

GİRİŞ

Şok, yetersiz organ perfüzyonu sonucu doku oksijenasyonunda bozulmaya neden olan dolaşım sisteminin fonksiyonel bir anormalliğidir. Çeşitli nedenlerle şok gelişebilir. Şok tedavi edilmediğinde dolaşım sistemindeki bozulma mikrodolaşımda bozulmaya, hücrel hipoksiye neden olur ve neticede metabolik hasar (anaerobik glikoliz ve laktik asidemi) ortaya çıkar. Bu değişiklikler sonucu hücre normal fonksiyonlarını yerine getiremez ve hücrenin yapısında meydana gelen değişiklikler sonucunda hücre ölümü ortaya çıkar. Tedaviye rağmen %30-80 mortalite görülebilmektedir (1). Bu nedenlerden dolayı, şokun patofizyolojisinin açıklanması ve tedavi modalitelerinin araştırılması için birçok deneysel hayvan çalışmaları yapılmıştır ve bu çalışmalar devam etmektedir. Bu yazıda hemorajik ve septik şok modelleri incelenmiştir.

Hemorajik şok modelleri

Hemorajik şok en yaygın şok tiplerinden biridir ve yaralanma sonrası erken ölüme yol açan en önemli sebeplerdendir. Yaralanma sonrası ilk bir saatte ki ölümlerin %50 sebebi kanama ve kafa travmasıdır (2). Kan kaybı sonrası kardiyak ventriküler doluş azalır ve yeterli organ ve doku perfüzyonu sağlanamaz. Kan kaybı, kan hacmi ve doku perfüzyonunu idame ettirmek

için bazı kompazatuar mekanizmaları uyarır (antidiüretik hormon, atriyal natriüretik peptid ve katekolaminlerin salınımı vb.), nörohumaral değişiklikler ve arteriyal vazokonstrüksiyon ile kan daha vital organlar lehine yeniden dağıtılır. Ancak vücut bu kompansatuar mekanizmalar ile belli bir süre korunabilir. Eğer kanama kontrol altına alınmaz ve telafi edilmez ise, ciddi hücrel hipoksi ve organ hasarı meydana gelebilir (3).

Son zamanlarda hipovolemik şokun mekanizmasını anlamak ve beraberinde ki immüno-lojik değişiklikleri ortaya koymak için çaba sarfedilmektedir. Bu amaçla çok sayıda klinik öncesi hayvan çalışmaları yapılmıştır. Ancak bu deneysel çalışmaların klinik uygulanabilirliklerinde zorluklar yaşanmıştır. Bu nedenle kullanılan hayvan modellerinin daha iyi anlaşılması gerektiği düşünülmektedir. Her kanama modelinde avantajlar ve dezavantajlar mevcuttur.

Bu yazımızda şok modelleri için yapılacak çalışmalarda, yapılan temsili çalışmalarda ki avantaj ve dezavantajlar ortaya konulmuş ve yapılacak çalışmalar için rehberlik etmesi amaçlanmıştır.

Hayvan modelleri

Hemorajik şokun patofizyolojisi ait bilgilerimizin çoğu farklı türlerin incelenmesinden gelir. İdeal bir hayvan modeli, incelenmek is-

- Septik şok modellerinde agresif sıvı resüstasyonu modelin önemli bir parçasıdır. Ancak çalışma sırasında sıvı resüstasyonunun sağlanmasında sorun yaşanabilir. Deney hayvanında maruziyet öncesi damar yolu erişiminin sağlanması önemlidir.
- Deneysel çalışma sırasında mekanik ventilasyon kullanımı gerekebilir. Mekanik ventilasyon ve kullanılan mekanik ventilatör modu, çalışma sonuç verilerinde karıştırıcı faktör olabilmektedir. Mekanik ventilatör kullanılan çalışmalarda bu durum gözardı edilmemelidir (47).
- Bazı deneysel çalışmalarda biyobelirteç ölçümleri sağlamak amacı ile cihaz implantasyonları için analjezik kullanımı gerekebilmektedir. Morfin ve türevleri ile non-steroid analjezikler, sepsisin inflamasyonunu bozabilir ve immunsupresyona neden olabilmektedir (47).
- Sepsis ve septik şok hastaları klinikte antibiyotik alırlar. Preklinik araştırmalarda antibiyotik dışı septik durumların etkinliğinin araştırılmasında antibiyotik kullanılması önerilmektedir. Ancak antibiyotiklerin kullanımında septik şoktaki hayvanın böbrek ve karaciğer fonksiyonlarında meydana gelen bozulmalar dikkate alınmalıdır. Ayrıca ilaçların araştırılan terapötik ajan ile olan farmakokinetiği ve yan etkileri gözardı edilmemelidir (14).

KAYNAKLAR

1. Nunez TC, Cotton BA: Transfusion therapy in hemorrhagic shock. *Curr Opin Crit Care* 2009;15:536–541.
2. Pope A, French G, Longnecker DE: Fluid Resuscitation. State of the Science for Treating Combat Casualties and Civilian Injuries. Washington, DC: National Academy Press, 1999
3. Hamar J, Kovach AG, Reivich M, et.al.: Effect of phenoxylbenzamine on cerebral blood flow and metabolism in the baboon during hemorrhagic shock. *Stroke* 1979;10:401–407.
4. Majde JA: Animal models for hemorrhage and resuscitation research. *J Trauma* 2003;54:S100–S105.
5. Frink M, Andruszkow H, Zeckey C, et.al.: Experimental trauma models: an update. *J Biomed Biotechnol* 2011; 797383.
6. Hauser C: Preclinical models of traumatic, hemorrhagic shock. *Shock* 2005;24(suppl 1):24–32

7. Kemming G, Messick JB, Mueller W, et.al.: Can we continue research in splenectomized dogs? *Mycoplasma haemocanis*: old problem – new insight. *Eur Surg Res* 2004;36:198–205.
8. Cheung AT, Duong PL, Driessen B, et.al.: Systemic function, oxygenation and microvascular correlation during treatment of hemorrhagic shock with blood substitutes. *Clin Hemorheol Microcirc* 2006;34:325–334.
9. Carroll RG, Iams SG, Pryor WH Jr, et.al.: Single hemorrhage: a clinically relevant canine model of hemorrhagic shock. *Resuscitation* 1988;16:119–126.
10. Lomas-Niera J, Perl M, Chung C, et.al.: Shock and hemorrhage: an overview of animal models. *Shock* 2005; 24 (suppl 1):33–39.
11. Stepaniak PC, Hamilton GC, Olson JE, et.al.: Physiologic effects of simulated + Gx orbital reentry in primate models of hemorrhagic shock. *Aviat Space Environ Med*78, A14-25 (2007)
12. Redl H, Bahrami S: Large animal models: baboons for trauma, shock, and sepsis studies. *Shock* 2005;24(suppl 1):88–93.
13. Wiggers CJ: The present status of the shock problem. *Physiol Rev* 22:74–123, 1942
14. Deitch E: Animal models of sepsis and shock: a review and lessons learned. Reply. *Shock* 1998;10:442–445.
15. Gainer J, Lipa M, Ficenec M: Hemorrhagic-shock in rats. *Lab Anim Sci* 1995;45:169–172.
16. Schlag G, Redl H, Till G, et.al.: Anti-L-selectin antibody treatment of hemorrhagic-traumatic shock in baboons. *Crit Care Med* 1999;27:1900–1907.
17. Penfield W: The treatment of severe and progressive hemorrhage by intravenous injections. *Am J Physiol*1919; 48: 121–132.
18. Holliday RL, Illner HP, Shires GT: Liver cell membrane alterations during hemorrhagic shock in the rat. *J Surg Res* 1981; 31:506–515
19. Lazarus HM, Hopfenbeck A: Effects of hemorrhagic shock on nuclear DNA. *Surgery* 1979; 85:297–302
20. Bickell WH, Stern S: Fluid replacement for hypotensive injury victims: how, when and what risks? *Curr Opin Anaesthesiol* 1998;11:177–180
21. Cannon W, Frasen J, Cowel E: The preventive treatment of wound shock. *JAMA* 1918; 70: 618–621.
22. American College of Surgeons: Shock; in: *Advanced Trauma Life Support Manual*. Chicago, American College of Surgeons, 1997, pp 87–108.
23. Crowell JW, Smith EE: Oxygen deficit and irreversible hemorrhagic shock. *Am J Physiol* 1964; 206: 313–316.
24. Rixen D, Siegel JH: Bench-to-bedside review: oxygen debt and its metabolic correlates as quantifiers of the severity of hemorrhagic and post-traumatic shock. *Crit Care* 2005; 9: 441–453.
25. Dunham CM, Siegel JH, Weireter L, et.al.: Oxygen debt and metabolic acidemia as quantitative predictors of mortality and the severity of the ischemic insult in hemorrhagic shock. *Crit Care Med* 1991; 19: 231–243.
26. Diodato MD, Knoferl MW, Schwacha MG, et.al.: Gender differences in the inflammatory response and survival following haemorrhage and subsequent sepsis.

- Cytokine 2001; 14: 162–169.
27. Angele M, Schwacha M, Ayala A, et.al.: Effect of gender and sex hormones on immune responses following shock. *Shock* 2000; 14: 81–90.
 28. Hauser G, Dayao E, Zukowskagrojec Z: Effect of pentobarbital anesthesia on the pressor response to agonists in vivo in normal and endotoxemic rats. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1995; 90: 289–300.
 29. Stenseth R, Berg E, Bjella L, et.al.: The influence of thoracic epidural analgesia alone and in combination with general anesthesia on cardiovascular function and myocardial metabolism in patients receiving beta-adrenergic blockers. *Anesth Analg* 1993; 77: 463–468.
 30. Kelbel I, Weiss M: Anaesthetics and immune function. *Curr Opin Anaesthesiol* 2001; 14: 685–691.
 31. Hilburger M, Adler M, Truant A, et.al.: Morphine induces sepsis in mice. *J Infect Dis* 1997; 176: 183–188.
 32. Collins JA, Stechenberg L: The effects of the concentration and function of hemoglobin on the survival of rats after hemorrhage. *Surgery* 1979; 85: 412–418.
 33. Sayeed MM, Baue AE: Mitochondrial metabolism of succinate, beta-hydroxybutyrate, and alpha-ketoglutarate in hemorrhagic shock. *Am J Physiol* 1971; 220: 1275–1281.
 34. Rana M, Singh G, Wang P, et.al.: Protective effects of preheparinization on the microvasculature during and after hemorrhagic shock. *J Trauma* 1992; 32: 420–426.
 35. Wichterman KA, Baue AE, Chasdry IH: Sepsis and septic shock: A review of laboratory models and a proposal. *J Surg Res* 1980; 29: 189–201
 36. DeJager L, Pinheiro I, Dejonckheere E, et.al.: Cecal ligation and puncture: the gold standard model for polymicrobial sepsis? *Trends Microbiol* 19(4): 198Y208, 2011
 37. Ahrenholz DH, Simmons RL: Fibrin in peritonitis. I. Beneficial and adverse effects of fibrin in experimental *E. coli* peritonitis. *J Surg Res* 1980; 88: 41–47
 38. Natanson C, Fink MP, Ballantyne HK, et.al.: Gram-negative bacteremia produces both severe systolic and diastolic dysfunction in a canine model that simulates human septic shock. *J Clin Invest* 1986; 78: 259–270
 39. Ebong S, Call D, Nemzek J, et.al.: Immunopathologic alterations in murine models of sepsis of increasing severity. *Infect Immun* 1999; 67(12): 6603Y6610
 40. Traeger T, Koerner P, Kessler W, et.al.: Colon ascension stent peritonitis (CASP) Va standardized model for polymicrobial abdominal sepsis. *J Vis Exp* 2010; Exp 46: e2299
 41. Find MP, Hoard SO: Laboratory models of sepsis and septic shock. *J Surg Res* 1990; 49: 186–196
 42. Cross A, Opal S, Sadoff J, et.al.: Choice of bacteria in animal models of sepsis. *Infect Immun* 2013; 81(7): 2741Y2747
 43. Hinshaw LB, Beller-Todd BK, Archer LT, et al.: Effectiveness of steroid/ antibiotic treatment in primates administered LD₅₀ of *Escherichia coli*. *Ann Surg* 1981; 194: 51–56
 44. Tracey KI, Fong Y, Hesse G, et al.: Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteremia. *Nature* 1987; 330: 662–666
 45. Abraham E, Wunderink R, Siverman H, et. al.: Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor α in patients with sepsis syndrome: A randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *N Engl J Med* 1995; 333: 943–949
 46. Eissa D, Carton E, Buggy D: Anaesthetic management of patients with severe sepsis. *Br J Anaesth* 2010; 105(6): 734Y743
 47. Barth E, Radermacher P, Thiemermann C, et.al.: Role of inducible nitric oxide synthase in the reduced responsiveness of the myocardium to catecholamines in a hyperdynamic, murine model of septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34(2): 307Y313