

مقایسه میزان مایع درمانی جهت احیاء شوک خونریزی در رت‌های سالم و رت‌های هیپوترم مبتلا به قطع عصب کلیوی

حمید فراهانی^{۱*}، لیلا برجیان^۲

۱- مربی، کارشناس ارشد فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک

۲- دانشیار، دکتری فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

تاریخ دریافت ۸۴/۴/۲۰، تاریخ پذیرش ۸۴/۸/۲۵

چکیده

مقدمه: اکثر مطالعات اخیر نشان داده اند که هیپوترمی پس از شوک خونریزی نیاز به مایع درمانی را کاهش داده و فشار شریانی را افزایش می‌دهد که در نتیجه شانس زنده ماندن را بالا می‌برد. اما مشخص نشده که هیپوترمی با چه مکانیسمی این اثرات را ایجاد می‌کند. این مطالعه به طور وسیع‌تری اثرات هیپوترمی را در این امر بررسی می‌کند.

روش کار: این تحقیق یک مطالعه تجربی است که برای انجام آن ۲۴ عدد رت به ۴ گروه تقسیم شدند. در دو گروه ۱ و ۲ پس از انجام بیهوشی با تزریق پنتو باربیتال، عصب سمپاتیک کلیوی دو طرف قطع شد ولی در دو گروه ۳ و ۴ عصب دست نخورده باقی ماند و فقط برش پهلو انجام شد تا شرایط همه گروه‌ها یکسان شود. سپس رت‌ها وارد مرحله شوک خونریزی شدند (مرحله یک) که ۹۰ دقیقه طول داشت و برای آن از حیوان ۴ تا ۶ سی سی خون به مدت ۱۰ دقیقه گرفته شد. بعد از ایجاد شوک فقط در گروه‌های ۱ و ۲ دمای بدن در طول ۱۰-۵ دقیقه از حدود ۳۷/۵ به ۳۲ درجه سانتی‌گراد رسید. سپس در پایان مرحله یک، حیوان وارد مرحله احیا (مرحله دو) شد که برای آن، خون گرفته شده از حیوان و یا مایع اضافی رینگر به حیوان تزریق شد تا فشار به حد طبیعی‌اش برگردد. مرحله دو ۶۰ دقیقه به طول انجامید. فشار شریانی و حجم مایع مورد نیاز در گروه‌ها محاسبه و مقایسه گردید.

نتایج: در گروه‌های هیپوترمیک ۱ و ۲، نسبت به گروه‌های نورموترمیک ۳ و ۴ برای احیاء شوک خونریزی به حجم کمتری از مایعات و یا خون نیاز بود ($p < 0/05$). فشار شریانی قبل از شوک در بین ۴ گروه یکسان بود، اما در پایان مرحله دو (مرحله احیاء) در گروه‌های هیپوترمیک بالاتر از گروه‌های نورموترمیک بود ($p < 0/05$).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که هیپوترمی ملایم اثرات مفیدی بر بقاء حیواناتی که دچار شوک خونریزی شده‌اند دارد. با وجود این که کلیه‌های سالم نقش حیاتی در حفظ مایعات بدن در طول شوک دارند ولی ظاهراً در رت‌هایی که دچار قطع عصب کلیوی شده‌اند در حضور هیپوترمی به مایع درمانی کمتری برای احیاء شوک خونریزی نیاز است و این یکی از اثرات مفید هیپوترمی است. هم‌چنان مطالعات گسترده‌تری برای تأیید این موضوع لازم است.

واژگان کلیدی: هیپوترمی، شوک خونریزی، عصب کلیوی، مایع درمانی

* نویسنده مسئول: اراک، سردشت، دانشگاه علوم پزشکی اراک، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی تلفن: ۰۸۶۱ - ۴۱۷۳۵۰۲

Email: hamid.farahani2001@yahoo.com

مقدمه

بسیاری از مرگ و میرها بعد از شوک خونریزی، یعنی در همان فاصله زمانی نیم تا یک ساعت بعد از وقوع صدمات یا به عبارتی قبل از انجام اقدامات احیاء قلبی-ریوی روی می‌دهد. صدمات، تصادف و جراحات علت مرگ و میر در طول سه دهه اول زندگی می‌باشند (۱-۳). حفاظت از اندام‌های بدن در طول شوک خونریزی (HS) شانس زنده ماندن طولانی را بالا می‌برد. بسیاری از مرگ و میرها حتی بعد از احیاء موفق اولیه با تزریق خون و سرم، در نتیجه اثرات مخرب HS روی می‌دهد. هیپوترمی ملایم در چنین شرایطی می‌تواند درجاتی از محافظت را ایجاد کند و فشار متوسط شریانی (MAP) را بالا ببرد (۶-۱). هیپوترمی بین ۳۵-۳۲ درجه سانتی‌گراد به نام هیپوترمی ملایم یا هیپوترمی درمانی خوانده می‌شود (۶-۴). مکانیسم مزایای هیپوترمی درمانی در طول ایسکمی مغزی و صدمه مغزی بعد از HS مطالعه شده است (۱۰-۶). برخی از محققین به این نتیجه رسیده‌اند که هیپوترمی ملایم یک پاسخ فیزیولوژیک به روند خود شوک خونریزی است و منجر به افزایش شانس بقاء افراد می‌گردد و می‌تواند حین احیاء شوک خونریزی نیاز به مایع درمانی و تزریق خون را کاهش دهد یا مانع از خون‌گیری بیشتر گردد (۴-۱). اما تا کنون مشخص نشده که هیپوترمی از چه طریق منجر به افزایش شانس بقاء و ایجاد این اثرات مفید در طول مدت شوک خونریزی می‌گردد (۵-۱). لذا هنوز این سوال باقی است که آیا هیپوترمی به تنهایی نیاز به مایع درمانی را کاهش می‌دهد یا به طور غیرمستقیم (به طور مثال در اثر افزایش انقباض عروق یا در اثر کمک به نقش کلیه‌ها) منجر به

ایجاد چنین اثرات مفیدی می‌گردد. در نتیجه هدف از این پژوهش بررسی این است که آیا در رت‌های بدون عصب سمپاتیک کلیوی در طول مدت شوک خونریزی، هیپوترمی می‌تواند نیاز به مایع درمانی را کاهش دهد یا خیر؟

روش کار

این بررسی یک مطالعه تجربی است که برای انجام آن ۲۴ عدد رت نوزاد انتخاب شدند. رت‌ها از جنس نر و نژاد ویستار بودند. این رت‌ها در طی دو تا سه ماه با رژیم معمولی رشد داده شدند تا به وزن حدود ۳۵۰-۳۰۰ گرم رسیدند. سپس رت‌ها به طور تصادفی به ۴ گروه شش تایی ۱، ۲، ۳ و ۴، تقسیم شدند. پس از انجام بیهوشی در دو گروه ۱ و ۳، عصب سمپاتیک کلیوی دو طرف قطع شد بدین صورت که با لمس کلیه در زیر دنده‌ها به وسیله تیغ جراحی برشی در پهلو ایجاد شد. سپس با پنس، بافت‌های زیر پوستی، عضلات و حالب را کنار زده، با استفاده از ذره بین‌های معمولی عصب سمپاتیک پیدا شد و با قیچی جراحی قطع گردید. اما در دو گروه ۲ و ۴ عصب دست نخورده باقی ماند و فقط برش پهلو انجام شد تا شرایط همه گروه‌ها یکسان شود. سپس در ورید و شریان فمور پای چپ کاتتریزاسیون انجام گردید. بدین صورت که با تیغ جراحی برشی در ناحیه فمور داده و با پنس بافت و عضلات اطراف عروق از عروق جدا شدند. سپس با قیچی چشم پزشکی عروق برش داده شد و بعد کاتتر ریز معمولی وارد عروق شد و بانخ جراحی محکم گردید. کاتتر وریدی جهت گرفتن یا تزریق خون بود و کاتتر شریانی به دستگاه فیزیوگراف MK-III-P و NARCO, Bio-Systeme وصل می‌شد تا فشار متوسط شریانی حیوان ثبت گردد. سپس ترمومتر در ناحیه آنال

¹ - Hemorrhagic shock.

² - Mean arterial pressure.

آنوا یک طرفه مورد استفاده قرار گرفت. این مطالعه با رعایت کردن اصول اخلاقی و حقوق حیوانات انجام شد.

نتایج

در گروه های هیپوترمیک ۱ و ۲ نسبت به گروه های نورموترمیک ۳ و ۴ به طور معنی داری به حجم کمتری از مایعات و یا خون برای احیاء شوک خونریزی نیاز بود ($p < 0/05$)، (نمودار ۱). هم چنین در بین گروه های هیپوترمیک ۱ و ۲ اختلاف معنی داری برای نیاز به مایع درمانی وجود نداشت ولی در بین گروه های نورموترمیک ۳ و ۴ اختلاف معنی داری برای نیاز به مایع درمانی وجود داشت ($p < 0/05$)، (نمودار ۱). نتایج در مورد MAP نشان داد که قبل از مرحله شوک اختلاف معنی داری بین داده های گروه ها وجود نداشت. MAP بعد از احیاء بین دو گروه هیپوترم نیز تفاوت معنی داری نداشت اما بین دو گروه نورموترم دارای تفاوت معنی دار بود ($p < 0/05$)، (جدول ۱). هم چنین بین MAP گروه های هیپوترم و نورموترم اختلاف معنی دار وجود داشت ($p < 0/05$)، (جدول ۱).

حیوان قرار گرفته و درجه حرارت رکتالی اندازه گیری می شد. تمام رت ها در محیط با درجه حرارت ۲۵ درجه سانتی گراد آزمایش شدند. جهت ایجاد هیپوترمی، کمتر از ده سی سی الکل بر روی پوست ناحیه شکم ریخته شد که در نتیجه اتساع عروق و خروج حرارت از خون، درجه حرارت کاهش یافت. در صورت نیاز، لامپ گرمایی به ناحیه شکم حیوان نزدیک می شد تا درجه حرارت از ۳۲ درجه سانتی گراد کمتر نگردد. در این زمان برای اولین بار MAP نمونه ها اندازه گیری شد. سپس حیوانات وارد مرحله شوک (مرحله یک) شدند که ۹۰ دقیقه طول داشت و برای ایجاد آن از حیوان ۴ تا ۶ سی سی، خون در مدت ۱۰ دقیقه گرفته شد. در پایان ۹۰ دقیقه، برای دومین بار MAP نمونه ها اندازه گیری و بعد حیوانات وارد مرحله احیاء (مرحله دو) شدند. یعنی با تزریق مایع، MAP از ۴۰ میلی متر جیوه به ۱۰۰ میلی متر جیوه رسید که این مرحله ۶۰ دقیقه به طول می انجامید. سپس در پایان مرحله دو برای سومین بار نمونه ها اندازه گیری شدند که شامل اندازه گیری MAP و حجم تزریق شده برای احیاء حیوان بود. برای تفسیر نتایج و مقایسه بین گروه ها، آزمون

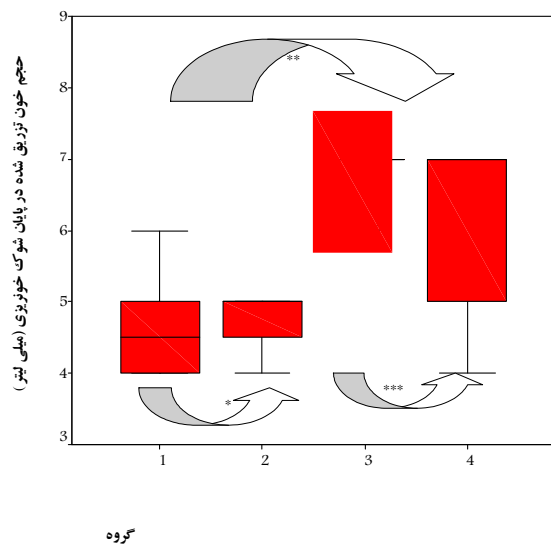
جدول ۱: مقایسه فشار متوسط شریانی قبل از شوک و نیز در پایان احیاء در بین گروه های رت مورد مطالعه

فشار متوسط شریانی		گروه
قبل از ایجاد شوک	بعد از احیاء	
۹۹/۵±۱/۳۳	a ۹۸/۸۳±۱/۲۳	۱- گروه هیپوترم، با قطع عصب و دچار شوک
۱۰۲/۰۰±۲/۱۳	b ۱۰۱/۰۰±۵/۵۲	۲- گروه هیپوترم، بدون قطع عصب و دچار شوک
۹۹/۶۶±۶۸/۲	c a ۹۴/۶۶±۲/۶۸	۳- گروه نورموترم، با قطع عصب و دچار شوک
۹۸/۸۳±۳/۷۱	c b ۷۰/۳۳±۱/۳۳	۴- گروه نورموترم، بدون قطع عصب و دچار شوک

حروف مشابه نشان دهنده وجود اختلاف معنی دار می باشد.

رسیده‌اند. هر چند که در این تحقیق اثرات مفید جدیدی از هیپوترمی مشاهده شد اما این یافته‌های جدید در عین حال یافته‌های اکثر مطالعات قبلی انجام شده در مدل شوک هموراژیک غیر کنترل شده را نیز تایید کرد (۱۴-۱۷). در مطالعات مذکور MAP و نیز بقا تحت اثر هیپوترمی در طول شوک افزایش یافت ولی آن مطالعات بدون در نظر گیری عملکرد حداقل سمپاتیک کلیوی بود. اهمیت این امر در این است که پاسخ فوری عصب سمپاتیک کلیوی در جواب به شوک هموراژی به طور مستقیم یا غیر مستقیم (با آزاد کردن هورمون‌ها) بر تنظیم حفظ مایعات و الکترولیت‌های بدن اثر مهمی دارد (۱۳-۱۶).

مهم‌ترین نتیجه‌ای که از این آزمایش به دست آمد در مورد حجم مایع یا خون مورد نیاز برای احیاء شوک خونریزی بود. نتایج نشان داد که حجم خون مورد نیاز در هر یک از گروه‌های هیپوترمیک کمتر از هر یک از گروه‌های نورموترمیک بوده است. پوروکر و همکارانش نشان دادند که هیپوترمی حجم خون مورد نیاز برای شوک خونریزی را در سطح کمتری (نسبت به نورموترمی) نگاه می‌دارد (۲). دیگران نیز بیان کردند که پائین تر بودن حجم خون مورد نیاز در گروه‌های هیپوترمیک می‌تواند ناشی از افزایش انقباض عروقی باشد، ولی تحقیقات آنها بدون در نظر گیری نقش حداقل سمپاتیک کلیوی به همراه هیپوترمی بود (۱۳-۱۵). نتایج ما نشان داد که در گروه ۳ (که نورموترمی به همراه قطع عصب سمپاتیک را دریافت کرده بود) و گروه ۴ (که نورموترم بودند ولی قطع عصب نداشتند) حجم خون متفاوتی برای احیاء شوک مورد نیاز بود. این امر نشان می‌دهد که کلیه با عصب سالم مانع از دست رفتن حجم خون از طریق کلیه‌ها می‌گردد و رت‌های نورموترمی که عصب



نمودار ۱. مقایسه حجم خون تزریق شده در پایان شوک خونریزی در گروه‌های ۱، ۲، ۳، ۴ بدون اختلاف معنی دار، **، *** $p < 0.05$

بحث

این مطالعه بر روی یک مدل شوک خونریزی دهنده بدون عصب کلیوی انجام گرفت. به نظر می‌رسد که هیپوترمی علی‌رغم قطع عصب سمپاتیک، می‌تواند اثرات مفیدی ایجاد کند که این اثرات می‌تواند به اثرات فشار خونی آن یا به دیگر اثرات مفید هیپوترمی مربوط باشد (۵-۱). گان و دیگران ذکر کردند که رنال سمپاتکتومی باز جذب سدیم و آب را مهار می‌کند، به طوری که می‌تواند یک دیورز ۴ برابر و یک دفع دو برابر سدیمی را ایجاد کند (۱۵، ۱۶). ولی نتایج ما نشان داد که اگر رنال سمپاتکتومی همراه با هیپوترمی ملایم باشد دفع کلیوی رت‌های سالم و هیپوترم اختلاف معنی‌داری ندارد. این امر بیان‌گر بخشی از اثرات مفید و ناشناخته هیپوترمی است که به طور خود به خودی در طول شوک خونریزی روی می‌دهد. یک نتیجه جالب، بالاتر بودن مداوم فشار خون در گروه‌های هیپوترمیک نسبت به گروه‌های نورموترمیک بود که بسیاری از محققین نیز به این نتیجه

نتیجه گیری

نتایج نشان داد که حتی در حضور کلیه های بدون عصب، هیپوترمی درمانی ملایم می تواند اثرات مفیدی را بر شانس زنده ماندن رت هایی که دچار شوک خونریزی دهنده شده اند، داشته باشد. این اثرات نه تنها مربوط به اثرات هیپرتانسیون هیپوترمی در طول شوک هموراژی می باشد بلکه مربوط به اثرات حجم خون مورد نیاز برای احیا شوک خونریزی نیز است.

منابع

1. Kim S, Stezoski W, Safar P, et al. After spontaneous hypothermia during hemorrhagic shock, continuing mild hypothermia (34 degrees C) improves early but not late survival in rats. *J Trauma* 2003 Aug;55(2):308-16
2. Pruecker, S, Safar P, Kenter R, Stezoski J, Tisherman A. Mild hypothermia increases survival from severe pressure Controlled Hemorrhagic shock in Rats. *J Trauma* 2001; 50(2) . 253-262.
3. Child EW, Udobi KF. Hypothermia reduces microvascular permeability and reactive oxygen species expression after hemorrhagic shock. *J Trauma* 2005; 58(2): 271-7.
4. Hachimi-Idrissi, Yang X. Combination of therapeutic mild hypothermia and delayed fluid resuscitation improved survival after uncontrolled haemorrhagic shock in mechanically ventilated rats. *Resuscitation* 2004;62(3):303-10.
5. Wu X, Stezoski J, Safar P, Baur A. Mild hypothermia during hemorrhagic shock in rats improves survival without significant effects on inflammatory responses. *Crit Care Med* 2003 Jan;31(1):195-202.
6. Effect of induced and spontaneous hypothermia on survival time of uncontrolled hemorrhagic shock rat model. *Yonsei Med J* 2002; 43(4):511-17.
7. Pope A, French G, Longnecker BE. Fluid resuscitation. State of the Sequence for treating combat casualties and Civilian injuries.

کلیوی قطع شده دارند به حجم مایعات بیشتری برای احیاء نیاز دارند. به علاوه نتایج ما نشان داد که در گروه ۱ (که هیپوترمی به همراه قطع عصب سمپاتیک را دریافت کرده بود) و گروه ۲ (که قطع عصب نداشت) حجم خون تقریباً یکسانی برای احیا شوک مورد نیاز بود. به نظر می رسد هیپوترمی علاوه بر تاثیر بر بالا بردن فشار خون، توانسته نقش عصب سمپاتیک کلیوی را نیز ایفا کند و این بدین مفهوم است که ظاهراً هیپوترمی می تواند عروق را شدیداً منقبض کند و مانع از دست رفتن حجم در گردش خون شود و احتمالاً به طور غیرمستقیم با رها شدن کاتکول آمین ها و یا به طور مستقیم با باز کردن کانال های کلسیمی موجود در عضله صاف عروق، آنها را منقبض کرده و با کاهش قطر عروق اولاً فشار را بالا می برد و ثانیاً منجر به کاهش نیاز به مایع درمانی برای احیا شوک خونریزی می گردد. از طرفی ممکن است هیپوترمی از طریق تقویت ترشح عوامل هورمونی مثل هورمون آنژیوتانسین نیاز به مایع درمانی را کاهش دهد.

البته مدل استفاده شده در مطالعه جاری دارای محدودیت هایی بود، از جمله این که مدل های حیوانی به دلیل نیاز به داروی ضد درد، کمبود رزرو خون و اختلاف بین حیوانات و انسان ها در پاسخ به شوک، نمی تواند مشابه روند بالینی در انسان باشند. تفاوت دیگر کمبود بافت صدمه دیده در مدل های حیوانی می باشد (مثل گروه های ۲ و ۴ این مطالعه که نیاز به جراحی نداشتند). از طرفی مراقبت از مدل های حیوانی در مطالعه طولانی مدت مشکل می باشد.

پیشنهاد می شود که با به کار گیری و تزریق آهسته یک وازو دیلاتور یا یک مهار کننده سنتز آلدوسترون - آنژیوتانسین مزایای مفید هیپوترمی در مطالعات بعدی روشن تر گردد.

Washington DC: National Academy press; 1999. p.123.

8. Hachimi-Idrissi, Huagene S. Resuscitative mild hypothermia as a protective tool in brain damage: is there evidence? *Eur J Emerg Med* 2004;11(6):335-42.

9. Voolckel WG, Von Godecke A, Fries D, Kirimer AC. [Treatment of hemorrhagic shock. New therapy options]. *Anaesthesist* 2004;53(12):1151-67.

10. Leonov Y, Sterz F, Safar P, Ralovsky A, Oku K, Tisherman S, Stezoski. Mild hypothermia during and after cardiac arrest improves neurologic outcome in dogs. *J Cereb blood flow Metab* 1990;10:57-70.

11. Globus M, Bustro R, Lin B, et al. Detection of free radical activity during transient global ischemia and resuscitation : effect of intra-ischemic brain temperature modulation. *J Neurochem* 1995;65:1250-1256.

12. Capone A, Safar P, Stezoski SW, et al. Improved outcome with fluid restriction in

treatment of uncontrolled hemorrhagic shock. *J Am Coll Surg* 1995; 180: 49-56.

13. Kim S, Stezoski W, Safar P, et al. Hypothermia and minimal fluid resuscitation increase survival after uncontrolled hemorrhagic shock in rats. *J Trauma* 1997; 42: 213- 222.

14. Takasu A, Carrillo P, Stezoski SW, et al. Mild or moderate hypothermia, but not increased oxygen breathing, prolongs survival during lethal uncontrolled hemorrhagic shock in rats with monitoring of visceral dysoxia. *Crit Care Med* 1999; 27: 1557- 1564.

15. Gann DS, Carsoln DE, Byrnes GJ. Role of Solute in the early restitution of blood volume after hemorrhage. *Surgery* 1993;94-493.

16. Szenasi G, Kollra G, Bencsath P, Takacs L. Effect of renal denervation on free flow proximal tubular potential differences in the rat. *Acta physiol Acad Sci Hung* 1998; 57(2): 131-5.

Comparison of fluid therapy for resuscitation of hemorrhagic shock in intact rat and hypothermic kidney denervated rats

Farahani H³, Borjian L⁴

Abstract

Introduction: Recent studies have demonstrated that hypothermia after hemorrhagic shock (HS) can decrease need of fluid therapy and increase arterial pressure that results in increase the survival rate. But it has not been determined how hypothermia causes these beneficial effects. This study reviews hypothermia effects in this area.

Materials and Methods: This is an experiential study in which 24 rats were divided into four groups. Rats were anesthetized by pentobarbital. In groups 1 and 3, bilateral renal sympathectomy was done and in the groups 2 and 4 renal nerves remained intact and only lateral incisions were done to preserve similar conditions. Then rats underwent HS phase (phase I) for 90 minutes, by withdrawing 4-6 ml of blood during 10 minutes. After shock induction, only in groups 1 and 2, body temperature was lowered to 32°C. At the end of phase I, rats underwent resuscitation phase (phase II) by reinfusion of blood & additional Ringer Lactate to retain normal arterial pressure. Stage II lasted 60 minutes.

Results: In hypothermic groups (1 and 2) in comparison to normothermic groups (3 and 4) there was less blood or fluids needed for resuscitation ($p < 0.05$). Arterial pressure before shock was the same in all groups but at the end of phase II was higher in hypothermic ones ($p < 0.05$).

Conclusion: It seems that mild hypothermia has beneficial effects on survival of animals with HS. Although it is obvious that intact kidneys have vital role in maintaining body fluid balance during HS, but it seems hypothermic rats requires lesser fluid therapy even without nerve of kidney. More studies could be probably required to confirm this.

Key words: Hypothermia, hemorrhagic shock, kidney nerve dissection, fluid therapy

³ -Instructor, MSc. in physiology, Department of physiology, Arak university of medical sciences.

⁴ - Associate professor in physiology, Department of physiology, Isfahan university of medical sciences.