

## تأثیر آدرنالین در پایداری گردش خون در خونریزی های وسیع و ناگهانی

### در حین عمل جراحی

دکتر علی برخوردار<sup>۱</sup>

#### خلاصه

خونریزی های شدید و ناگهانی از عوارض قابل پیش بینی اعمال جراحی هستند که به علت مرگ ومیر و عواقب جدی، نیاز به تلاش همه جانبه تیم پزشکی و استفاده از درمان های فوری و استوار بر اصول علمی دارند. خونریزی های شدید در اثر قطع ناگهانی آئورت یا پارگی قلب عموماً در فاصله کوتاهی به مرگ بیمار می انجامد. در این مطالعه برای نجات جان ۸ بیماری که در فاصله سال های ۸۱-۱۳۷۵ دچار خونریزی وسیع و ناگهانی حین عمل جراحی در بیمارستان شفا کرمان شدند از آمپول آدرنالین استفاده شده است. خونریزی در همه موارد آنچنان شدید بود که با فاصله منجر به توقف قلبی بیمار شد و یا به سقوط کامل فشار خون انجامید. ۳ نفر از بیماران حین عمل جراحی برای درمان کوارکتاسیون آئورت و ۳ نفر دیگر حین اصلاح PDA (بازماندن مجرای شریانی) دچار پارگی قوس آئورت شدند. در یکی از بیماران پارگی وسیع قلب به دنبال بریدن استرنوم رخ داد و مورد آخر دچار پارگی آنوریسم دیسکانت آئورت در ناحیه فوقانی شکم شده بود. در همه این موارد پس از کلامپ کردن محل پارگی آئورت و قلب توسط جراح، بیمار به وضعیت ترندلنبرگ در آمده و تزریق آدرنالین با دوز زیاد برای بکارگیری ذخیره خونی و حفظ اعضای حیاتی یعنی قلب و مغز صورت گرفت. همزمان تزریق سریع مایع و خون انجام شد. ۲۰ دقیقه پس از شروع ترمیم به منظور برقراری خونرسانی کلیه و کبد کلامپ نسبی شد. فشارخون در مدت خونریزی در یک حداقل لازم حفظ و ضربان قلب و فشار خون در تمام مراحل ثبت شد. با استفاده از این روش ۷ مورد از بیماران نجات یافتند و تنها بیماری که دچار پارگی آنوریسم آئورت شده بود به علت خونریزی مجدد درگذشت. با توجه به مؤثر بودن این روش درمانی در بیمارانی که مرگ آنها معمولاً اجتناب ناپذیر است می توان آن را به عنوان یک روش مؤثر جدید در درمان خونریزی های شدید معرفی نمود.

**واژه های کلیدی:** آدرنالین، شوک هموراژیک، کلاپس گردش خون، کلامپ آئورت، اعمال جراحی قلب بسته

## مقدمه

به دنبال تلاش هایی که برای جایگزینی خون از دست رفته انجام شد، اولین بار در سال ۱۶۲۸ تزریق موفق خون به سگ صورت گرفت ولی این عمل در انسان مطلوب واقع نشد تا اینکه با شناختن گروه های اصلی خون در سال ۱۹۰۰ تا ۱۹۰۲ و فاکتور RH در سال ۱۹۳۹ تزریق موفق خون به نتیجه رسید. در چند دهه اخیر مشکل انتقال عفونت هایی از قبیل ایدز و هیپاتیت محققین را بر آن داشت تا جانشین مناسبتری برای خون بیابند که هم حجم از دست رفته را جبران کند و هم توانایی حمل اکسیژن را داشته باشد و از طرفی عفونتی را منتقل ننماید ولی موفقیت این تلاش تاکنون نسبی بوده است (۲۳).

علامت شوک هموراژیک برحسب شدت و مدت خونریزی می تواند از یک تاکی کاردی خفیف تا کلاپس کامل گردش خون خودنمایی کند. معمولاً شروع هیپوولمی با تاکی کاردی و افزایش حجم ضربه ای ناشی از تحریک سمپاتیک همراه است (۲). به علاوه خون قسمت های محیطی بدن بویژه خون وریدها به علت انقباض عروق سطحی به سمت ارگان های حیاتی هدایت می گردد (۲۱).

کنترل خونریزی، اصلاح حجم از دست رفته برای کفایت اکسیژن رسانی، برقراری راه هوایی مطمئن و جریان اکسیژن همزمان از ضروریات اولین اقدامات درمانی هستند (۲۲). مایع انتخابی برای اصلاح حجم کریستالوئیدها هستند که باید به سرعت به بیمار تزریق شوند. اشکال عمده این مایعات آنست که تنها یک سوم تا یک چهارم آن در گردش خون باقی می ماند (۲۱) و مابقی آن ممکن است موجب ادم بافتی گردد (۲۲). کلئوئیدها به دلیل در دسترس نبودن و گرانی و عدم وجود مدارکی دال بر برتری آنها نسبت به کریستالوئیدها (۲،۲۱) مناسب نیستند اما چون مدت طولانی در خون باقی می مانند در صورت عدم دسترسی به خون، می توان پس از کریستالوئیدها از آنها استفاده کرد (۲۱).

تزریق گلبول قرمز متراکم (PRBC) در هماتوکریت کمتر از ۲۵ در افراد جوان و در مقادیر کمتر از ۳۰ برای افراد پیر و مبتلایان به بیماری عروق کرونر شروع می شود (۱۵). با از دست رفتن حجم بیشتری از خون تزریق پلاسمای تازه منجمد و پلاکت و سایر محصولات خونی

ضرورت می یابد (۱۹). رساندن فشارخون به حد طبیعی به هر طریق قبل از کنترل خونریزی عاقلانه نبوده و موجب افزایش خونریزی می شود (۶). علیرغم همه اقدامات درمانی، خونریزی در مقادیر بیش از ۳۰cc به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن در بیشتر از ۳۰٪ موارد به مرگ بیمار می انجامد (۲۱). در خونریزی های وسیع و ناگهانی که قسمت زیادی از حجم در گردش طی یک تا چند دقیقه از عروق خارج می شود، سقوط فشار خون و برادی کاردی ناشی از تحریک واگ (۱۱) یا خالی شدن قلب و حتی توقف قلب پیش می آید که با شوک هموراژیک معمولی تفاوت هایی دارد که عبارتند از:

۱- در شوک هموراژیک ذخیره خونی وریدها، شریان ها، طحال، کبد، قلب و ریه به دلیل تحریک سمپاتیک و انقباض عروق تخلیه می شود ولی در اینجا هنوز باقیست.

۲- در انتهای شوک هموراژیک کارایی قلب کم می شود و مواد سمی آزاد شده سبب دپرسیون میوکارد می گردند (۱۰) ولی در ابتدای شوک و نیز در این حالت ترشح مواد مذکور هنوز صورت نگرفته است (۵).

۳- در خونریزی های سریع و ناگهانی بجای تحریک سمپاتیک تحریک واگ مطرح است (۱۱). هرچند استفاده از آدرنالین در شوک هموراژیک عاقلانه نیست (۹) ولی شواهدی وجود دارد که استفاده از کاتکولامین ها را در خونریزی های وسیع ناگهانی مناسب نشان می دهد. این موارد عبارتند از:

۱- در شوک هموراژیک هنگامی که فشار خون شدیداً کاهش می یابد به طوری که خونگیری مغز کم می شود علاوه بر تحریک سمپاتیک، مرکز وازوموتور تحریک شده و میزان زیادی کاتکولامین وارد گردش خون می شود تا مدت بیشتری قلب و مغز را حفظ نماید (۱۲).  
۲- کاتکولامین ها جریان خون عروق کرونر و کاروتید را به مقدار خیلی کم کاهش (۲۰) و نسبت به سایر ارگان ها افزایش می دهند (۴).

۳- افزایش فشار دیاستولیک آئورت توسط آدرنالین (۱۶) در هنگام احیا، جریان خون عروق کرونر را افزایش می دهد که یک مسأله حیاتی تلقی می شود.

۴- جریان خون مغز که در خونریزی های متوسط تغییر نمی یابد (۲۰) در خونریزی های شدید، کاهش یافته و

وریدی آدرنالین باسرنگ انجام می شد، تا فشار خون مورد نظر حاصل شود. در ابتدا علیرغم تمام اقدامات فوق فشار خون به سختی به  $50\text{mmHg}$  می رسید ولی با ترمیم پارگی، فشار خون بالا می رفت. بعد از یک ترمیم نسبی درحدی که خونریزی وسیع نبود (ظرف ۲۰ دقیقه) جهت برقراری گردش خون کلیه و کبد کلامپ آئورت نسبی (محدود به محل خونریزی) شده و کاهش فشار خون ناشی از افزایش خونریزی از محل آن با روش فوق جبران می گشت و بیکرنات در PH کمتر از  $7/25$  تزریق می گردید. بعد از ترمیم آئورت کلامپ به طور کامل برداشته و خونریزی بعدی نیز کنترل و محل آن ترمیم می شد. در این مرحله نیز به دلیل افزایش خونریزی مجدداً از آدرنالین به طور متوسط ۲-۳ میلی گرم استفاده شد. پس از مصرف مایعات وریدی به مقدار  $3000\text{cc}$  به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن، تزریق خون بصورت همزمان شروع شده و با قطع خونریزی (ترمیم کامل) مایع درمانی متوقف و تزریق خون و پلاسما به تنهایی ادامه می یافت. پس از تثبیت گردش خون بیمار مانیتول به میزان  $1\text{gr/kg}$  و دگزامتازون  $0/2\text{mg/kg}$  برای جلوگیری از ادم مغز تجویز می شد و در این مرحله وضعیت بیمار از حالت ترندلنبرگ به حالت افقی (supine) تغییر می یافت. بیکرنات سدیم نیز برای اصلاح اسیدوز پس از شوک تجویز می شد. نبض و فشار خون بیماران در تمام حالات ثبت می گشت. میزان آدرنالین مورد نیاز در هر بیمار به طور متوسط ۱۷ (دامنه ۲۹-۱۳) آمپول بود. بیهوشی با کتامین، فنتانیل و پاولون (در صورت نیاز) ادامه می یافت و در پایان عمل، بیمار به ICU منتقل شده و حداقل ۶ ساعت روی ونتیلاتور با مد CMV قرار می گرفت. و پس از این مدت تبدیل به مد SIMV شده و بعد از ۲۴ ساعت از دستگاه جدا می شد و لوله نای خارج می گردید. در این مدت هیچ یک از بیماران نیاز به دارویی به جز اکسیژن پیدا نکردند.

### نتایج

علیرغم سقوط فشار خون و حتی توقف قلب در ابتدای کار و پایین بودن فشار خون برای مدتی در حدود یک ساعت بعد از بیداری بیماران، هیچگونه آثاری از آسیب ارگان ها مشاهده نشد. تنها در بیماری که دچار

حیات بیمار را به خطر می اندازد و در صورت شکست مایع درمانی، در مرحله بعدی تنها کاتکولامین ها هستند که می توانند مانع از آن شوند. در خونریزی خیلی وسیع و شدید که کلاپس سریع گردش خون را به دنبال دارد قلب و مغز به فاصله کوتاهی دچار هیپوکسی میشوند که اصلاح فوری آنها اقدام عاجلی را فرای درمان های معمول شوک می طلبد (گرچه اعتبار آنها پابرجاست) اقدام مناسب براساس تجربه پژوهشگر استفاده از کاتکولامین هاست به شرط آنکه خونریزی بیمار کنترل شود. در چنین حالتی که حیات بیمار تهدید می شود باید علاوه بر درمان های معمول شوک از روشی استفاده کرد که تمامی عوامل دفاعی بیمار را تحریک کرده و وی را از مرگ نجات دهد.

### روش اجرا

در این پژوهش ۸ بیمار طی سال های ۸۱-۱۳۷۵ مورد بررسی قرار گرفتند. ۶ مورد دچار پارگی ناگهانی در قوس آئورت طی اعمال جراحی قلب بسته برای اصلاح PDA (باز بودن کانال شریانی) و کوآرکتاسیون آئورت بودند. در یک بیمار پارگی وسیع قلب به دنبال اره کردن استخوان جناغ سینه و در بیمار دیگر پارگی آنوریسم دیسکانت آئورت در ناحیه فوقانی شکم رخ داد. در دو نفر از بیماران، یک دقیقه پس از واقعه قلب متوقف گردید در حالی که بقیه دچار سقوط شدید فشار خون و برادی کاردی شدند. در همه موارد قسمت اعظم حجم در گردش بیماران طی کمتر از ۱ تا ۳ دقیقه از بدن خارج شد. در این روش پس از کلامپ محل پارگی توسط جراح و ایجاد حالت ترندلنبرگ و دادن اکسیژن خالص، یک آمپول آدرنالین مستقیماً داخل ورید تزریق شد و مایعات وریدی با حداکثر سرعت ممکن از طریق ۲ یا ۳ آنژیوکت بزرگ انفوزیون شد. در صورت توقف قلب از ماساژ و شوک قلبی نیز استفاده شد. یک سرم رینگر حاوی ۵ میلی گرم آدرنالین نیز جداگانه با سرعت انفوزیون می شد و علاوه بر آن آمپول آدرنالین برای تزریق مستقیم وریدی توسط سرنگ نیز آماده بود. در صورتی که با انفوزیون سرم آدرنالین دار فشار خون به حداقل مورد نیاز  $60-50\text{mmHg}$  نمی رسید، تزریق مستقیم

آنوریسم آئورت شکمی بود خونریزی مجدد رخ داد که منجر به مرگ وی شد.

جدول ۱: تغییرات فشارخون و ضربان قلب ۷ بیمار قلبی

زمان	فشار ماکزیمم				فشار مینیمم				ضربان قلب			
	میانگین	انحراف معیار	حداقل	حداکثر	میانگین	انحراف معیار	حداقل	حداکثر	میانگین	انحراف معیار	حداقل	
قبل از خونریزی	۱۱۵	۱۷	۹۵	۱۴۴	۷۴	۱۲	۵۵	۸۸	۹۲	۹	۸۱	۱۰۲
شروع خونریزی	۱۵	۱۴	۰	۳۲	۱۰	۱۰	۰	۲۵	۴۰	۷	۳۰	۴۷
دو دقیقه بعد از شروع آدرنالین	۵۰	۹	۴۰	۶۳	۳۵	۸	۲۷	۵۱	۱۳۰	۱۳	۱۱۲	۱۴۲
۱۰ دقیقه بعد از شروع آدرنالین	۹۰	۱۵	۷۰	۱۱۵	۶۰	۱۲	۴۵	۸۱	۱۲۵	۸	۱۱۳	۱۳۵
هنگام کلامپ نسبی	۵۰	۱۱	۴۰	۷۱	۳۵	۱۱	۲۸	۵۹	۱۳۵	۷	۱۲۶	۱۴۵
بعد از ترمیم کامل و برداشتن کلامپ	۱۰۵	۱۵	۸۳	۱۲۰	۷۷	۱۱	۶۰	۸۹	۱۱۵	۹	۱۰۵	۱۲۷

فشارخون در حد حفظ ارگان های اصلی حیات می کند (۶). اصلاح حجم از دست رفته توسط خون و مایعات وریدی و اکسیژن رسانی به بیمار در این مراحل می تواند موجب نجات بیمار شود.

در بیماران ذکر شده در این مطالعه تفاوت های اساسی با شوک هموراژیک معمولی وجود داشت که عبارت بودند از اینکه: اولاً برخلاف شوک هموراژیک این بیماران برادی وارد شده و حتی دو نفر ایست قلبی پیدا کردند و از طرفی بیش از ۴۰ تا ۵۰٪ حجم خون طی کمتر از ۱ تا ۳ دقیقه از دست رفته بود که امکان اصلاح آن به این سرعت وجود نداشت و با روش های معمول، پیدایش هیپوکسی مغز و توقف قلب اجتناب ناپذیر می نمود. پس به دارویی نیاز بود که بتواند به سرعت ضربان و قدرت انقباض قلب را افزایش دهد و با انقباض عروق محیطی حجم ذخیره خون را وارد گردش خون کرده و آنرا به سمت ارگان های حیاتی سوق دهد. همانطور که اشاره شد اگر فشار خون از حد معینی کمتر شود مرکز وازوموتور با آزادسازی حداکثر کاتکولامین سعی در قطع کامل جریان خون سایر ارگانها و هدایت خون به طرف

جدول ۱ نشان دهنده میانگین تغییرات ضربان قلب و فشار خون ۷ نفر از بیماران حین عمل است. همانطور که مشاهده می شود در تمام بیماران کاهش ضربان قلب وجود دارد که نشان دهنده تحریک واگ است. و از طرفی مشاهده می شود که با وجود استفاده از دوز بالای آدرنالین بیماران دچار تاکی کاردی شدیدی نشده اند.

### بحث و نتیجه گیری

قلب نقش جبرانی بسیار مهمی در مراحل ابتدایی شوک ایفا می کند (۱۸). افزایش ضربان قلب از اولین واکنش های تدافعی در مقابل بدن شوک هموراژیک است که نشان دهنده مداخله سیستم سمپاتیک می باشد. به این طریق قدرت انقباضی و تعداد ضربان قلب افزایش یافته و با انقباض سرتاسری عروق و وارد شدن خون ذخیره آنها و بعضی از ارگانها، برون ده قلب افزایش می یابد تا خون رسانی به ارگان های حیاتی حفظ شود. در صورت تشدید خونریزی و ادامه شوک و عدم موفقیت سمپاتیک، مرکز وازوموتور به عنوان آخرین دفاع بدن عمل کرده و با آزادسازی حداکثر کاتکولامین سعی در افزایش

ترتیب خطر آسیب میوکارد ناشی از تاکی کاردی کاهش می یابد.

با توجه به اینکه در هیچ کدام از بیماران عوارض کلیوی بوجود نیامد به نظر میرسد در صورتی که کلیه ها قبل از عمل کاملاً سالم باشند مدتی بیش از آنکه تاکنون ذکر شده قادر به تحمل کاهش فشار خون هستند. هرچند که احتمالاً تعدادی از نفرون ها از بین خواهند رفت اما شماره آنها در حدی نیست که حتماً منجر به نکرورز توبولی حاد شود. مطالعات حاکی از آنست که کاهش جریان خون کلیه ها حتی بمدت ۱۰ دقیقه ممکن است موجب نکرورز حاد لوله ای شود (۳) و ممانعت از ایسکمی اسپلانکتیک مرگ و میر بیمار را کاهش می دهد (۱۱). علیرغم آنکه آدرنالین هم موجب کاهش جریان خون کلیه و هم اسپلانکتیک می شود (۱۷)، اما مسلماً کاهش جریان خون بر قطع کامل آن که در سیر خونریزی های وسیع و ناگهانی پیش می آید ارجح است.

قابل توجه است که مرگ و میر ناشی از شوک های شدید که بدنبال خونریزی به مقدار بیشتر از ۳۰ cc/kg پیش می آید در انسان بیشتر از ۳۰٪ گزارش شده است (۲۱). همچنین در یک مطالعه تمام سگ هایی که به علت خونریزی، فشار خون کمتر از ۴۵ میلی مترجیوه پیدا کردند از بین رفتند (۸). در حالی که در مطالعه حاضر با آنکه تمام بیماران بیش از ۵۰٪ حجم خون خود را از دست داده بودند، تنها یک مورد مرگ مشاهده شد که آن هم به دلیل خونریزی ثانویه ناشی از ترمیم پارگی آنوریسم بود. در دسترس بودن و قیمت ارزان آدرنالین از مزایای دیگر استفاده از آن است. با توجه به نتایج این مطالعه استفاده از آدرنالین در شرایط مشابه، همراه با سایر اقدامات درمانی برای تصحیح این موارداز شوک توصیه میشود.

قلب و مغز جهت حفظ حیات آنها میکنند درحالی که به نظر

می رسد در این بیماران تحریک اولیه سمپاتیک هم صورت نگرفته است پس نیاز به یک داروی وازوپرسور با دوز بالا احساس می شود که بتواند تمام عروق به جز عروق قلب و مغز رانقبض نماید. آدرنالین دارویی است که قادر به فراهم نمودن همه موارد فوق است.

Morales و همکارانش در مطالعه خود بر روی ۷ سگ که دچار شوک هموراژیک شدید شده بودند برای جلوگیری از کلاپس گردش خون از سه داروی نوراپی نفرین، وازوپرسین و آنژیوتانسین II استفاده کردند. آنها تأثیر وازوپرسین را در حفظ فشارخون بیشتر از دو داروی دیگر گزارش کردند (۱۴).

علت عدم استفاده از وازوپرسین و نورآدرنالین در مطالعه حاضر آن بود که وازوپرسین تأثیر زیادی بر قلب ندارد و نورآدرنالین نیز موجب کاهش برون ده قلب و خونگیری مغز و در غیاب آدرنالین موجب کاهش خونگیری کرونر می شود (۹). البته آدرنالین در دوزهای کم به دلیل تأثیر برگیرنده های  $\beta_2$  موجب افزایش خونگیری عضلات شده و جریان خون را از طرف ارگان های حیاتی به طرف ارگان های غیر حیاتی سوق می دهد و در این شرایط وازوپرسین بر آن ارجحیت دارد اما وازوپرسین طبق گزارش Morales و همکارانش فشار خون را به طور ناگهانی از ۴۰ میلی متر جیوه به ۱۲۶ میلی متر جیوه میرساند و این خاصیت در مطالعه حاضر خطر تشدید خونریزی را به همراه داشت (۱۴). مصرف آدرنالین با دوز بالا (چنانکه در این تحقیق انجام شد) به دلیل تفوق اثر روی گیرنده های  $\alpha_1$  تأثیر ناشی از تحریک گیرنده های  $\beta_2$  را حذف نموده (۷) و به طور رفلکسی با بالا بردن فشار خون موجب کاهش نبض و در نتیجه کاهش مصرف اکسیژن میوکارد می شود (۱۳). به این

## Summary

### The Effect of Adrenalin Administration on Circulation Stability in Massive Hemorrhage during Operations

Barkhori A, MD.<sup>1</sup>

1. Assistant Professor of Aneesthesiology, Kerman University of Medical Sciences and Health Services, Kerman, Iran

Although occurrence of sudden and extensive hemorrhage is not a new subject, however due to high morbidity and mortality a high level of experience and expertise is required to control the situation. Single adrenaline injection that is fast and very potent has been used in order to maintain BP and help the use of blood saved in other parts of the body. During 1375 to 1381 a total of 8 patients were confronted with extensive and sudden hemorrhage during heart surgery. All of them experienced sudden arrest or a sharp decrease in blood pressure. Six cases had rupture of the descending aorta of which three had surgery due to coarctation of the aorta and three had PDA. In these patients one case had extensive cardiac rupture due to cutting of sternum and adhesion and one with aortic aneurysm in upper abdomen. In this study, in coordination with the attending surgeon, the place of the rupture was first clamped and the patient was placed in Trendelenburg position. Then adrenaline was injected (an average of 17 injections). At the same time other methods were used for the survival of the patient. Twenty minutes later the clamp had set in partial. Blood pressure was maintained at a minimum level during hemorrhage and HR and BP were recorded. None of the patients in this study had morbidity or mortality related to the hemorrhage, although one of the patients deceased later on due to the repeated hemorrhage. Therefore this method is presented as a way of controlling sudden and extensive hemorrhages.

**Key Words:** Adrenalin, Hemorrhagic shock, Cardiovascular collapse, Clamp of aorta, Ventilator-close heart operation

*Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2003; 10(3): 138-144.*

## References

1. ACOG educational Bulletin, Hemorrhagic shock. Number 235. April 1997.
2. Barber A and Shires GT. Shock. In: Schwartz SI (ed.), Schwartz's principles of surgery. 7<sup>th</sup> ed., New York, McGraw-Hill, 1999; PP101-22.
3. Beck C: Disordered renal function: diagnosis. In: Civetta JM, Taylor RW and Kirby RR (eds), Critical care, Philadelphia, J.B. Lippincott, 1988; PP1315.
4. Blahitka J and Rakusan K. Blood flow in rats during hemorrhagic shock. Differences between surviving and dying animals. *Circ Shock* 1977; 4(1): 79-93.
5. Culpepper RD, Kondo Y, Hardy JD and Turner MD. Successful orthotopic allotransplantation of hearts from dogs in irreversible shock. *Surgery* 1975; 77(1): 126-31.
6. Dries DJ. Hypotensive resuscitation. *Shock* 1996; 6(5): 311-6.
7. Emergency cardiac care committee; JAMA 268; 2199-1992.
8. Guyton A.C and Hall J.E: Circulatory shock. In: Guyton A.C and Hall J.E (eds.), Guyton & Hall Textbook of Medical Physiology. 10<sup>th</sup> ed., Elsevier, 2001; PP253-62.
9. Hardman J.G and Limbird L.E: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of therapeutics. 10<sup>th</sup> ed., McGraw-Hill, 2001; PP223.
10. Lefler AM. Role of a myocardial depressant factor in the pathogenesis of circulatory shock. *Fed Proc* 1970; 20(6): 1836-1970.
11. Little RA. 198 Fitts lecture: Heart rate changes after haemorrhage and injury. *J Trauma* 1989; 29(7): 903-6.
12. Lillehe RC. The intestinal factor in irreversible hemorrhagic shock. *Surgery* 1957; 42: 1043.
13. Miller RD: Anesthesia, 5<sup>th</sup> ed., Churchill Livingstone, 2000; PP: 551.
14. Morales D, Madigan J, Cullinane S *et al.* Reversal by vasopressin of intractable hypotension in the late phase of hemorrhagic shock. *Circulation* 1999; 100(3): 226-9.
15. Nacht A. The use of blood products in shock. *Crit Care Clin* 1992; 8(2): 255-291.
16. Paradis NA, Martin GB, Revers EP *et al.* Coronary perfusion pressure and the return of

- spontaneous circulation in human cardiopulmonary resuscitation. *JAMA* 1990; 263(8): 1106-13.
17. Prys-Roberts C and Brown BR. (eds), International practice of Anaesthesia. 5<sup>th</sup> ed., London, Butterworth-Heinemann, 1996; 1/36/4.
  18. Schuurmans N, Mackinnon C, Lane C and Etches D. Prevention and Management of Postpartum hemorrhage. SOGC clinical Guidelines. *Journal Soc Obstet Gynaecol Can* 2000; 22(4): 271-81.
  19. Schwartz SI. Hemostasis, Surgical bleeding and transfusion. In: Schwartz SI (ed.), *Schwartz's principles of surgery*. 7<sup>th</sup> ed., McGraw-Hill, 1999; P 77-106.
  20. Seyde WC and Longnecker DE. Anesthetic influences on regional hemodynamics in normal and hemorrhaged rats. *Anesthesiology* 1984; 61(6): 686-98.
  21. Smith HO. Shock in the gynecologic patient. In: Rook JA and Thomson JD(eds.), *Telind's operative gynecology*, 8<sup>th</sup> ed., Lippincott-Raven, 1997; PP: 245-61.
  22. The American College of Surgeons (ed.), *Advanced trauma life support*. 1990; PP: 59-73.
  23. Tremblay LN, Rizoli SB and Brenneman FD. Advances in fluid resuscitation of hemorrhagic shock. *Can J Surgery* 2001; 44(3): 172-9.