



**T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**KARACİĞER PARANKİM KANAMASI OLUŞTURULAN
RATLARDA *INULA VİSCOSA* VE *CAPSELLA BURSA-PASTORIS*
EKSTRE KARIŞIMININ HEMOSTATİK ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Ozan Utku ÖZTÜRK
GENEL CERRAHİ ANA BİLİM DALI**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Mustafa UĞUR**

Hatay-2021

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

KARACİĞER PARANKİM KANAMASI OLUŞTURULAN
RATLARDA *INULA VİSCOSA* VE *CAPSELLA BURSA-PASTORIS*
EKSTRE KARIŞIMININ HEMOSTATİK ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ozan Utku ÖZTÜRK
GENEL CERRAHİ ANA BİLİM DALI

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Mustafa UĞUR

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

**KARACİĞER PARANKİM KANAMASI OLUŞTURULAN
RATLARDA *INULA VİSCOSA* VE *CAPSELLA BURSA-PASTORİS*
EKSTRE KARIŞIMININ HEMOSTATİK ETKİSİ**

Dr. Ozan Utku ÖZTÜRK

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....
Prof.Dr. Yusuf ÖNLEN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....
Prof.Dr. Muhyittin TEMİZ
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....
Doç.Dr. Mustafa UĞUR
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1.
2.
3.

III. İÇİNDEKİLER

III. İÇİNDEKİLER	iii
IV. TABLOLAR LİSTESİ.....	v
V. ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
VI. RESİMLER LİSTESİ	vii
VII. KISALTMALAR LİSTESİ	viii
VIII. TEŞEKKÜR.....	ix
IX. ÖZET	x
X. ABSTRACT	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tarihçe.....	2
2.2. Hemostaz	3
2.2.1 Vasküler Kontraksiyon Fazı	4
2.2.2 Primer ve Sekonder Hemostaz.....	4
2.2.3 Fibrinolitik Sistem	9
2.3 Karaciğer Anatomisi.....	9
2.3.1. Karaciğerin Fonksiyonel Bölümleri ve Segmentasyonu	10
2.3.2. Karaciğerin Kanlanması	11
2.4 Karaciğer Kanamalarının Etiyolojisi Ve Klinikteki Önemi	13
2.5 Karaciğerin Kanamalarının Sınıflandırılması.....	13
2.6. Karaciğer Kanamalarında Tedavi.....	14
2.6.1 Nonoperatif Takip Yaklaşımı	14
2.6.2 Cerrahi Tedavi	16
2.6.3 Karaciğer Yaralanmasında Topikal Hemostatik Ajan Kullanımı.....	18
2.7 Potansiyel Bitkisel Hemostatik Ajanlar	19
2.7.1 <i>Capsella bursa-pastoris</i> ve <i>Inula viscosa</i> Bitkileri	20
2.7.2 Ankaferd Blood Stopper (ABS).....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1 Bitki Ekstrelerinin Elde Edilmesi.....	23

3.2 Oluřtrulan Laserasyon Modeli Ve Cerrahi İşlem Ayrıntıları	23
3.3 Sakrifikasyon Ve Değerlendirme	27
3.4 Biyokimyasal Analiz	27
3.6 İstatistiksel Analiz	28
4. BULGULAR	29
4.1 Biyokimyasal Değerlendirme	29
4.2 Histopatolojik Değerlendirme	30
4.2.1 Doku nekrozu.....	30
4.2.2 İnflamasyon Yoğunluğu	31
5.TARTIşMA	34
6.SONUÇ	39
7. KAYNAKÇA.....	40
8. EKLER.....	46
9. ÖZGEşMİş.....	47

IV. TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Koagülasyon faktörleri	8
Tablo 2. Karaciğer yaralanmalarının evrelendirilmesi.....	14
Tablo 3. Grupların preop, postop hemoglobin değişimi	29
Tablo 4. Gruplar arasındaki doku nekroz şiddetinin karşılaştırılması	30
Tablo 5. Gruplar arası inflamasyon şiddetinin karşılaştırılması	31



V. ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Trombositlerin adezyon ve agregasyonunun şematik anlatımı	6
Şekil 2. Koagülasyon kaskadı	7
Şekil 3. Fibrinolitik sistemin şematik gösterimi	9
Şekil 4. Karaciğer segmenter anatomisinin şematik gösterimi	11
Şekil 5. Karaciğerin hepatik venlere göre segmentlere ayrılması.....	12
Şekil 6. Grupların preoperatif ve postoperatif Hb değişiminin grafik olarak gösterilmesi	30
Şekil 7. Grupların nekroz şiddeti	31
Şekil 8. Grupların inflamasyon şiddetinin grafik olarak gösterilmesi	32

VI. RESİMLER LİSTESİ

Resim 1. Capsella bursa-pastoris L. bitkisi	21
Resim 2. Inula Viscosa bitkisi.....	22
Resim 3. Laparotomi uygulanmış rat	25
Resim 4. Laserasyon uygulanacak sol lateral lobun bulunması.....	25
Resim 5. Laserasyon uygulanan bölgeye bitki ekstraktı emdirilmiş spancın uygulanması	26
Resim 6. Sakrifikasyon sonrası örneklerin transferi	26
Resim 7. İnula grubunda orta derecede nekroz ve fokal minimal inflamasyon (H+E, x100)	32
Resim 8. Ankaferd grubunda şiddetli nekroz ve hafif derecede inflamasyon (H+E, x100)	33
Resim 9. Spanç grubunda orta derecede nekroz ve orta derecede inflamasyon (H+E, x100)	33

VII. KISALTMALAR LİSTESİ

ABS : Ankaferd Blood Stopper

ADP : Adenozin difosfat

ATP : Adenozin trifosfat

BT : Bilgisayarlı tomografi

EDTA : Etilendiamin tetraasetik asit

Hb : Hemogloblin

İCE : *İnula viscosa* ve *Capsella Bursa pastoris* ekstre karışımı

İVC : İnferior vena cava

SGOT : Serum glutamik oxaloasetik transaminaz

TF : Doku Faktörü

TXA₂ : Tromboksan A₂

vWF : von Willebrand Faktör

VIII. TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyimlerinden yararlandığım, sabır, nezaket ve hoşgörülerini ile beni daima daha iyi bir hekim olma yolunda motive eden, etik değerlere bağlılığıyla örnek aldığım hocalarım; başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Muhyittin TEMİZ ve tez danışmanım Doç. Dr. Mustafa UĞUR olmak üzere çalışma şansı yakaladığım bütün hocalarıma sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalışıp, emek verdiğimiz ve türlü fedakârlıklarla birbirimize destek olduğumuz bütün asistan, intörn, stajyer, hemşire, personel, sekreter ve güvenlik görevlisi arkadaşlarıma, tez sürecindeki iyi niyeti, güler yüzü, pozitif enerjisiyle beni destekleyen, aynı ailenin ferdi olmaktan her daim gurur duyduğum Doç.Dr. Yelda GÜZEL'e, ilgileri ve yardımları için Dr Öğr. Üyesi Didar GÜRSOY'a, Dr. Öğr. Üyesi Serdar DOĞAN'a teşekkür ediyorum.

Son ve en önemlisi hayatı benim için anlamlı kılan anne ve babama, her konuda örnek aldığım biricik abim Dr. Mehmet Ali ÖZTÜRK'e, hayat arkadaşım, yoldaşım, canım eşim Uzm.Dr. Çiğdem ÖZTÜRK, ailemizin en küçük üyeleri, yavrularım; Deniz Yaman, Zeynep İlya ve Mehmet Umut'a minnettarım.

Dr. Ozan Utku ÖZTÜRK

IX. ÖZET

KARACİĞER PARANKİM KANAMASI OLUŞTURULAN RATLARDA *INULA VİSCOSA* VE *CAPSELLA BURSA-PASTORİS* EKSTRE KARIŞIMININ HEMOSTATİK ETKİSİ

Giriş ve Amaç: Karaciğer cerrahisinde etkili bir kanama kontrolünün sağlanamaması ve transfüzyona bağlı problemler postoperatif mortalite ve morbiditenin en önemli nedenleridir. Bu amaçla topikal hemostatik ajanları da içeren birçok kanama durdurma yöntemi uygulanmaktadır. Bu çalışmada ratlar üzerinde oluşturulan karaciğer laserasyon modeli üzerinde Hatay’da halk arasında geleneksel olarak kanama durdurucu ve antiseptik olarak kullanılan *Inula viscosa* ve *Capsella bursa pastoris* bitkilerinin karışımının kanama durdurucu özelliğinin araştırması amaçlandı.

Yöntem: Çalışmada 30 rat, 10’arlı üç gruba ayrıldı ve bütün ratlardan preoperatif hemoglobin ölçümü için kan alındı. Daha sonra ratlara standart karaciğer rezeksiyon modeli uygulandı. Rezeksiyon bölgesine 1. grupta spanç, 2. grupta Ankaferd ve 3.grupta *Inula viscosa* ve *Capsella bursa pastoris* bitkilerinin ekstre karışımı üç dakika süreyle uygulandı. Postoperatif 5.gün bütün ratların karaciğer örnekleri inflamasyon ve nekroz yoğunluğu açısından değerlendirildi.

Bulgular: Postoperatif Hb değerleri spanç grubunda $11,0 \pm 1,1$ g/dL, Ankaferd grubunda $11,9 \pm 2,0$ g/dL, *İnula* grubunda $14,1 \pm 1,2$ g/dL olarak saptanmıştır ($p < 0,001$). Yapılan histopatolojik incelemede *İnula* grubunda diğer gruplara göre daha az nekroz gözlenmiş ($p = 0,001$), spanç ve Ankaferd grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. *İnula* grubunda diğer gruplara göre daha az inflamasyon izlenirken Ankaferd grubunda diğer gruplara göre daha fazla inflamasyon izlenmiştir ($p < 0,001$).

Sonuç: Bu çalışmada oluşturulan rat karaciğer rezeksiyon modelinde *İnula viscosa* ve *Capsella bursa pastoris* ekstre karışımının Ankaferd ve spanç grubuna kıyasla daha az hemoglobin düşüşüne neden olduğu ve diğer gruplara kıyasla daha az inflamasyon ve nekroz oluşturduğu bulundu.

Anahtar Kelimeler: *İnula viscosa*, *Capsella bursa pastoris*, Hemostaz, Karaciğer, Kanama

X. ABSTRACT

HEMOSTATIC EFFECTS OF INULA VISCOSA AND CAPSELLA BURSA-PASTORIS EXTRACT MIXTURE ON LIVER PARANKIM BLEEDING MODEL INDUCED RATS

Introduction and Aim: Failure to achieve an effective bleeding control and problems related to transfusion in liver surgery are the most important causes of postoperative mortality and morbidity. For this purpose, diverse methods of bleeding control approaches, including topical hemostatic agents are used. In this study, it is aimed to investigate the hemostatic properties of the herb extract mixture of *Inula viscosa* and *Capsella bursa pastoris*, which have been traditionally used as antiseptic and hemostatic agents in Hatay region, on rat liver laceration model.

Method: In this animal study, 30 rats were divided into three groups of 10 and blood samples were taken from all rats for preoperative hemoglobin measurements. Then, the standard liver resection model was applied on all rats. In the first rat group sponge, in the second rat group Ankaferd and in the third rat group *Inula viscosa* and *Capsella bursa pastoris* plant extracts were applied to resection areas for three minutes. On postoperative day 5, liver samples of all rats were evaluated in terms of inflammation and necrosis intensity.

Results: Postoperative Hb values were found as 11.0 ± 1.1 g / dL in the sponge group, 11.9 ± 2.0 g / dL in the Ankaferd group, 14.1 ± 1.2 g / dL in the Inula group ($p < 0.001$). In the histopathological examination, less necrosis was observed in the Inula group compared to sponge and Ankaferd groups ($p = 0.001$). Additionally, no statistically significant necrosis difference was observed between the sponge and Ankaferd groups. While less inflammation was observed in the Inula group compared to the other groups, Ankaferd group had the highest inflammation score ($p < 0.001$).

Conclusion: In this rat liver resection model study, it was found that the mixture of *Inula viscosa* and *Capsella bursa pastoris* extract caused less hemoglobin decrease compared to the Ankaferd and sponge groups and resulted less inflammation and necrosis.

Key Words: *Inula viscosa* , *Capsella bursa pastoris*, Hemostasis, Liver, Bleeding

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer cerrahisinde yaşanan en büyük sorunlardan biri kanama kontrolü ve transfüzyona bağlı problemlerdir(1). Künt ve penetran travmalara bağlı derin karaciğer yaralanmalarında, karaciğerin metastatik ve primer tümörlerinin cerrahi tedavisinde kanama kontrolü için birçok ajan ya da cerrahi yöntem geliştirilmesine rağmen mortalite oranı %3-14 arasında değişmektedir(2). Bu durumun en sık nedeni kanamadır(3) . Fazla miktardaki damar ağına sahip ve kanamayı durduracak vazokonstrüksiyonu sağlayan düz kastan yoksun, sinüzoidal yapıda olması karaciğer kanamalarının kontrol edilmesinin zorluğunun en önemli nedenidir (4). Karaciğer kanamasını durdurmak amacıyla anatomik rezeksiyon, hepatik arter ligasyonu, hepatotrofi, debridman, ligasyon, omentum tamponu ve hepatik paketleme yöntemleri kullanılabilir olsa da, son yıllarda kolay uygulanıp etkili olmaları nedeniyle topikal hemostatik ajanların kullanım sıklığı artmıştır. Kullanılan bazı topikal hemostatik ajalar; chitosan mikroaralıklı polisakkarit hemisfer, fibrin glue, alüminyum sülfat, polyglactin, okside selüloz, mikrofibriler kollojendir(5). Bu ajanlardan en önemlisi yüzyıllardır Anadolu'da geleneksel olarak kullanılan *Thymus vulgaris*, *Glycyrrhiza glabra*, *Vitis vinifera*, *Apinia officinarum* ve *Urtica dioica* ekstrelerinin karışımı olan Ankaferd ticari isimli karışımdır. Ankaferd'in en önemli avantajı in vitro olarak çok hızlı protein ağı oluşumu ile hızla kanama kontrolü sağlamasıdır(6).

Inula viscosa ve *Capsella bursa pastoris* doğal bitki örtüsünün elemanları olup, ülkemizde yaygın olarak bulunmaktadır(7). Literatür taramasında *Inula viscosa* ve *Capsella bursa pastoris* karışımının hemostatik etkisi üzerine herhangi bir çalışma yapılmadığı görülmüştür.

Bu çalışmada Hatay'da halk arasında geleneksel olarak kanama durdurucu ve antiseptik olarak kullanılan *Inula viscosa* ve *Capsella bursa pastoris* bitkilerinin karışımının kanama durdurucu özelliğini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Karaciğer yaralanmasına dair bilgiler çok eski dönemlere kadar dayanmaktadır. Antik Yunan'da Prometeus efsanesinde tanrılar tarafında görevlendirilen bir kartalın sürekli olarak karaciğeri kemirdiğinden ve karaciğerin yeniden oluştuğundan bahsedilmekte, Homeros'un destanlarında da karaciğer yaralanması anlatılmaktadır(8). Karaciğer yaralanmasında anlamlı bir tedavi yöntemi 18. yüzyıla kadar uygulanamamıştır. 16.yüzyılın sonlarına doğru Wilhelm Fabry kesici alet yaralanması sonrası batın duvarından görünen küçük bir karaciğer parçasını rezeke etmiştir. İlk başarılı karaciğer rezeksiyonu ancak 19.yüzyılın sonlarına doğru 1870 yılından Alman cerrah Von Bruns tarafından bir ateşli silah yaralanması vakasına uygulanmıştır. 1897 yılında H.Tillmanns tavşanlarda yaptığı çalışmada, karaciğerdeki travma derecesinin yaranın boyuna ve kanamanın büyüklüğüyle ilişkili olduğunu belirtmiştir. Karaciğer yaralanması nedeniyle ilk laparotomi 1880 yılında Lawson Tait tarafından yapılmıştır. 1885 yılında Potemski karaciğer yaralanmasında kanamanın dikiş atılarak durdurulabileceğini önermiştir. 1887 yılında ilk sol hepatektomi Carl von Langebuch tarafından uygulanmıştır. 1891 yılında Kousnetzoof ve Pensky atılan sütürlerin karaciğer dokusunu parçalamasının büyük bir sorun olduğunu ve bunu engelleyecek magenzyum içerikli plakları tasarladıklarını duyurmuşlardır. Tüm bu gelişmelere rağmen 1897 yılında Eliot JW karaciğerin çok yumuşak yapıda olduğu, içerisinde çok fazla damar bulunduğu, dikiş atılmasının mümkün olmadığı bu nedenle karaciğerde meydana gelecek büyük bir yaralanmanın onarılmasının imkansız olduğu ve mortal seyredeceğinden bahsetmiştir. 20. yüzyılın başlarında ana hepatik damarlar bağlanmaya ve küçük damarlar koter ile yakılmaya başlanmıştır(9). 1908 yılında Pringle portal triada el ile kompresyon uygulanarak karaciğer yaralanmasının durdurulabileceğini göstermiş ve bu manevranın "Pringle Manevrası" olarak adlandırılmasını sağlamıştır(10). 3 yıl sonra karaciğer yaralanmasında ilk packing uygulaması 1913 yılında WS Halsted tarafından uygulanmış, aynı yıl ilk başarılı sağ hepatektomi W.

Wendel tarafından yapılmış, işlem esnasında sağ hepatic arter bağlanmıştır(11). Primer pankreatik transeksiyon metodu 1939 yılında Ton That Tung tarafından tanımlanmış ve karaciğer cerrahisinde önemli bir aşama kaydedilmiştir. Tüm bu gelişmeler neticesinde 1. Dünya Savaşı'nda %60 civarında olan karaciğer yaralanmasına bağlı mortalite 2.Dünya Savaşı'nda %27'ye gerilemiştir(12). Lortat-Jacob tarafından 1952 yılında anatomik sağ hepatektomi gerçekleştirilmiş ve sonrasında 1957 yılında Couinaud karaciğerinin segmenter anatomisini tanımlamıştır(13, 14).

1970 yılında Clark ve Leather tarafından karaciğer yaralanmasında hemostaz amacıyla hemoklipler kullanımı önerilmiştir (4). Son iki dekatda karaciğer cerrahisinde mortalite ve morbidite önemli oranda azalmıştır. 2002 yılında yayınlanan, on yıllık dönemi ve 1803 vakayı içeren bir seride operatif mortalite %3.1, ortalama kan kaybı 600 ml olarak bildirilmiş, vakaların %51'inde transfüzyon ihtiyacı olmamıştır(15). Karaciğer cerrahisindeki tüm bu gelişmeler mortalite oranlarını azaltmış olsa da, kanama hâlâ önemli bir sorun teşkil etmektedir. Son dönemde karaciğer cerrahisinde hemostazı sağlamak için topikal hemostatik ajanlar, mikrodalga doku koagülatörü, su püskürtmeli bistüri, ultrasonografik etki gösteren harmonik kesici, stapler gibi aletler ile, vasküler oklüzyon ve vasküler eksklüzyon gibi cerrahi teknikler üzerinde çalışılmıştır(16-19).

Travmaya bağlı hafif karaciğer yaralanmalarında son yıllarda konversatif yaklaşım tercih edilmekte ve nonoperatif tedavilerin kullanım sıklığı artmaktadır(20).

2.2. Hemostaz

Damarda meydana gelen hasar sonrası damar bütünlüğünün bozulması ile başlayan, damar hasarından sonra kanamanın durdurulması için gerçekleşen pıhtı oluşumu ve doku tamiri ile sonuçlanan fizyolojik sistemin tümüne hemostaz denir. Hemostaz mekanizmasının 4 evresi vardır: Vasküler faz, trombosit fazı, kuagülasyon fazı ve fibrinoliz. Sonuç olarak hemostaz pıhtı oluşumuna neden olan kuagülasyon mekanizmaları ile pıhtı oluşumunu engelleyen antikuagülasyon mekanizmaları arasındaki denge olarak özetlenebilir. Her bir aşama sırayla aktive olmaya eğilimli olsa da bütün süreçler iç içe geçmiş ve birbiriyle ilişkilidir. Hemostazda rol alan elemanlar

damar duvarı, trombositler, pıhtılaşma faktörleri ve fibrinolitik sistem faktörleridir(21, 22).

2.2.1 Vasküler Kontraksiyon Fazı

Damar yaralanmasına ilk yanıt vasküler kontraksiyondur. Travma sonrası saniyeler içerisinde trombositlerden kaynaklanan humoral faktörler ve reflekslerin etkisiyle hasarlanan damar duvarında kas spazmı meydana gelir. Sonrasında gelişen trombosit tıkaçı bu süreç ile bağlantılıdır. Lokal olarak yaralanma bölgesinde, trombosit membranından salınan araşidonik asitten tromboksan A₂ (TXA₂) üretilir. TXA₂ düz kaslar için güçlü bir konstrüktör ajandır. Zedelenen damar duvarından salınan diğer faktörler endotelin ve trombosit agregasyonu boyunca serbestlenen serotoninidir. Her iki ajan da vazokonstriktördür. Vazokonstriksiyonun süresi damar yaralanmasının derecesi ile doğru orantılıdır. Bu süreç trombosit tıkaçı ve fibrin oluşumu ile devam eder(22).

2.2.2 Primer ve Sekonder Hemostaz

2.2.2.1 Primer Hemostaz

Yaralanma yerinde trombositlerin plak oluşturma sürecine primer hemostaz adı verilir. Primer hemostaz, saniyeler içerisinde meydana gelir. Kapillerler, küçük arterioller ve venüllerden meydana gelen kanamaların durmasında en önemli fizyolojik aşamadır. Bu süreçte görev alan elemanlar vasküler endotel ve trombositlerdir. Trombositler yaralanmış bölgeye gelerek adezyon, agregasyon ve sekresyon fonksiyonlarını gösterirler(23).

2.2.2.1.1 Trombositlerin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Trombositler oval şekilli yaklaşık 2 mikrometre çapında küçük kan hücreleridir. Kemik iliğindeki öncü hücreler olan megakaryositlerden meydana gelir. Çekirdekleri bulunmaz ve çoğalamazlar ancak sitoplazmalarında trombositlerin kontraksiyonlarında etkili olan aktin, miyozin, trombastenin ve enzim sentezinde görev alan aynı zamanda kalsiyum deposu olan endoplazmik retikulum, ATP ve ADP meydana getirip

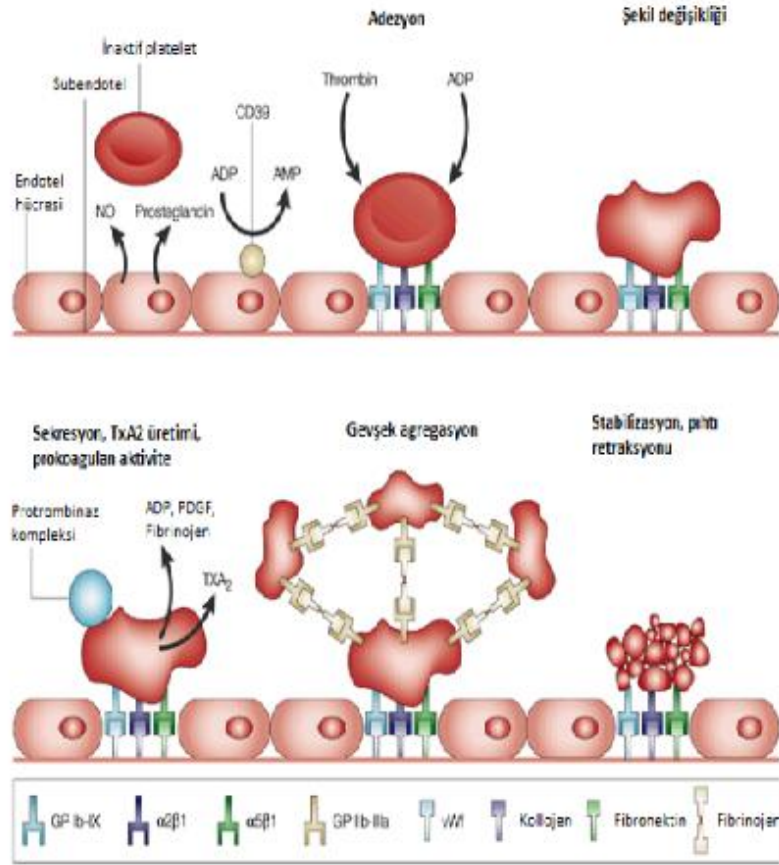
prostoglandin sentezleyen enzim sistemleri ve fibrin stabilize edici faktör bulunmaktadır. Damar endoteli, düz kas hücreleri ve fibroblastların çoğalması ve hasarlanmış vasküler duvarın yenilenmesi için elzem olan hücresel büyüme faktörleri de trombositlerin sitoplazmasında bulunmaktadır. Trombositlerin yüzeyini örten glikoprotein yapısı, trombositlerin normal endotele yapışmasını engellerken, hasarlı endotel yüzeyinde açığa çıkan kollojenlere ve von Willebrand faktöre yapışmasını sağlar(24).

2.2.2.1.2 Adezyon

Trombositlerin hasarlanmış endotel bölgesinde birikmesi olayıdır. Endotel hasarı sonucu ortaya çıkan subendotelyal kollojene, glikoprotein Ia/IIa reseptörü ile, von Willebrand faktörüne (vWF) glikoprotein Ib-IX/V reseptörü ile bağlanır. Bu durum trombositlerin adezyonunu ve aktivasyonunu sağlar(25).

2.2.2.1.3 Agregasyon

Trombositlerin toplanarak kümeleşmesi olayıdır. Bu süreçte trombosit yüzeyindeki glikoprotein 2b3a ve fibrinojen gerekmektedir. Bu yapıların birleşmesi ile oluşan pıhtı zayıftır. Bu pıhtının stabilize edilmesi için fibrin gerekmektedir. Fibrin de sekonder hemostaz sonunda oluşmaktadır(26).



Şekil 1. Trombositlerin adezyon ve agregasyonunun şematik anlatımı

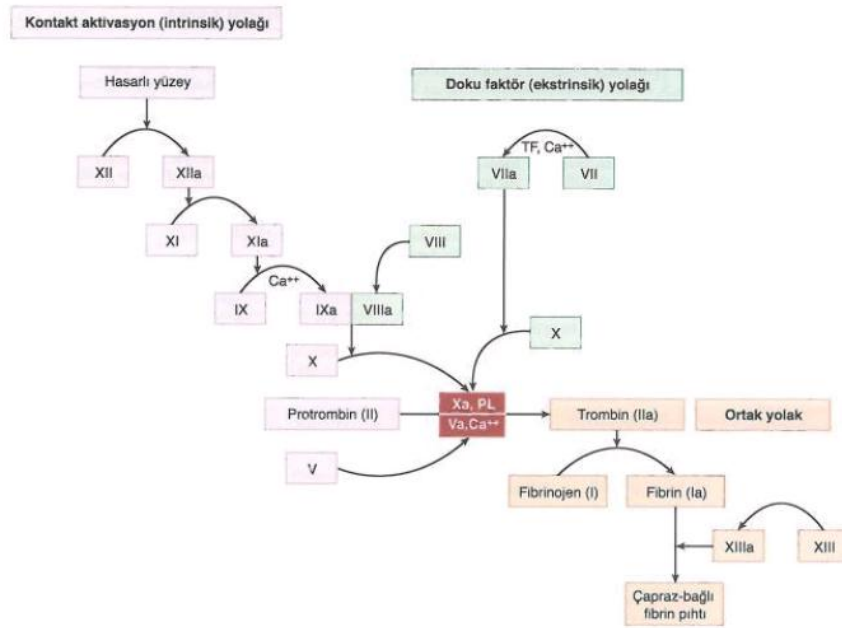
2.2.2.1.4 Sekresyon

Trombositler hasarlı endotele temas ettiklerinde şekil değiştirir ve yüzeylerinden psödopotlar çıkar. Kasılma özelliğine sahip proteinlerin kasılmasıyla endoplazmik retikuluma bağlı granüller serbest kalır ve yapışkan hale gelir. Bunun sonucunda trombositler hasarlı bölgedeki vWF'e tutunurlar. Başta kuagülasyon sistemi için gerekli olan kalsiyum olmak üzere TXA_2 , ADP ve bir çok protein salınır. ADP ve TXA_2 etraftaki öbür trombositleri aktive ederek başlangıçta oluşan aktif trombositlere yapışmasına neden olur. Sayıları gittikçe artan trombositlerin aktifleşmesi ve aktiflenen trombositlerin de yeni trombositleri aktifleştirmesiyle meydana gelen bu döngüsel olay trombosit tıkaçının oluşumunu sağlar. Damar duvarındaki küçük yaralanmalarda hasar sadece trombosit tıkaçı ile onarılır(27).

2.2.2.2 Sekonder Hemostaz

Trombosit tıkaçının yetersiz kaldığı daha büyük yaralanmalarda kuagülasyon proteinlerinin de devreye girdiği ve protrombinin, trombine; trombinin de fibrine dönüştüğü reaksiyon sürecine sekonder hemostaz denir.

Fibrin bağları, primer hemostaz sonunda oluşan tıkaçın güçlenmesini sağlar. Bu reaksiyonlarda birçok kuagülasyon faktörü görev alır ve fibrinojen haricindeki bu faktörler aktifleşmeyi bekleyen proenzim olarak bulunur. Proenzimler ya kollojen teması ile (intrensek yol) ya da doku faktörü uyarımı ile (ekstrensek yol) proteazlara dönüşerek son ürün olarak fibrinin olduğu reaksiyon basamaklarını gerçekleştirirler(28).



Şekil 2. Koagülasyon kaskadı

2.2.2.2.1 Extrinsik Yol

Extrensek yol, bütünlüğü bozulan endotelden kana salınan doku faktörünün (TF), FVII'i aktifleştirmesi ile başlar. Başlangıç aşaması olarak da anılan bu aşamada; tromboplastin olarak da isimlendirilen TF, ortamda kalsiyum iyonu olması durumunda FVII'i, FVIIa'ya dönüştürür ve bir kompleks oluşturur. TF-FVIIa kompleksi, bir yandan

FIX'u aktifleştirirken, diğer yandan FX'u, FXa'ya dönüştürür. Aktifleşen FXa, FVa ve FII yani protorombin ile protombinaz olarak isimlendirilen kompleksi meydana getirir ve protrombinin trombine dönüşümü meydana gelir. Trombonin birçok fonksiyonu bulunmaktadır. Birincil fonksiyonu fibrinojenden fibrin meydana getirerek hemostatik plağın yapılandırılmasıdır. Trombin, fibrinojenden önce fibrinopeptid A ve B parçalarını kopararak fibrin yapıtaşlarını ve daha sonra bu yapıtaşlarının birleşmesi ile fibrini oluşturur. Trombin aynı zamanda fibrin stabilize eden faktör olarak da bilinen FXIII'ü aktifleştirerek fibrin polimerleri arasında çapraz bağların ve bunun sonucunda kuvvetli fibrin pıhtısının oluşmasını sağlar(29).

2.2.2.2.2 İntrinsik Yol

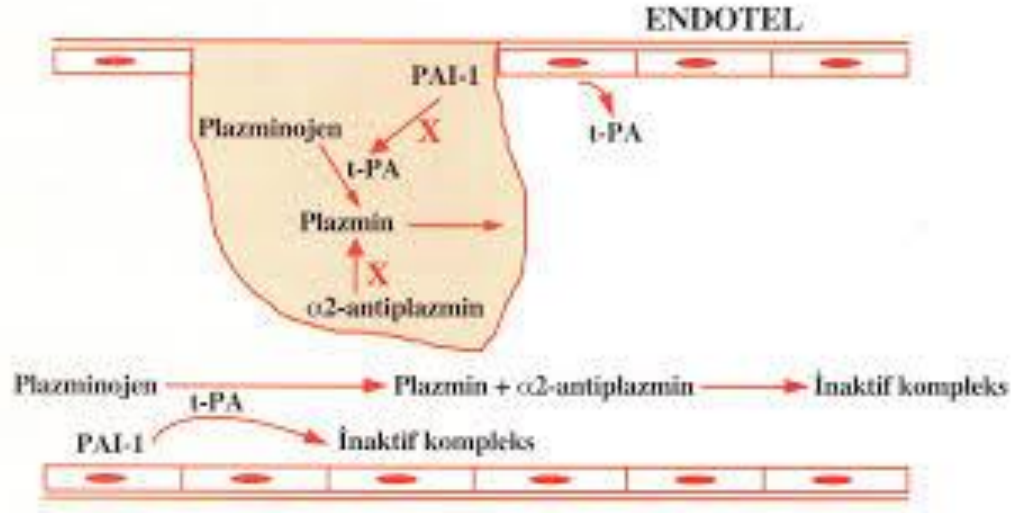
İntrinsik yol, herhangi bir proteolitik basamak gerekmeden kanın yabancı bir yüzey ile teması neticesinde aktifleşen FXII ile başlar. Hücre dışında bu yüzey cam, silikon veya plastik olabilirken, hücre içerisinde bu kollojendir. FXIIa, FXI'i aktif hale getirerek FXIa'yı oluşturur. FXIa, FIX'u FXa dönüştürür. Kofaktörü olan FVIIIa ile birlikte FXa ve FX tenaz kompleksini meydana getirerek FX'u FXa'ya dönüştürür. Daha sonra yukarıda da bahsedilen protrombinaz kompleksi aracılığı ile trombin ve fibrin oluşur. FXII ve prekallikrein yetmezliği olan hastalarda herhangi bir kanama bozukluğunun meydana gelmemesi bu yolun pıhtılaşma mekanizmasında önemli bir etkisinin olmadığını düşündürmektedir(30).

Tablo 1. Koagülasyon faktörleri

Faktör 1	Fibrinojen
Faktör 2	Protrombin
Faktör 3	Doku Faktörü
Faktör 4	Kalsiyum
Faktör 5	Proakselerin (labil faktör)
Faktör 6	(Faktör 5 ile aynı)
Faktör 7	Prokonvertin (serum protrombin conversion accelerator)
Faktör 8	Antihemofilik faktör A
Faktör 9	Antihemofilik faktör B (Christmas faktör)
Faktör 10	Stuart-Prower faktörü
Faktör 11	Plazma tromboplastin antesadanı (PTA)
Faktör 12	Hageman faktör
Faktör 13	Fibrin stabilizan faktör (fibrinolitik)

2.2.3 Fibrinolitik Sistem

Fibrinolizis, damar lümeninin tıkanmaması için fibrin polimerlerinin yıkılmasını sağlayan mekanizmadır. Koagülasyondan sonra ya hasarlı alanın üstünü kapatan pıhtıya fibroblastlar yerleşerek bağ dokusu oluşur ya da dokular içine sızan kan veya fazladan oluşan pıhtı enzimatik olarak yıkılır. Endotelden salınan doku plazminojen aktivatörü (tPA), plazminojeni plazmine dönüştürür. Aktif enzim olan plazmin, çapraz bağları olan fibrini yıkarak pıhtı erimesini sağlar. Bu işlem plazmini inhibe eden $\alpha 2$ antiplazmin enzimi ile kontrol altında tutulmaktadır(31).



Şekil 3. Fibrinolitik sistemin şematik gösterimi

2.3 Karaciğer Anatomisi

Karaciğer insan vücudundaki en büyük iç organ olup ağırlığı yaklaşık olarak 1500 gr'dır. Bu ağırlık ile total vücut ağırlığının ortalama 1/20'sini meydana getirir. Karaciğer diyafram kasının alt tarafında batının sağ üst kadrınının tamamında ve sol üst kadrının bir kısmında yerleşmektedir. Karaciğerin büyük bir yüzdesi kostaların altında yer almaktadır. Karaciğerin yüzeyi safra kesesi yatağı, vena porta hepatis ve arkasındaki Vena Cava Inferior (IVC)'nin sağ tarafındaki diyaframa komşu bölge hariç peritonla kaplıdır. Bu periton dokusu Glisson Kapsülü adı verilen kapsülü oluşturur.

Karaciğer çok esnek ve süngerimsi yapıdadır. Bu durum karaciğer yaralanmalarında sütür atma işlemini zorlaştırmaktadır. Yoğun vasküler içeriği nedeniyle karaciğer yaralanmaları ciddi kan kayıpları oluşturabilir. Karaciğer ağırlığı nedeniyle diğer organlarda olduğu gibi periton katlantıları ve bağ dokusu kıvrımları ile konumunu koruyamaz, karın içi basıncı ve karın kaslarının tonusu organın yerini korunmasında en önemli faktörlerdir. Karaciğerin diyafragmatik ve visseral olmak üzere iki yüzü mevcuttur. Diyafragmatik yüzey üst tarafta plevra ve akciğerler, kalp ve perikard ile komşudur. Visseral yüzeyde kolon, sağ böbrek, sağ böbreküstü bezi, duodenum, mide ve özefagus ile komşudur(32).

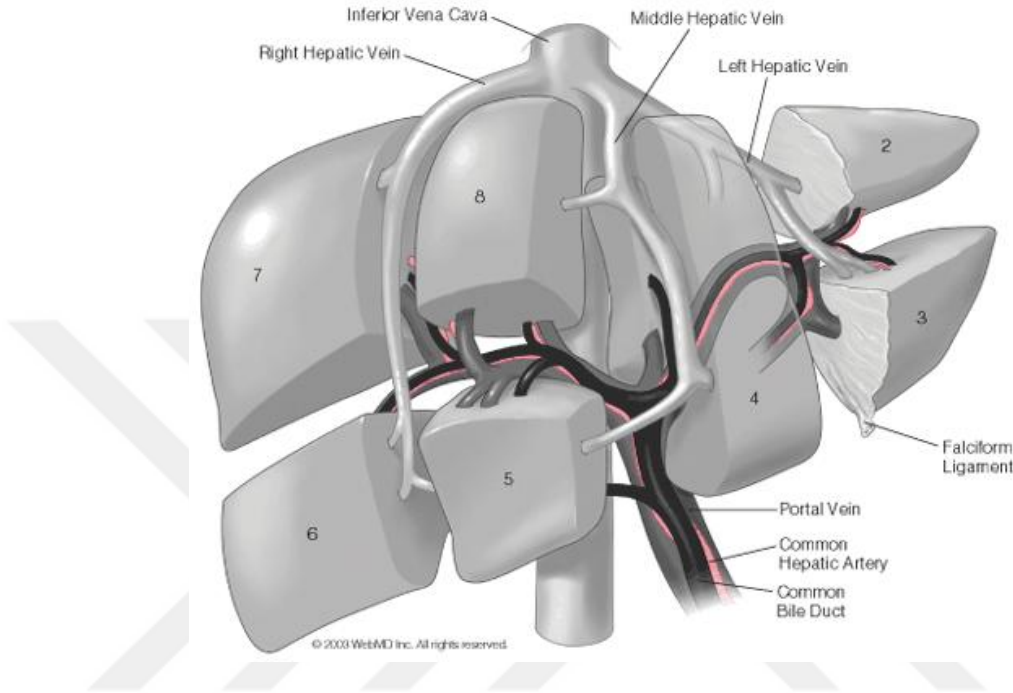
2.3.1. Karaciğerin Fonksiyonel Bölümleri ve Segmentasyonu

Karaciğerin fonksiyon olarak birbirinden bağımsız ve eşit büyüklükte sağ ve sol lobu vardır. Her bir lobun kendine ait arteri, veni ve safra kanalı mevcuttur. Karaciğerde sağ ve sol lob ayrımı IVC'nin sağ kenarı ile safra kesesi yatağı arasındaki hayali çizgi ile olur Buna Cantlie çizgisi denir. Bu ayrım karaciğerin mobilizasyonu ve basit girişimlerde faydalı olmakla birlikte, daha komplike yaklaşımlarda faydalı olmamaktadır. Her iki lobun da medial ve lateral kısımları mevcuttur. Sol karaciğerdeki kısımlar ligamentum falciforme ile ayrılır. Ligamentum teres hepatis, vena umblikusun kalıntısıdır. Porto hepatis facies visseralis kaudat lob ile quadrat lob arasında bulunan yarıktır. Burası anatomik olarak hepatik arter ve portal venin karaciğere girdiği, hepatik duktusların ise karaciğerden çıktığı kısımdır. Küçük omentum, portal triadı kaplayarak karaciğerden midenin küçük kurvaturu ve pars superior duodenumun ilk 2 cm'sine doğru uzanır.

Karaciğerin fonksiyonel anatomisi her biri ayrı portal pediküle sahip sekiz segmentten oluşmaktadır. Aynı zamanda üç ana hepatik venin oluşturduğu yarıklarla birbirinden ayrılan dört kısım tarif edilmektedir. Sol lob alt yüzünde görünür bir fissür bulundurulur. Ligamentum teres bu fissürde ilerler ve devamında falsiform ligamentin içine girer.

Segmenter anatomide dorsal segment olan segment 1'in bir takım önemli anatomik özellikleri bulunmaktadır. Caudat lob da denilen bu segment üzerinde IVC'nin yerleştiği bir fissür hattı bulunur. Bu segmentin sağına sağ portal pedikülden

veya ana portal venden, soluna sol portal pedikülden kanlanma olur. Arteryal beslenmesi ve biliyer drenajı hem sağ hem sol sisteme, venöz drenajı is IVC'ya olmaktadır(33).



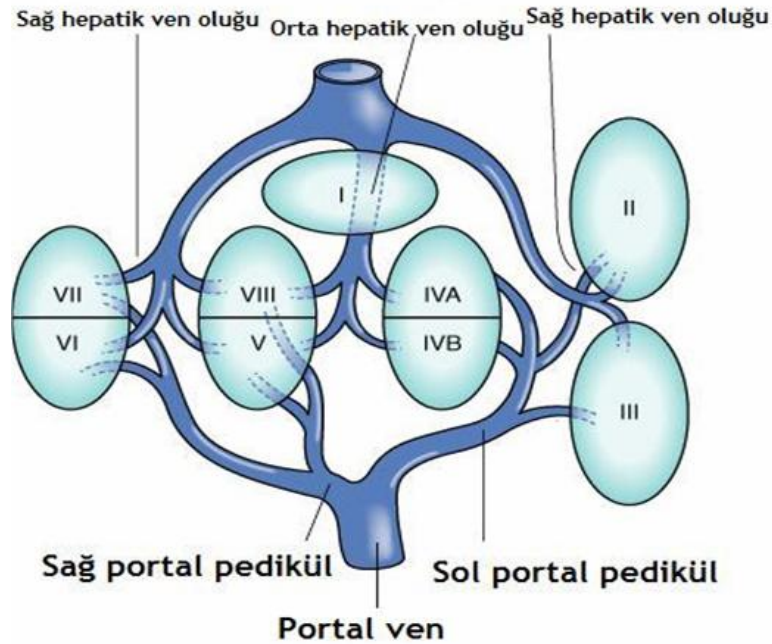
Şekil 4. Karaciğer segmenter anatomisinin şematik gösterimi

2.3.2. Karaciğerin Kanlanması

Karaciğere kan iki önemli kaynak tarafından sağlanmaktadır. Bunlardan ilki toplam kan akımının $\frac{3}{4}$ 'ünü sağlayan Vena Porta, diğeri $\frac{1}{4}$ 'ünü sağlayan Arteria Hepaticadır. Portal ven kısa ve kalın olup, pankreasın arkasında süperior mezenterik ven, inferior mezenterik ven ve splenik venin birleşmesi ile meydana gelir. Vena kava inferior, portal venin arkasında konumlanır ve portal ven, porta hepatisin sağ kenarına sağ ve sol ana dallarına ayrılır. Ana dallar karaciğer içerisine girerek tekrar dallanır. Portal ven büyük oranda deoksijenize kan taşımaya karşın karaciğerin oksijenizasyonuna yaklaşık %70 oranında katkı sağlar ve içerisinde kapak sistemi bulunmadığı için yüksek olmayan basınçlarda dahi çok miktarda kanlanma sağlar. Bu özel durumu nedeniyle portal sistemin herhangi bir yerinde basınç ölçülmesi durumda direkt portal basınç ölçülmüş olur.

Arteria hepatica, çölyak trunkustan ayrıldıktan sonra iki kısımda incelenir. A.hepatica communis denilen ilk kısım, çölyak trunkustan, A. Gastroduedonalis'in çıkış noktasına kadar olan kısmın adıyla; A.Hepatica propria, A.Gastroduedonalis'in çıkış noktasından ramus dexter ve ramus sinistere ayrıldığı çatallaanma noktasına kadar olan kısmının adıdır. Hepatik arter karaciğer oksijenizasyonunun yaklaşık %30'luk kısmını sağlamaktadır. Hepatik arter anatomisinde sık olarak varyasyonlar görülür ve karaciğer rezeksiyonu, kolesistektomi ve portal diseksiyon yapılırken bu durum mutlaka açığa kavuşturulmalıdır. Hepatik arterin çölyak arter dışında başka bir yerden çıkıp alışılmış seyrinin dışında yol almasına aberran hepatic arter denir. Bu arter, bir segmenti tek besleyen arter ise replasman arter, başka bir arterden de beslenen segmenti besliyorsa aksesuar arter adını alır.

Karaciğerin venöz drenajı ise üç ana hepatic ven aracılığıyla olur. Segment V,VI, VII ve VIII'i sağ hepatic ven drene ederek direkt olarak vena cavaya boşalır. Sol hepatic ven II. ve III. segmentlerin drenajını yapıp orta hepatic venle ortak bir kanal oluşturarak inferior vena cavaya boşalır. Popülasyonun %50'sinde umbilikal fissür veni olarak isimlendirilen ve III. ve IV. segmentten kan alarak sol hepatic vene dökülen bir ven daha vardır(34).



Şekil 5. Karaciğerin hepatic venlere göre segmentlere ayrılması

2.4 Karaciğer Kanamalarının Etiyolojisi Ve Klinikteki Önemi

Karaciğer yaralanması ve buna bağlı meydana gelen kanama batın travmalarında ölümün başta gelen nedenidir(35). Karaciğer, künt karın travmalarında en sık delici ve kesici alet yaralanmalarında ise ince barsakların ardından ikinci en sık yaralanan organdır(36). Karaciğerin anatomik olarak hem arteryal hem de portal venöz sistemden gelen yoğun bir kan akımına sahip olması nedeniyle travmalarında ciddi miktarda kan kaybı meydana gelerek cerrahi işleme daha fazla ihtiyaç duyulur. Künt travmalarda %20 oranında karaciğer yaralanması meydana gelir(37). Karaciğer rezeksiyonları esnasında da önemli miktarda kanamalar görülebilir. Özellikle büyük damarlara yakın ya da bu damarları infiltre eden lezyonların cerrahisinde kanama oranları artmaktadır. Bu tip kanamalarda aşırı kan transfüzyonu yapılması mortaliteyi arttırmakta, hepatoselüler karsinom vakalarında rezeksiyon sonrası çok az miktarda yapılsa dahi yapılan transfüzyonların tümör rekürrensini arttırdığı gösterilmiştir. Bu yüzden hem kanama nedeniyle meydana gelebilecek mortaliteyi önlemek hem de rezeksiyon sonrası transfüzyon ihtiyacını azaltmak için karaciğer kanamalarının kontrolü büyük önem arz etmektedir(38).

2.5 Karaciğerin Kanamalarının Sınıflandırılması

Karaciğer yaralanmaları bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüsü ile sınıflandırılır. Bu sınıflandırma sistemi 1989 yılında Amerikan Travma Cerrahisi Derneği tarafından oluşturulmuş ve 1994 yılında Moore tarafından güncellenerek günümüzde kullanılan son şeklini almıştır(39). (Tablo2)

Bu sınıflandırma sistemi ile karaciğer yaralanmasının objektif verilerle değerlendirilmesi ve preop ya da postop dönemde hasta takibinde kullanılması mümkün olmaktadır.

Tablo 2. Karaciğer yaralanmalarının evrelendirilmesi

EVRE	Hematom	Laserasyon	Vasküler
1	Subkapsüler < %10 yüzey alanı	< 1cm derinlik	
2	Subkapsüler %10-50 yüzey alanı Parankim içinde <10 cm çaplı hematom	Kapsüler yırtık, 1-3 cm parankimal derinlik; Uzunluk <10 cm	
3	Subkapsüler > %50 yüzey alanı veya rüptüre supkapsüler ya da parankimal hematom veya >10 cm çaplı hematom veya parankim içerisinde genişleyen hematom	>3 cm parankimal derinlik	
4		Hepatik lobun %25-75'ini kaplayan laserasyon veya 1- 3 segmenti içeren laserasyon	
5		Hepatik lobun %75'ten fazlasını kaplayan laserasyon veya 3'ten çok segmenti içeren laserasyon	Jukstahepatik venöz yaralanmalar
6			Hepatik avülsiyon

2.6. Karaciğer Kanamalarında Tedavi

Karaciğer kanamalarında mortalitenin majör sebebi kanamadır. Bu yüzden hepatik travmalarda amaç kanamanın etkili şekilde durdurularak hemostazın sağlanmasıdır(2).

2.6.1 Nonoperatif Takip Yaklaşımı

1908 yılında Pringle'ın yayınlamış olduğu makaleden 1980'li yılların ortasına kadar karaciğer kanamalarının cerrahi müdahale yapılmadan durmayacağı düşünülerek karaciğer travması olan her hastanın opere edilmesi yaklaşımı benimsenirdi. Son 30 yılda özellikle künt karaciğer travmalarında olmak üzere BT ve ultrasonun yaygın sıklıkta kullanılmaya başlanmasıyla beraber çok küçük karaciğer yaralanmaları bile tespit edilmektedir(40). Görüntüleme yöntemlerindeki bu gelişmeler neticesinde künt

batın travmasında en sık yaralanan organın artık dalak değil karaciğer olduğuna dair yayınlar mevcuttur.

Kontrastlı bilgisayarlı tomografinin karaciğer travması olduğu düşünülen hastalardaki yaygın kullanımı, karaciğer yaralanması hakkında çok yüksek oranda bilgi vermekte ve cerrahi müdahale gerekmeyecek hastalarda ameliyatsız takip yaklaşımı uygulanmaktadır. Bu yaklaşım cerrahi müdahaleye alternatif olarak sunulmaktadır(2). Bilgisayarlı tomografi ile karaciğerdeki yaralanmanın yeri, kapsül ve parankimdeki laserasyon durumu, hematom olup olmadığı ve karaciğerdeki damarsal yapılar ile ilgili hızlı ve güvenilir bilgi alınabilmektedir.

Künt karaciğer travması olan hastalarda, ameliyatsız takip yaklaşımının başarıyla uygulanabileceğine dair literatürde son yıllarda bir çok yeni kanıtlar bulunmaktadır. Bu çalışmalarda genel olarak hastalar bilgisayarlı tomografi veya ultrason ile ve hemodinamik açıdan takip yakın edilmiş ve herhangi bir başarısızlık olmadığı raporlanmıştır(41).

Günümüzde hemodinamik olarak stabil olan karaciğer travma hastalarının ameliyatsız takip edilmesi tercih edilen bir yaklaşım olmuştur. Ameliyatsız takip edilecek hastaların seçiminde en önemli kriter görüntülemeye bağlı yaralanma derecesi değil hemodinamik stabilite durumu olarak belirlenmiştir. Bilgisayarlı tomografi travma hastalarında solid organ yaralanmalarını yüksek oranda tespit edebilirken, yaralanmanın ciddiyeti açısından aynı güvenilirlik ile bilgi verememektedir. Croce ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada karaciğer travması olan hastaların preop BT ile yapılan evrelendirmesi ile laparotomi evrelendirmesini karşılaştırmış ve sadece %16 olguda benzerlik bulunduğunu ortaya koymuşlardır. Olguların %41'inde BT ile yapılan evrelendirme cerrahi evrelendirmeden daha düşük, olguların %43'ünde ise daha yüksek bulunmuştur(42).

Mayer ve arkadaşları tarafından 1.2.3. dereceden karaciğer yaralanmalarında bir takım kriterlere bağlı kalarak hastalarda ameliyatsız tedavi yaklaşımı uygulanmış ve anlamlı sonuçlar aldıkları raporlanmıştır(43). Bu kriterler şunlardır:

- Hastanın hemodinamik olarak stabil olması, sistolik basınç > 100 mm Hg
- Akut batın muayene bulgularının olmaması

- Bilincin açık olması
- Batın içerisinde ek yaralanma ve kafa travması olmaması
- İki üniteden fazla kan transfüzyon gereksinimi olmaması
- Batın içerisinde 250 mm den daha fazla kanama olmaması

Günümüzde yukardaki kriterlere bağlı kalmak koşuluyla 3.dereceden daha yüksek yaralanması olan hastalarda dahi ameliyatsız takip yaklaşımı başarı ile uygulanmaktadır(44). Ameliyatsız takip edilme kararı alınan hastaların yakın hemodinamik gözlem ile mümkünse yoğun bakım şartlarında takip edilmesi, kontrol batın tomografileri ile hastanın değerlendirilmesi gerekmektedir. Tomografide aktif kanama görülmesi durumunda, imkan varsa anjiyografi ve embolizasyon gibi işlemler düşünülmelidir(45).

Tecrübeli, yüksek donanımlı multidisipliner bir ekip varlığında ameliyatsız tedavi edilebilen karaciğer yaralanmalı hastaların oranı %90 civarındadır(46).

2.6.2 Cerrahi Tedavi

Ameliyatsız takip yaklaşım kriterlerine uymayan hastalarda veya takip esnasında komplikasyon gelişmesi durumunda hastalara cerrahi müdahale uygulanır. Cerrahi tedavi amacıyla birçok farklı yaklaşım mevcuttur.

2.6.2.1 Hepatorafi

Karaciğerdeki kanamayı durdurmak amacıyla kanayan bölgeye sütür atılması işlemidir. Bu sütürler matres ya da basit dikiş tarzında atılabilir. Bu yöntem ile derin yerleşimli karaciğer kanamalarının durdurulması mümkün değildir. Derin bir kanama varlığında bu yöntemin uygulanması, intrahepatik hematoma ve apse gelişimine neden olabilir. Bu nedenle sık kullanılan bir yöntem değildir(47).

2.6.2.2 Omental Packing

Yaralanma bölgesine omentumun yerleştirilmesi işlemidir. Bunun için sağ veya sol gastroepiploik arterden kanlanan geniş bir omental flep hazırlanır. Bu flep

karaciğerdeki yaralanma bölgesine doldurulur. Flep üzerine karaciğer parankimine tespit etmek üzere emilebilir sütürler yerleştirilir ve bu bölgeye drenler konularak operasyon sonlandırılır(48).

2.6.2.3 Perihepatik Packing

Karaciğerdeki yaralanmalar derecesinden bağımsız olarak, çoğunlukla üzerine bası uygulanarak durdurulabilir. Bu işlemde karaciğer bağları kesilerek karaciğer mobilize edilir. Daha sonra ılık serum fizyolojik ile ıslatılmış kompresler karaciğerin üzerine konularak iki el ile sıkıca bastırılır. İşlem esnasında Pringle manevrası uygulanabilir.

Multilober yaralanma ve intraoperatif kuagülopati durumlarında diğer yöntemler başarısız kalırsa tercih edilen yöntem perihepatik packing yöntemidir. Packing uygulanan hastaların derlendiği 8 çalışmada %72 oranında kanamanın başarı ile durdurulduğu gösterilmiştir. Perihepatik packing uygulamasının iki önemli komplikasyonu bildirilmiştir. İlk vena kava inferior basısına bağlı böbrek yetmezliği diğeri ise perihepatik sepsistir(49).

2.6.2.4 İntrahepatik Balon ile Tampon Uygulanması

Bu yöntem özellikle karaciğer içerisinde yarık oluşturan penetran karaciğer yaralanmalarında uygulanır. Bu yarık içerisine penröz dren, folay sonda ya da Sengstaken- Blakmore tüpü yerleştirilerek balon şişirilir(50).

2.6.2.5 Hasar Kontrol Cerrahisi

Genel durumu kötü olup rezeksiyon ya da rekonstrüksiyon gibi majör müdahaleleri kaldıramayacağı düşünülen hastalarda uygulanan bu yöntemde, hastalarda majör bir girişim yapılmadan packing ile kanama durdurulmaya çalışılmakta; batin bogato bag ile kapatılarak hasta resüsitasyon ve takip amaçlı yoğun bakıma alınmakta, uygun zamanda planlı operasyon yapılmaktadır. Bu yöntemde amaç hastanın genel durumu daha da kötüleşmeden geçici anatomik onarımın uygulanmasıdır.

Hasar kontrol cerrahisi uygulanacak hastalar bazı kriterlere göre seçilmektedir(51). Bunlar:

- Hastaya 10 üniteden fazla kan transfüzyonu yapılması
- Kan gazında metabolik asidoz olması
- Hastanın hipotermik olması
- Hastada kuagülopati olması
- Operasyon süresinin 90 dakikadan uzun olması
- Geniş karaciğer hasarı (bilober yaralanma ya da multilaserasyon) olmasıdır.

2.6.2.6 Parmak Diseksiyonu ile Hepatotomi Uygulanması

Bu yöntemde koter ile Glisson kapsülü açıldıktan sonra parmak ile diseksiyon yapılarak karaciğer parankimi açılmakta, damarsal yapılar ve safra yolları görülerek bağlanmaktadır. İşlem esnasında safra yollarının korunması büyük önem arz etmektedir.

Pringle manevrası ile beraber özellikle kompleks ve derin karaciğer yaralanmalarında %90'a ulaşan başarı oranı ile güvenle uygulanmaktadır(52).

2.6.2.7 Pringle Manevrası

Portal hilusa el ya da klemp ile baskı yaparak uygulanan bu yöntemde amaç karaciğerin kanlanmasını azaltmaktır. Hem tanı hem tedavi amaçlı kullanılabilen Pringle manevrasının 1 saate kadar uygulanmasında ciddi bir karaciğer yetmezlik bulgusu gelişmediği bildirilmiştir(53).

2.6.3 Karaciğer Yaralanmasında Topikal Hemostatik Ajan Kullanımı

Cerrahide kullanılabilecek ideal bir topikal hemostatik ajanın taşınması gereken özellikler şu şekilde sıralanabilir(53):

- Kanamayı hızlı ve etkili bir biçimde durdurmalıdır.
- Kanayan yüzey ile hızlı bir şekilde adezyon oluşturmaktadır.
- Yan etkisi olmamalıdır.
- Kolay uygulanabilir olmalıdır.
- Değişik kanama türlerinde kullanılmalıdır.
- Dokuda fizyolojik aktivite göstermelidir.

Topikal hemostatik ajanlar bölgesel ve sistemik olarak ikiye ayrılır. Bölgesel etkili kanama durdurucu ajanlar, selüloz kökenli, fibrin ve sentetik yapıştırıcılardır. Bu alanda son zamanlarda birçok yeni ürün araştırılmaktadır(54).

Cerrahide kullanılan hemostatik ajanlardan bazıları selülozdan elde edilir. Bu ajanlar intrinsek faktör içermediği için sadece fibrin tıkaçını stimüle etmek amaçlı packing görevinde kullanılmaktadır. Etki gösterebilmeleri için hastanın kuagülasyon sisteminin düzgün çalışması gerekmektedir. Faktör 8 ve Faktör 12 eksikliğinde okside selülözün lokal hemostaz oluşumunda etkili olmadığı gösterilmiştir(55).

Nemli zeminlerde zayıf adezyon oluşturduğundan, kuru zemin gerekliliği bu ajanların kullanımını önemli ölçüde sınırlayan bir özelliktir. Bu yüzden selüloz kökenli ürünler yalnızca küçük kanamaların lokal kontrolünde kullanılır.

Fibrin yapıştırıcılar, biyolojik doku yapıştırıcısı olarak tanımlanabilir. Trombin ve insan veya sığır fibrinojeni içerir. Fizyolojik kuagülasyon kaskadının son aşamasını etkiler. Fibrin yapıştırıcıların olumlu özelliği kuagülasyon sisteminden etkilenmemesidir. Fibrin yapıştırıcı kullanılan karaciğer travmalı iki hastada ciddi hipotansiyon geliştiği raporlanmıştır. Bu vakaların sığır trombinine karşı gelişen hipersensitivite reaksiyonu olduğu düşünülmüş, bu hipotez hayvan deneyi ile de desteklenmiştir(56).

2.7 Potansiyel Bitkisel Hemostatik Ajanlar

İnsanlık tarihi boyunca doğa, birçok sağlık sorununun çözümü için ilham kaynağı olmuştur. 1981 yılından bu güne kadar onaylanan ilaçların %71'i direkt veya dolaylı olarak doğal ürünlerden elde edilmiştir(57). 2011 yılında Fabriant ve arkadaşları tüm dünyada 94 tür bitkiden elde edilen 122 farklı bileşiğin tıpta kullanıldığını raporlamışlardır(58). Bu sebeple hem yeni ilaçların bulunması hem de bitkilerin direkt olarak tedavide kullanılması sürecinde etnobotanik araştırmalar büyük önem arz etmektedir. Etnobotanik araştırmalar, toplum geleneklerinden köken alan ve yüzyıllar boyunca nesilden nesile aktarılan verilerin derlemeleridir. Bu nedenle, geleneksel yapılarını koruyan ve çok kültürlü çeşitliliğe sahip topluluklar, etnobotanik araştırmalar için çok önemli kaynaklar olarak görülmektedir. Bu özelliklere sahip topluluklarda geleneksel olarak kullanılan tıbbi aromatik bitkilerle ilgili yoğun çalışmalar

yapılmaktadır. Hatay barındırdığı kültürel zenginlikler nedeniyle bu konuda önemli merkezlerden biridir(7).

Ebrahimi ve arkadaşları 2020 yılında yayınladıkları çalışmada çeşitli bitkisel hemostatik ajanların aktivite çalışmalarını derlemişler ve bitkilerin genelde vazokonstrüksiyon, trombosit agregasyonu ya da anti fibrinolitik aktivite yoluyla hemostaz meydana getirdiği sonucuna varmışlar ve geleneksel halk tıbbında kullanılan, etnobotanik yayınlarda bahsedilen pek çok bitkinin henüz aktivite bakımından deneysel olarak incelenmediğini belirtmişlerdir(59). Yazarlara göre hemostatik aktivite en çok *Asteraceae* (papatyagiller) familyasındaki bitkilerde görülmektedir. Çalışmamızda kullandığımız bitkilerden *Inula viscosa* da bu familya içerisinde yer almaktadır ancak hemostatik aktivitesi daha önce araştırılmamıştır. *Capsella bursa pastoris* de halk arasında hemostatik olarak yaygın kullanılmasına karşın sadece bir çalışmaya konu olmuştur(60).

2.7.1 *Capsella bursa-pastoris* ve *Inula viscosa* Bitkileri

Brassicaceae ailesinden küçük, otsu, tek yıllık bir tür olan bitkinin cins adı latince *Capsella* “ufak kutu”; *bursa pastoris* ise “çoban çantası” anlamına gelmektedir. Bu isim bitkinin meyvelerinin, çobanların hayvan otlatmaya giderken bellerine bağladıkları çantaya benzemesi nedeniyle verilmiştir. Kıbrıs, Doğu Avrupa, Arabistan, Hindistan, Irak, Azerbaycan , Çin, Türkiye, Kuzey Afrika, Orta Amerika’da endemik olarak bulunur. Ülkemizde 2000-3000 rakımda dahi doğal olarak yetiştiği bilinmektedir.

Bitki besin ve tıbbi amaçlı yüzyıllardır kullanılmaktadır. Avrupa ve Çin’de çay halinde içilerek göz hastalıklarında ve dizanteriyi kontrol altına almada, ateş düşürücü ve diüretik olarak kullanılmaktadır. Tütün biyolojik aktiviteleri ve etkileri ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Gram negatif bakterilere karşı antimikrobiyal etkisi gösterilmiş, batın içi uygulanmasından sonra sıçanlarda mide ülserini önleyici etkisi olduğu bildirilmiştir. Bitki ekstraktının oral uygulanması ile strese bağlı ülserlerin iyileşmesi hızlanmaktadır. Ayrıca bitki ekstraktının antienflamatuar, diüretik, tümör üzerine inhibitör etkisi gösterilmiştir. *Capsella bursa-pastoris*, sıçanlarda CCl4 tarafından indüklenen karaciğer toksisitesinde hepatoprotektif aktivite göstermiştir. *Capsella*

*bursa-pastoris*in ham ekstraktı ile tedavi edilen hayvanlarda serum SGOT ve bilirubin düzeyleri anlamlı olarak düşmüştür(61).



Resim 1. *Capsella bursa-pastoris* L. bitkisi

Asteraceae ailesiden olan *Inula* cinsinin yüzden fazla farklı türü bulunmaktadır. *Inula viscosa* L. Asteraceae ailesinden tıbbi bir bitkidir. Ülkemizde halk arasında “yapışkan andız otu”, “çalbağı” veya “ zimerit” olarak tanınır. Akdeniz havzasında yaygın olarak kadar bulunan bitki, yaz kış yeşil, kendiliğinden çiçeklenen boyu iki metreye kadar uzayabilen, sarı çiçekli yarı çalimsı bir bitkidir. *Inula viscosa* dünyanın birçok yerinde ve ülkemizde çok eski çağlardan bu yana halk arasında antiinflamatuvar, antiseptik, ekspektoran, kas gevşetici, diüretik olarak ve tüberküloz, anemi ,bronşit ve gastroduodenal ülserlerin tedavisinde kullanılmaktadır(62).



Resim 2. Inula Viscosa bitkisi

2.7.2 Ankaferd Blood Stopper (ABS)

Bitkisel bir kanama durdurucu olan Ankaferd, *Glycyrrhiza glabra*, *Thymus vulgaris*, *Vitis vinifera*, *Alpinia officinarum* ve *Urtica dioica* bitkilerinin belirli oranlardaki karışımı ile oluşturulur. İn vitro çalışmalarda ABS'nin kanama durdurucu özelliğinin yanı sıra, anti mikrobiyal, anti neoplastik ve yara iyileştirici özelliklerinin de olduğu ortaya konmuştur.

ABS'nin gastroitestina kanamalarda, kardiyovasküler cerrahide, epistaksiste, adenoidektomide, diş eti kanamasında ve total tiroidektomide kullanıldığına dair yayınlar mevcuttur(63). ABS, plazma ve serum içerisinde hızlı bir yapı ağı oluşturarak fibrinojenle kurduğu ilişki neticesinde hemostatik etki oluşturur. ABS kullanımı sonrası plazma fibrinojen aktivitesi ve buna bağlı olarak trombin zamanı uzamıştır. Ayrıca total protein, albumin ve globulin seviyeleri azalmış fakat plazmadaki faktör 2, 5, 7, 8, 9, 10, 11 ve 13 seviyelerinin etkilenmediği görülmüştür(6).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu deneysel çalışma Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 19/02/2020 tarih ve 2020/02-10 numaralı etik kurul onayı alınarak 01/03/2020 – 06/03/2020 tarihleri arasında yapılmıştır.

3.1 Bitki Ekstrelerinin Elde Edilmesi

Inula viscosa ve *Capsella bursa-pastoris*, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Biyoloji Bölümü Botanik Anabilimdalı öğretim üyesi Doç. Dr. Yelda Güzel tarafından Hatay'dan, doğal habitatlarından toplanarak teşhis edilmişlerdir. Bitkilerin herbaryum örnekleri HMKÜ Biyoloji Bölümü herbaryumunda saklanmıştır (voucher specimens: *Inula viscosa*, Y. Güzel-3110, *Capsella bursa-pastoris*, Y. Güzel-3111). Bitkilerin toprak üstü kısımları kuru oda koşullarında kurutulduktan sonra bitki öğütücüsü ile toz haline getirilmiş ve yerel halkın kullandığı tarife uygun oranlarda, yarı yarıya karıştırılarak hazırlanmıştır. Karışım, saf etanol içerisinde, manyetik karıştırıcı ile karıştırılarak 48 saat süreyle ekstrakte edilmiştir. Süzülen ekstrenin solventi, vakumlu evaporatör ile, düşük basınçta 40 °C'de uçurulmuştur. %15 verimle elde edilen ham ekstre, saf etanolde, ultrasonik banyo yardımıyla 50 mg/ml oranında çözündürülerek sargı bezlerine emdirildikten sonra vakumlu steril kabinde alkolün tamamen uçması sağlanmıştır. Ekstreli sargı bezleri deneylerde kullanılmıştır.

3.2 Oluşturulan Laserasyon Modeli Ve Cerrahi İşlem Ayrıntıları

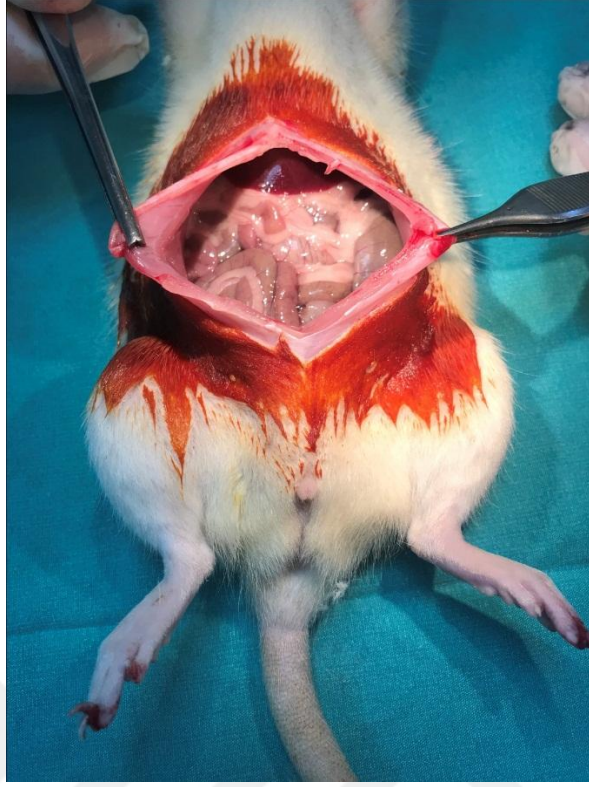
Bu çalışmada toplam 30 adet Wistar Albino erkek rat kullanıldı. Ratlar tabanı ve yanları plastik, üstü tel örgü ile kaplı deney hayvanı üretim kafeslerinde bırakılarak, deney hayvanları için özel olarak üretilmiş fabrikasyon yemi ile beslendi. Ratlar 6 şarlı kafeslerde tutuldu. Operasyon öncesi bütün ratların kuyruk venlerinden kan alındı ve

santrifüj işleminden sonra Hb değeri belirlendi. Bu değer preop değerler olarak kaydedildi. Ratlar 3 eşit gruba ayrıldıktan sonra her gruba standart anatomik olmayan karaciğer laserasyon modeli uygulandı.

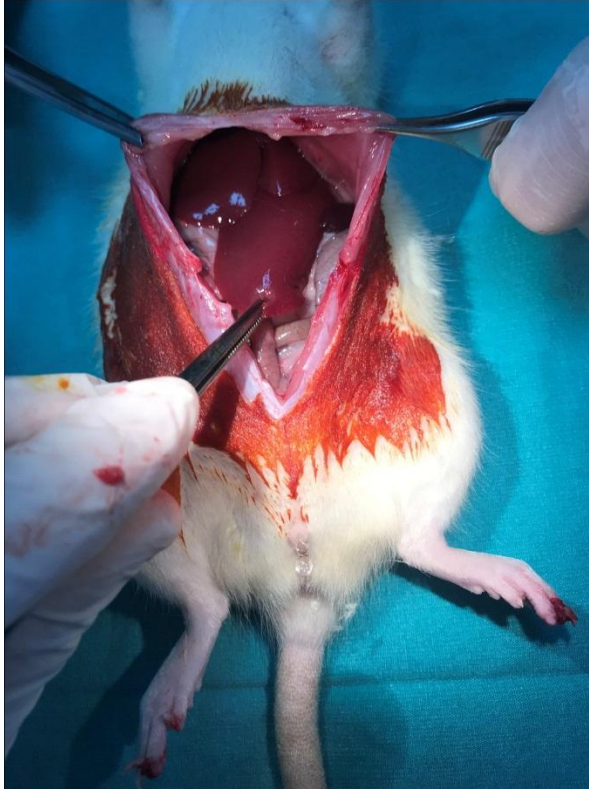
Tüm ratlar cerrahi işlem öncesi 6 saat aç bırakıldı. Tüm ratlarda Ketamin hidroklorür (50 mg/kg), Xylazine (10 mg/kg) intraperitoneal uygulanarak anestezi sağlandı, sonrasında 0.05 mg/kg intraperitoneal Morfin Sülfat verilerek analjezi sağlandı. Tüm ratların abdomen bölgesi traşlanıp temizlendikten sonra %7.5 povidon iyot ile silindi.

Anestezi işleminden sonra orta hat kesisi yapılarak karaciğerin; sağ medial ve sol lateral loplari yukarı ekarte edilip sol medial lop ortaya konuldu, lobun anatomik pozisyonu değiştirilmeden en uzun transvers hat belirlendi ve bu hat üzerinden anatomik olmayan rezeksiyon uygulandı. Üçer dakikalık kompresyon ve kanama süreleri beklendikten sonra karın orta hat insizyonu 3/0 polipropilen ile iki kat olarak kapatıldı. Tüm gruplara işlem sonrası 4 saatte bir 0.05 mg/kg intraperitoneal Morfin Sülfat verilerek analjezinin devamı sağlandı.

1. Grup: (Kontrol Grubu, n=10); Rezeksiyon modeli üzerine 5x5 cm boyutlarında, % 0,9 NaCl solüsyonu emdirilmiş gazlı bezlerle üç dakika süreyle kanamayı durduracak şekilde orta basınçta kompresyon uygulandı, üç dakika sonunda gazlı bez karın dışına alındı.
2. Grup (Ankaferd grubu, n=10): Rezeksiyon modeli üzerine 1ml ABS (Ankaferd Blood Stopper® Trend-Tech) emdirilmiş 5x5 cm boyutunda gazlı bez ile üç dakika süreyle kanamayı durduracak şekilde orta basınçta kompresyon uygulandı, üç dakika sonunda gazlı bez karın dışına alındı.
3. Grup (*Inula viscosa* ve *Capsella bursa-pastoris* karışımı grubu n:10): Rezeksiyon modeli üzerine 1ml *Inula viscosa* ve *Capsella bursa-pastoris* ekstresi emdirilmiş 5x5 cm boyutunda gazlı bez ile üç dakika süreyle kanamayı durduracak şekilde orta basınçta kompresyon uygulandı, üç dakika sonunda gazlı bez karın dışına alındı.



Resim 3. Laparotomi uygulanmış rat



Resim 4. Laserasyon uygulanacak sol lateral lobun bulunması



Resim 5. Laserasyon uygulanan bölgeye bitki ekstraktı emdirilmiş spancın uygulanması



Resim 6. Sakrifikasyon sonrası örneklerin transferi

3.3 Sakrifikasyon Ve Değerlendirme

Postoperatif 20.saat kontrol gurubundan bir rat ex oldu. Ex olan hayvan üzerinde yapılan nekropsi çalışmasında insizyon skarından kan sızmakta olduğu ve batin içerisinde çok yaygın hematoma olduğu gözlemlendi. Diğer tüm ratlardan postoperatif 5.gün Hb için kan alınarak bu değerler postoperatif değerler olarak kaydedildi. Aynı anestezi tekniği ile genel anestezi uygulandıktan sonra relaparotomi yapılarak laserasyon alanını içine alacak şekilde hepatektomi yapıldı. Daha sonra tüm denekler yüksek doz Ketalar (50 mg/kg) uygulanarak sakrifiye edildi.

3.4 Biyokimyasal Analiz

Alınan kan örnekleri EDTA'lı tüplere konularak Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda bulunan Mindray BC-6800 (Shenzhen,Çin) hemogram cihazında çalışıldı.

3.5 Histopatolojik Analiz

Karaciğer dokuları 24 saat %10'luk formalin ile tespit edildi. Laserasyon alanını içerecek şekilde kesit yüzleri örneklendi. Parafine gömülen dokulardan rutin doku takip işlemlerinden sonra 3-4 mikrometre kalınlığında kesitler alındı ve Hematoksilen-Eozin (H+E) ile boyandı. H+E boyalı preparatlar ışık mikroskobu (Olympus BX53, Japan) altında nekroz ve inflamasyon yoğunluğuna göre X100 büyütmede değerlendirildi. Skorlama aşağıdaki şekilde yapıldı.

Doku Nekrozu

0: Nekroz yok

1: Fokal, minimal (%1)

2: Hafif (<%25)

3: Orta (%25-50)

4: Şiddetli (>%50)

İnflamasyon Yoğunluğu

- 0: İnflamasyon yok
- 1: Fokal, minimal
- 2: Hafif
- 3: Orta
- 4: Şiddetli

3.6 İstatistiksel Analiz

Araştırma verileri SPSS 24.0 (IBM Corp. Released 2016. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Araştırmanın tanımlayıcı istatistikleri sayı, yüzde ve ortalama±standart sapma ile gösterilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi, diklik ve çarpıklık katsayıları ve histogram ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizde kategorik veriler için ki-kare testleri kullanılmıştır. Çok gözlü ki-kare testleri uygulanırken minimum beklenen değeri 5'in altında %20 veya daha fazla göz olduğundan exact istatistikleri kullanılmıştır. Çok gözlü ki-kare analizinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanması durumunda artıklar yöntemi ile posthoc değerlendirmesi yapılmış ve farklılığa neden olan grup ya da gruplar belirlenmiştir.

Bağımsız gruplarda üç grup karşılaştırması için veriler normal dağılıma uyduğundan tek yönlü ANOVA ve posthoc değerlendirmesinde de varyanslar homojen dağıldığından Tukey testleri kullanılmıştır. Bağımlı gruplarda iki grup karşılaştırması için farklar normal dağılıma uyduğundan eşleştirilmiş t testi kullanılmıştır. Tip I hata düzeyi %5 olarak belirlenmiş olup istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir. Üç grupta yapılan ikili analizler için Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır.

4. BULGULAR

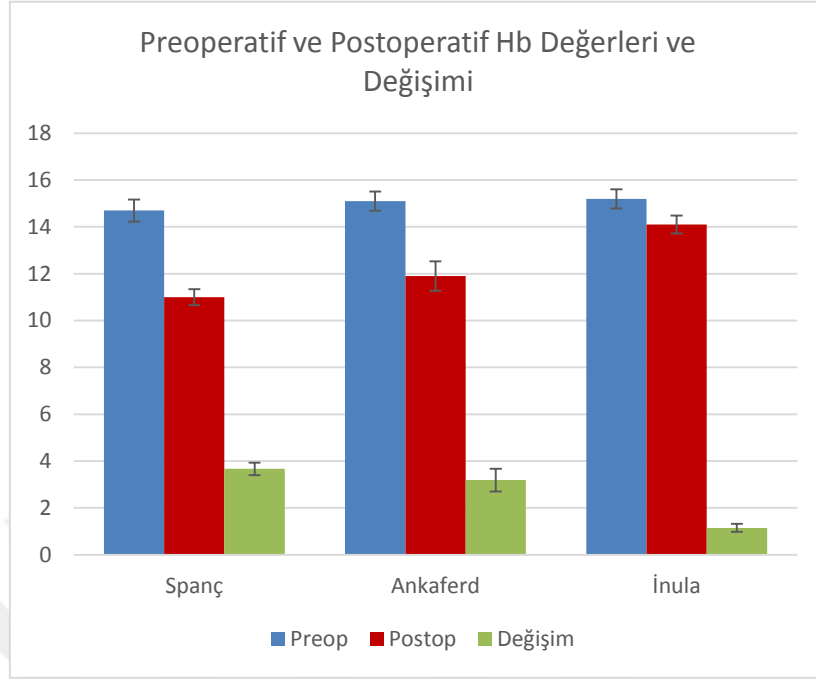
4.1 Biyokimyasal Değerlendirme

Preoperatif Hb değerleri sadece spanç ile kompresyon uygulanan grupta (Spanç) $14,7 \pm 1,5$ g/dL, Ankaferd ile kompresyon uygulanan grupta (Ankaferd) $15,1 \pm 1,3$ g/dL, *İnula viscosa*, *Capsella B. pastoris* extre karışım grubunda (İnula) $15,2 \pm 1,3$ g/dL olarak saptanmış olup gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktur ($p=0,711$).

Postoperatif Hb değerleri Spanç grubunda $11,0 \pm 1,1$ g/dL, Ankaferd grubunda $11,9 \pm 2,0$ g/dL, İnula grubunda $14,1 \pm 1,2$ g/dL olarak saptanmış olup İnula grubunda diğer gruplara göre daha yüksektir ($p<0,001$). Tüm gruplarda postop Hb değerleri preop Hb değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür ($p<0,001$).

Tablo 3. Grupların preop, postop hemoglobin değişimi

	Preop Hb (Ortalama $\pm$ Std)	Postop Hb (Ortalama $\pm$ Std)	Hb Farkı (Ortalama $\pm$ Std)	p
Spanç	$14,7 \pm 1,5$	$11,0 \pm 1,1$	$3,7 \pm 0,8$	$<0,001$
Ankaferd	$15,1 \pm 1,3$	$11,9 \pm 2,0$	$3,2 \pm 1,5$	$<0,001$
İnula	$15,2 \pm 1,3$	$14,1 \pm 1,2$	$1,2 \pm 0,6$	$<0,001$
p	0,711	$<0,001$		



Şekil 6. Grupların preoperatif ve postoperatif Hb değişiminin grafik olarak gösterilmesi

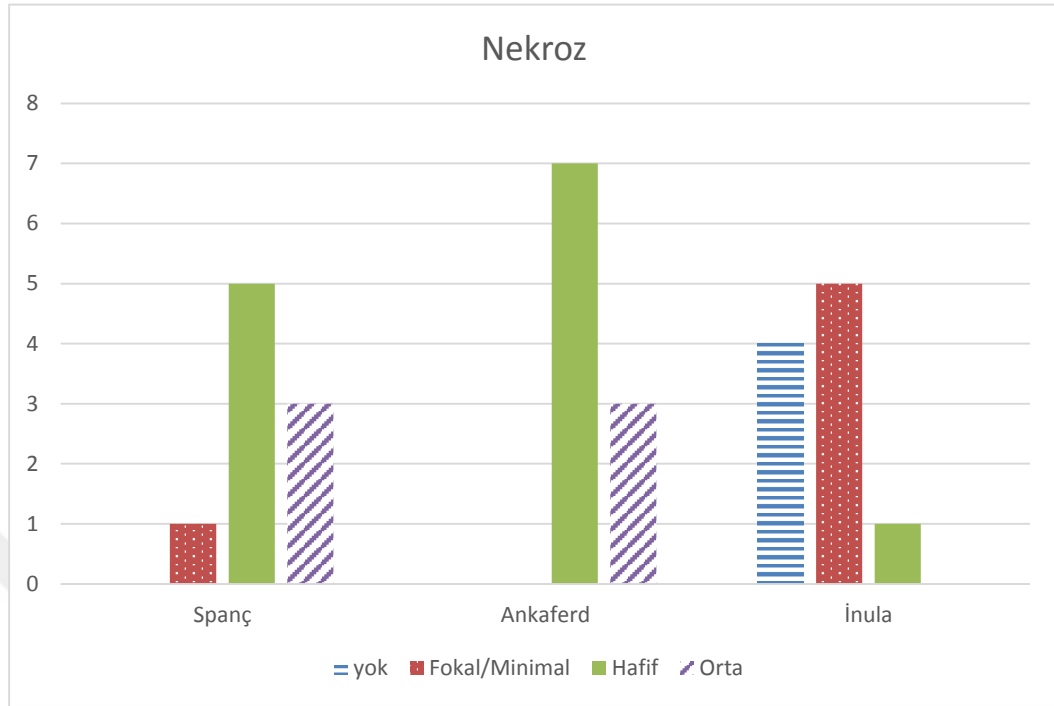
4.2 Histopatolojik Değerlendirme

4.2.1 Doku nekrozu

Spanç grubunda %11,1 (n=1) fokal/minimal nekroz, %55,6 (n=5) hafif, %33,3 (n=3) orta nekroz görülürken Ankaferd grubunda %70,0 (n=7) hafif, %30,0 (n=3) orta nekroz; İnula grubunda ise %40,0 (n=4) nekroz yok, %50,0 (n=5) hafif nekroz, %10,0 (n=1) orta nekroz izlenmiştir. İnula grubunda diğer gruplara göre daha az nekroz izlenmiştir (p=0,001), Spanç ve Ankaferd grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir.

Tablo 4. Gruplar arasındaki doku nekroz şiddetinin karşılaştırılması

Grup	Yok		Fokal/Minimal		Hafif		Orta		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Spanç	0	0,0	1	11,1	5	55,6	3	33,3	0,001
Ankaferd	0	0,0	0	0,0	7	70,0	3	30,0	
İnula	4	4,0	5	50,0	1	10,0	0	0,0	



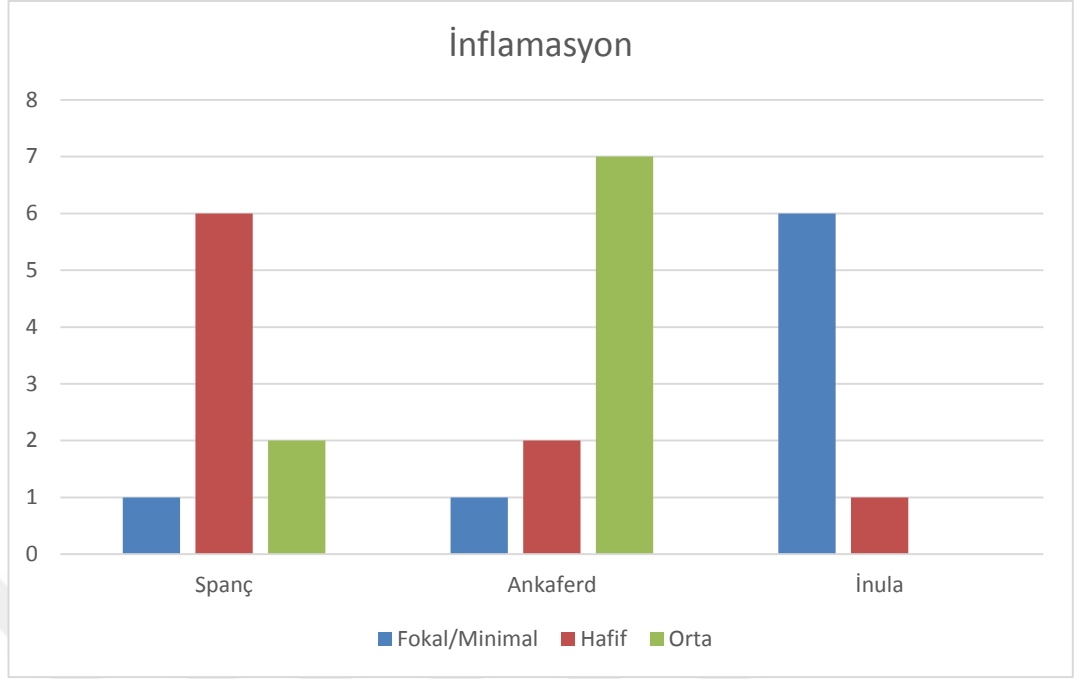
Şekil 7. Grupların nekroz şiddeti

4.2.2 İnflamasyon Yoğunluğu

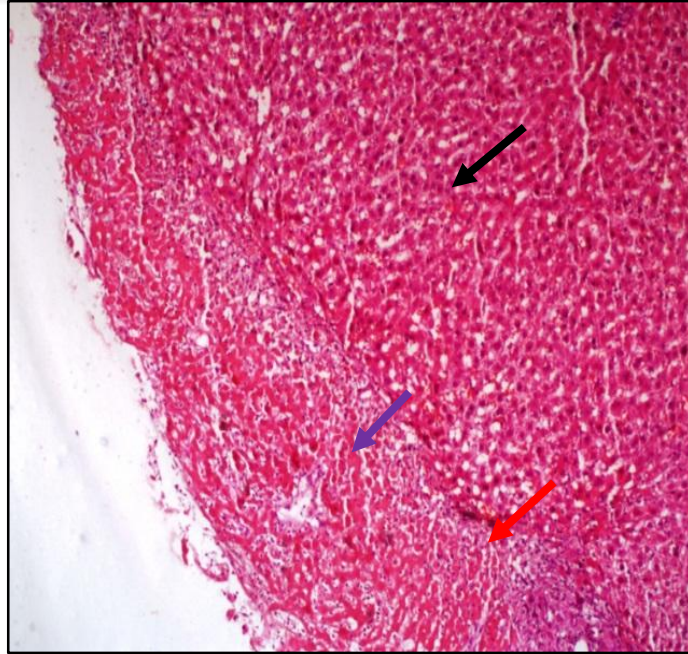
Spanç grubunda %11,1 (n=1) fokal/minimal inflamasyon, %66,7 (n=6) hafif, %22,2 (n=2) orta inflamasyon görülürken Ankaferd grubunda %10,0 (n=1) fokal/minimal, %20,0 (n=2) hafif, %70,0 (n=7) orta inflamasyon; İnula grubunda ise %30 (n=3) inflamasyon izlenmezken %60,0 (n=6) fokal/minimal, %10,0 (n=1) hafif inflamasyon izlenmiştir. İnula grubunda diğer gruplara göre daha az inflamasyon izlenirken Ankaferd grubunda diğer gruplara göre daha fazla inflamasyon izlenmiştir ($p<0,001$).

Tablo 5. Gruplar arası inflamasyon şiddetinin karşılaştırılması

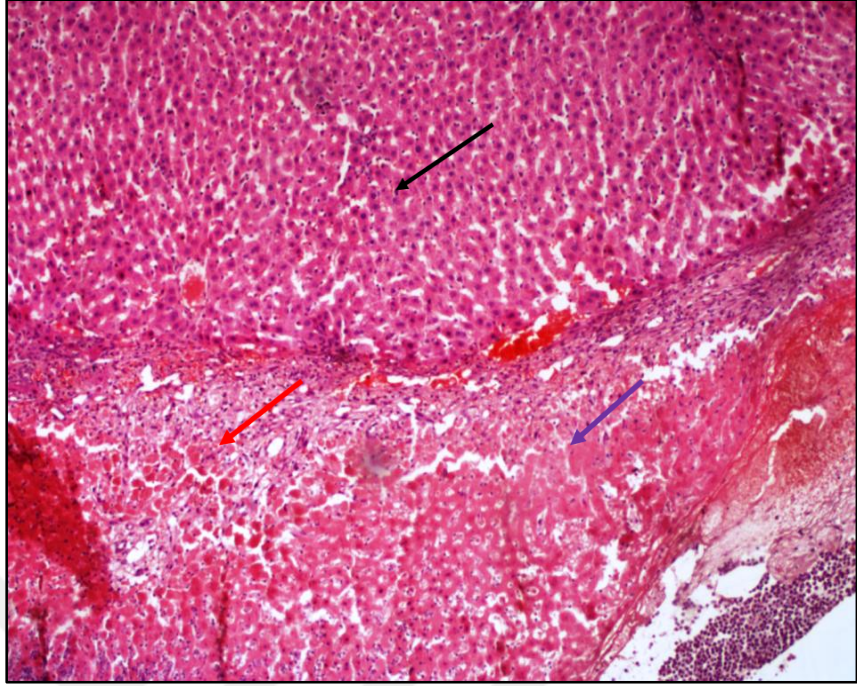
Grup	Yok		Fokal/Minimal		Hafif		Orta		p
	n	%	n	%	n	%			
Spanç	0	0,0	1	11,1	5	55,6	3	33,3	0,001
Ankaferd	0	0,0	0	0,0	7	70,0	3	30,0	
İnula	4	4,0	5	50,0	1	10,0	0	0,0	



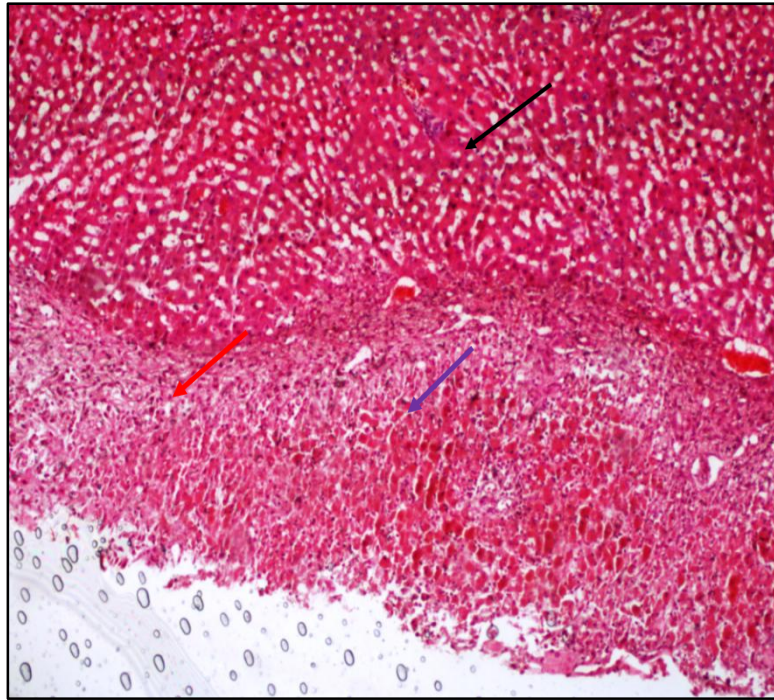
Şekil 8. Grupların inflamasyon şiddetinin grafik olarak gösterilmesi



Resim 7. İnula grubunda orta derecede nekroz ve fokal minimal inflamasyon (H+E, x100)
(Siyah ok normal karaciğer parankimini, mavi ok nekrozu, kırmızı ok inflamasyonu göstermektedir.)



Resim 8. Ankaferd grubunda şiddetli nekroz ve hafif derecede inflamasyon (H+E, x100)
(Siyah ok normal karaciğer parankimini, mavi ok nekrozu, kırmızı ok inflamasyonu göstermektedir.)



Resim 9. Spanç grubunda orta derecede nekroz ve orta derecede inflamasyon (H+E, x100)
(Siyah ok normal karaciğer parankimini, mavi ok nekrozu, kırmızı ok inflamasyonu göstermektedir.)

5.TARTIŞMA

Bu çalışma *Inula viscosa* ve *Capsella bursa pastoris* ekstre karışımının karaciğer parankimi üzerindeki hemostatik ve histopatolojik etkisinin araştırıldığı ilk araştırma olma özelliği taşımaktadır.

Parankim kanamasını oluşturabilmek için daha önce Aysan ve arkadaşları tarafından kullanılan standardize rat modeli örnek alınmıştır. Bu modelde rat karaciğerindeki en büyük lob olan sol lateral lobun en geniş yatay kenarında laserasyon oluşturularak standart ve etkin bir kanama olması sağlanmıştır(64). Bu hepatik rezeksiyon modelinin avantajı standardize bir yara ile şiddetli kanama modeli oluşturabilmesidir(65).

Çalışmamızda Spanç, ABS ve İCE'nin karaciğer kanamaları üzerindeki hemostatik etkisinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Travma sonrası ölümlerin en önemli sebebi kanamadır(66). Bu sebeple travma hastalarında ve majör cerrahi geçiren hastalarda kanamanın durdurulması büyük önem arz etmektedir. Kanamanın etkili şekilde durdurulamadığı hastalarda artmış volüm ve kan replasmanı kuagülasyon faktörlerinin dilüsyonuna ve ölüm üçlüsü adı verilen “asidoz, hipotermi, kuagülopati” durumunun gelişmesine neden olmaktadır. Travma sonrası gelişen bu akut kuagülopati durumunun üç bileşeni mevcuttur: fibrinoliziz, trombosit disfonksiyonu ve hemostatik disregülasyon(67). Bu nedenle travma hastalarında mortaliteyi belirleyen en önemli aşama resüsitasyondan önce kanamanın durdurulması olarak belirtilmiştir(68).

Karaciğerin karın içerisinde önde kostalar, arkada vertabralar tarafından sınırlandırılması nedeniyle özellikle künt travmalarda karaciğer yaralanması batın duvarına bağlandığı noktalardan ayrılması şeklinde olmakta ve birden fazla bölgede laserasyon ile sonuçlanmaktadır. Sağ meme ucu hizasının altından kosta arkına kadar olan bölgede meydana gelen penetran travmalarda da karaciğer sıklıkla yaralanmakta fakat yaralanmanın ciddiyeti künt travmalar kadar olmamaktadır.

Nedeni ne olursa olsun nonoperatif takip yöntemi ile stabilizasyon sağlanamayan karaciğer yaralanması olan hastaların opere edilmeleri ve olabilecek en hızlı şekilde kanamanın durdurulması gerekmektedir. Karaciğerin düz kastan yoksun olması ve az miktarda kollojen bulundurması nedeniyle hemostazın önemli aşamalarından biri olan vazokonstriksiyon karaciğerde oluşamaz. Buna ek olarak karaciğer dokusunun spongiform yapısı özellikle künt travmalarda meydana gelen çok odaklı ve derin laserasyonların sütür ile durdurulmasını zorlaştırmaktadır(4).

Karaciğer parankim kanamalarının durdurulması amacıyla birçok yöntem kullanılmaktadır. Bu amaçla iki temel yaklaşım hedeflenmektedir. Bunlar; kanayan parankime gelen kan miktarının azaltılması ve yaralanmış damardan kanamanın önlenmesidir. Bu amaçla venlerin bağlanması, parankimin sütüre edilmesi, doku yapıştırıcılar, mekanik kompresyon, elektrokoagülasyon ve lokal hemostatik ajanlar kullanılmaktadır(69). Yeni yöntemlerin bulunabilmesi amacıyla yürütülen çok sınırlı sayıda prospektif randomize çalışma bulunmaktadır. Bunun temel nedeni, bu tür kanamanın yarattığı ciddi morbidite ve mortalite nedeniyle deneysel insan çalışmaları ile ilgili etik meselelerdir. Hepatobiliyer cerrahi sonrası gelişen safra kaçağı ve kanama gibi morbiditelerin önüne geçebilmek amacıyla topikal hemostatik ajanların kullanılması çalışmalara konu olmaktadır. Yapılan bir çalışmada Japonya’da gerçekleştirilen hepatobiliyer cerrahilerin %60’ında topikal kanama durdurucu ajanlar kullanıldığı belirtilmiştir(70). Bu çalışmada hepatobiliyer cerrahi sırasında topikal hemostatik ajan kullanılıp kullanılmayacağını, kullanılacaksa hangi ajanın kullanılacağını belirleyen faktörler şu şekilde sıralanmıştır: organın damarsal yapısı, cerrahinin açık ya da minimal invaziv oluşu, kanamanın ciddiyeti, acil ya da elektif oluşu, kullanılacak ajanın fiyat-performans oranı, kolay uygulanabilir olması, saklama koşulları ve yan etkilerinin bulunup bulunmadığıdır. Bitkisel kanama durdurucu ajanlarla ilgili yayınlanan çalışmaların sayısı giderek artmaktadır. Bu alandaki en önemli ajanlardan Haznedaroğlu ve arkadaşları tarafından bulunan ve ülkemizde üretimi yapılan ABS’dir. İçerisinde *Thymus vulgaris* , *Glycyrrhiza glabra* , *Vitis vinifera* , *Alphina officinarum* ve *Urtica dioica* bitkilerinin standart oranlarda karışımının bulunduğu bu ajanın, damar duvarı, kan elemanları, anjiyogenezis, hücresel çoğalma, vasküler dinamikler ve hücreler arası etkileşim üzerinde etkileri mevcuttur(6). Bilgili ve arkadaşlarının domuzlar üzerinde uyguladığı modelde ABS’nin cilt abrazyonları, dalak

ve karaciğer laserasyonlarında hemostazı sağladığı gösterilmiştir(71). ABS'nin hepatikojejunostomi esnasında meydana gelen kanamada, rektal ve duodenal ülserde meydana gelen kanamaları durdurduğuna dair vaka sunumları mevcuttur(72).

Aysan ve arkadaşları tarafından uygulanan ve çalışmamızda örnek aldığımız deneysel karaciğer laserasyon modelinde ABS uygulanan ratların kontrol grubuna kıyasla postoperatif Hb vw Htc değerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu fakat histopatolojik olarak anlamlı bir fark yaratmadığı gösterilmiştir(64). Çalışmamızda İCE'nin ABS'ye kıyasla Hb değerlerinin postoperatif dönemde daha yüksek olduğu ve daha az nekroz ve inflamasyon oluşturduğu gözlemlenmiştir.

Çalışmamızda kullandığımız *Inula viscosa* ve *Capsella bursa-pastoris*, Hatay'dan Filistin'e kadarki, Doğu Akdeniz-Ortadoğu geleneksel halk tıbbında, hemostatik ve yara iyileştirici olarak kullanılan bitkilerdir(7).

Bu coğrafyada etkin olan ve “Greco-Arab herbal medicine ya da Unani herbal medicine” adı verilen geleneksel tıp sisteminde yaygın kullanımları mevcuttur. Greco-Arap tıbbı olarak da bilinen Unani tıp sistemi, Antik Yunan ve Romalı doktorlar, Hipokrat ve Galen doktrinlerine dayanmaktadır. Bu tıp sistemi, Orta Çağ'da Ortadoğu'da Rhazes ve Avicenna gibi Arap ve İranlı doktorlar tarafından geliştirilmiştir. Unani herbal medicine sisteminin halk arasında halen yaygın kullanımda olduğu Antakya ve çevresinde bu bitkiler tek tek ya da karışım olarak taze yaraların kanamasını durdurmak ve iyileşmelerini başlatıp hızlandırmak için yüzyıllardan bu yana kullanılmaktadır(7).

Inula viscosa'nın hemostatik aktivitesi ile ilgili çalışmaya incelediğimiz literatürde (Google Scholar, Web of Science, PubMed) rastlamadık. Çalışma bu konuda yapılmış ilk çalışmadır. Bu bitkinin yara iyileştirici etkisi ise Khalil ve arkadaşları tarafından incelenmiş ve aynı amaçla kullanılan bitkilere kıyasla oldukça yüksek bulunmuştur(73).

Capsella bursa-pastoris'in hemostatik etkisine dair yapılmış sadece bir çalışma mevcuttur. Ghalandari ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada plasentanin çıkarılmasını takiben *Capsella bursa-pastoris* extresinin dilaltı verildiği lohusalarda postpartum kanama miktarının kontrol grubuna kıyasla daha az olduğu tespit

edilmiştir(60). Sadece oksitosin uygulamasıyla karşılaştırıldığında, dil altı *Capsella bursa-pastoris* damlalarının bu çalışmada kanamayı azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir Çalışmamızda da *İnula viscosa* ve *Capsella bursa pastoris* extre karışımının kontrol grubu ve ABS kullanılan gruba kıyasla postoperatif anlamlı derecede daha yüksek Hb seviyeleri bulunmuştur.

Topikal hemostat uygulanması sonrası dokuda tam emilim sağlanana kadar hemostat etrafında iltihaplanma gelişir. İdeal bir hemostatik ajan kullanımı sonrası dokuda meydana gelen iyileşmenin kalitesi önemlidir. İyileşen dokuda minimum inflamasyon, minimum nekroz, granülomatöz reaksiyon oluşmaması, adezyon, apse ya da fistül meydana gelmemesi beklenir(74).

Kalaycı ve arkadaşları rat karaciğer rezeksiyon modelinde ABS uygulanması sonrası minimal nekroz ve inflamasyon geliştiği, fibrozis, apse ya da granülomatöz reaksiyon gelişmediğini, bu bulgular göz önüne alındığında ABS'nin batin içi organ yaralanmalarında kullanılabileceği sonucuna varmışlardır(75). Bizim çalışmamızda İCE uyguladığımız grupta anlamlı derecede daha düşük inflamasyon ve nekroz skorları gelişmiştir. Bu bulgular İCE'nin intraperitoneal yaralanmalarda kullanılabileceğini düşündürmesine karşın konuyla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Satar ve arkadaşları karaciğer rezeksiyon modeli üzerinde ABS'nin uygulandığı çalışma sonucunda sitopatolojik incelemede ABS, Surgicel ve kontrol gruplarında rejenerasyon kapasitesi, inflamatuvar değişiklikler ve adezyon skorları karşılaştırıldığında, hem ABS hem de kontrol grupları Surgicel grubuna göre daha olumlu histopatolojik skorlara sahip olma eğiliminde olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda İCE uygulaması sonrası rejenerasyon ve adezyon skorlaması uygulanmamış olup bu durum histopatolojik olumlu özellikleri göz önüne alındığında yeni çalışmalara konu olabilme potansiyeli taşımaktadır(76).

Capsella bursa pastoris ve *İnula Viscosa'nın* çeşitli dozlarının etkinliği, güvenliği ve uygulama yolu, antijenite ve immünojitesi, primer ve sekonder hemostaz üzerine etki mekanizmaları ve moleküler analizi de yeni çalışmalar ile incelenebilecek alanlardır. Çalışmamızda örneklem grubunun az olması, hemostatik etkinin sadece bir bitkiye ait olabilme ihtimali, bitki ekstrelerinin intrabdominal topikal olarak

uygulanmasının oluşturabileceği muhtemel toksik ve adeziv etkilerin belirlenmemesi
Çalışmamızın sınırlılıklarıdır.



6.SONUÇ

Bu çalışmada ratlarda oluşturduğumuz karaciğer rezeksiyon *modelinde İnula viscosa ve Capsella Bursa pastoris* ekstre karışımının (İCE) Ankaferd ve Spanç grubuna kıyasla daha az hemoglobin düşüşüne neden olduğu ve diğer gruplara kıyasla daha az inflamasyon ve nekroz oluşturduğu bulunmuştur.

İnula viscosa ve Capsella Bursa pastoris ekstre karışımının yeni bir kanama durdurucu ajan olarak insanlar üzerinde uygulanabilmesi için daha fazla deneysel ve moleküler çalışmaların yapılması gerekmektedir.



7. KAYNAKÇA

1. Polanco P, Leon S, Pineda J, Puyana JC, Ochoa JB, Alarcon L, et al. Hepatic resection in the management of complex injury to the liver. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2008;65(6):1264-70.
2. Velmahos GC, Toutouzas K, Radin R, Chan L, Rhee P, Tillou A, et al. High success with nonoperative management of blunt hepatic trauma: the liver is a sturdy organ. *Archives of surgery*. 2003;138(5):475-81.
3. Schwartz S. Hepatic resection. *Annals of surgery*. 1990;211(1):1.
4. Clark Jr WR, Leather RP. Hemostasis during liver resections. *Surgery*. 1970;67(3):556.
5. Sakon M, Monden M, Gotoh M, Kobayashi K, Kambayashi J, Mori T, et al. Use of microcrystalline collagen powder and fibrinogen tissue adhesive for hemostasis and prevention of rebleeding in patients with hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis of the liver. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1989;168(5):453-4.
6. Goker H, Haznedaroglu I, Ercetin S, Kirazli S, Akman U, Ozturk Y, et al. Haemostatic actions of the folkloric medicinal plant extract Ankaferd Blood Stopper®. *Journal of International Medical Research*. 2008;36(1):163-70.
7. Güzel Y, Güzelşemme M, Miski M. Ethnobotany of medicinal plants used in Antakya: a multicultural district in Hatay Province of Turkey. *Journal of ethnopharmacology*. 2015;174:118-52.
8. orhan o. *Dunya Mitolojisi*. Nika Yayınları. 2016.
9. Foster J, Berman M. Solid liver tumors: Major problems in clinical surgery. *Ann Surg*. 1977;210:13-9.
10. Pringle JH. V. Notes on the arrest of hepatic hemorrhage due to trauma. *Annals of surgery*. 1908;48(4):541.
11. Halsted WS. Ligature and suture material: the employment of fine silk in preference to catgut and the advantages of transfixion of tissues and vessels in control of hemorrhage also an account of the introduction of gloves, gutta-percha tissue and silver foil. *Journal of the American Medical Association*. 1913;60(15):1119-26.
12. Elerding S, Moore Jr E. Recent experience with trauma of the liver. *Surgery, Gynecology & Obstetrics*. 1980;150(6):853-5.
13. Lortat-Jacob J, Robert H. Well defined technic for right hepatectomy. *La Presse medicale*. 1952;60(26):549.

14. Couinaud C. Contribution of anatomical research to liver surgery. *France Medecine*. 1956;19(5):5.
15. Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Ben-Porat L, Little S, et al. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Annals of surgery*. 2002;236(4):397.
16. Morgenstern L, Michel SL, Austin E. Control of hepatic bleeding with microfibrillar collagen. *Archives of Surgery*. 1977;112(8):941-3.
17. Davidson B, Burnett S, Javed M, Seifalian A, Moore D, Doctor N. Experimental study of a novel fibrin sealant for achieving haemostasis following partial hepatectomy. *British Journal of Surgery*. 2000;87(6):790-5.
18. Committee CM-cCW. A novel collagen-based composite offers effective hemostasis for multiple surgical indications: Results of a randomized controlled trial. *Surgery*. 2001;129(4):445-50.
19. Schemmer P, Friess H, Hinz U, Mehrabi A, Kraus TW, Z'graggen K, et al. Stapler hepatectomy is a safe dissection technique: analysis of 300 patients. *World journal of surgery*. 2006;30(3):419-30.
20. Saqib Y. A systematic review of the safety and efficacy of non-operative management in patients with high grade liver injury. *The Surgeon*. 2020;18(3):165-77.
21. Vovkanych L. Physiology of the Blood System: lecture 11. 2020.
22. Brummel - Ziedins K, Orfeo T, Jenny N, Everse S, Mann K. Blood coagulation and Fibrinolysis. Vol. 1, Chapter: 21. *Wintrobe's Clinical Hematology*, Ed: JP Greer, GM Rodgers, J Foerster, F Paraskevas, JN Lukens, B Glader Eleventh edition, Philadelphia: Lippincott williams&wilkins. 2003.
23. Spronk HM, Govers-Riemslog JW, ten Cate H. The blood coagulation system as a molecular machine. *Bioessays*. 2003;25(12):1220-8.
24. McNicol A, Gerrard J, Lapetina E. *Advances in molecular and cell biology. Platelet morphology, aggregation and secretion* Greenwich: JAI Pres Inc. 1997:1-29.
25. Jackson SP. The growing complexity of platelet aggregation. *Blood*. 2007;109(12):5087-95.
26. Rana A, Westein E, Niego Be, Hagemeyer CE. Shear-dependent platelet aggregation: mechanisms and therapeutic opportunities. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2019;6.
27. McNicol A, Israels SJ. Platelets and anti-platelet therapy. *Journal of pharmacological sciences*. 2003;93(4):381-96.

28. Svanberg R, Ostrowski SR, Nasserinejad K, Kersting S, Dobber JA, Mattson M, et al. Changes in primary and secondary hemostasis in patients with CLL treated with venetoclax and ibrutinib. *Leukemia & Lymphoma*. 2020;1-10.
29. Lippi G, Favaloro EJ, Franchini M, Guidi GC, editors. *Milestones and perspectives in coagulation and hemostasis. Seminars in thrombosis and hemostasis*; 2009: © Thieme Medical Publishers.
30. Dahlbäck B. Blood coagulation. *The Lancet*. 2000;355(9215):1627-32.
31. Lijnen H. Elements of the fibrinolytic system. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2001;936(1):226-36.
32. Abdel-Misih SR, Bloomston M. Liver anatomy. *Surgical Clinics*. 2010;90(4):643-53.
33. Sibulesky L. Normal liver anatomy. *Clinical liver disease*. 2013;2(Suppl 1):S1.
34. Bismuth H. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. *World journal of surgery*. 1982;6(1):3-9.
35. Duron V, Stylianos S, editors. *Strategies in liver Trauma. Seminars in Pediatric Surgery*; 2020: Elsevier.
36. Richardson JD, Franklin GA, Lukan JK, Carrillo EH, Spain DA, Miller FB, et al. Evolution in the management of hepatic trauma: a 25-year perspective. *Annals of surgery*. 2000;232(3):324.
37. Feliciano DV, Pachter HL. Hepatic trauma revisited. *Current problems in surgery*. 1989;26(7):459-524.
38. Wada H, Eguchi H, Nagano H, Kubo S, Nakai T, Kaibori M, et al. Perioperative allogenic blood transfusion is a poor prognostic factor after hepatocellular carcinoma surgery: a multi-center analysis. *Surgery Today*. 2018;48(1):73-9.
39. Trauma AAftSo. AAST Injury Scaling and Scoring System, Daphne, AL, 1998. 2007.
40. Malhotra AK, Fabian TC, Croce MA, Gavin TJ, Kudsk KA, Minard G, et al. Blunt hepatic injury: a paradigm shift from operative to nonoperative management in the 1990s. *Annals of surgery*. 2000;231(6):804.
41. Schembari E, Sofia M, Latteri S, Pesce A, Palumbo V, Mannino M, et al. Blunt liver trauma: effectiveness and evolution of non-operative management (NOM) in 145 consecutive cases. *Updates in Surgery*. 2020:1-7.
42. Knudson MM, Lim Jr R, Oakes DD, Jeffrey Jr RB. Nonoperative management of blunt liver injuries in adults: the need for continued surveillance. *The Journal of trauma*. 1990;30(12):1494-500.

43. Meyer AA, Crass RA, Lim RC, Jeffrey RB, Federle MP, Trunkey DD. Selective nonoperative management of blunt liver injury using computed tomography. *Archives of Surgery*. 1985;120(5):550-4.
44. Kozar RA, Moore JB, Niles SE, Holcomb JB, Moore EE, Cothren CC, et al. Complications of nonoperative management of high-grade blunt hepatic injuries. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2005;59(5):1066-71.
45. Virdis F, Reccia I, Di Saverio S, Tugnoli G, Kwan S, Kumar J, et al. Clinical outcomes of primary arterial embolization in severe hepatic trauma: A systematic review. *Diagnostic and interventional imaging*. 2019;100(2):65-75.
46. Brilliantino A, Iacobellis F, Festa P, Mottola A, Acampora C, Corvino F, et al. Non-operative management of blunt liver trauma: safety, efficacy and complications of a standardized treatment protocol. *Bulletin of Emergency & Trauma*. 2019;7(1):49.
47. Pachter H. Liver and biliary tract trauma. *Trauma*. 2000;633-82.
48. Stone H, Lamb J. Use of pedicled omentum as an autogenous pack for control of hemorrhage in major injuries of the liver. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1975;141(1):92-4.
49. Pachter HL, Feliciano DV. Complex hepatic injuries. *Surgical Clinics of North America*. 1996;76(4):763-82.
50. Demetriades D. Balloon tamponade for bleeding control in penetrating liver injuries. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 1998;44(3):538-9.
51. Shrestha B, Holcomb JB, Camp EA, Del Junco DJ, Cotton BA, Albarado R, et al. Damage-control resuscitation increases successful nonoperative management rates and survival after severe blunt liver injury. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2015;78(2):336-41.
52. Jin S, Dai C-L. Hepatic blood inflow occlusion without hemihepatic artery control in treatment of hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2010;16(46):5895.
53. Ishizaki Y, Yoshimoto J, Miwa K, Sugo H, Kawasaki S. Safety of prolonged intermittent pringle maneuver during hepatic resection. *Archives of Surgery*. 2006;141(7):649-53.
54. Huang L, Liu GL, Kaye AD, Liu H. Advances in topical hemostatic agent therapies: a comprehensive update. *Advances in Therapy*. 2020;1-17.
55. Tompeck AJ, Dowling M, Johnson SB, Barie PS, Winchell RJ, King D, et al. A comprehensive review of topical hemostatic agents: The good, the bad, and the novel. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2020;88(1):e1-e21.

56. Codispoti M, Mankad P. Significant merits of a fibrin sealant in the presence of coagulopathy following paediatric cardiac surgery: randomised controlled trial. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2002;22(2):200-5.
57. Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs over the last 25 years. *Journal of natural products*. 2007;70(3):461-77.
58. Fabricant DS, Farnsworth NR. The value of plants used in traditional medicine for drug discovery. *Environmental health perspectives*. 2001;109(suppl 1):69-75.
59. Ebrahimi F, Torbati M, Mahmoudi J, Valizadeh H. Medicinal Plants as Potential Hemostatic Agents. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. 2020;23(1):10-23.
60. Ghalandari S, Kariman N, Sheikhan Z, Mojab F, Mirzaei M, Shahrahmani H. Effect of Hydroalcoholic Extract of *Capsella bursa pastoris* on early postpartum hemorrhage: A clinical trial study. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2017;23(10):794-9.
61. Al-Snafi AE. The chemical constituents and pharmacological effects of *Capsella bursa-pastoris*-A review. *International Journal of Pharmacology and toxicology*. 2015;5(2):76-81.
62. Seca AM, Grigore A, Pinto DC, Silva AM. The genus *Inula* and their metabolites: from ethnopharmacological to medicinal uses. *Journal of ethnopharmacology*. 2014;154(2):286-310.
63. Baykul T, Alanoglu EG, Kocer G. Use of Ankaferd Blood Stopper as a hemostatic agent: a clinical experience. *J Contemp Dent Pract*. 2010;11(1):E088-94.
64. Aysan E, Bektas H, Ersoz F, Sari S, Kaygusuz A, Huq GE. Ability of the ankaferd blood stopper® to prevent parenchymal bleeding in an experimental hepatic trauma model. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2010;3(3):186.
65. Aysan E, Basak F, Kinaci E, Tutuncu H. Efficacy of local sclerosing agents on hemostasis of hepatic bleeding. *Hepato-gastroenterology*. 2007;54(76):1212.
66. Berrevoet F, de Hemptinne B. Use of topical hemostatic agents during liver resection. *Digestive Surgery*. 2007;24(4):288-93.
67. Cap A, Hunt BJ. The pathogenesis of traumatic coagulopathy. *Anaesthesia*. 2015;70 Suppl 1:96-101, e32-4.
68. Holcomb JB. Methods for improved hemorrhage control. *Critical Care*. 2004;8(2):1-4.
69. Chapman WC, Clavien P-A, Fung J, Khanna A, Bonham A. Effective control of hepatic bleeding with a novel collagen-based composite combined with

autologous plasma: results of a randomized controlled trial. Archives of surgery. 2000;135(10):1200-4.

70. Kraus TW, Mehrabi A, Schemmer P, Kashfi A, Berberat P, Büchler MW. Scientific evidence for application of topical hemostats, tissue glues, and sealants in hepatobiliary surgery. Journal of the American College of Surgeons. 2005;200(3):418-27.
71. Bilgili H, Kosar A, Kurt M, Onal IK, Goker H, Captug O, et al. Hemostatic efficacy of Ankaferd Blood Stopper® in a swine bleeding model. Medical Principles and Practice. 2009;18(3):165-9.
72. Kurt M, Kacar S, Onal I, Akdogan M, Haznedaroglu I. Ankaferd Blood Stopper as an effective adjunctive hemostatic agent for the management of life-threatening arterial bleeding of the digestive tract. Endoscopy. 2008;40(2):E262.
73. Khalil EA, Afifi FU, Al-Hussaini M. Evaluation of the wound healing effect of some Jordanian traditional medicinal plants formulated in Pluronic F127 using mice (*Mus musculus*). Journal of ethnopharmacology. 2007;109(1):104-12.
74. Tomizawa Y. Clinical benefits and risk analysis of topical hemostats: a review. Journal of Artificial Organs. 2005;8(3):137-42.
75. Kalayci MU, Soylu A, Eroglu HE, Kubilay D, Sancak B, Ugurluoglu C, et al. Effect of ankaferd blood stopper on hemostasis and histopathological score in experimental liver injury. Bratisl Lek Listy. 2010;111(4):183-8.
76. Satar NYG, Akkoc A, Oktay A, Topal A, Inan K. Evaluation of the hemostatic and histopathological effects of Ankaferd Blood Stopper in experimental liver injury in rats. Blood Coagulation & Fibrinolysis. 2013;24(5):518-24.

8. EKLER



9. ÖZGEŞMİŞ

■■■■ tarihinde ■■■■ doğdum. Cemil Şükrü Çolakoğlu İlköğretim Okulu'ndan 2003 yılında, Selim Nevzat Şahin Anadolu Lisesi'nden 2007 yılında mezun oldum. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2015 yılında “ Çölyak Hastalarında Primer Laktaz Eksikliği Sıklığı” projesini sunarak Araştırma Eğitimi Programı diploma eki ile mezun oldum. 2016 yılında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi'nde başladığım genel cerrahi uzmanlık eğitimine hâlâ devam etmekteyim.

