



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
ANKARA 1. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ GENEL
SEKRETERLİĞİ
ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ**

Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Ertuğrul ERTAŞ

**HEMOSTATİK AJAN OLARAK KULLANILAN ANKAFERD
BLOOD STOPPER VE KALSİYUM ALGİNATIN KARACİĞER
PARANKİM KANAMASINDA ETKİNLİKLERİNİN DENEYSEL
OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Osman AYDIN

ANKARA-2013



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
ANKARA 1. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ GENEL
SEKRETERLİĞİ
ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ**

Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Ertuğrul ERTAŞ

**HEMOSTATİK AJAN OLARAK KULLANILAN ANKAFERD
BLOOD STOPPER VE KALSİYUM ALGİNATIN KARACİĞER
PARANKİM KANAMASINDA ETKİNLİKLERİNİN DENEYSEL
OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Osman AYDIN

**TEZ DANIŞMANI
Op. Dr. Salih TUNCAL**

ANKARA -2013

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, tüm aşamalarda destek ve yardımlarını gördüğüm sayın hocam Op. Dr. Y. Savaş Tezel 'e, Doç. Dr. N. Turgut Çavuşoğlu'na, Op. Dr. M. Reha Özgüven'e, Op.Dr. Alper Doğu'ya Op.Dr. H. Özer'e, bilgi ve becerilerinden yararlandığım, daima iyi niyet ve desteklerini gördüğüm, bu çalışmaya katkı sağlayan ve emeğini esirgemeyen birlikte çalıştığım sayın Doç. Dr. Kemal Kısmet'e, Op.Dr. Salih Tuncal'a, Doç.Dr. B. Kılıçoğlu'na ve Prof.Dr. Ertuğrul Ertaş'a akademik eğitimim boyunca, beraber çalışmaktan haz aldığım ve mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, yoğun çalışma dönemi ve stres altında her zaman anlayışlı olan servis ve ameliyathane hemşire ve personeline, bu seviyeye gelmemde en büyük emeğe sahip olan canım aileme,

Sonsuz Teşekkürler...

Dr. Osman AYDIN

Ankara 2013

ÖZET

Karaciğer parenkim kanaması hem karın travmalarında hem de elektif karaciğer cerrahisinde ana problemdir. Kanama kontrolü için cerrahi ve noncerrahi yöntemler ile tedaviedilmektedir.. Araştırmaların önemli bir bölümü hemostatik materyaller üzerinedir. Yaptığımız bu deneysel çalışmada karaciğer parenkim kanamalarında Kalsiyum Alginatın, Ankaferd ile hemostatik etkinliklerini karşılaştırdık.. Otuz adet Erkek Wistar albino cinsi sıçan üzerinde çalışıldı (10 aylık, ortalama 230 ± 30 gr). Karaciğerde sol lateral lob üzerinde laserasyon modeli oluşturuldu. 1.kontrol grubunda (n=10) %0.9'luk NaCl solüsyonu emdirilmiş standart pamuklu gazlı bez, 2. Çalışma grubunda (n=10) ve Kalsiyum aljinat örtüsü 3.Çalışma grubu (n=10) ankaferd Blood stoper tampon ile karşılaştırıldı. Peroperatif kanama miktarı, preoperatif ve postoperatif birinci gündeki hematokrit seviyeleri ve bunlar arasındaki farklar belirlendi ve istatistiksel analizleri yapıldı. Postoperatif birinci gündeki hematokrit değerleri ile preoperatif hematokrit değerleri karşılaştırıldığımızda, her üç grupta da istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğunu gördük (Kontrol grubunda (SF Grubu): $49,2\pm2,0$ 'dan $39,6\pm1,9$ 'a, $p<0,001$, ikinci çalışma grubunda (Kalsiyum Alginat Grubu): $50,2\pm1,2$ 'den $45,3\pm1,5$ 'e, $p<0,001$ ve üçüncü çalışma grubu (Ankaferd Grubu): $50,1\pm2,2$ 'den $45,0\pm2,5$ 'e, $p<0,001$

Her üç gruptaki azalma miktarını karşılaştırdığımızda, hematokrit düşüş miktarının kontrol grubunda çalışma gruplarına göre anlamlı şekilde fazla olduğunu saptadık. Her iki çalışma grubunda ise birbirleriyle karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir hematokrit düşüşü olmadığı, nerdeyse aynı oldukları görüldü. Peroperatif kanama miktarları karşılaştırıldığımızda ise SF grubunda kanama miktarının anlamlı fazla olduğu Kalsiyum Alginat ve Ankaferd gruplarında belirgin kanama olmadığı ve aralarında anlamlı fark olmadığını gördük. (Kalsiyum Alginat grubunda: $0,27$ ($0,2-0,4$)^a,Ankaferd grubunda: $0,27$ ($0,2-0,4$)^b SF grubunda: $0,45$ ($0,4-0,6$)^{a,b}, $p<0,001$). Bir hafta sonra alınan örneklerin histopatolojik incelemesinde kalsiyum aljinat liflerinin artıklarının insizyon alanında halen bulunduğu, karaciğer dokusunda ciddi bir fibrosiz alanı ve kalsiyum aljinat örtüsüyle temas eden diğer dokularda adezyona yol açtığı görüldü. Ankaferd Blood Stopper ile temas eden insizyon bölgesinde

fibrosizin olmadığı ancak fokal nekroz odakları oluşturduğu gözlemlendi. SF ile yapılan kontrol grubunda ise insizyon bölgesinde portal alanda genişleme ve safra kanalliküllerinde proliferasyona yol açtığı görüldü. Bu çalışma ile kalsiyum alginat ve ankaferd'in hepatik parenkimal kanamanın engellenmesinde her ikisinin de hemostatik açıdan etkin oldukları, kalsiyum alginatın karaciğerde fibrozise yol açtığı ankaferd'inde fokal nekroz odakları oluşturduğunu ortaya koyduk.



İÇİNDEKİLER

Sayfa no:

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ankaferd Blood Stopper	3
2.1.1. Ankaferd Nedir?.....	3
2.1.2. Ankaferd İçeriği	3
2.1.3. Ankaferd'in Fiziksel, Kimyasal ve Farmosotik Özellikleri	3
2.5.4. Ankaferd'in Etki Mekanizması	5
2.5.5. Hemostatik Etkinlik Çalışmaları	6
2.2. Kalsiyum Alginat Nedir?	8
2.3. Hemostazis Biyolojisi	10
2.3.1. Vasküler Kontraksiyon	10
2.3.2. Trombosit Tıkaç Oluşumu	11
2.3.3. Koagülasyon.....	11
2.3.4. Fibrinolisiz	13
2.4. Karaciğer Kanamalarının Klinik Önemi	13
2.5. Karaciğer Kanamalarının Önlenmesi.....	13
2.5.1. Travmaya Bağlı Kanamalara Yaklaşım	14
2.5.1.1. Ameliyatsız takip yaklaşımı.....	14
2.5.1.2. Cerrahi tedavi ve teknik yaklaşımlar	15
2.6. İnsan Karaciğerinin Genel Özellikleri	16
2.6.1. Karaciğer Anatomisi	16
2.6.2. Karaciğerin histolojik yapısı	21
2.6.3. Karaciğerin fizyolojisi.....	22

3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
4. BULGULAR	28
4.1. Histopatolojik İnceleme	30
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇ	36
7. KAYNAKLAR	37



KISALTMALAR

Ca	: Kalsiyum
ABS	: Ankaferd Blood Stopper
Na	: Sodyum
vWF	: Von Willebrand Faktör
ADP	: Adenozin Difosfat
ATP	: Adenozin Trifosfat
FSF	: Fibrin Stabilizan Faktör
PK	: Prekallikrein
HK	: Yüksek Molekül Ağırlıklı Kininojen
PL	: Fosfolipid
PT	: Protrombin Zamanı
aPTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
AA	: Araşidonik Asit
PAF	: Trombosit Aktive eden Faktör
IVC	: İnfior Vena Kava
ml	: Mililitre
cm	: Santimetre
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ALP	: Alkalen Fosfataz
GGT	: Gamma Glutamil Transferaz
H&E	: Hematoksilen Eosin
mg	: Miligram
kg	: Kilogram
NaCl	: Sodyum Klorür

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa no:</u>
Şekil 1. ABS ampul.....	4
Şekil 2. Mannuroik ve glukuronik asidin kimyasal yapısı.....	8
Şekil 3. Mannuroik ve glukuronik asidin alginat oluşturmak üzere birleşmesi	9
Şekil 4. Pıhtılaşma mekanizması	12
Şekil 5. Karaciğerin ligamanları ile birlikte anteriyor görünümü	17
Şekil 6. Karaciğerin porta hepatitis ve ligamanlarının görünümü ¹⁴	18
Şekil 7. Couinaud'a göre karaciğerin segmental yapısı.....	19
Şekil 8. Deney modeli	25
Şekil 9. Kanama plastik kutu içerisinde toplandı.....	25
Şekil 10. Karaciğerde sol lobda oluşturulan kanama modeli	27
Şekil 11. Ca alginat lifleri ve fibrosiz alanları	31
Şekil 12. SF grubunda portal alanda genişleme ve safra kanaliküllerinin proliferasyonu	31
Şekil 13. ABS'nin oluşturduğu fokal nekroz odakları	32

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa no:

Tablo 1.	Karaciğer yaralanmalarının derecelendirilmesi.....	15
Tablo 2.	Pre-op ve post-op hematokrit değerleri	28
Tablo 3.	Gruplara Göre Pre- ve Post-op Hematokrit Düzeyleri	29
Tablo 4.	Gruplara Göre Kanama Miktarları	30



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer yaralanmaları, genel vücut yaralanmaları içinde hem görülme sıklığı hem de morbidite ve mortalitenin yüksekliği nedeniyle özelliği olan yaralanmalardır (1).

Karaciğer yaralanmalarında mortalite oranı halen çok yüksektir. Bu oran yaralanmanın derecesi arttığında veya ek organ yaralanması varlığında yükselmektedir.

Karaciğer aynı zamanda birçok tümörün metastaz odağıdır. Bu metastazlı karaciğer bölümünün rezeksiyonu, malignitelerin çoğunda sağkalıma ciddi katkı sağlamaktadır ve bu veriler ışığında karaciğer rezeksiyonu gittikçe daha sık uygulanmaktadır (2-3). Bu tip olgularda veya herhangi bir nedenle yapılan karaciğer rezeksiyonlarında da cerrahın karşılaştığı birincil sorun kanama kontrolünü sağlamaktır (4).

Karaciğerde çok yoğun bir damar ağı vardır. Bu damarlanma vazokonstrüksiyon sağlayacak düz kas lifleri içermeyen sinüsoidal yapı ile birliktedir. Bu nedenle herhangi bir şekilde doku bütünlüğü bozulduğunda kontrol edilmesi zor ciddi kanamalarla karşılaşilmektedir (5).

Karaciğer parenkim kanamasını durdurabilmek için birçok yöntem denenmiştir. Bunlardan bir tanesi de kanamayı durdurmak üzere topikal hemostatik ajanların kullanılmasıdır (6). Bu amaçla oksitlenmiş selüloz bileşikler, trombin içeren veya içermeyen jelatin süngerler, mikrofibrilli kollajenler ve fibrin yapıştırıcılar gibi ajanlar üzerinde çalışılmıştır (6).

Ca Alginat örtüsü (Sorbagon, Hartmann) topikal hemostatik ajandır ve etkisini ortama Ca iyonu salarak gerçekleştirip pıhtılaşmayı sağlayan bir üründür (7). Alginat, deniz yosunundan üretilen, α -L-glucuronic acid ve β -D-mannuroic acid monomerlerinden oluşur. Alginat lifleri son yıllarda yaygın olarak yara örtüsü üretiminde de yer almaktadır (8).

Bu materyalin Ca iyonu salınımı ile hemostatik bir etki gösterdiği tam kan örnekleri üzerinde yapılan invitro çalışmalarla ortaya konmuştur (9).

Ankaferd Blood Stopper (ABS) son yıllarda klinik kullanıma giren, bitkisel kökenli, topikal hemostatik ajandır. Hemostazı, kanama pıhtılaşma faktörlerinden bağımsız olarak, enkapsüle protein ağı ile fokal eritrosit agregasyonunu sağlayarak gerçekleştirir (10). T.C. Sağlık Bakanlığı'na yüzeysel cilt ve diş hastalıklarındaki kanamalarda kullanımına izin verilen ruhsatlı bir üründür.. Ekstraktı meydana getiren maddeler endotel, kan hücreleri, anjiyogenezis, hücresel çoğalma, vasküler dinamikler ve hücreler arası etkileşim üzerinde bazı özel etkilere sahiptirler. ABS etkilerini hem fibrinojen hem de aglütinasyonu sağlayan proteinler üzerinden gerçekleştirir. Kan hücreleri ve kan proteinleri, ABS'nin kanama bölgesinde ağ yapısının oluşumunu sağlamasına yardım ederler. ABS'nin karın içerisinde ve karaciğer cerrahisinde, klinik ve deneysel kullanımı ile ilgili çalışma sayısı sınırlıdır (11).

Bu deneysel çalışmada amaç, Ca Alginat'ın ve Ankaferd Blood Stopper'ın sıçan karaciğerinde oluşturulan parenkimi hasarı üzerindeki hemostatik etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ankaferd Blood Stopper

2.1.1. Ankaferd Nedir?

Ankaferd Blood Stopper (ABS), geleneksel Türk Tıbbında hemostatik ajan olarak kullanılmış bir bitkisel ekstrattır.

ABS, *Thymus vulgaris*, *Glycyrrhiza glabra*, *Vitis vinifera*, *Alpinia officinarum* ve *Urtica dioica* bitkilerinin standardize karışımından oluşmaktadır. Bu bitkilerin tümü tek başına endotel, kan hücreleri, damar oluşumu (anjiogenezis), hücreyel üreme, vasküler dinamikler ve mediyatörler üzerinde etkilidir (12). İçeriğindeki her bir bitkinin farklı etkileri mevcuttur.

T.C. Sağlık Bakanlığı'ndan ruhsatlı ilk Türk ürünüdür.

2.1.2. Ankaferd İçeriği

Standardize edilmiş karışımın 100 ml'si;

5 mg *Thymus vulgaris*, 9 mg *Glycyrrhiza glabra*, 8 mg *Vitis vinifera*, 7 mg *Alphina officinarum* ve 6 mg *Urtica dioica* içermektedir (13).

2.1.3. Ankaferd'in Fiziksel, Kimyasal ve Farnosotik Özellikleri

Kanamanın durdurulması maksadıyla kullanılmakta olan ABS (Ankaferd İlaç Kozmetik A.Ş. Türkiye) ampul, tampon ve sprey formlarında bulunmaktadır.



Şekil 1. ABS ampul

1. Ankaferd Blood Stopper ampul 2 mL

2. Ankaferd Blood Stopper tampon

2.5 cm x 7 cm - 3 mL

5 cm x 7,5 cm - 10 mL

20 cm x 20 cm - 100 mL

3. Ankaferd Blood Stopper sprey

5 mL

10 mL

25 mL

50 mL

200 mL

Thymus vulgaris (Kekik); antibakteriyel, antifungal, antiviral, antiprotozoan, antioksidan, bronşiyal antispazmotik ve ekspektoran özelliklere sahiptir (13).

Glycyrrhiza glabra (Meyan); anti-inflamatuar, anti-ülser, ekspektoran, antitrombotik, antifungal ve antibakteriyel etkilidir (13).

Vitis vinifera (Koruk); antioksidan, anti-aterosklerotik, sitotoksik, kemopreventif ve sitoprotektif etki göstermektedir (13).

Alpinia officinarum (Havlıcan); Nitrik oksit oluşumunu azaltır. Antispazmotik ve antibakteriyel özelliklere sahiptir (13).

Urtica dioica (ısırgan); antifungal ve antiviral etki göstermektedir (13).

2.5.4. Ankaferd'in Etki Mekanizması

Hemostaz, intravasküler alan hasar gördüğünde kan kaybını engelleyen veya son veren kompleks bir süreçtir (14). Fizyolojik mekanizmanın kanın sıvı halde kalmasını sağladığı gibi, kan damarlarında herhangi bir travma sonucu oluşan kanamayı durdurduğu ve daha sonra aynı damarın fonksiyonunu devam ettirmesi için damarın pıhtıdan temizlenerek açıldığı ve bu fonksiyonu da hemostaz aracılığı ile gerçekleştirdiği bilinmektedir. Hemostaz mekanizmasının üç önemli komponenti; vasküler yapılar, koagülasyon sistemi ve trombositler, fibrinolitik sistemdir (15).

Ankaferd Blood Stopper, deneysel olarak plazma veya seruma eklendiğinde 1 saniye gibi kısa bir sürede protein ağı oluşumuna neden olmaktadır (10). Plazma fibrinojen aktivitesini azaltmaktadır. Ayrıca serumda albümin ve globülin düzeylerini de anlamlı derecede azaltmaktadır. Ancak pıhtılaşma faktörlerine etkisi yoktur. Bu nedenle Ankaferd Blood Stopper'in fibrinojen ve diğer protein moleküllerinin aglütinasyonunu sağlayarak bir ağ oluşturduğu düşünülmektedir (10). Bu ağ oluşumuna eritrositler ve trombositler de kümeleşerek katılmaktadırlar. Yani Ankaferd Blood Stopper'in temel etki mekanizması, eritrosit yığınları için odak noktası olan protein ağı oluşumuna neden olmasıdır (12).

Ayrıca yapılan çalışmalarda Ankaferd'in, kan hücreleri ve özellikle eritrositler ile oluşumunu indüklediği protein ağ sayesinde koagülasyon faktörlerini bozmadan primer ve sekonder hemostatik sistem üzerinde etki gösterilmiştir (10).

Goker H ve ark., ABS'nin plazmaya eklenmesi ile koagülasyon faktörleri II, V, VII, VIII, IX, X, XI ve XIII düzeylerini etkilenmediğini ve trombin zamanında

uzama, plazma fibrinojen aktivitesinde düşme ve fibrinojen antijen düzeyinde azalma olduğunu saptamışlardır (10).

2.5.5. Hemostatik Etkinlik Çalışmaları

Ankaferd Blood Stopper'ın (ABS) in vitro hemostatik etkisi araştırılmıştır. ABS'nin normal plazmaya eklenmesi çok hızlı bir şekilde (1 saniyeden daha kısa) protein ağı oluşumu ile sonuçlanmıştır. Ayrıca, ABS'nin normal seruma eklenmesi de çok hızlı bir şekilde (1 saniyeden daha kısa) aynı görünümde ağ oluşumuna neden olmuştur. Plazmaya ABS eklenmesi, pıhtılaşma faktörlerinin (koagülasyon faktör II, V, VII, VIII, IX, X, XI ve XIII) düzeylerini etkilememiştir. Eritrositler ve plateletler kümeleşerek özellikle eritrosit kitlesi oluşturarak ağ oluşumuna katılmışlardır (10).

Pıhtılaşma faktörlerinin düzeyi etkilenmediği için ve plazma ve serumdaki ağ oluşumunun işaret ettiğine göre, ABS'nin bir ağ (network) oluşturmak için fibrinojen ve diğer protein moleküllerinin aglütinasyonunu sağladığı düşünülmüştür.

Bu gözlemlere dayanarak ABS'nin yol açtığı ağın, herhangi bir pıhtılaştırıcı faktörü spesifik olarak etkilemeksizin, tüm fizyolojik hemostaz sürecini etkilediği ileri sürülebilir. Bundan dolayı ABS hem normal hemostaz parametrelerine sahip bireylerde hem de, dissemine intravasküler koagülasyonda dahil olmak üzere primer ve/veya sekonder hemostaz yetersizliği olan hastalarda etkili olabilir (10).

ABS'nin insan umbilikal ven endotelinde transkripsiyon faktörleri ve eritrosit protein profili üzerine etkisi incelenmiştir. Sonuçlar gözönüne alındığında ABS'nin hücreler arasında inanılmaz hızlı kompleks oluşturma hızı ile kanamaları durdurmada son derece etkili olduğu teyit edilmiş, kompleks içinde oluşan bağın son derece sağlam olduğu sonucuna varılmıştır. Düşük dozlarda hücrelerin sadece dışında değil içinde de çok etkili olduğu hücre içinde birçok mekanizmayı etkileyebileceği düşünülmektedir (16-17).

Ortopedik problemleri olan kedi ve köpeklerde yapılmış olan kesilere lokal olarak ABS uygulanmış. Operasyon bölgesinde alerjik reaksiyon, renk değişikliği,

kimyasal değişiklik gözlenmemiş. Sonuç olarak insizyonel yaralarda ABS'nin kanama kontrolünde ve önlenmesinde güvenle kullanılabilek bir madde olduğu kanısına varılmıştır. ABS'nin sıçanlarda renal travmalardaki hemostatik etkinliği de araştırılmıştır. 2–4 dakika gibi kısa bir sürede kanama kontrolü yapılmış; hematoma, ürinoma, glomerüler nekroz saptanmamış. Sonuç olarak böbrek histopatolojisindeki değişiklikler olumlu olarak rapor edilmiştir (18).

ABS ile normal steril spançın cilt-cilt altı kesilerinde meydana gelen kanamanın kontrolü üzerine etkileri arasında fark olup olmadığı araştırılmıştır. Sonuçta ABS kullanılan hastalarda kanama daha kısa sürede durdurulmuş ve daha az oranda tekrarlamıştır. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır (kanamanın durma süresi için $p=0,027$, kanamanın tekrarlama sıklığı için $p=0,020$) (125).

Hemofili A'da (19), Afibrinojenemide, Kalıtsal trombositopenide (20), Glanzmann trombastenisinde (21), Dissemine intravasküler koagülasyonda (DİC) (22), von Willebrand ve birçok kalıtsal kanama diyatezinde ABS'nin kanama kontrolü etkinliği yapılmış ve kanama durdurulduğu görölmüştür.

Akciğer tümörlü hastaya da bronkoskopi sırasında masif kanama ortaya çıkmıştır. Aspirasyon sonrası sağ akciğer alt lobunu tama yakın oblitere eden vejetan kitlede (skuamöz hücreli kanser) kanama belirlenmiştir. Hastanın oksijen saturasyonu düşük olup kanaması kontrol altına alınamayan bu durumda Endobronşiyal yolla 2 mL ABS uygulanmasından sonra kanama derhal durmuştur (23).

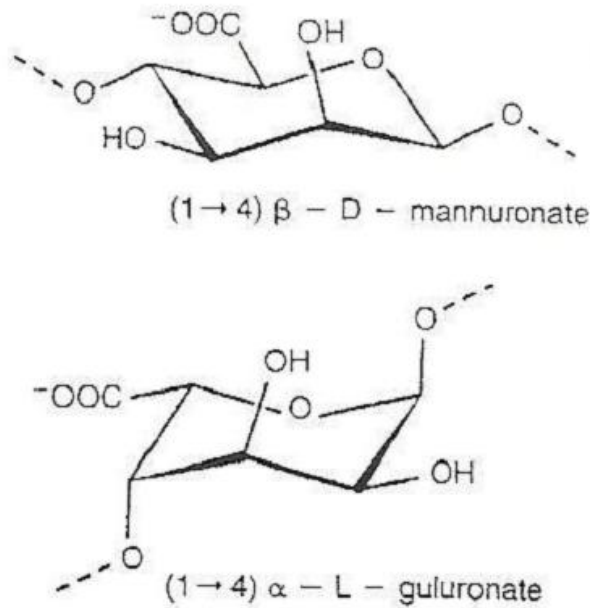
Sindirim kanalında Dieulafoy lezyonuna bağlı, yaşamı tehdit eden ciddi arteriyel kanamanın tedavisinde etkili bir yardımcı hemostatik ajan olarak ABS kullanılmış ve 2 saniye içinde kanamanın durduğu gözlenmiştir. Üç gün sonra, üst gastrointestinal endoskopi ile incelenen alanda kanama yoktu (24). Alt konka rezeksiyonlarından sonra ABS'li tampon uygulaması ABS'nin nazal cerrahi sırasında ve sonrasında kanama kontrolü üzerine etkinliği araştırılmıştır. Randomize kontrollü olarak yapılan çalışmaya bilateral parsiyel alt konka rezeksiyonu uygulanan 20 hasta alınmıştır. Sağ/sol rastgele bir nazal pasaja ABS emdirilmiş 'Polyvinyl acetal' (merocel) tampon uygulanırken diğer tarafa sadece merocel tampon uygulanmıştır.

ABS emdirilmiş Merocel tamponlar operasyon öncesi ve sonrası kanama üzerine Merocel tampondan daha etkili bulunmuştur. Tamponlar alındıktan sonraki kanama miktarı vesıklığı ABS emdirilmiş tamponların kullanıldığı hastalarda merocel tampona kıyasla istatistiksel olarak anlamlı oranda ($p<0,001$) daha düşüktür. ABS kullanılan hastalarda 7. günde yara iyileşmesinin daha iyi olduğu gözlenmiştir (25).

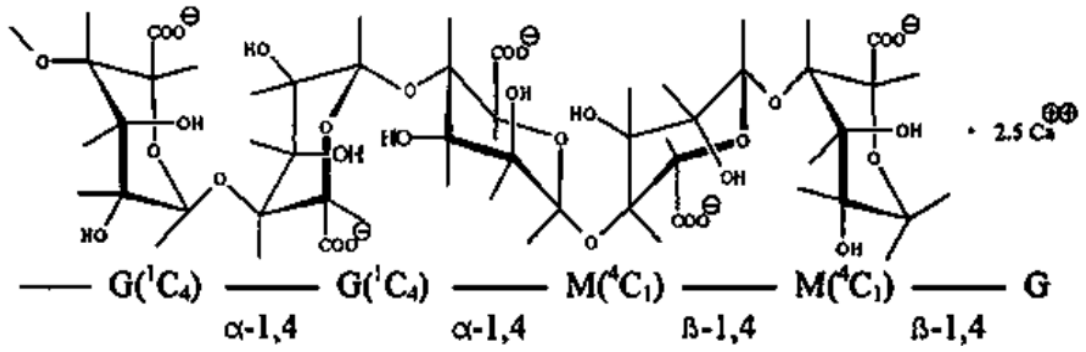
Ankaferd Blood Stopperin yapılan başka çalışmalarda sitoprotektif, sitotoksik ve hepatoprotektif etkileri gösterilmiştir. Günümüzde Ankaferd kanama diyatezlerinde, gastrointestinal kanamalarda, ortopedik kanamalarda, dişhekimliğinde, burun kanamalarında, onkolojik hastalarda meydana gelen kanamalarda, cilt kanamalarında kullanılmış ve olumlu sonuçlar alınmıştır.

2.2. Kalsiyum Alginat Nedir?

Alginat, deniz yosunundan üretilen, α -L-glucuronic acid ve β -D-mannuroic acid monomerlerinden oluşan ve biodegradasyona uğrayabilen doğal bir polisakkarittir (Şekil 2). Bu bileşik yiyecek ve ilaç sektöründe jelleştirici ve kıvam arttırıcı olarak kullanılmaktadır. Alginat lifleri son yıllarda yaygın olarak yara örtüsü üretiminde de yer almaktadır (8-26).



Şekil 2. Mannuroik ve glukuronik asidin kimyasal yapısı



Şekil 3. Mannuroik ve glukuronik asidin alginat oluşturmak üzere birleşmesi

İki molekül aljinat tek bir Ca iyonu ile birleştiğinde Ca-Alginat tuzu oluşur. Alginat iyon transferi özelliğine sahiptir. Ca-Alginat doku ile temas ettiğinde Ca iyonu Na iyonu ile yer değiştirir. Böylece dokuya Ca iyonu, Alginat liflerine de Na iyonu taşınmış olur. Na iyonu ile birleşen lifler jel oluşturur. Bu nemli jel oluşturma özelliği yara örtüsü olarak kullanıldığında iyileşmeyi hızlandırıcı etki gösterir (28-27). Dokuya geçen Ca iyonu trombositleri, faktör VII, IX ve X'un aktivasyonuna neden olarak koagülasyonu tetikler (29). Bu dokuya geçen Ca iyonunun agregasyon ve pıhtılaşma üzerine pozitif yönde etkisi olduğu tam kan örnekleri üzerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (9).

Lokal hemostatik maddelerin çoğunda temel etki mekanizması; trombositlerle temas ederek aktivasyona yol açarak doğal hemostaz sağlayıcı mediyatörlerin salgılanmalarını sağlamaktır. Bazı maddelerde yardımcı etki mekanizmaları da mevcuttur. Örnek olarak fibrin preparatlarda yapıştırıcı, selüloz ve sığır kollajeninde tıkaç oluşturuucu etkiler vardır (30).

Ca-Alginat hemostatik etkisini ortama Ca iyonu salarak gerçekleştirir. Sodyumla yer değiştirme şeklinde ortama geçen Ca iyonu trombositleri, faktör VII, IX ve X'u aktive ederek pıhtılaşmayı artırır. Alginat'ın Ca içeriği artıkça pıhtılaşma üzerindeki etkisi artar (7-9).

Ca-Alginat iyon transferi yapma ve nemli bir ortam oluşturma özelliği ile bası yarası veya diyabetik ayak yarası gibi eksüdatif kronik yaralarda tercih edilmektedir (27).

Soga ve ark. Ca Alginatı deneysel anevrizma modelinde endovasküler embolizasyon materyali olarak kullanmış ve olumlu sonuçlar bildirmişlerdir (9).

Ingram ve ark. hemoroidektomi sonrası anal kanal içine Ca Alginat koyarak kanama ve ağrı miktarını standart gazlı bez ile karşılaştırmıştır. Ağrı şikayetinin Ca-Alginat kullanılan grupta daha az olduğunu bildirmekle beraber postoperatif kanama üzerinde etkinliği olmadığı sonucuna varmıştır (31).

Ca-Alginat doku ile temas sonrası dokuya Ca verirken, Alginat liflerine Na iyon transferi olur ve Na-Alginat jel şeklini alır. Bu jel yapı emilebilen bir madde olduğundan düşük miktarlarda in situ kullanılabileceği bildirilmiştir (7-9). Ancak literatürde Ca-Alginat granüllerinin biyoadeziv özellikleri olduğuna dair çalışmalar da vardır (32).

2.3. Hemostazis Biyolojisi

Hemostazis intravasküler alan hasar gördüğünde kan kaybını engelleyen ve ya son veren kompleks bir süreçtir. Hemostatik süreçte birbirleriyle ilişkili ve zincirleme ilerleyen dört ana fizyolojik mekanizma etkilidir. Vasküler kontraksiyon, trombosit tıkaçı oluşumu, fibrin oluşumu ve fibrinolizis bir düzen içinde devam eder ve fakat bu dört olayın her birinin son ürünleri grift etkileşimlerle bir devamlılığı sağlayacak şekilde birbirleriyle bağlantılıdır (33).

2.3.1. Vasküler Kontraksiyon

Damar zedelendiği zaman, çeşitli olaylar başlar. Vazokonstriksiyon zedelenmeye karşı ilk vasküler cevaptır. Vazokonstriksiyon medial düz kas tabakası bulunan damarlarda daha güçlüdür; fakat kapiller damarlarda bile vazokonstriksiyon olur. Bu olay çeşitli stimülasyonlara refleks cevap gösteren düz kasın lokal kontraksiyonuna bağlıdır (33).

2.3.2. Trombosit Tıkaç Oluşumu

Trombositler megakaryositlerin küçük parçalara ayrılmasıyla oluşan çekirdeksiz hücrelerdir. Dolaşımdaki normal sayıları 150.000 ile 400.000 arasındadır. Phtılaşma reaksiyonlarında kullanılmazlarsa ömrü 7-10 gündür. (33)

Trombositler hemostazis esnasında iki yolda etkindirler: hemostatik tıkaç ve trombin oluşumu, trombositler normalde birbirlerine veya damar duvarına yapışmazlar, fakat vasküler bozulma olduğunda kanamayı durduran tıkaç oluştururlar (33).

Trombositler, damar yaralanması ile ortaya çıkan subendotelial kollajen ve von Willebrand Faktör'e (vWF) yapışarak damar duvarındaki hasarlı alanda ilk gevşek trombosit plağını oluştururlar. Daha sonra bu ilk tabaka üzerinde daha büyük bir trombosit plağı oluşturmak üzere aktive olurlar (34).

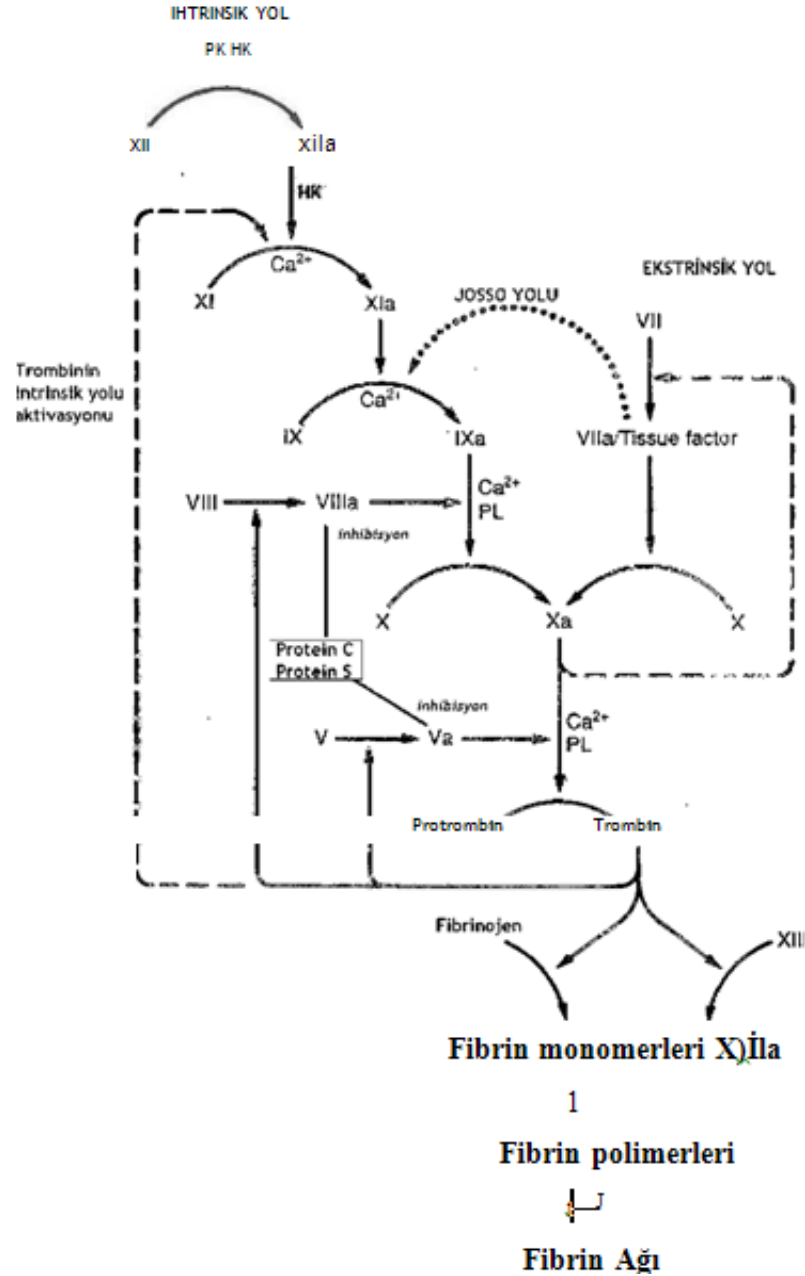
Aktifleşen trombositlerden ortama salınan granüler ürünlerden adenozin difosfat (ADP), Ca, serotonin ve fibrinojen diğer trombositlerin ortama çekilmesini sağlar. Ayrıca trombosit-damar duvarı ve trombosit-trombosit arası adezyonu sağlayan granüler membran proteinleri ve reseptörler ortaya çıkar. Araşidonik asitten, tromboksan A₂ gibi eikosanoidlerin üretimi gerçekleşir ve trombosit membranı koagülasyona hazır hale getirilir (35).

Bu ilk trombosit plağı oluşumu primer hemostaz olarak adlandırılırken bundan sonraki fibrin oluşum aşaması (koagülasyon) sekonder hemostaz adını alır (36).

2.3.3. Koagülasyon

Fizyolojik şartlar altında hemostazis; trombositler, vasküler duvar ve bir çok dolaşan veya membrana bağlı faktörler arasındaki etkileşimlerin kompleks zincirleme reaksiyonu sonucu başlar. Geleneksel olarak koagülasyon kaskadı kesilen iki yola olarak gösterilmektedir. İntrensek yola faktör XII ile başlar ve enzimatik reaksiyonların aracılığı ile faktör XI, IX ve VII'yi zincirleme aktive eder.

Bu yolağa intrinsek denmesinin sebebi fibrin pıhtısı oluşumuna kadar ki bileşenlerin hepsi dolaşan plazmadır ve işlemin başlaması için hiçbir yüzeye gerek yoktur. Tam tersine ekstrinsek yolak için faktör VII ile kaskadının iki yolu faktör X’da ortak yolakta birleşir ve aktivasyon ard arda faktör II (protrombin) ve faktör I (fibrinojen) ile devam eder. Trombüs oluşumu fibronojenin fibrine proteolitik dönüşümünden sonra olur (33).



Şekil 4. Pıhtılaşma mekanizması

(PK, prekallikrein; HK, yüksek molekül ağırlıklı kininojen; PL, Fosfolipidler)

2.3.4. Fibrinolizis

Yara iyileşme sürecinin bir parçası olarak, fibrin trombüsü lizise uğrar. Damar lümenindeki trombüsün yıkılması kan akımının eski şekilde devam etmesini sağlar ve damar duvarındaki fibrin trombüsün yıkılması kan akımının eski şekilde devam etmesini sağlar ve damar duvarındaki fibrin trombüsü konnektif dokuyla yer değiştirebilir. Vasküler endotelyumu olan birçok organda bulunan ve dolaşımda bulunan kinazların, doku aktivatörlerinin ve kallikreinin etkisiyle pıhtılaşma mekanizmaları başlarken aynı anda fibrinolizis de başlatılır. (33)

Plazma proteinlerinden plazminojen, damar endotelinden çok yavaş salınan doku plazminojen aktivatörü (tPA) sayesinde aktif plazmin haline dönüşür. Bu plazmin fibrin yıkımı yaparak pıhtı erimesini sağlar. Bu plazmin aktivitesi ise onu inhibe eden plazma a2-antiplazmin enzimi ile kontrol altındadır (37-38)

2.4. Karaciğer Kanamalarının Klinik Önemi

Karaciğer parankim kanaması gerek travma olgularında gerekse karaciğere yönelik elektif cerrahi girişimlerde yaşamsal risk oluşturan ciddi bir sorundur. Karaciğere yönelik tüm cerrahi girişimlerde en sık görülen komplikasyon kanamadır. Major karaciğer cerrahisinde mortalite %3-14 olup bunun en sık sebebi kanamadır.

Karaciğer parankim kanamasının önlemek amacıyla birçok çalışma yapılmış ve pringle manevrası, selektif hilar vasküler kontrol, packing, materyal: selüloz bileşikleri, jelatin sünger, mikrofibriler kollajen, kolajen yapılı kompozitler ve ensturman: su püskürtmeli bistüri, harmonik kesici, mikrodalga koagülator gibi birçok teknik denenmiştir.

2.5. Karaciğer Kanamalarının Önlenmesi

Karaciğer kanamalarının engellenme stratejisini belirlemede kanamanın oluşum şekli önemlidir Bu nedenle bu konu, kanamanın etiyojisine göre iki

bölümde değerlendirilebilir.

2.5.1. Travmaya Bağlı Kanamalara Yaklaşım

Karaciğer travmalarında ana ölüm nedeni kan kaybıdır (1). Bu nedenle karaciğer yaralanmalarının tedavisinde ana amaç kanamayı durdurmaktır.

2.5.1.1. Ameliyatsız takip yaklaşımı

Cerrahi olmayan tedavi künt karaciğer travmalı hemodinamik olarak stabil hastalarda standart tedavi haline gelmiştir. Künt karaciğer travması tanısı ve tedavisinde spiral bilgisayarlı tomografi (BT) kullanımı künt karaciğer yaralanmalı cerrahi olmayan tedavinin, cerrahi rutin geçtiğimiz on yılda önemli değişim için esas sorumludur. CT hemodinamik olarak stabil hastalarda künt karaciğer travma değerlendirilmesi için tercih edilen tanı yöntemi ve doğru hemoperitoneum derecesini ölçmek yardım ve diğer karın organları, retroperitoneal yapılar eşlik eden yaralanmalar ortaya, karaciğer parankim yaralanmaları belirlemenize yardımcı olabilir ve gastrointestinal sistem. Künt karaciğer travma BT özellikleri laserasyon, subkapsüler veya parankimal hematoma, aktif kanama, juxtahepatik venöz yaralanmalar, periportal düşük zayıflama ve düz alt vena kava içerir. Bu radyologlar Travma Cerrahisi için Amerikan Derneği tarafından kurulan bu BT özelliklere dayalı karaciğer hasarı not sistemi aşına olması önemlidir. CT gecikmiş kanama, karaciğer veya perihepatik apsesi, travma sonrası yalancı anevrizma ve hemobilia ve bu Biloma ve peritonit safra olarak biliyer komplikasyonlar da dahil olmak üzere künt karaciğer travması içinde geç komplikasyonları yönünden değerlendirilmesi, de yararlıdır. Takip CT erken müdahale gerektiren potansiyel komplikasyonları belirlemek için yüksek dereceli karaciğer yaralanması olan hastalarda gereklidir. (39)

Grade I-III yaralanmalarda ameliyatsız başarı oranı %100'lere yaklaşırken, karaciğere bağlı komplikasyonlar sifra yakındır. Grade IV ve IV yaralanmalarda ise karaciğere bağlı komplikasyon oranları %20 seviyelerine çıkar. Bu veriler ışığında

yüksek dereceli yaralanmalarında ameliyatsız tedavisi mümkün görünmesine rağmen, gelişebilecek komplikasyonlara karşı daha dikkatli takip yapılmalı ve multidisipliner bir yaklaşım ortaya konmalıdır (40-41-42).

Tablo 1. Karaciğer yaralanmalarının derecelendirilmesi

Grade	YARALANMA ŞEKLİ
I	Hematom: Subkapsüler, <%10 yüzey alanı Laserasyon: Kapsüler yırtık, <1cm parankimal derinlik
II	Hematom: Subkapsüler, %10-%50 yüzey alanı; intraparakimal, boyut<10cm Laserasyon: Kapsüler yırtık, 1-3cm parankimal derinlik; uzunluk<10cm
III	Hematom: Subkapsüler, >%50 yüzey alanı veya parankimal hematom; intraparakimal hematom,>10 cm veya genişiliyor Laserasyon: 3 cm parankimal derinlik
IV	Laserasyon: parankimal hasar hepatik lobun %25-%75’ni veya 1-3 segmenti ilgilendiriyor
V	Laserasyon: parankimal hasar hepatik lobun >%75 veya >3 segmenti ilgilendiriyor Vasküler: Jukstahepatik venöz yaralanmalar retrohepatik vena cava veya santral majör hepatik venlerdeki yaralanmalar
VI	Vasküler: Hepatik ayrışma/kopma

2.5.1.2. Cerrahi tedavi ve teknik yaklaşımlar

Günümüzde cerrahi tedavide bir çok yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntemler basit hepatorafiden karaciğer transplatasyonuna kadar geniş bir yalpazede bulunmaktadır. Yaralanmanın büyüklüğü, hastanın hemodinamisi göz önüne alınarak aşağıdaki cerrahi teknikler uygulanabilir.

- Hepatorafi
- Hepatotomi ve selektif vasküler ligasyon
- Pringle manevrası
- Omental packing
- Kompreslerle bası uygulaması

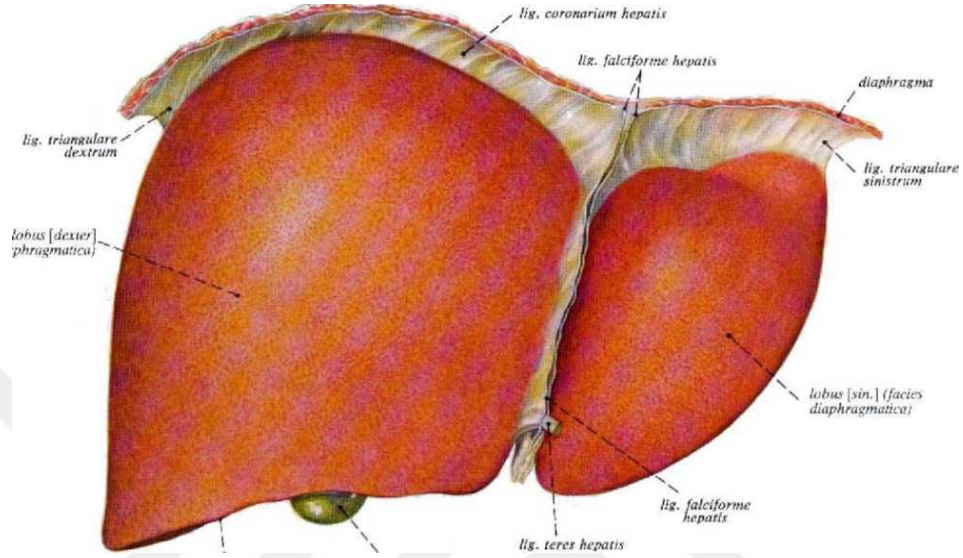
- f) İntrahepatik balon tampon
- g) Hasar kontrol cerrah
- h) Hemostatik materyal kullanımı
- i) Emilebilen meş ile sarma
- j) Selektif hepatik arter ligasyonu
- k) Şant sistemleri
- l) Total hepatik vasküler eksklüzyon
- m) Selektif hepatik vasküler eksklüzyon
- n) Karaciğer transplantasyonu
- o) Mikrodalga doku koagülatörü
- p) Su püskürtmeli disektör
- q) Argon koter
- r) Ultrasonografik disektör
- s) Radyofrekans koagülasyon
- t) Modifiye radyofrekans-yardımlı karaciğer rezeksiyonu
- u) Stapler
- v) Balon kateter
- w) Ligasure ile hhemostaz

2.6. İnsan Karaciğerinin Genel Özellikleri

2.6.1. Karaciğer Anatomisi

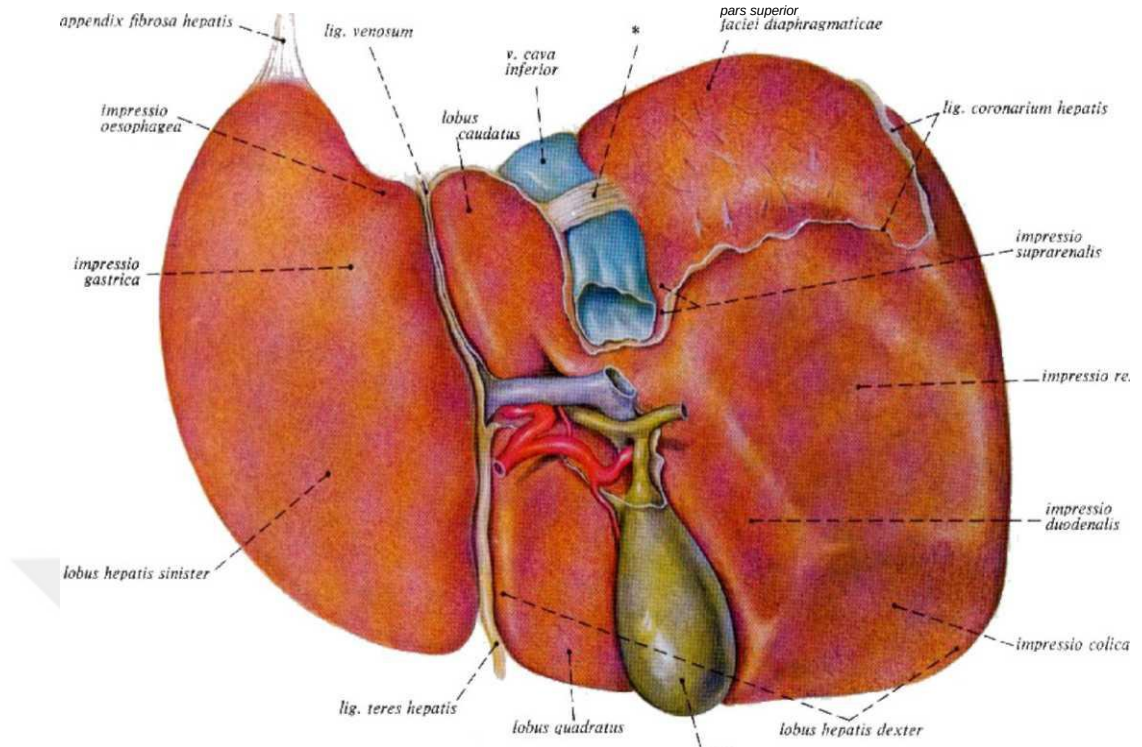
Karaciğer karın boşluğunun en büyük organıdır. Normal ağırlığı erişkin erkeklerde 1400-1600, erişkin bayanda 1200-1400 gr'dır.¹⁰ Karaciğerin internal yapısı, hepatik venleri içeren hatların ayırdığı seri segmentlerin birleşmesiyle oluşur. Karaciğer, içinde middle hepatik venin seyrettiği ana hepatik fissür ile 2 sektöre ayrılır. Temelde 3 ana hepatik ven, karaciğeri 4 segmente ayırır. Sağ ile sol karaciğer arasındaki anatomik bölünme çizgisi, safra kesesi yatağının mediyal kenarından inferiyor vena kavanın posteriyorunun soluna doğru olan bir plan boyuncadır. (principe plan – Cantilie çizgisi) ⁽⁴⁴⁻⁴⁵⁻⁴⁶⁾

Karaciğerin üzeri, glisson kapsülü denilen peritonla örtülüdür. Bu periton, karaciğerin sadece arka-alt bölümünde inferiyor vena kava ve hepatik venlere yakın bir bölümünü örtmez. Karaciğerin diafragmatik ve visseral olmak üzere 2 yüzü vardır. (43-44)



Şekil 5. Karaciğerin ligamanları ile birlikte anterior görünümü

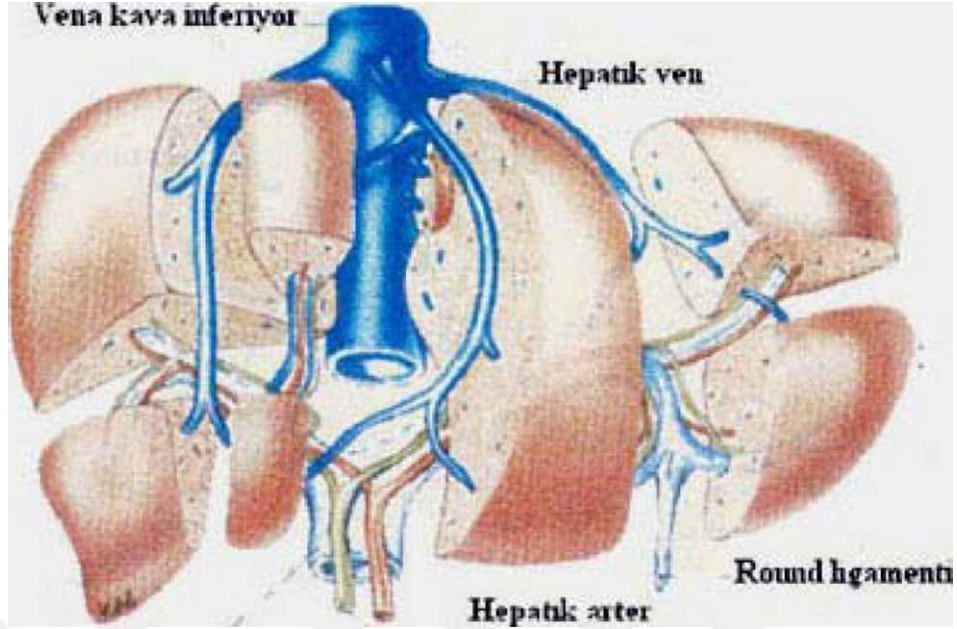
Karaciğer; falsiform ve teres hepatis ligamanları ile karın ön duvarı ve diafragmaya bağlanır. Karaciğeri örten periton (glisson kapsülü), iki yaprağa ayrılarak diafragmaya yapışır. Bu iki yaprağına, anterior ve posterior koroner ligamanlar denir. Bu ligamanlar, sağda ve solda triangüler ligamanları oluşturur, önde birleşerek falsiform ligamanını meydana getirirler. Falsiform ligaman içinde, sol umbilikal ven kalıntısının oluşturduğu ligamentum teres hepatis vardır. Falsiform ve teres hepatis ligamanları karaciğeri yüzeysel olarak sağ ve sol iki loba ayırırlar. Teres hepatis ligamanının oluşturduğu oluk ile safra kesesi yatağı arasındaki kısım kuadrat lob olarak adlandırılır. Porta hepatis, kuadrat lobu kaudat lobtan ayırır. Gastrohepatik ligaman, içinde karaciğere kan getiren portal ven ve hepatik arterin ve biliyer elemanların olduğu hepatoduodenal ligaman (karaciğer pedikülü), karaciğeri yerinde tutan diğer anatomik oluşumlardır. (44-48)



Şekil 6. Karaciğerin porta hepatis ve ligamanlarının görünümü¹⁴

Karaciğerin internal yapısı, hepatik venleri içeren hatların ayırdığı seri segmentlerin birleşmesiyle oluşur. Karaciğer, içinde middle hepatik venin seyrettiği ana hepatik fissür ile 2 sektöre ayrılır. (44-45)

Karaciğerin internal yapısı, McIndoe ve Counseller (1927), Ton That Tung (1939), Hjörstjö (1931), Healey ve Schroy (1953), Goldsmith ve Woodburne (1957), Couinaud (1957) ve Bismuth ve ark (1982)'nin çalışmalarıyla aydınlatılmıştır. Couinaud tarafından yapılan tanımlama ideal ve aynı zamanda operasyon için en kullanışlı tanımlamadır. Temelde 3 ana hepatik ven, karaciğeri 4 segmente ayırır. Bu segmentler portal pedikül dallarını da alırlar ve bu portal dallar hepatik venlere alternatif oluştururlar. Ana portal fissür, middle hepatik veni içerir ve anteriyorda safra kesesi yatağının ortasından, posteriyorda vena kava inferiyor soluna doğru ilerler, sağ ve sol karaciğer ana portal fissüre göre ifade edilir, terim olarak arteriyel, portal vaskülarizasyon ile biliyer drenajdan bağımsızdır. (44-46-49)



Şekil 7. Couinaud'a göre karaciğerin segmental yapısı

Sağ ve sol karaciğerler kendi aralarında geriye kalan portal fissürler ile ikiye ayrılırlar. Bu 4 alt grup Goldsmith ve Woodburne tarifine göre segment olarak ifade edilirken, Couinaud'un bilimsel adlandırmasında sektör olarak ifade edilir. ⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁻⁴⁹⁾

Karaciğer, portal triyadın dalları ile beslenen ve hepatik venler tarafından drene edilen karaciğer segmentlerinden oluşturulan sektörlere ayrılır. ⁽⁴⁴⁻⁴⁸⁾

Sağ ile sol karaciğer arasındaki anatomik bölünme, safra kesesi yatağının medial kenarından inferior vena kavanın posteriyorunun soluna doğru olan bir plan boyuncadır (principe plan-Cantlie çizgisi). ⁽⁴⁴⁻⁴⁸⁻⁵⁰⁾ Ligamentum teresin solunda kalan karaciğer kısmını sol lob, ligamentum teresin sağında kalan kısmını sağ lob oluşturur. Portal venöz ve hepatik arteriyel dallar, segmental organizasyona uyar ve segmentlerin içinde dağılır. Sektörler arası drenajı sağlayan hepatik venler, posteriyorda vena kavaya doğru birbirine yaklaşır ve karaciğer içine ana fissürü belirler. ⁽⁴⁴⁻⁴⁵⁾

Supin pozisyonunda frontal planda, sağ portal fissür, sağ karaciğeri anteromedial (anteriyor) ve posterolateral (posteriyor) olarak iki sektöre ayırır. Sağ hepatik ven, sağ fissür içinde seyreder. Sağ karaciğer, içinden sağ hepatik venin

seyrettiği sağ portal fissür ile ikiye ayrılır. Her iki sektör kendi içinde de ikiye ayrılır; anterior sektör (segment V inferior ve segment VIII superior) ve posterior sektör (segment VI inferior ve segment VII superior)⁽⁴⁴⁻⁵⁰⁻⁵¹⁾

Sol karaciğer, içinde sol portal venin seyrettiği sol portal fissür ile 2 sektöre ayrılır. Sol portal fissür, gerçekte ligamentum teresin posteriorunda, sol hepatik venin yönü ile aynı doğrultudadır. Böylece sol karaciğerin anterior sektörü, sağ lobun ana portal fissürünün solunda kalan bir kısmı ve sol lobun anterior kısmından oluşur. Posterior sektör, segment II denilen ve sadece sol lobun posteriorundan oluşan tek segmentten oluşur. Bu, tek segmentten oluşan tek sektördür. Anterior sektör, umbilikal fissür ile iki segmente ayrılır. Bunlar, medial segment (guadrat lob, segment IV) ve sol lobun anterior kısmı olan lateral segmenttir (segment III)⁽⁴⁴⁻⁴⁵⁻⁵⁰⁻⁵¹⁾

Karaciğer hilusunda, sağ portal triyad, sağ karaciğere girmeden 1-1,5 cm'lik kısa bir yol izler. Bununla birlikte sol tarafta portal triyad, guadrat lobun altında 3-4 cm ilerler ve gastrohepatik ligamanın üst bitiminde peritoneal kılıf ile örtülür ve alt yüzeyde guadrat lobtan bağ dokusu ile ayrılır. Sol portal dal, bu seyri esnasında anteriora döner, umbilikal fissür içinde kuyruk gibi uzanır ve segment II, III'ün dallarını ve segment IV'ün rekürren dallarını verir. Guadrat lobun altındaki pedikül, portal venin sol dalı ve sol hepatik kanaldan oluşur. Fakat bu pedikül, umbilikal fissürünün tabanında hepatik arterin sol dalıyla birleşir.⁽⁴⁴⁻⁴⁸⁾

Portal pedikülün hilusta dallanması ve Scheele'nin (1994) tanımladığı sağ (segment V-VIII) ve sol (segment II-III) karaciğere işaretlenebilir simetrik dağılımı, segment IV'ün superior (IVa) ve inferior (IVb) olarak ikiye ayrılmasına neden olur. Subsegmentlerin bu dizilişi, sağ tarafta V ve VII için uygulanabilir. Umbilikal ven, middle hepatik ven bağlandıktan sonra segment IVb'nin drenajını sağlar ve bu, segmenter rezeksiyonun başarısı için önemlidir.⁽⁴⁴⁻⁵²⁾

Kaudat lob (segment I), posteriora uzanan karaciğerin dorsal kısmıdır ve retrohepatik olarak vena kava inferioru sarar. Bu lobun, major vasküler yapıların arasında olması (posterorda inferior vena kava, inferiora sol portal triyad ve vena kava inferior, superiora middle ve sol hepatik ven) önemini artırır. Kaudat lobun

sınırı sol portal venden sol hepatik vene uzanan oblik düzlemdir. Sabit bir sol kısım ve değişken boyutta sağ kısımdan oluşur. Parankim içindeki anterior yüzey, segment IV'ün posterior yüzeyi ile örtülüdür ve sağda segment VI ve VII'nin içine karışır. Kaudat lob, kan damarlarını ve biliyer dallarını, sağ ve sol portal triyaddan alır. Kaudat lobun kaudat procesi içeren sağ kısmı, portal venöz kanını, sağ portal ven veya ana portal ven bifurkasyonundan sağlarken, sol kısmı sadece sol portal venden sağlar. Benzer şekilde, arteriyel dolaşım ve biliyer drenaj, sağ tarafta posterior sektoral damarlar veya pedikülden sağlanırken, sol tarafta sol ana damarlardan sağlanır. Kaudat lobun hepatik venöz drenajı tektir ve direkt olarak inferior vena kavaya dökülür. (44-48)

Genellikle, kaudat lobun posterior kenarı, sol tarafta hafifçe diafragmanın crural alanına bitişik olup fibröz bir yapıya sahiptir. Fakat önemli oranda posteriyorda vena kavanın arkasına genişler ve benzer yapıda fibröz doku segment VII'nin posterior yüzünden protrude olur ve vena kavayı sarar. Bu ligament %50'nin üzerinde hastada mevcuttur. Hepatik doku ve kaudat lob inferior vena kavayı çevreleyip kısmen veya tamamen sağ tarafta segment VII' ile birleşir. Kaudat lobun kaudal kenarı, papiller oluşuma sahiptir ve lobun kalan kısmına yakın komşuluk yoluyla yaklaşır. %27 hastada bu oluşum büyüktür ve kompute tomografide lenf nodu olarak değerlendirilebilir. (44-51)

2.6.2. Karaciğerin histolojik yapısı

Karaciğerin temel yapısını hepatositler oluşturur. Bu epithelial kökenli hücreler karaciğerin en küçük yapısal birimi olan lobülleri oluştururlar. Lobüller yaklaşık 0,7 x 2 mm boyutlarında poligonal yapılardır. Sıçanlar da dahil olmak üzere birçok memelide her bir hepatik lobul diğerinden geniş bir bağ dokusu tabakası ile ayrılmaktadır. Ancak bu özellik insan karaciğerinde görülmez. Lobüller arasında çok yakın komşuluk vardır (53).

Lobüller arasındaki yakın komşuluğa rağmen her bir lobülün çevresinde bir portal boşluk bulunur. Bu boşlukta her bir lobül için 3-6 adet portal triad yer alır.

Portal triad venül, arteriol ve safra kanalı içerir. Ek olarak lenfatiklerde bu portal boşlukta yer alır (53).

Lobülün ortasında bir santral ven yer alır ve hepatositler bu venden portal boşluğa doğru bir veya iki kat hücreden oluşan ışınsal bir dizilim gösterir. Bu hepatosit dizileri arasında kapiller ağ içeren sinüsoidler bulunur. Hepatositler ile kapiller endotel hücreleri arasında Disse aralığı bulunur. Hepatositlerin mikrovillusları bu aralığa uzanırken, kapiller endotel yüzündeki porlarda bu aralığa açılır. Bu özel porlu yapı sayesinde hepatositler ile kapiller damarlar arasında makromolekül transferi gerçekleşebilmektedir (53).

Sinüsoidler, kapiller endotelin luminal yüzeyinde mononükleer fagositler serisinden Kupffer hücrelerini içerir. Ayrıca Disse aralığında A vitamini metabolizması ve depolanmasında etkinliği olan İto hücreleri bulunmaktadır (53).

2.6.3. Karaciğerin fizyolojisi

Karaciğerin temel görevleri:

- Vasküler rezervuar fonksiyonu: Genişleyebilen bir organ olduğundan hepatik venler ve sinüsler içinde normalde var olan 450 ml'lik kan rezervuarına duruma göre ekstra 500 - 1000 ml daha kan ekleyebilir.
- Filtre fonksiyonu: Portal sistemde bağırsaklardan gelen mikroorganizmalar hepatik sinüslerde bulunan makrofajlar (Kupffer hücreleri) aracılığı ile filtrelenmiş olur.
- Metabolik fonksiyonu: Karaciğer karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında kritik görevler gerçekleştirir. Aynı zamanda vitamin, mineral ve enerji yedeği oluşturacak glikojen gibi maddelerin depolanmasında ve koagülasyon faktörlerinin sentezinde de görev alır.
- Detoksifikasyon fonksiyonu: Dışarıdan alınan ilaçların, dışarıdan alınan veya endokrin sistemde üretilen hormonların fazlasının veya kalsiyum gibi

minerallerin fazlasının detoksifikasyonunu veya safra ile atılımını sağlar.

- Sekretuvar fonksiyonu: Safra üretimi ve gastrointestinal sisteme aktarılması işlevi vardır. Bu şekilde sindirim sistemi içinde de görev alır.

Bu fonksiyonları nedeniyle insan biyokimyası biliminin odağında bu organ vardır (54).

Karaciğer bir çok biyokimyasal fonksiyonu gerçekleştirdiğinden, bu fonksiyonların değerlendirilmesinin bir tek laboratuvar verisi ile değerlendirilmesi mümkün değildir. Bu amaçla "Karaciğer Fonksiyon Testleri" olarak adlandırılan bir çok test kullanılır (55).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deney Hayvanları Laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışma Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'na sunuldu ve onam alındıktan sonra çalışma süreci başlatıldı.

Otuz adet, 250 ± 30 gr ağırlığında, 10 aylık, Wistar albino erkek sıçan üzerinde çalışıldı.

Her bir denek ameliyattan önceki gece aç bırakıldı. Anestezi için öncelikle eter içeren kavanoz içerisinde 45-60 saniye eter inhalasyonu yaptırılan sıçanlarda, 75 mg/kg subkutan Ketamin enjeksiyonu ile anestezinin devamı sağlandı.

Ameliyat öncesi kuyruktan bir adet kapiller tüpe alınan kan örneği ile preoperatif hematokrit değeri belirlendi. İnsizyon uygulanacak karın orta hatta povidon iyot ile antisepsi sağlandı. Ksifoidin hemen altından başlayan üç cm'lik vertikal orta hat insizyonu ile periton boşluğuna girildi.

Karaciğer kanama modeli oluşturulmadan önce karaciğer sol lob altına, silindir şeffaf plastik bir kutu konuldu ve tüm cerrahi prosedür 45°'lik eğimli yerleştirilen platform üzerinde gerçekleştirildi. Bu şekilde işlem sırasında oluşan tüm kanamanın eksiksiz olarak kutu içinde toplanması sağlandı.



Şekil 8. Deney modeli



Şekil 9. Kanama plastik kutu içerisinde toplandı

Sıçanlarda sol lob orta hatta yakın olduğundan orta hat insizyonu ile ulaşılması teknik olarak kolaydır. Bu nedenle kanama modeli sol lob üzerinde oluşturuldu.

Orta hat insizyonundan karaciğer sol lobuna ulaşıldı. Bu lobun diyafragmatik yüzeyine 12 numara bistüri ile uzunluğu 10 mm ve derinliği 1-2 mm olan üç adet insizyon yapıldı (laserasyon modeli). Her insizyon arasında 4-5 mm aralık bırakıldı.

Denekler üç gruba ayrıldı.

Birinci grupta (kontrol grubu, n=10), laserasyon modeli üzerine 2x2 cm boyutlarında, standart pamuklu kumaştan üretilmiş ve %0,9 NaCl solüsyonu emdirilmiş gazlı bezlerle On dakika süreyle kanamayı durduracak şekilde kompresyon uygulanmadan serildi. On dakika sonunda gazlı bez karın dışına alındı.

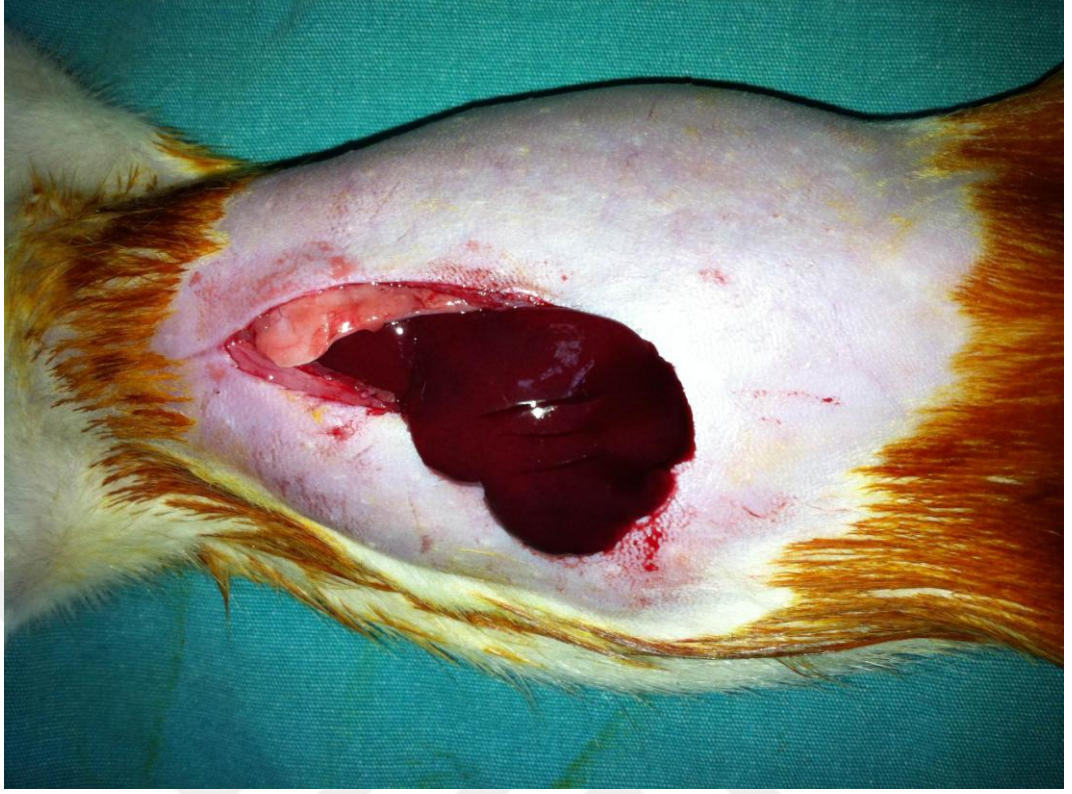
İkinci grupta (çalışma grubu, n=10), laserasyon modeli üzerine 2x2 cm boyutlarında, Ca Alginat örtüsü (Sorbagon ®, Hartmann) yerleştirildi. Mekanik bir basınç uygulanmadan örtü laserasyon bölgesine konuldu ve alanda bırakıldı (Şekil 28).

Üçüncü grupta (çalışma grubu, n=10 laserayon modeli üzerine 2x2 cm boyutlarında, ABS örtüsü on dakika kompresyon uygulanmadan serildi. On dakika sonunda ABS örtüsü batın dışına alındı.

Her üç grupta girişimden sonraki 10 dakika boyunca hiçbir müdahale yapılmadan beklendi. Bu süre sonunda kutu içinde biriken kan ölçekli enjektöre alındı ve bu şekilde peroperatif kanama miktarı mililitre olarak belirlendi. Karın orta hat insizyonu 3/0 propilen dikiş materyali ile devamlı dikiş tekniği ile tek kat olarak kapatıldı.

Tüm deneklerin kuyruklarından, cerrahi girişimden 24 saat sonra yeniden bir kapiller tüp kan örneği alındı ve postoperatif hematokrit değeri ölçüldü.

Çalışma grubundaki denekler, cerrahi girişimden yedi gün sonra aynı anestezi tekniği ile genel anestezi altına alındı ve histopatolojik değerlendirme için müdahale alanından örnekleme yapıldı.



Şekil 10. Karaciğerde sol lobda oluşturulan kanama modeli

4. BULGULAR

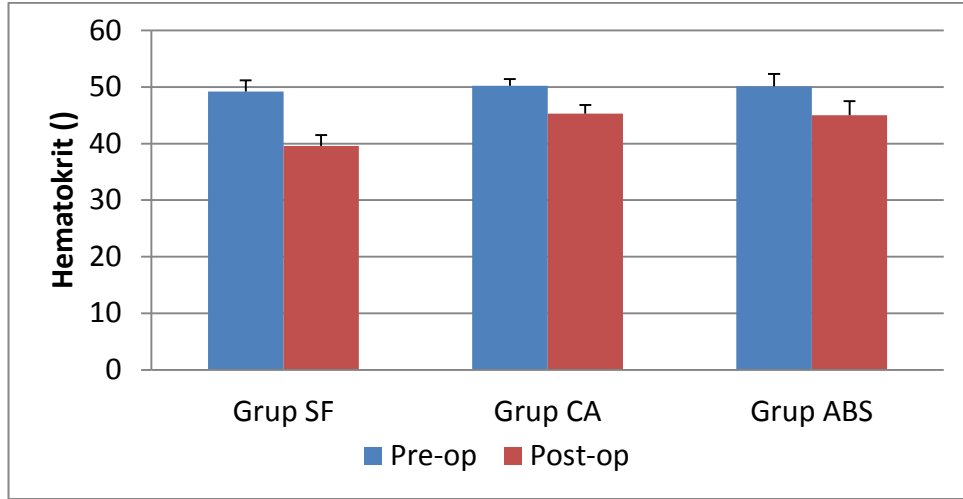
Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Kolmogorov Smirnov testiyle varyansların homojenliği ise Levene testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan (minimum - maksimum) şeklinde ifade edildi.

Gruplar arasında ortalama değerler yönünden farkın önemliliği Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) ile medyan değerler yönünden farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testiyle araştırıldı. Tek Yönlü Varyans Analizi veya Kruskal Wallis test istatistiği sonuçlarının önemli bulunması halinde farka neden olan durumları tespit etmek amacıyla post hoc Tukey HSD veya Conover'in parametrik olmayan çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Gruplar içerisinde pre- ve post-op hematokrit ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı Bağımlı t-testi ile araştırıldı.

$p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 2. Pre-op ve post-op hematokrit değerleri

	Pre-op	Post-op		
Grup SF	49,2	39,6	2	1,9
Grup CA	50,2	45,3	1,2	1,5
GrupABS	50,1	45	2,2	2,5



Gruplar arasında pre-op hematokrit ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,430$).

Pre-op'a göre post-op dönemde Grup SF'te hematokrit düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü ($p<0,001$). Pre-op'a göre post-op dönemde Grup CA'da hematokrit düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü ($p<0,001$). Pre-op'a göre post-op dönemde Grup ABS'de hematokrit düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü ($p<0,001$).

Grup CA ve Grup ABS'ye göre hematokrit düzeyindeki azalma Grup SF'te istatistiksel anlamlı olarak daha fazlaydı ($p<0,001$). Grup CA ve Grup ABS arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,875$).

Tablo 3. Gruplara Göre Pre- ve Post-op Hematokrit Düzeyleri

	Pre-op	Post-op	p-değeri ^a	Değişim	p-değeri ^b
HTC					<0,001
Grup SF	49,2±2,0	39,6±1,9	<0,001	-9,6±1,1 ^{c,d}	
Grup CA	50,2±1,2	45,3±1,5	<0,001	-4,9±0,6 ^c	
Grup ABS	50,1±2,2	45,0±2,5	<0,001	-5,1±1,0 ^d	

a: Gruplar içerisinde pre- ve post-op ölçümler yönünden yapılan karşılaştırmalar, b: Gruplar arasında pre-op'a göre post-op dönemde meydana gelen değişimler yönünden yapılan karşılaştırmalar, c: Grup SF ile Grup CA arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$), d: Grup SF ile Grup ABS arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$).

Grup CA ve Grup ABS'ye göre kanama miktarı Grup SF'te istatistiksel anlamlı olarak daha fazlaydı ($p<0,001$). Grup CA ve Grup ABS arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,706$).

Tablo 4. Gruplara Göre Kanama Miktarları

Gruplar	Kanama
Grup SF	0,45 (0,4-0,6) ^{a,b}
Grup CA	0,27 (0,2-0,4) ^a
Grup ABS	0,27 (0,2-0,4) ^b
p-değeri	<0,001

a: Grup SF ile Grup CA arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$), b: Grup SF ile Grup ABS arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$).

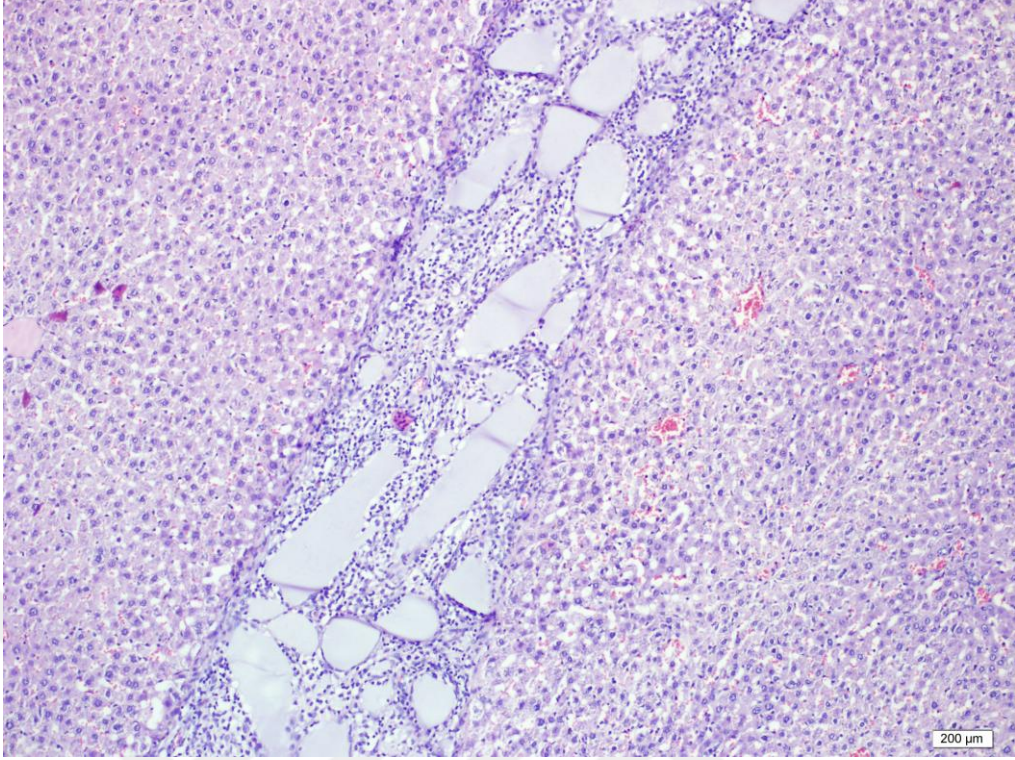
4.1. Histopatolojik İnceleme

Postop yedinci gün tüm tüm denek hayvanları orta hat insizyonu ile tekrar açıldı, laserasyon oluşturulan karaciğer bölümü bir miktar sağlam karaciğer dokusu ile birlikte eksize edildi.

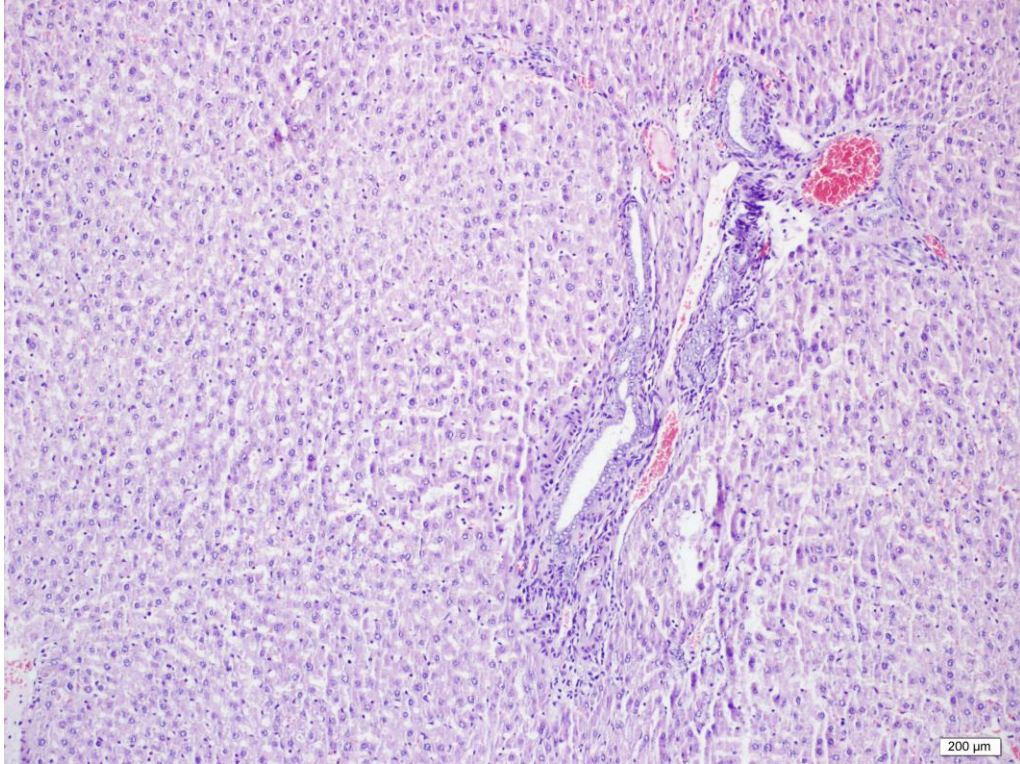
Kontrol grubunda (Serum Fizyolojik); portal alanlarda genişleme ve safra kanaliküllerinde proliferasyon izlenmiştir.

Ca Alginat grubunda ise; Ca Alginate liflerinin insizyon hattında hala bulunduğu ve bu liflerin etrafında yoğun fibrosiz alanlarının olduğu görüldü. İnsizyon hattı dışındaki alanda karaciğer dokusunun normal olduğu görüldü.

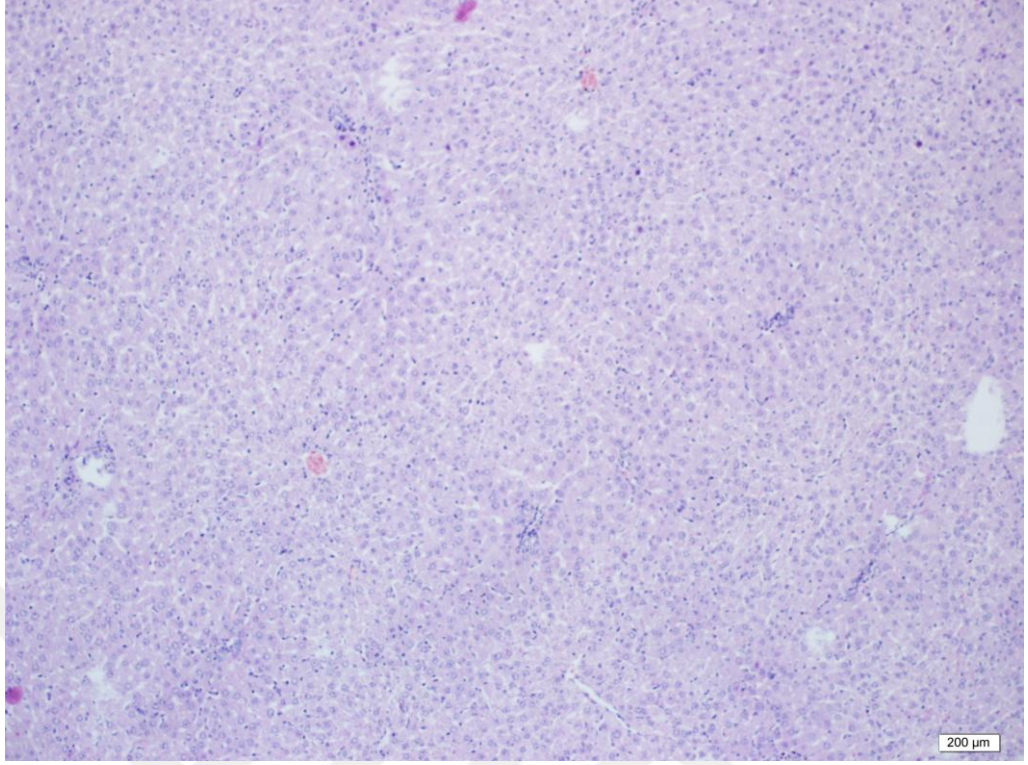
Ankaferd grubunda ise incelenen preparatlarda yer yer fokal nekroz odakları olduğu ancak fibrotik alanlar olmadığı görüldü.



Şekil 11. Ca alginat lifleri ve fibrosiz alanları



Şekil 12. SF grubunda portal alanda genişleme ve safra kanaliküllerinin proliferasyonu



Şekil 13. ABS'nin oluşturduğu fokal nekroz odakları

5. TARTIŞMA

Son yıllarda gelişen cerrahi teknikler ve cihazlar yardımıyla karaciğerdeki kanamanın kontrolü, karaciğer cerrahisindeki mortalite ve morbiditeyi anlamlı olarak azaltmıştır. Ameliyat süresinin kısalması için, kanamanın kontrolünde topikal hemostatiklerin kullanımı da cerraha avantaj sağlayabilir. Günümüzde Japonya ‘da topikal hemostatiklerin karaciğer cerrahisinde standart bir endikasyon olmadan kullanımı %60’a kadar çıkmıştır. (56-57). Bu ajanların seçiminde cerrahın tercihi kadar hemostatik meteryalin yapısı, kanamanın ciddiyeti, acil ya da elektif cerrahi yaklaşımlar gibi faktörler oynar. Fiyat, uygulama kolaylığı ve muhafaza edilme özellikleri de seçimi etkilemektedir.

Lokal hemostatik maddelerin çoğunda temel etki mekanizması; trombositlerle temas ederek aktivasyona yol açarak doğal hemostaz sağlayıcı mediyatörlerin salgılanmalarını sağlamaktır. Bazı maddelerde yardımcı etki mekanizmaları da mevcuttur. Örnek olarak fibrin preparatlarda yapıştırıcı, selüloz ve sığır kollajeninde tıkaç oluşturuıcı etkiler vardır (30).

Ankaferd Blood Stopper® (ABS) son yıllarda klinik kullanıma giren, bitkisel kökenli, topikal hemostatik ajandır. Hemostazı, kanama pıhtılaşma faktörlerinden bağımsız olarak, enkapsüle protein ağı ile fokal eritrosit agregasyonunu sağlayarak gerçekleştirir (11-2). T.C. Sağlık Bakanlığı’na yüzeysel cilt ve diş hastalıklarındaki kanamalarda kullanımına izin verilen ruhsatlı bir üründür.. Ekstraktı meydana getiren maddeler endotel, kan hücreleri, anjiyogenezis, hücresel çoğalma, vasküler dinamikler ve hücreler arası etkileşim üzerinde bazı özel etkilere sahiptirler. ABS etkilerini hem fibrinojen hem de aglütinasyonu sağlayan proteinler üzerinden gerçekleştirir. Kan hücreleri ve kan proteinleri, ABS’nin kanama bölgesinde ağ yapısının oluşumunu sağlamasına yardım ederler.

Kurt M. ve arkadaşları ABS ‘nin klinik olarak endoskopik uygulamalarda gastrointestinal kanalda hepatikojejunostomi, Dieulafoy lezyonu ve soliter rektal ülser kanamalarında etkin olduğu görülmüştür. (61) Yine yapılan başka bir çalışmada Karakaya M. ve arkadaşları sıçanlarda karaciğer parsiyel rezeksiyonunda dikiş

materyali ile karşılaştırılmasında hemostatik etkinlikleri ortaya konmuştur. (62)

Akarsu C. ve arkadaşlarının sıçan karaciğerinde oluşturulan laserayon modelinde ABS ile Fibrin yapıştırıcının eşit topikal hemostatik etkinliğe sahip olduğu görülmüş. (58)

Alginat, deniz yosunundan üretilen, α -L-glucuronic acid ve β -D-mannuroic acid monomerlerinden oluşan ve biodegradasyona uğrayabilen doğal bir polisakkarittir (Şekil 1 ve 2). Bu bileşik yiyecek ve ilaç sektöründe jelleştirici ve kıvam arttırıcı olarak kullanılmaktadır. Alginat lifleri son yıllarda yaygın olarak yara örtüsü üretiminde de yer almaktadır (8,26).

İki molekül aljinat tek bir Ca iyonu ile birleştiğinde Ca-Alginat tuzu oluşur. Alginat iyon transferi özelliğine sahiptir. Ca-Alginat doku ile temas ettiğinde Ca iyonu Na iyonu ile yer değiştirir. Böylece dokuya Ca iyonu, Alginat liflerine de Na iyonu taşınmış olur. Na iyonu ile birleşen lifler jel oluşturur. Bu nemli jel oluşturma özelliği yara örtüsü olarak kullanıldığında iyileşmeyi hızlandırıcı etki gösterir (28-27). Dokuya geçen Ca iyonu trombositleri, faktör VII, IX ve X'un aktivasyonuna neden olarak koagülasyonu tetikler (29). Bu dokuya geçen Ca iyonunun agregasyon ve pıhtılaşma üzerine pozitif yönde etkisi olduğu tam kan örnekleri üzerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (9)

Soga ve arkadaşları Ca Alginatı deneysel anevrizma modelinde endovasküler embolizasyon materyali olarak kullanmış ve olumlu sonuçlar bildirmişlerdir (9).

Kınacı E. ve arkadaşları sıçan karaciğerinde oluşturulan laserayon modelinde, Ca Alginat ile standart gazlı bezle hemostatik etkinlikleri karşılaştırılmış bu çalışmada gazlı beze göre hemostatik etkinliğinin üstün olduğu, histopatolojik incelemede karaciğerde yüzeysel fibrosiz alanları oluşturduğu görülmüş. Handerson ve arkadaşları çocuklarda diş çekilmesi sonrası oluşan kanamalarda Ca-Alginat' ı hemostatik materyal olarak kullanmış ve sonuçlarını standart gazlı bezlerle karşılaştırmıştır. Bu çalışmada da kanama kontrolünde Ca-Alginat'ın standart gazlı beze üstünlüğü saptanmamıştır (60).

Çalışmamızda ABS ve Ca Alginat'ın postop kanama miktarı ve postop hemotokrit düşüşleri göz önüne alındığında karaciğer üzerindeki hemosatetik etkinliklerinin benzer olduğu görüldü. Histopatolojik incelemede Ca Alginat karaciğer laserayon alanıyla temas ettiği yüzeylerde yoğun fibrosiz, sağlam parakim alanlarında normal histolojik görünüm saptandı, temas ettiği diğer yüzeylerde adezyona yol açtığı gözlemlendi. ABS karaciğer laserasyon alanlarında fokal nekroz odakları oluşturdıkları ancak fibrosiz oluşturmadığı ve temas ettiği diğer yüzeylerde adezyona yol açmadığı görüldü.



6. SONUÇ

Sonuç olarak bu çalışmada Ankaferd Blood Stopperın ve Ca Alginat'ın karaciğer parenkim kanamasında hemostatik olarak etkin olduklarını, ancak birbirlerine üstün olmadıklarını, birbirine yakın olduklarını gördük. Ancak, ABS nin karaciğerde fokal nekroz odakları oluşturduğu, Ca Alginat'ın ise; karaciğerde fibrosiz ve batın içinde temas ettiği organlarda adhezyon yaptığı görüldü. Bu iki hemostatik ajanın uzun dönem yan etkilerinin değerlendirilmesine yönelik yeni ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.



7. KAYNAKLAR

- 1- Davis-Christoper. *Temel Cerrahi Sabiston* 9. Baskı 2 - 1175.
- 2- Adam R, Chiche L, Aloia T, Elias D ve ark. Hepatic resection for noncolorectal nonendocrine liver metastases: analysis of 1,452 patients and development of a prognostic model. *Ann Surg* 2006; 244: 524-35.
- 3- Adam R, Vinet E. Regional treatment of metastasis: surgery of colorectal liver metastases. *Ann Oncol* 2004; 15: 103-6.
- 4- Schwartz SI. Hepatic resection. *Ann Surg* 1990; 211: 1-8
- 5- Clark WR Jr, Leather RP. Hemostasis during liver resections. *Surgery* 1970; 67: 5567.
- 6- Chapman WC, Clavien PA, Fung J, Khanna A ve ark. Effective control of hepatic bleeding with a novel collagen-based composite combined with autologous plasma: results of a randomized controlled trial. *Arch Surg* 2000; 135: 1200-4.
- 7- Born GV, Cross MJ. Effects of Inorganic Ions and of Plasma Proteins on the Aggregation of Blood Platelets by Adenosine Diphosphate. *The Journal of physiology.* 1964 Mar;170:397-414. PubMed PMID: 14165175. Pubmed Central PMCID: 1368824.
- 8- Gilchrist T, Martin AM. Wound treatment with Sorbsan--an alginate fibre dressing. *Biomaterials.* 1983 Oct;4 (4):317-20. PubMed PMID: 6640060.
- 9- Jarvis PM, Galvin DAJ, Blair SD, McCollum CN. How does calcium alginate achieve haemostasis in surgery? *Thrombosis Haemostas* 1987; 58: 108.
- 10- Goker H, Haznedaroglu IC, Ercetin S, Kirazli S, Akman U, Ozturk Y, et al. Haemostatic actions of the folkloric medicinal plant extract Ankaferd Blood Stopper. *The Journal of international medical Butenas S, Mann KG. Blood coagulation. Biochemistry (Mosc)* 2002; 67: 3-2.

- 11- Matsuda H, Ando S, Kato T, Morikawa T, Yoshikawa M. Inhibitors from the rhizomes of *Alpinia officinarum* on production of nitric oxide in lipopolysaccharide-activated macrophages and the structural requirements of diarylheptanoids for the activity. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2006 Jan 1;14 (1):138-42. PubMed PMID: 16182539.
- 12- http://www.ankaferd.com/pdf/ABSAR2008_1.pdf.
- 13- Ankaferd Blood Stopper Araştırma Etkinlikleri Raporu – 2008 Bölüm 2.
- 14- Schwatz principles of surgery, 8th ed: Adrian Barbul, 2009;p235,.
- 15- Prof. Dr. Burhan Ferhanoglu I.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Kanama ve Tromboza Eğilim Sempozyum Dizisi, No: 36, Kasım 2003; s. 9-16.
- 16- Özel Demiralp D, Akar N, Haznedaroğlu İC, Gümüştekin Ç, Göker H. Ankaferd'in kanama durdurucu etkisinin proteomik analizi. 34. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı, P025 no'lu bildiri, 8–11 Ekim 2008, Çeşme, İzmir..
- 17- Yılmaz E, Güleç Ş, Haznedaroğlu İ, Akar N. The effects of Ankaferd Blood Stopper on transcription factors in HUVEC and erythrocyte protein profile *Turk J Hematol.* (Article in Pres) doi:10,5152/tjh. 2011,39..
- 18- Huri E, Haznedaroglu IC, Akgul T, Astarci M, Ustun H, Germiyanoulu C. Biphasic effects of ankaferd blood stopper on renal tubular apoptosis in the rat partial nephrectomy model representing distinct levels of hemorrhage. *Saudi medical journal*. 2010 Aug;31 (8):864-8. PubMed PMID: 20714682.
- 19- Oner AF, Dogan M, Kaya A, Sal E, Bektas MS, Yesilmen O, et al. New coagulant agent (ankaferd blood stopper) for open hemorrhages in hemophilia with inhibitor. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2010 Dec;16 (6):705-7. PubMed PMID: 19528064.

- 20- Çalışkan Ü, Uçar Albayrak C, Acıpayamlı C. Afibrinojenemili bir vakada cilt kanserine bağlı kanamanın Ankaferd ile durdurulması. 34. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı P0137 no'lubildiri, 8–11 Ekim 2008, Çeşme, İzmir..
- 21- Çalışkan Ü, Uçar Albayrak C, Acıpayamlı C. Tarr sendromlu bir vakada diş çekimine bağlı kanamanın Ankaferd ile durdurulması. 34. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı P0139 no'lubildiri, 8–11 Ekim 2008, Çeşme, İzmir..
- 22- Çalışkan Ü, Uçar Albayrak C, Acıpayamlı C. Glanzman trombositopenili bir vakada diş çekimi ve sünnete bağlı kanamanın Ankaferd ile durdurulması. 34. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı P0140 no'lu bildiri, 8–11 Ekim 2008, Çeşme, İzmir.
- 23- Öner AF, Kaya A, Temel H, Melek M, Karaman K, Epçaçan S, Beğer B, Ayhan H. Dissemine intravasküler koagülasyonlu bir hastada yüzeysel Ankaferd Blood Stopper kullanımı: Bir olgu sunumu. 34. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı, Turgut M, Aslan S, Çelebi N, Pamuk F, Haznedaroğlu IC, Demircan S, Aktaş A, Kalan I, Göker H, Atalar E, Kirazlı Ş, Fırat HC. Kritik kanamaların kontrolünde Ankaferd Blood Stopper uygulamaları. 10. İç Hastalıkları Kongresi Kongre Kitabı, P242 no'lu bildiri, 15–19 Ekim 2008, Antalya. B052 no'lubildiri, 8–11 Ekim 2008, Çeşme, İzmir..
- 24- Kurt M, Kacar S, Onal IK, Akdoğan M, Haznedaroglu IC. Ankaferd Blood Stopper as an effective adjunctive hemostatic agent for the management of life-threatening arterial bleeding of the digestive tract. Endoscopy. 2008 Sep;40 Suppl 2:E262. PubMed PMID: 19090459.
- 25- Karabulut H, Acar B, Babademez MA, Günbey G, Karaşen RM. Alt konka rezeksiyonlarından sonra “Ankaferd Blood Stopper”li tampon uygulaması. 30. Ulusal KBB ve BaşBoyun Cerrahisi Kongresi Lortat-jacob J, Robert H. Well defined technic for right hepatectomy. Presse Med Karabulut H, Acar B, Babademez MA, Günbey G, Karaşen RM. Alt konka rezeksiyonlarından sonra

- “Ankaferd Blood Stopper”li tampon uygulaması. 30. Ulusal KBB ve BaşBoyun Cerrahisi Kongresi 1952; 60: 549-51.
- 26- Goldsmith NA, Woodburne RT. The surgical anatomy pertaining to liver resection. Surg Gynecol Obstet 1957; 105: 310-8.
- 27- Y. Q. Absorption Characteristics of alginate wound dressings. J App Polymer Science. 2003;91: 953-7. decade. Ann Surg 2002; 236: 397-406
- 28- Thomas S. Alginate dressings in surgery and wound management: Part 2. Journal of wound care. 2000 Mar;9 (3):115-9. PubMed PMID: 11933292.
- 29- Raf LE. Causes of abdominal adhesions in cases of intestinal obstruction. Acta chirurgica Scandinavica. 1969;135 (1):73-6. PubMed PMID: 5805946.
- 30- Ayşan E KK, KınacıE, Başak F ve ark. Karaciğer parenkim kanamasının engellenmesinde alüminyum sulfatın etkinliği. Ulusal Cerrahi Dergisi 2004;20:147-52
- 31- Ingram M, Wright TA, Ingoldby CJ. A prospective randomized study of calcium alginate (Sorbsan) versus standard gauze packing following haemorrhoidectomy. Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh. 1998 Oct;43 (5):308-9. PubMed PMID: 9803099.
- 32- Gaserod O JI, Hampson FC, Dettmar PW ve ark.. Enhancement of the bioadhesive properties of calcium alginate gel beads by coating with chitosan. Int J Pharm Res. 1998;175: 237-46.
- 33- Schwarts principles of surgery 8.Baskı (63-64-65)
- 34- McNicol A, Israels SJ, Gerrard JM. Platelets. Recent advances in blood coagulation. 6. edition. Edinburgh:Churchill Livingstone Ltd., 1993: 17-49.
- 35- McNicol A, Israels SJ. Platelets and anti-platelet therapy. J Pharmacol Sci 2003; 93: 381-96.

- 36- Spronk HM, Govers-Riemslog JW, ten Cate H. The blood coagulation system as a molecular machine. *Bioessays* 2003; 25: 1220-8.
- 37- Plaisier BR. Surgical perspectives to control bleeding in trauma. *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain* 2001; 20: 11-17.
- 38- Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology. Hemostasis and blood coagulation. 9. edition, Philadelphia: WB Saunders company, 1996: 463-73.
- 39- From the Departments of Radiology (W.Y., Y.Y.J., J.K.K., J.J.S., H.S.L., S.S.S., J.G.P., H.K.K.), Surgery (J.C.K.), and Anesthesiology (S.W.J.), Chonnam National University Hospital, Chonnam National University Medical School, 8 Hak-dong, Dong-Ku, Gwangju 501-757, South Korea. Recipient of a Certificate of Merit award for an education exhibit at the 2003 RSNA Scientific Assembly. Received April 19, 2004; revision requested May 17 and received June 4; accepted June 7. All authors have no financial relationships to disclose.
- 40- Velmahos GC, Toutouzas K, Radin R, Chan L ve ark. High success with nonoperative management of blunt hepatic trauma: the liver is a sturdy organ. *Arch Surg* 2003; 138:475-80.
- 41- Malhotra AK, Fabian TC, Croce MA, Gavin TJ ve ark. Blunt hepatic injury: a paradigm shift from operative to nonoperative management in the 1990s. *Ann Surg* 2000; 231: 804-13.
- 42- Kozar RA, Moore JB, Niles SE, Holcomb JB ve ark. Complications of nonoperative management of high-grade blunt hepatic injuries. *J Trauma* 2005; 59: 1066-71.
- 43- Dere F. *Karaciğer anatomisi*, 1994; 3.Baskı 633-635, Adana.
- 44- Blumgart L H, Fong Y. Surgery of the liver and biliary tract, 3rd Ed. Edinburg: Churchill.
- 45- Carter D S, Russel R C G, Pitt H A, Bismuth H. Hepatobiliary and pancreatic

- surgery, 1-4. London. *Cahpman- Hall Med*, 1996;5.th Ed.
- 46- Goldsmith N A, Woodburne R T. Surgical anatomy pertaining to liver resection. *Surg Gynecol Obstet*, 1957;195:310-318.
 - 47- *Sobotta*. Anatomi 3. baskı. München. Urban Schwarzenberg. 1990.
 - 48- Lygidakis N J, Tytgat G N J. Hepatobiliary and pancreatic malignancies, New York, *Thieme Medical Publishers Inc*:1989.
 - 49- Couinaud C. Le Foi. Etudes anatomiques et chirurgicales 1957.
 - 50- Schwartz S I, Liver. Schwartz S I. Principles of Surgery. 1395-1433. Mc Graw-Hill Co, 1999; 7.th Ed.
 - 51- Bismuth H. surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. *W J Surg*,1982;8-2.
 - 52- Scheele J, Stangl R. segment oriented anatomical liver resections. Blumgard LM. Surgery of the liver and biliary tract, 2nd Ed. Edinburg; Churchill Livingstone, 1994; 1557 -1578.
 - 53- Junqueira LC, Carnerio J, Kelley RO. Basic histology. Glands associated with the digestive tract. 8. edition, London: Appleton & Lange, 1995: 301-24.
 - 54- Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology. The liver as an organ. 9. edition, Philadelphia: WB Saunders company, 1996: 883-88.
 - 55- Thapa BR, Walia A. Liver function tests and their interpretation. *Indian J Pediatr* 2007; 74: 663-71.
 - 56- Cogbill TH. Moore EE. Jurkovich GJ. Feliciano DV. Morris JA. Mucha P. Severe hepatic trauma: a multi-center experience with 1,335 liver injuries. *J Trauma* 1988;1433-8
 - 57- Nakajima Y. Shimamura T. Kamiyama T. Matsushita M. Sato N. Todo S. Control of intraoperative bleeding during liver resection : analysis of a

questionnaire sent to 231 Japanese hospitals.

- 58- Cevher AKARSU ,Mustafa Uygur KALAYCI,Erkan YAVUZ,Selvinaz ÖZKARA,Berk GÖKÇEK,Yaşar ÖZDENKAYA,Orhan YALÇIN,Ulusal Travma Acil Derg 2011;17 (4)308-312
- 59- Kınacı E. 2007 Genel cerrahi uzmanlık tezi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi
- 60- Henderson NJ, Crawford PJ, Reeves BC. A randomised trial of calcium alginate swabs to control blood loss in 3-5-year-old children. Br Dent J 1998; 184: 187-90.
- 61- Kurt M.Dişibeyaz S. Aldoğan M. Sasmaz N.Aksu S.Haznedaroğlu IC. Endoscopic application of ankaferd blood stopper as a novel experimental treatment modality for upper gastrointestinal bleeding: a case report Am J Gastroenterol 2008;103: 2156-8
- 62- Karakaya K.Ucan HB.Tascılar O.Emre AU.Cakmak GK.Irkorucu O. et al Evaluation of a new hemostatic agent Ankaferd Blood Stopper in experimental live laceration .J invest surg 2009;22:201-6