin konsantrasyonu eritrosit transfüzyonu ile, kardiyak out-put ise kısmen sıvı ve vazopresör ilaçlarla düzeltilmeye çalışılır. Burada kontrolü ve takibi en zor ölçüt kardiyak out-put'tur. Pulmoner kateter yerleştirilerek devamlı kardiyak out-put monitörize edilebilir. Bu invaziv girişimde kardiyak out-put yanında pulmoner kapiller kama basıncı (PKKB), sağ ventrikül end-diyastolik volüm indeksi gibi şok tedavisinin takibinde önemli diğer ölçütler de izlenebilir. İdeal olarak hücresel oksijen sunumundaki değişikliklerin tüm düzeylerde izlenmesi gerekmektedir^[17,18]. Ne var ki, klinikte bunu gerçekleştirmek o kadar kolay değildir. Bugün rejyonel ve doku düzeyindeki monitörizasyona ihtiyaç duymamıza rağmen, hala daha çok global parametreler ile yetinmek durumundayız. Shoemaker ve arkadaşlarının yaptığı klinik çalışmalar sonucu optimal oksijen sunumunun 600 mL/dakika/m² olarak tutulmasının sağkalım üzerine etkili olduğu bildirilmiştir^[19].

Yine başka bir çalışmada bu değer 500 mL/dakika/m² olarak tutulması durumunda daha az sıvı ve kan transfüzyonu yapılarak benzer sonuçların alınabileceği bildirilmiştir.^[20] Kan laktat düzeyindeki düşüş izlenerek oksijen sunumu artırılabilir. Burada belli bir düzeyde oksijen sunumunun artırılmasına rağmen laktat düzeylerinde azalma olmaması periferik dokuların mitokondriyal yapısında fonksiyon bozukluğu ve çoğul organ yetmezliğine gidişin, başka bir ifade ile şokun geri dönüşümsüz dönemine girdiğinin göstergesidir.

Şokun takip ve tedavi ölçütü olarak oksijen sunum indeksi (DO₂I ≥ 600 mL/dakika/m²) kullanılıyorsa, sıvı tedavisinde 10 g/dL'nin altında hemoglobin seviyelerinde eritrosit süspansiyonu, PKKB < 15 mmHg ise kristalloid (laktatlı ringer) verilmelidir. DO₂I < 600 mL/dakika/m², PKKB > 15 mmHg ise sadece sıvı tedavisi ile hedefe ulaşamaz, sıvılar ile beraber pozitif inotrop (dobutamin) ve vazopresör (norepinefrin) ajanların da tedaviye eklenmesi gerekir.

HEMORAJİK ŞOK TEDAVİSİNDE KULLANILAN SIVILAR

Travmatik veya nontravmatik hemorajik şok tedavisinde ideal bir sıvı; ucuz, güvenli, temini kolay, hücreler için gerekli oksijen ve besin maddelerini içeren ve hücreleri reperfüzyon hasarından koruyan özelliklere sahip olmalıdır. Günümüzde, ne yazık ki böyle özelliklere sahip bir sıvı elimizde yok. Elimizde bulunan kristalloidlerin, kolloidlerin ve kan ürünlerinin bilinen faydaları yanında yan etkileri de mevcuttur.

İzotonik Kristalloidler

Laktatlı ringer solüsyonu hemorajik şokun başlangıç tedavisinde sık kullanılır. Tedavide verilen total miktarın artması ve bu sıvıların nötrofil aktivasyonunu belirgin olarak indüklemeleri ile izotonik kristalloidler şokun geç komplikasyonlarına ve karın kompartıman sendromuna neden olurlar^[21]. Böylece düşük miktarda kullanıldıklarında faydalı etkileri olurken, aşırı miktarda kullanılmaları istenmeyen sonuçlara neden olur. Bunun için, antiinflamatuvar etkili farmakolojik ajanları ve enerji kaynaklarını da içinde bulunduran kristalloid solüsyonları (ringer etil pirüvat, keton ringer solüsyonları) üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır^[22,23].

Hipertonik Kristalloidler

1980 yılında Velasco ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarla gündeme gelen %7.5 NaCl solüsyonu en çok kullanılan hipertonik kristal-

loiddir. Az hacimlerde dahi intravasküler hacmi izotonik kristalloidler kadar etkili bir şekilde yükseltir ve kardiyak out-putu artırır^[24]. Mikrosirkülasyonu düzeltmede daha üstündürler. Bunu selektif olarak arteriyoller vazodilatasyon, eritrositlerin ve endotelin şişmesini engelleyerek sağlarlar. Mikrosirkülasyonun düzelmesinin bir kötü etkisi, kanamanın artmasına sebep olmasıdır. Fakat geç dönemde hücrel hasar göz önüne alındığında laktatlı ringer solüsyonuna göre daha az nötrofil aktivasyonuna neden olurlar. %7.5 NaCl solüsyonlarının olumlu etkilerinin dekstran ile kombine edildiğinde daha da fazla olduğu hayvan ve klinik çalışmalarda gösterilmiştir^[25-27]. Her iki hipertonik solüsyonla standart kristalloid solüsyonlarının karşılaştırıldığı 1990'lı yıllardan sonra yapılan çalışmaların sonucunda yalnız başına %7.5 NaCl'ün bir üstünlüğünün olmadığı fakat dekstran ile kombine edilen solüsyonların şok resüsitasyonunda daha etkili olduğu gösterilmiştir^[28]. Beyin kan perfüzyonunu artırmaları, ödemi azaltmaları sebebiyle de travmatik ve özellikle de kapalı kafa travması ile beraber olan hemorajik şoktaki hastalarda kullanılması önerilmektedir.

Kolloidler

Albumin, nişasta ve jelatin gibi yüksek molekül ağırlıklı içerikleri ile hemorajik şok tedavisinde kullanılan kolloidlerin intravasküler alana sıvı çekmeleri ve dolaşımı sağlamaları bilinen en önemli avantajlarıdır. Ciddi şokta kapiller geçirgenliğin artması ve bu moleküllerin interstisyel alana geçmesi ve bu alandan güç elimine edilmeleri, sıvı hareketinin hücreler arası alana yönelmesine, sonuçta ödemin daha da artmasına ve etkili dolaşımın azalmasına neden olur. Karın kompartıman sendromu ve akut böbrek yetmezliğinin önlenmesinde etkili olduğu gösterilen kolloidler şokun tedavisinde kullanılabilirler. Kanın oksijen transportunu artırır, kardiyak out-putu düzeltirler. Özellikle HES (%6 hidroksietilstarch) ve dekstranlı solüsyonlar önerilmektedir. Yirmidört saat etkilidirler. Ama günde 1 L'den fazla kullanılmamalıdır, çünkü allerjik, bağışıklık sistemini baskılayıcı ve koagülopati yaratıcı yan etkileri olabilir. Pentastarch daha az allerjiktir. Daha kolay tolere edilebilir ama etkisi 12 saat sürer. Bu solüsyon, uygulanan volümün 1.5 katı kadar plazma volüm genişlemesi sağlarken, diğer HES solüsyonları uygulanan volüm kadar plazma genişlemesine yol açarlar^[29-31].

Doğal ve Yapay Kan Ürünleri

Taze donmuş plazma ve eritrosit süspansiyonları hemorajik şok resüsitasyonunda sık kullanılan kan ürünleridir^[32-41]. Oksijen taşıma kapasitesini artırmak ve pıhtılaşma mekanizmasını düzenlemek amacıyla verilen bu ürünlerin temininin zor ve bilinen yan etkilerinin olması yeni alternatifler gündeme getirmiştir. Hemoglobine bağlı oksijen taşıyıcı olarak kullanılacak birçok solüsyon araştırılmasına ve bulunmasına rağmen klinik çalışma aşamasına ancak modifiye tetramerik hemoglobin solüsyonu gelmiştir^[42]. Bu solüsyonun damar yatağında nitrik oksit bağlayarak şiddetli vazokonstriksiyona neden olması ve buna bağlı ölümlerin ortaya çıkması ile insan çalışmaları durdurulmuştur^[43]. Araştırmacıların kolay bulunur etkili oksijen taşıyıcı geliştirme çalışmaları son yıllarda polimerize tetramerik hemoglobin solüsyonları üzerine dönmüştür. Bu solüsyonda bir önceki kuşakta görülen vazokonstriksiyon ve hemoglobinin düşük oksijen basınçlarında bağlı olduğu oksijeni serbest bırakma problemleri çözüm bulmuş durumda görülmektedir^[44,45]. Küçük boyutlu klinik çalışmalarda ve olgu sunumlarında polimerize hemoglobin solüsyonlarının iyi yönde sonuçları bildirilmektedir^[46,47].

KANAMA KONTROLÜ

Hemorajik şok tedavisinin temelini kanama kontrolü oluşturmaktadır ve bugüne kadar bilenen en etkili yöntem cerrahi metotlardır. Fakat hipotermi, asidoz ve sonuçta yol açtığı hiperkoagülopati cerrahi metotlar ile durdurulamayan kanamaya neden olur. Burada şokun tedavisinde sıvı ve kan ürünlerinin verilmesi mevcut klinik durumu daha ağırlaştırır. Hastanın girmiş olduğu bu kısır döngüden çıkartılması için zincirin bir yerden kesilmesi gerekmektedir. Son yıllarda, öncelikle hemofili hastalarında kullanılmaya başlanan aktive edilmiş rekombinant faktör 7 (rFVIIa), şokun tedavisi esnasında ortaya çıkan cerrahi olarak durdurulamayan kanamaların tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Hipotermi ve asidoz düzeltikten sonra rFVIIa kullanılmalıdır. rFVIIa ortaya çıkmış subendotelial doku faktörüne bağlanır, bu kompleks ekstremsel pıhtılaşma yolunu aktive ederek FX üzerinden patolojinin bulunduğu yerde pıhtılaşmaya neden olur. Sistemik hiperkoagülopatiye neden olmaz. Kullanımı ile ilgili geniş çalışma serileri henüz yoktur^[48,49].

Bu yazıda özetlenen güncel tedavi yöntemlerinin pratik uygulamaya geçmesi sonucunda, ölüm ile sonuçlanan hemorajik şok olgularının sayısı azalacaktır, fakat bu ideal tedavi yöntemlerinin bulunduğu anlamına gelmemelidir. Bu konuda, yeni kolay uygulanabilir, takip ölçütleri ve ideal sıvı, oksijen taşıyıcıları geliştirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Moore FA, Moore EE. Trauma resuscitation. In: Wilmore DW, Cheung LY, Harken AH, Holcroft JW, Meakins JL, Soper NJ (eds). American College of Surgeons: ACS surgery. New York: WebMD Corporation, 2002:31-7.
2. Nathens AB, Maier RV. Shock and resuscitation. In: Norton JA, Bollinger RR, et al (eds). Essential Practice of Surgery. New York: Springer-Verlag, 2003: 95-102.
3. Orlinsky M, Shoemaker W, Reis ED, Kerstein MD. Current controversies in shock and resuscitation. Surg Clin North Am 2001;81:1217-62.
4. Giesecke AH Jr, Grande CM, Whitten CW. Fluid therapy and the resuscitation of traumatic shock. Crit Care Clin 1990;6:61-72.
5. Myers C. Fluid resuscitation. Eur J Emerg Med 1997;4:224-32.
6. Falk JL, O'Brien JF, Kerr R. Fluid resuscitation in traumatic hemorrhagic shock. Crit Care Clin 1992; 8:323-40.
7. Shoemaker WC. Controversies in the pathophysiology and fluid management of postoperative adult respiratory distress syndrome. Surg Clin North Am 1985;65:931-63.
8. Kaminski MV Jr, Haase TJ. Albumin and colloid osmotic pressure implications for fluid resuscitation. Crit Care Clin 1992;8:311-21.
9. Velanovich V. Crystalloid versus colloid fluid resuscitation: A metaanalysis of mortality. Surgery 1989; 105:65-71.
10. Schierhout G, Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: A systematic review of randomised trials. BMJ 1998;316:961-64.
11. Choi PT-L, Yip G, Quinonez LG, et al. Crystalloids vs colloids in fluid resuscitation: A systematic review. Crit Care Med 1999;27:200-10.
12. Janssens U, Groesdonk H, Graf J, Radke PW, Lopper W, Hanrath P. Comparison of oesophageal and gastric air tonometry in patients with circulatory failure. Br J Anaesth 2002;89:237-41.
13. McKinley BA, Butler BD. Comparison of skeletal muscle PO₂, PCO₂, and pH with gastric tonometric P(CO₂) and pH in hemorrhagic shock. Crit Care Med 1999;27:1869-77.
14. Revell M, Greaves I, Porter K. Endpoints for fluid resuscitation in hemorrhagic shock. J Trauma 2003; 54:63-7.

15. Şahin A, Ertekin C, Güloğlu R ve ark. Şok parametrelerinin şok ve mortaliteyi belirlemedeki etkinlikleri. *Ulus Travma Derg* 1997;3:233.
16. Holcroft JW. Shock. In: Cameron JL (ed). *Current Surgical Therapy*. 7th ed. St Louis: Mosby Inc., 2001:1043.
17. Gore DC, Jahoor F, Hibbert JM, et al. Lactic acidosis during sepsis is related to increased pyruvate production, not deficits in tissue oxygen availability. *Ann Surg* 1996;224:97-102.
18. Moore FA, Haenel JB, Moore EE. Alternatives to Swan-Ganz cardiac output. *Surg Clin North Am* 1991;71:699-721.
19. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, et al. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest* 1988;94:1176-86.
20. Velmahos GC, Demetriades D, Shoemaker WC, et al. Endpoints of resuscitation of critically injured patients: Normal or supranormal? A prospective randomized trial. *Ann Surg* 2000;232:409-18.
21. Güloğlu R. Abdominal kompartman sendromu. *Ulus Travma Derg* 2002;8:133.
22. Fink MP. Ringer's ethyl pyruvate solution: A novel resuscitation fluid for the treatment of hemorrhagic shock and sepsis. *J Trauma* 2003;54:141-3.
23. Coimbra R, Melbostad H, Hoyt DB. Effects of phosphodiesterase inhibition on the inflammatory response after shock: Role of pentoxifylline. *J Trauma* 2004;56:442-9.
24. Oliveira RP, Velasco I, Soriano F, Friedman G. Clinical review: Hypertonic saline resuscitation in sepsis. *Crit Care* 2002;6:418-23.
25. Alpar EK, Killampalli VV. Effects of hypertonic dextran in hypovolaemic shock: A prospective clinical trial. *Injury* 2004;35:500-6.
26. Vassar MJ, Perry CA, Gannaway WL, Holcroft JW. 7.5% sodium chloride/dextran for resuscitation of trauma patients undergoing helicopter transport. *Arch Surg* 1991;126:1065-72.
27. McKirnan MD, Williams RL, Limjoco U, Ragland J, Gray CG. Hypertonic saline/dextran versus lactated Ringer's treatment for hemorrhage in dehydrated swine. *Shock* 1994;44:238-46.
28. Mattox KL, Maningas PA, Moore EE, et al. Prehospital hypertonic saline/dextran infusion for post-traumatic hypotension. The USA Multicenter Trial. *Ann Surg* 1991;213:482-91.
29. Marx G, Pedder S, Smith L, et al. Resuscitation from septic shock with capillary leakage: Hydroxyethyl starch (130 kd), but not ringer's solution maintains plasma volume and systemic oxygenation. *Shock* 2004;21:336-41.
30. Waikar SS, Chertow GM. Crystalloids versus colloids for resuscitation in shock. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000;9:501-4.
31. Vincent JL, Gerlach H. Fluid resuscitation in severe sepsis and septic shock: An evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32:451-4.
32. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion requirements in critical care investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999;340:409-17.
33. Akgün Y, Taçyıldız İ. Şokta genel yaklaşım. Ertekin C, Günay K, Kurtuluş M, Taviloğlu K (editörler). *Travma ve Resüsitasyon Kursu Kitabı*. İstanbul: Logos Basımevi, 1998:55-69.
34. Güven H, Hökelek M. Deneysel hemorajik şok modelinde hacim kontrollü pratik bir kanatma yöntemi. *Ulus Travma Derg* 2003;9:102-3.
35. Karagözoğlu E, Gül M, Karabulut K ve ark. Hemorajik şokta oksijen serbest radikalleri üzerine hipertonic salin, HAES ve dimetilsülfoksitin etkileri. *Ulus Travma Derg* 2003;9:154-9.
36. Ertürk MS, Gazioğlu E, Konukoğlu D ve ark. Sıçanlarda, hemorajik şok ve reperfüzyon sonrası görülen organ hasarında siklosporin A'nın rolü. *Ulus Travma Derg* 1999;5:11-8.
37. Şahin A, Ertekin C, Güloğlu R, Yamaner S, Bilsel Y. Şok parametrelerinin şok ve mortaliteyi belirlemedeki etkinlikleri. *Ulus Travma Derg* 1997;3:233-42.
38. Bulut T. Kanama, hemostaz, cerrahide kan ve kan ürünleri kullanımı. Kalaycı G (editör). İÜ, İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Ders Kitapları Serisi: Genel Cerrahi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2002:85-96.
39. Bulut T. Şok. Kalaycı G (editör). İÜ, İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Ders Kitapları Serisi: Genel Cerrahi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2002:97-106.
40. Değerli Ü. Sıvı-elektrolit dengesi ve replasman tedavisi. Kalaycı G (editör). İÜ, İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Ders Kitapları Serisi: Genel Cerrahi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2002:107-24.
41. Yücel T. Travmatik şokta resüsitasyon. *Türkiye Klinikleri Derg* 2004;9:181-7.
42. Moss GS, Gould SA, Sehgal LR, et al. Hemoglobin solution-from tetramer to polymer. *Surgery* 1984;95:249-55.
43. Sloan EP, Koenigsberg M, Gens D, et al. Diaspirin cross-linked hemoglobin (CDLHb) in the treatment of severe traumatic hemorrhagic shock: A randomized controlled efficacy trial. *JAMA* 1999;282:1857-64.
44. Carmichael FJ, Ali AC, Campbell JA, et al. A phase I study of oxidized raffinose cross-linked hemoglobin. *Crit Care Med* 2000;28:2283-92.
45. Gould SA, Moore EE, Moore FA, et al. Clinical utility of human polymerized hemoglobin as a blood substitute after acute trauma and urgent surgery. *J Trauma* 1997;43:325-32.
46. Moore EE. Blood substitutes: The future is now. *J Am Coll Surg* 2003;96:1-17.
47. Kulkarni R, Daneshmand A, Guertin S, et al. Successful use of activated recombinant factor VII in traumatic liver injuries in children. *J Trauma* 2004;56:1348-52.
48. Geeraedts LM Jr, Kamphuisen PW, Kaasjager HA, Verwiel JM, van Vugt AB, Frolke JP. The role of recombinant factor VIIa in the treatment of life-threatening haemorrhage in blunt trauma. *Injury* 2005;36:495-500.
49. Lodge JP, Jonas S, Oussoultzoglou E, et al. Recombinant coagulation factor VIIa in major liver resection: A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Anesthesiology* 2005;102:269-75.