

T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ - CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**KARACİĞER LASERASYONLARINDA
N-BUTİL 2-SİYANOAKRİLAT KULLANIMININ
DİĞER DOKU ADEZYON MATERYALLERİNE
ÜSTÜNLÜĞÜNÜN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. ANIL ORHAN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. SALİH PEKMEZCİ

İSTANBUL 2018

T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ - CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**KARACİĞER LASERASYONLARINDA
N-BUTİL 2-SİYANOAKRİLAT KULLANIMININ
DİĞER DOKU ADEZYON MATERYALLERİNE
ÜSTÜNLÜĞÜNÜN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. ANIL ORHAN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. SALİH PEKMEZCİ

İSTANBUL 2018

ÖNSÖZ

Abdominal travmalar sonrasında ya da intra-operatif komplikasyona ikincil olarak gelişen parankimal organ yaralanmaları, günümüzde halen travma cerrahisinin en önemli sorunlarından biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu organlar içerisinde en önemlilerinden biri hiç şüphesiz karaciğerdir. Karın boşluğu içerisinde kapladığı hacim sebebiyle travmalarda en çok yaralanan organlardan olan karaciğer, içerisinde bulunan bol miktarda kapiller ve sinüzoidaller nedeniyle yaralanmalar sonrasında mortal seyirli kanamalarla klinikte karşımıza çıkabilir.

Uzun yıllar boyunca bu konu üzerine yapılan çalışmalar, kanamaları durdurmak için farklı metotların oluşturulmasına zemin hazırlamıştır. Kanama kontrolü için farklı cihazlar ve materyaller üretilmiş, klinik kullanımları yaygınlaşmış ve bu sayede parankimal organ hasarı sonrasında oluşan mortaliteler ve morbiditeler azalmıştır.

Çalışmamız, son yıllarda kullanımı tekrar yaygınlaşmaya başlayan siyanoakrilat bazlı adezyon materyallerinin parankimal organ yaralanmaları sonrasında etkinliğini, diğer doku adezyon materyallerine karşı olan avantajlarını ve dezavantajlarını karşılaştırmak amacıyla yapılmıştır.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresi boyunca tababet ve cerrahi sanatını öğrenmem konusunda bana yol gösterici olan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ertuğrul Göksoy'a,

Hepatopankreatikobiliyer cerrahi konusundaki bilgilerini ve tezimin hazırlanması sırasında tecrübelerini benden esirgemeyen tez hocam Prof. Dr. Salih Pekmezci'ye,

Beş buçuk yıllık eğitim sürem boyunca yanlarında çalışarak hekimlik ve cerrahi konusunda deneyimlerinden faydalandığım ve bunları benimle paylaşan değerli Genel Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyelerimize,

Tezimin hazırlanması süresinde bana yardımcı olan Prof. Dr. Ufuk Çakatay, Uzm. Dr. Süleyman Demiryas, Uzm. Dr. Nuray Kepil, Arş. Gör. Dr. Karolin Yanar ve Arş. Gör. Dr. Özce Kutlu'ya,

Görev süresi boyunca her biri ile çalışmaktan ayrı ayrı zevk aldığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Genel Cerrahi Anabilim Dalı ve Acil Cerrahi ünitesinin tüm hemşire ve personellerine,

Tıp ve asistanlık eğitimim boyunca hiçbir yardımı benden esirgemedi, bulunduğum noktaya ulaşmam konusunda bana en büyük desteği sağlayan sevgili Aileme teşekkür ederim.

Dr. Anıl Orhan

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
TABLolar LİSTESİ	ix
ÖZET	x
İNGİLİZCE ÖZET	xii
1- GİRİŞ.....	1
2- GENEL BİLGİLER	3
2.1 – Tarihçe.....	3
2.2 – İnsan Karaciğerinin Özellikleri	5
2.2.1 – Karaciğerin Topografik Anatomisi	5
2.2.2 – Karaciğerin Segmenter Anatomisi.....	8
2.2.3 – Karaciğerin Vasküler Anatomisi	9
2.2.4 – Karaciğerin Histolojik Yapısı	11
2.2.5 – Karaciğerin Fizyolojik Yapısı	12
2.2.6 – Karaciğer Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi ve Karaciğer Fonksiyon Testleri.....	13
2.3 – Hemostaz Mekanizmaları.....	16
2.4 – Hemostaz Testlerinin Değerlendirilmesi	22
2.5 – Kanamanın Klinik Bulguları.....	23
2.6 – Karaciğer Kanamalarına Yaklaşım	25
2.7 – Topikal Hemostatik – Adezyon Ajanları ve Özellikleri.....	36
2.8 – Sıçan Karaciğerinin Anatomisi	38
3- GEREÇ VE YÖNTEM	40
4- BULGULAR.....	46
5- TARTIŞMA	55

6- SONUÇ.....	59
KAYNAKLAR.....	60
ŞEKİL KAYNAKLARI	65



KISALTMALAR

AAST	: Amerikan Travma Cerrahisi Derneği
ACS - ATLS	: Amerikan Cerrahi Koleji – İleri Travma Yaşam Desteği
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
aPTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
AST	: Aspartat Aminotransferaz
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
HMWK	: Yüksek Molekül Ağırlıklı Kininojen
INR	: Uluslararası Normalizasyon Oranı
PAI	: Peritoneal Adezyon İndeksi
PT	: Protrombin Zamanı
SMV	: Superior Mezenterik Ven
TF	: Doku Faktörü
VCI	: Vena Cava Inferior
VwF	: Von Willebrand Faktör
WSES	: Dünya Acil Cerrahi Derneği

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1** – Karaciğerin ligamentleri (Karaciğer superiorundan transvers görüntü)
- Şekil 2** – Karaciğerin çevre organlarla komşulukları ve Porta hepatis
- Şekil 3** – Foramen Winslow ve küçük omentum
- Şekil 4** – Karaciğer Segmentleri (Couinaud Tasnifi)
- Şekil 5** – Segmentlere göre hepatic ve portal ven dallanmaları
- Şekil 6** – Karaciğerin en küçük fonksiyonel birimi olan lobül yapısı
- Şekil 7** – Koagülasyon kaskadı
- Şekil 8** – Fibrinoliz mekanizmasının genel prensipleri
- Şekil 9** – Mekanik bası uygulaması
- Şekil 10** – Hepatorafi
- Şekil 11** – Packing
- Şekil 12** – Pringle manevrası
- Şekil 13** – Selektif arter ligasyonu uygulaması
- Şekil 14** – İntrahepatik balon tamponad
- Şekil 15** – Omental packing
- Şekil 16** – Mesh paketleme tekniği
- Şekil 17** – Total Hepatik Eksklüzyon
- Şekil 18** – Venovenöz Bypass
- Şekil 19** – Fibrin Doku Yapıştırıcısı (Tisseel®) uygulaması
- Şekil 20** – Okside rejenere sellüloz (Surgicell®) uygulaması
- Şekil 21** – Siyanoakrilat (H. Blue®) uygulaması

Şekil 22 – Tisseel® grubunda elde edilen karaciğer dokusunun histopatolojik görünümü

Şekil 23 – Surgicell® grubunda elde edilen karaciğer dokusunun histopatolojik görünümü

Şekil 24 – H. Blue® grubunda elde edilen karaciğer dokusunun histopatolojik görünümü

Şekil 25 – Tisseel® grubu sakrifikasyon sonrası izlenen intraabdominal adezyonlar

Şekil 26 – H. Blue® grubu sakrifikasyon sonrası izlenen intraabdominal adezyonlar

Şekil 27 – Hidroksiprolin sonuçlarının hesaplanmasında kullanılan standart eğri

Şekil 28 –MMP 13 değerleri sonuçlarının hesaplanmasında kullanılan standart eğri

Şekil 29 –Fibronektin değerleri sonuçlarının hesaplanmasında kullanılan standart eğri

Şekil 30 –Kollajen III değerleri sonuçlarının hesaplanmasında kullanılan standart eğri

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1 – Koagülasyon Faktörleri

Tablo 2 – Amerikan Cerrahi Koleji – İleri Travma Yaşam Desteği (ACS – ATLS) Hasta başvurusuna göre tahmini kan Kaybı miktarı tablosu

Tablo 3 – Amerikan Travma Cerrahisi Derneği (AAST) Karaciğer yaralanma skalası

Tablo 4 – Dünya Acil Cerrahi Derneği (WSES) Karaciğer yaralanma skalası

Tablo 5 – Peritoneal adezyon indeksi (PAI)

Tablo 6 – Kanama oluşturulan deney gruplarının ortalama ağırlıkları

Tablo 7 – Kanama oluşturulan deney gruplarının ortalama hematokrit değerleri

Tablo 8 – Kanama süreleri

Tablo 9 – Histopatolojik değerlendirme sonuçları

Tablo 10 – Peritoneal adezyon indeksi (PAI) Skorları

Tablo 11 – Sistemik Dolaşımdaki Doku Rejenerasyon Parametrelerinin Gruplara göre düzeyleri

ÖZET

Karaciğer yaralanmaları sonucunda ya da ameliyatlar esnasında meydana gelen kanamalar, halen ciddi bir mortalite ve morbidite sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Her ne kadar, kanamaların büyük bölümü cerrahi dışı tekniklerle ve konservatif takiple tedavi edilseler de daha büyük çaptaki yaralanmalar ve girişimlerde mutlaka cerrahi hemostaz gerekmektedir. Karaciğere gelen yüksek miktardaki kan, karaciğerin bol miktarda kapiler içermesi ve geniş yüzey alanı, meydana gelen kanamalarının ciddi boyutlara ulaşmasına neden olur. Ayrıca karaciğerde bulunan kapillerlerin büyük bölümünün venöz yapıda olması ve damarda vazokonstriksiyon sağlayan musküleris tabakasının bu sinüzoidlerde bulunmaması, kanamanın kontrolünü daha da güç hale getirmektedir. İşlem öncesi ve işlem sırasında meydana gelen kanamalar ve buna bağlı komplikasyonlar, post-operatif kanamalar ve kan transfüzyonuyla ilişkili problemler, bu süreci daha da sorunlu bir hale getirmektedir. Bu kanamaların önüne geçebilmek için çok sayıda teknik geliştirilmiş olup daha efektif yöntemler için çalışmalar halen devam etmektedir.

Topikal hemostatik ajanlar ve adezyon materyalleri, bu çabaların sonucunda üretilmiş olan, kanamayı durdurmayı ya da yavaşlatmayı amaçlayan ürünlerdir. Bu materyaller, her ne kadar majör kanamaları durdurmak konusunda yetersiz olsalar da daha ufak boyutlu kanamaların durdurulması açısından iyi sonuçlar verdiği bilinmektedir. Söz konusu ajanlar farklı ara reaksiyonlar üzerinden ortak hedefleri olan kanamayla mücadeleyi sağlamaktadır.

Çalışmamız; siyanoakrilatin, karaciğer laserasyonlarında diğer doku adezyon materyallerine ve topikal hemostatik ajanlara karşı etkinliğini kıyaslamayı amaçlamaktadır. Bunun için ortalama 250-350 gram ağırlığındaki adet Wistar albino ırkı erkek sıçanlar (n=38) beş farklı gruba bölünerek (Sham Grubu (n=6), Kontrol Grubu (n=8), Fibrin Glue Grubu [Tisseel®] (n=8), Rejenere Sellüloz Grubu [Surgicell®] (n=8) ve Siyanoakrilat Grubu [Histoacryl Blue®]: (n=8)) Sham grubu dışında kalan gruplardaki tüm deney hayvanlarının karaciğer sol lobu üzerinde laserasyonlar meydana getirildi. Çalışmamızda; deneklerden işlem öncesi, sonrasında ve sakrifikasyon öncesinde elde

edilen hematokrit değerleri, işlem sırasındaki kanama süreleri, sakrifikasyon sonrasında görülen karın içi adezyonları, yara rejenerasyonunda hidrokisprolin, fibronektin, kollajen ve matriksmetalloproteinaz gibi belirteçler ile histopatolojik bulgular değerlendirmeye alındı.

Çalışmamızda; siyanoakrilatın karaciğer kanamalarının yavaşlatılmasında ve durdurulmasında fibrin doku yapıştırıcısı ile eşdeğer olduğu, rejenere selülozdan daha etkin olduğu; ancak daha ciddi batın içi yapışıklıklar oluşturduğu sonucuna vardık. Günümüzde sağlık sektöründe yaygın olarak kullanılan siyanoakrilatın karaciğerde kullanımıyla ilgili literatürdeki çalışmalar oldukça sınırlı sayıda olup, kanamalarda optimum cerrahi fayda sağlamaya ve doku rejenarasyonuna yönelik daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

ABSTRACT

Bleedings occurring after liver trauma or bleedings related to liver operations are still considered as a serious mortality and morbidity problem. Although majority of these bleedings are treated with non-surgical and conservative methods, extensive injuries to liver generally require surgical haemostasis. High amount of blood in-flow towards the liver, large amount of capillaries and a wide surface area make liver bleedings much more serious. To add to this; most of these capillaries are venous capillaries which lack of the muscularis layer helping vasoconstriction and this makes bleeding control much more difficult than usual. Complications related to pre-operative and per-operative blood loss, post-operative bleeding and transfusion related problems may cause more complex and serious consequences. Many techniques have been developed to achieve haemostasis and further studies are still underway to establish the most effective method.

Topical haemostatic and adhesion materials are the developed products of aforementioned studies which help to stop the bleeding or to slow it down. Even though they are inadequate to cope with major bleedings, they are effective to stop smaller scale bleedings and many experimental studies have been conducted to clarify their effectiveness. These agents may use different steps to initiate the reaction, but they share the similar objective of stopping the bleeding.

Our experimental study aims to compare the effectiveness of cyanoacrylate against other topical haemostatic and adhesive materials on liver lacerations. To achieve our goal, thirty eight male Wistar albino rats weighting between 250-300 grams divided into five different groups (Sham Group (n=6), Control Group (n=8), Fibrin Glue Group [Tisseel®] (n=8), Regenerated Cellulose Group [Surgicell®] (n=8) and Cyanoacrylate Group [Histoacryl Blue®] (n=8)) and liver lacerations on left liver lobes were created in study groups. During the study; hematocrite levels during pre-operative phase and before sacrifice, duration of bleeding, post-operative adhesions of intraabdominal compartments, levels of biochemical markers such as

hydroxyproline, collagen & matrix metalloproteinase and histopathological evaluation of liver regeneration were taken into consideration.

Our study showed cyanoacrylate had similar effects of slowing down & stopping liver bleedings compared to fibrin glue and it was better compared to regenerated cellulose. However, cyanoacrylate created more intra-abdominal adhesions compared to other two agents. Despite its widespread usage in different clinics, more advanced studies are needed in order to understand the effectiveness of cyanoacrylate on stopping bleedings from liver for optimal surgical results and its effects on tissue regeneration.



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Karaciğer, abdominal bölge travmaya maruz kaldığında en çok yaralanma riskine sahip organımızdır (1). Abdomen ilişkili travmaların %15-%20'sinde herhangi bir boyutta yaralanmaktadır (2, 3). Her ne kadar meydana gelen yaralanmaların %80-%90'ı minör karaciğer yaralanmaları olsa da majör karaciğer yaralanmalarında mortalite oranları %10'lara ulaşmakta olup bu oran, karaciğer yaralanmasına ek olarak çoklu organ yaralanmaları eşlik ettiğinde %25'lere, perihepatik vasküler yaralanmalar meydana geldiği durumlardaysa %50'lere kadar yükselmektedir (4-5).

Günümüzde, konservatif metotların gelişmesi ve daha yaygın kullanılabilir hale gelmesi, başta künt karaciğer travmaları olmak üzere karaciğer hasarı meydana gelen hastalarda daha az cerrahi girişimle daha yüksek sağ kalım sonuçları elde edilmesini sağlamıştır. Richardson ve ark., 1990'lı yıllardan önce cerrahi girişim olmaksızın karaciğer yaralanmasının takip edilmediğini, fakat sonrasında hastaların %80'ne kadar ulaşan bir oranda cerrahi müdahale ihtiyacı olmaksızın takip edilebildiğini bildirmişlerdir (6). Benzer şekilde Asfar ve ark., hemodinamik durumu stabil künt karaciğer travması hastalarının %80'nin herhangi bir cerrahi girişim gereksiz tedavi edebildiklerini açıklamışlardır (7).

Her ne kadar, günümüzde cerrahi girişim dışı gözlem ve konservatif tedaviler daha sık uygulanır hale gelmiş olsa da karaciğerin daha büyük çaplı yaralanmalarında bu durum söz konusu değildir. Özellikle hemodinamik durumu stabil olmayan yüksek dereceli künt yaralanmalar, penetran yaralanmalar ve çoklu organ yaralanmaları bulunan hastalarda tedavilerinin bir aşamasında cerrahi müdahale ihtiyacı meydana gelebilmektedir. Bu hastalarda hemodinamik instabilite, radyolojik incelemelerde intravenöz kontrast kaçağının görülmesi, genişleyen hematomlar, hemoperitonyum görülmesi cerrahisiz izlemi kontraendike hale getirmektedir (8-10).

Yüksek dereceli karaciğer yaralanmalarında mortalite oranlarının yükselmesinde hipovolemi ve hemorajik şok önemli bir rol oynar. Bu nedenle, kanamanın durdurulması söz konusu oranları azaltmada ciddi bir önem taşımaktadır (3).

Hemostazın sađlanması elektif operasyonlar ve dűşűk dereceli yaralanmalarda cerrahlar için bűyűk bir problem oluřturmazken, daha bűyűk çaplı yaralanmalarda zamana karřı verilen bir yariř ve daha sorunlu bir sűre haline dűnűřűr. Bűtűn bunlar, cerrahların kanama ile műcadelesinde alternatif metotlar aramasına sebep olmuřtur.

Topikal hemostatik ajanlar ve adezyon materyalleri, bu çabanın sonucunda ortaya çıkmış olan ve hemostazın sağlanmasında cerrahlara kolaylıklar sağlayan materyallerdir. Birbirinden farklı içerikte çok sayıda kimyasal etken madde űretilmiř olup bu ajanlar kanamanın durdurulmasında veya yavaşlatılmasında etkili olurlar (11-16).

Çalıřmamız, sıçan karaciđerinde oluřturulan parankim laserasyonu ve kanaması űzerinde siyanoakrilatin kanamayı durdurucu etkisinin diđer doku adhezyon ve topikal hemostatik ajanlara gűre etkinliđini kıyaslamayı hedefledik. Bu amaçla çalıřmamızda; deneklerden cerrahi iřlem űncesinde, sonrasında ve sakrifikasyon űncesinde elde edilen hematokrit deđerleri, cerrahi sırasındaki kanama sűreleri, sakrifikasyon sonrasında izlenen karın içi adezyonların, yara rejenerasyonunun hidroksiprolin, fibronektin, kollajen ve matriksmetalloproteinaz gibi belirteçleri ile histopatolojik bulguları deđerlendirmeye aldık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

Karaciğer antik çağlardan günümüze kadar hekimler ve cerrahların en çok merak ettiği organlardan birisi olmuştur. Karaciğerle ilgili ilk çalışmalar, M.Ö. 3000 yıllarında Mezopotamya'da Babil Uygarlığı zamanına kadar dayanmakta olup çeşitli kil modeller kullanılarak hayvan karaciğer anatomisi haritalandırılmaya çalışılmıştır (17). Karaciğerin rejenerasyon kapasitesinin gösterilmesine ait ilk bulgular yine M.Ö. 750-700'lü yıllarda antik Yunan Uygarlığında Hesiodos'in kaleme aldığı Prometheus'un hikayesine dayanır (18). Bu hikâyeye göre Antik Yunan tanrısı Zeus, insanoğlunu cezalandırmak için ateşi yeryüzünden kaldırır. Prometheus, insanoğlunu kurtarmak için Olympus Dağına tırmanır ve ateşi Zeus'tan çalarak yeryüzüne insanlara geri götürür. Zeus, Prometheus'u yaptığından ötürü cezalandırmaya karar verir ve onu bir dağ yamacında kayaya zincirler. Prometheus zincirliken bir şahin gelerek karaciğerini yer. Gece olduğunda Prometheus'un karaciğeri büyüyerek tekrar eski boyutlarına kavuşur ve bir sonraki gün şahin gelerek karaciğerini tekrar yer. Bu süreç günler boyunca devam eder. Günümüzde karaciğerin rejenerasyon kapasitesi, mitolojik hikayelerden ziyade bilimsel bir gerçeklik haline dönüşmüş ve modern karaciğer cerrahisinin temellerinin atılmasında önemli bir rol oynamıştır (18).

İlerleyen yıllarda karaciğer anatomisinin anlaşılmasında sınırlı aşama kaydedilebilmiştir. M.Ö. 300'lü yıllarda Khalkedon'lu Herophilus insan karaciğer anatomisini tanımlayan ilk anatomistlerden biri olmuştur. M.S 150-200'lü yıllarda antik Romalı anatomist Galen, karaciğerin lobar anatomisini ve vasküler özelliklerini başarılı bir şekilde ortaya koymuş ve karaciğeri kanın kaynağı olan organ olarak tariflemiştir. 1654 yılında Glisson, karaciğeri kaynatarak karaciğer parankimini dissekte etmiş ve renkli madde kullanarak intrahepatik kan akımını haritalandırmaya çalışmıştır (18).

19. yüzyılda anestezi ve asepsinin bulunması, cerrahi branşlarda kısa sürelerde büyük atılımların meydana gelmesini sağlamıştır (18). 1880 yılında Tait, bildirilen ilk karaciğer hidatik kisti drenajını uygulamış ve sonrasında da kist çeperini karın duvarına sütüre etmiştir. 1886 yılında Lius, ilk hepatektomiği gerçekleştirmiş ancak hasta

operasyondan 6 saat sonra kanama nedeniyle kaybedilmiştir. Bir yıl sonra 1887 yılında Langenbuch, ilk başarılı hepatektomi işlemini gerçekleştiren cerrah olmuştur. 1890 yılında McLane-Tiffany Johns Hopkins Hastanesinde bir karaciğer tümörü eksize etmiş, bir yıl sonra 1891'de Lucke ilk başarılı malign karaciğer tümörü eksizyonu ile ilgili vakasını bildirerek literatürdeki yerlerini almışlardır. 1898'de Cantlie, karaciğerin lobar anatomisi konusunda devrim niteliğindeki çalışmasını yayınlamıştır (19). 1899 yılında Keen ilk anatomik sol lateral segmentektomi (seksiyonektomi) işlemini uygulamıştır. 1908 yılında Hogarth Pringle, travma vakalarını bildirmiş olduğu bir yazısında karaciğere gelen kan akımının yavaşlatılmasını sağlayan "Pringle Manevrasını" tanımlamıştır (20). 1909 yılında Von Haberer sol hepatektomi uygularken sol hepatik arteri bağladığını, 1911 yılında da benzer şekilde Wendel sağ hepatektomi uygularken sağ hepatik arteri bağladığını bildirdikleri çalışmalarını yayınlamışlardır (21). Tüm bu atılımlar, Birinci Dünya Savaşı'nın başlaması ile yavaşlamış olup, savaş dönemi boyunca yeni silahların cephede kullanımı ile karaciğer yaralanması sonrası mortalite oranları %60'a kadar yükselmiştir (21).

İkinci Dünya Savaşı'nın süresince travma cerrahisi konusunda büyük tecrübeler kazanılmış ve savaşın sona ermesi ile elde edilen bu tecrübeler onkolojik cerrahiye uyarlanmaya başlamıştır. İlk başarılı metastazektomi 1940 yılında Cattell tarafından bildirmiştir (22). 1948 yılında Raven benzer şekilde ikinci bir metastazektomi gerçekleştirmiştir (23). 1949 yılında Wangenstein, metastazektomi amacıyla ilk hepatektomi işlemini gerçekleştirdiğini açıklamıştır. Lortat-Jacob ve Robert, 1952 yılında ilk kez ekstrahepatik portal yapıların ve sağ hepatik venin ligasyonunu içeren genişletilmiş sağ hepatektomi işlemini uygulamışlardır (24). 1954 yılında Couinaud, karaciğeri sekiz segmente ayıran ve günümüzde halen kullanılmakta olan tasnifini yayınlamıştır (25). Couinaud'un bu tasnifi günümüzde halen karaciğer segmentlerinin isimlendirilmesinde kullanılmaktadır.

1950'li yıllardan sonra, karaciğer transplantasyonu fikrinin ortaya atılması ile bu konuda çalışmalar hız kazanmaya başlamıştır. 1955'te Welch, köpekte karaciğer transplantasyonu teşebbüsü ile karaciğer transplantasyonunun mümkün olabileceğini göstermiştir (26). Takip eden yıllar içerisinde 1968'de Starzl insanda ilk ortotopik,

1980’de de Bismuth ilk heterotopik karaciğer naklini başarmıştır (27 – 29). Transplantasyon konusundaki bu yenilikler, 1989 yılında Raia, Nery ve Mies’in ilk canlı vericiden karaciğer transplantasyonunu gerçekleştirmesi ile doruk noktasına ulaşmıştır (30).

Karaciğer konusunda yapılan tüm bu çalışmalar, karaciğer cerrahisinin yüksek oranda mortal bir cerrahi olarak nitelendirilmesinden, elektif şartlarda yüksek sağ kalım oranlarının elde edildiği bir cerrahiye dönüşmesine yardımcı olmuştur. 19. yüzyılın sonunda %50’nin üzerinde mortalite oranları bildirilen çalışmalar mevcutken, günümüzde bu oran elektif ameliyatlarda %5’lerin altına düşmüştür (31, 32). Özellikle enerji tabanlı kanama kontrol cihazları, topikal hemostatik ajanlar ve adezyon materyalleri, stapler aletleri, su püskürtmeli ve ses etkili disseksiyon cihazlarının kullanıma girmesiyle kanama miktarının azaltılması ve hemostazın sağlanması daha kolay hale gelmiştir (33 - 35).

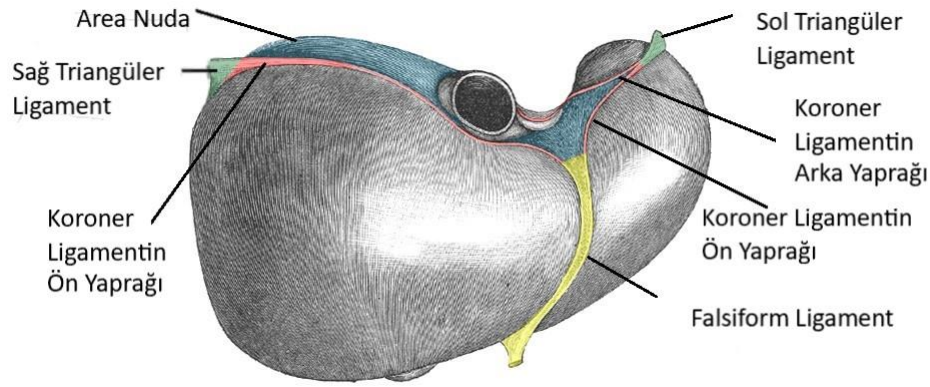
2.2. İnsan Karaciğerinin Özellikleri

2.2.1. Karaciğerin Topografik Anatomisi

Karaciğer, karın boşluğunda sağ üst kadranda diyaframın altında yerleşmiş olan, büyük bölümü göğüs kafesi tarafından korunan, yaklaşık 1500 – 1600 gr. ağırlığında parankimatöz bir organdır. Superiorda diyafram, inferiorda intraabdominal visseral organlar, anteriorunda abdomen ön duvarı ve 7-11. kostalar, posteriorundaysa Vena Cava Inferior ve arka seviye kotları bulunur. Vücudumuzun en büyük organı olup, vücut ağırlığımızın yaklaşık %2-%3’ünü oluşturur (36). Periton ile kaplı olup arka yüzeyinde Portae Hepatis ve arka-üstte diyaframa komşu yüzeyi peritonsuzdur. Karaciğer üzerini örten periton, güçlü bir bağ dokusu yapısı olup Glisson Kapsülü olarak adlandırılır (37, 38).

Karaciğer, diyafram altındaki konumunu bir takım peritoneal katlantılar ve ligamentöz yapılar yardımı ile sağlar. Parietal periton batın ön duvarı ve diyafragmatik yüzeyi, visseral periton karaciğer önü ve arkasını örterler ve her iki periton yaprağı karaciğer üst kenarında birbirleriyle birleşerek “Lig. Coronarium Dextra ve Sinistra”yı

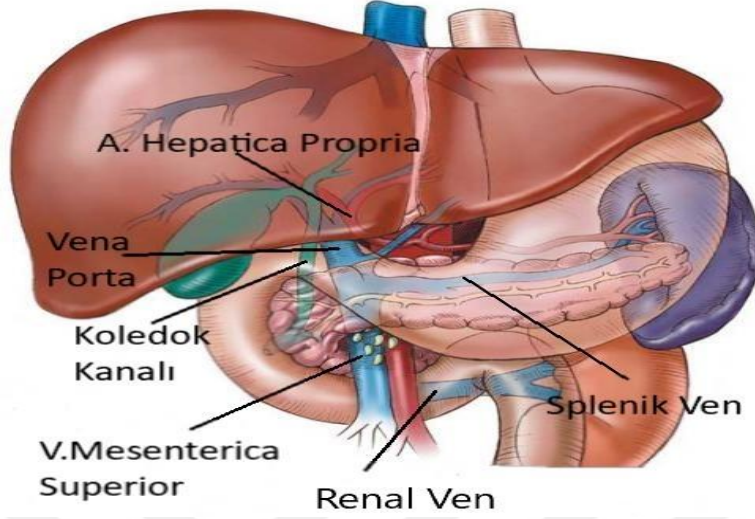
meydana getirirler. Koroner ligamentler, karaciğer üst kenarında sağda ve solda birbirleri ile birleşerek Lig. Triangulare Dextra ve Sinistra'yı oluştururlar. Önde ve arkada koroner ligamentler, sağda ve solda triangüler ligamentlerin sınırladığı ve karaciğerin diyaframa gevşek fibröz bantlarla yapışan, peritonsuz bölgeye Area Nuda ismi verilir. Her iki koroner ligament karaciğer üst kenarında birleşerek karaciğer önünden umbilikal fissüre kadar uzanan Lig. Falciforme Hepatis'i meydana getirir ve bu ligament morfolojik olarak karaciğeri sağ ve sol loblarına böler. Lig. Falciforme Hepatis umbilikal fissürden batın ön uzayarak üstte diyaframa, aşağıda ise umbilikusa kadar ilerler. Bu ligamentin içerisinde, embriyolojik hayatta aktif olan, plasentadan gelen maternal kanı karaciğere aktaran umbilikal venin kalıntısı olan "Lig. Teres" bulunur (39). Bu ligament ve bağ yapıları sayesinde karaciğer, diyaframa ve karın ön duvarına asılı halde kalır (Şekil 1).



Şekil 1 – Karaciğerin ligamentleri (Karaciğer superiorundan transvers görüntüsü)

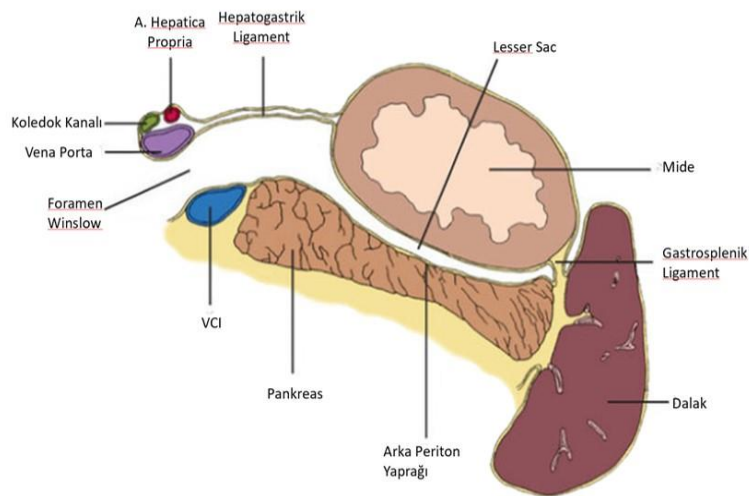
Karaciğerin visseral yüzü pek çok intraperitoneal ve ekstraperitoneal organla yakın komşuluk göstermektedir. Karaciğerin sol lobu, mide küçük kurvaturunun üzerine uzanır ve aynı zamanda sol lobun alt kenarı ile mide küçük kurvatur arasında karaciğer üzerinden devam eden peritonun "Lig. Hepatogastricum" bulunur. Bu ligamentin içerisinde N.Vagus'un hepatik dalı ve hepatik vasküler yapılar seyrederek (36). Karaciğer sağ lobu, hepatik fleksura ve transvers kolon ile yakın komşuluk göstermekte olup, zaman zaman birbirleri ile direkt yapışık olabilir. Karaciğer alt kenarı duodenum ile komşu olup, karaciğer ve duodenum arasında bulunan Lig. Hepatoduodenale içerisinde

karaciğer hilusuna giren A. Hepatica Propria, V. Portae ve Ductus Choledocus'u içerisinde bulundurur (Şekil 2).



Şekil 2 – Karaciğerin çevre organlarla komşulukları ve Porta Hepatis

Karaciğer, mide ve duodenum arasında bulunan bu ligamentler, abdominal kaviteyi ikiye böler. Karaciğer ve mide arkasında kalan bu saha Bursa Omentalis olarak isimlendirilir ve Lig. Hepatoduodenale'nin yanında bulunan Foramen Winslow aracılığı ile bu iki kompartman birbirini ile bağlantı gösterir. Karaciğer arka yüzeyinde safra kesesi yerleşik olup, arka yüzü sağ alt yüzeyindeyse böbrek ve böbrek üstü bezinin yakın komşulukları ve bu organların karaciğer arka yüzeyine ait impresyonları mevcuttur (Şekil 3).



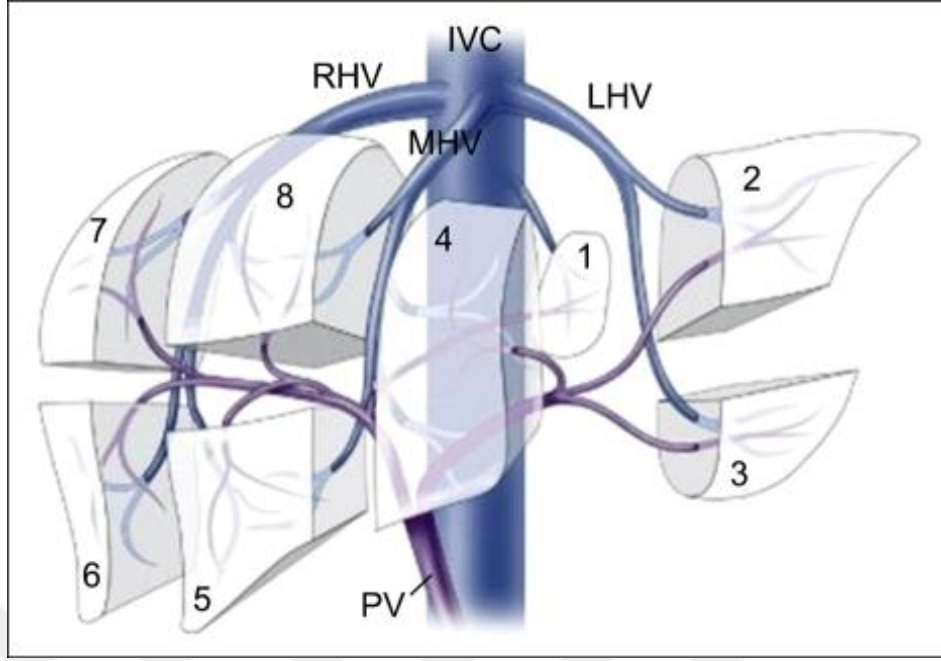
Şekil 3 – Foramen Winslow ve küçük omentum

2.2.2. Karaciğerin Segmenter Anatomisi

Karaciğer, safra kesesi yatağı ile VCI arasında bulunan bir düzlem ile sağ ve sol loblarına ayrılır (19, 37). “Cantlie Çizgisi” olarak isimlendirilen bu düzlem 1897 yılında James Cantlie tarafından tanımlanmıştır (19, 40). Her ne kadar Cantlie çizgisi, karaciğerin basit girişimleri için faydalı olsa da daha büyük prosedürler için yeterli olmamaktadır. 20.yüzyılda McIndoe, Counseller ve Hjortsjo karaciğer anatomisi üzerine çalışmalar yapmış olsa da karaciğer anatomisi ve segmentlerinin daha iyi anlaşılması, Couinaud ve Healey’in çalışmaları sonucunda gerçekleşmiştir (40).

Couinaud ve Healey, vasküler yapılar içerisine verdikleri maddeler aracılığıyla karaciğeri alt segmentlerine ayırmışlardır (40). Couinaud, yaptığı sınıflamada portal yapıları temel alarak karaciğeri alt bölümlerine ayırmış ve sınıflamasında “Hemiliver”, “sektör” ve “segment” terimlerini kullanmıştır. Healey ise sınıflamasında hepatik arterler ve intrahepatik safra yollarını temel alarak “lob”, “segment” ve “subsegment” terimleriyle karaciğeri alt gruplarına bölmüştür (40). Günümüzde, Couinaud sınıflaması klinisyenler tarafından sıklıkla kullanılan bir sınıflama olup karaciğeri sekiz segmente ayırmaktadır. Bu sınıflamada; segment II-III ve IV karaciğer sol lobunu, segment V-VI-VII ve VIII karaciğer sağ lobunu oluşturmaktadır. Karaciğer sol lobu, falsiform ligament ile ikiye bölünmekte olup segment II ve III sol lateral lobu, segment IV’se sol medial lobu meydana getirir (37, 38).

Dorsal segment olarak belirtilen segment I, Kaudat Lob olarak isimlendirilir. Kaudat lobun diğer karaciğer segmentlerine kıyasla bir takım farklı özellikleri bulunmaktadır. Bu segment, Vena Cava Inferior’un ile ilişki halinde olup, üzerinde bu damara ait bir oluk bulundurur. Kaudat segmentin sağ tarafına sağ portal pedikül veya ana portal venden, sol tarafına sol portal pedikülden kanlama olur (41, 42). Bu lobun arteriyel beslenmesi ve biliyer drenajı da her iki sektöral sistem tarafından gerçekleştirilir. Venöz drenajı ise doğrudan Vena Cava Inferior’a olur (37) (Şekil 4).



Şekil 4 – Karaciğer Segmentleri (Cotton Tasnifi)

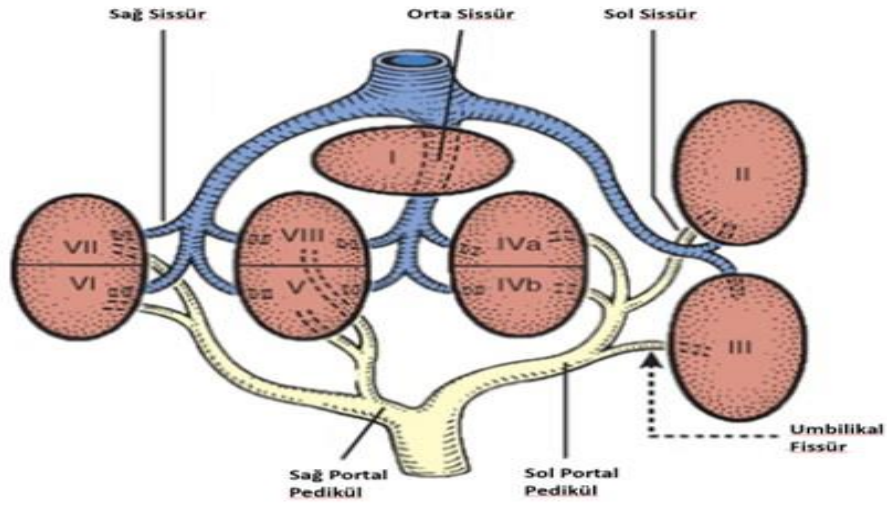
2.2.3. Karaciğerin Vasküler Anatomisi

A) A. Hepatica Propria: Abdominal Aort'un ikinci dalı olan Truncus Coelacus, A. Gastrica Sinistra, A. Lienalis ve A. Hepatica Communis olarak üçe ayrılır. A. Hepatica Communis, duodenum 1 kıta (bulbus) hizasında A. Gastroduodenale'yi verdikten sonra A. Hepatica Propria adını alır. A. Gastrica Dextra, A. Hepatica Propria'nın bir dalı olmakla beraber varyasyon gösterebilir. A. Hepatica Propria, karaciğer hilusuna kadar ilerleyerek karaciğere girmeden önce sağ ve sol dallarını verir. A. Hepatica Propria, karaciğerin kanlanmasının yaklaşık olarak %25'i, oksijenizasyonunun yaklaşık %30-50'sinden sorumludur. Standart hepatik arter anatomisi, bireylerin %76'sında görülmekte olup; kalan %24'ünde varyasyonlar bulunmaktadır. Bu varyasyonlar içerisinde en sık görüleni "A. Mesenterica Superior"dan köken alan veya aksesuar bir sağ hepatik arter varlığı olup olguların %10-%15'i arasında görülür (37). Ayrıca %3-%10 arasında "A.Gastrica Sinistra"dan köken alan veya aksesuar bir sol hepatik arter görülebilir (37, 38).

B) V. Portae: V. Mesenterica Superior ve V. Lienalis'in pankreas boynu arkasında birleşmesi sonrasında meydana gelir. Yaklaşık olarak 6-8 cm uzunluğunda ve

1 cm çapındadır (37). V. Mesenterica Inferior genellikle V.Lienalis'e dökülür, ancak popülasyonun bir bölümünde doğrudan konflüense dökülebilir. Karaciğer kanlanması için yaklaşık %75'inden sorumlu olan V. Portae, venöz kan taşımaya rağmen karaciğer oksijenizasyonunun %50-70'lik bir kısmını da sağlar. Portal ven, oluşumundan sonra Portae Hepatis'te sol ve sağ dallarına ayrılır. Sol dalı, transvers bir seyir izledikten sonra ikiye ayrılır ve Umbilikal Fissür hizasında 90 derecelik bir açı yaparak sol portal dalın umbilikal segmentini meydana getirir. Sol portal ven, karaciğer sol lateral segment (segment II – III), sol medial segment (segment IVa – IVb) ve kaudat lobun (segment I) önemli bir bölümünün portal kan akımından sorumludur. Sağ dalıysa hilus seviyesininin daha yukarıda, karaciğer parankiminde hiler düzleme yakın seviyede dallanabilir. Sağ portal ven, karaciğer sağ lobunda anteromedial (segment V – VIII) ve posterolateral (segment VI – VIII) portal kan akımını sağlar. Olguların %35'e yakın bir bölümde aberran portal anatomi mevcut olup, portal ven trifurkasyonu ya da sol portal venden kaynaklanan bir aksesuar dalın sağ anterior lobu beslediği görülebilir (37, 38). Portal ven splankik sistem kanını (mide, pankreas, dalak, ince bağırsak ve kolon) sistemik dolaşıma girmeden karaciğere ulaştırır. Ortalama intravasküler basıncı 3 – 5 mmHg olup, ven içerisinde valfleri olmaması nedeniyle herhangi tüm noktalarda lümen içi basıncı birbirine eşittir. Bu sebeple portal sistemde meydana gelebilecek basınç artışlarında mevcut portokaval anastomozlar açılarak portal sistemde göllenen kan, kaval sisteme aktarılmaya çalışılır (37, 38).

C) V. Hepatica ve V. Cava Inferior: Hepatik sisteme ait venöz kan, üç ana hepatik ven yardımı ile V.Cava Inferior'a drene olur. Sağ hepatik arter, segment V-VIII'e, orta hepatik ven segment IV ve kısmen segment V ile VIII'e, sol hepatik ven ise segment II ve III'e ait kanı kaval sisteme aktarır. Kaudat loba ait venöz kan, Vena Cava Inferior'a doğrudan aktarılır. Popülasyonun %95'inde sol ve orta hepatik venler, V. Cava Inferior'a bağlanmadan önce birleşirken, sağ hepatik ven doğrudan oblik bir V. Cava Inferior'a birleşir. %15-20 bireyde, hepatokaval ligament içerisinde seyreden büyük bir aksesuar sağ hepatik ven olabilir, hepatektomilerde bu olasılık göz ardı edildiği takdirde ciddi kanamalar meydana gelebilir (37, 38) (Şekil 5).



Şekil 5 – Segmentlere göre hepatik ve portal ven dallanmaları

2.2.4. Karaciğerin Histolojik Yapısı

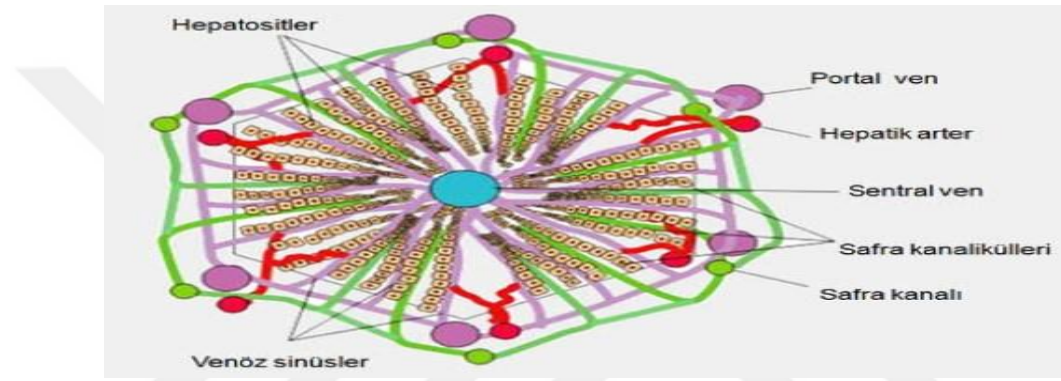
Karaciğerin temel hücre yapısı hepatositlerdir. Hepatositler büyük, yuvarlak ve koyu boyanan nükleuslara sahip hücreler olup yaşla birlikte nükleus sayıları artabilir. Hepatositler uzun ömürlü hücrelerdir ve iyi derecede rejenerasyon kapasitesine sahiptir.

Hepatositlerin bir araya gelmesiyle, karaciğerin en ufak fonksiyonel birimi olan “lobül” yapısı meydana gelir. Lobüller 1-2 mm boyutlarında poligonal yapılar olup birbirleriyle yakın komşuluk gösterirler. Bunun aksine, diğer memeli hayvanların büyük bölümünde ve sıçanlarda hepatositler arasında geniş bir bağ dokusu mevcuttur. Lobüller arasındaki yakın komşuluğa rağmen, lobül çevrelerinde portal boşluk yer alır. Bu portal boşluklar içerisinde portal triad adı verilen; içerisinde venüllerin, arteriollerin ve safra kanallarının konumlandığı yapılar bulunur. Ayrıca lobüllerin merkezinde bir adet Vena Santralis yer alır (Şekil 6).

Bu portal boşluklar içerisindeki venüllerden ve santral venlerden hepatositler arasına uzanan sinüzoidler bulunur. Ayrıca, hepatositlerin diğer yüzünde de safranin tahliye edilmesi için safra yolları bulunur. Sinüzoidler ve hepatositler arasında bulunan alan “Disse Aralığı” olarak isimlendirilir. Hepatositlerin sinüzoidlere ve safra yollarına bakan yüzlerinde çok sayıda ve farklı büyüklükte mikrovilluslar yer alır. Bu sayede meydana gelen madde transferleri için daha geniş bir yüzey alanı elde edilmesi sağlanır

ve kapillerde bulunan porlar ile mikrovilluslar arasında madde transferinin devamlılığı güvence altına alınır.

Karaciğerin bu histolojik yapısı içerisinde değişik görevleri olan farklı hücreler bulunur. Sinüzoidler içerisinde mononükleer fagositer hücreler olan Kupffer hücreleri bunların belki de en önemlisidir. Kupffer hücreleri, karaciğer sinüzoidleri içerisinde dolaşımdan ve enterik sistemden gelmiş olan patojenleri elimine ederler. Diğer önemli bir hücre, Disse aralığında bulunan, A vitamini metabolizmasında rolü bulunan İto Hücreleridir (43 – 45).



Şekil 6 – Karaciğerin en küçük fonksiyonel birimi olan lobül yapısı

2.2.5. Karaciğerin Fizyolojik Fonksiyonları

Karaciğer, vücutta çok sayıda önemli görevi üstlenmiştir (46).

- Kan Depolama Fonksiyonu:** Hepatik venlerde ve hepatik sinüslerde yaklaşık olarak 450 mL kan bulunmaktadır. Karaciğer, genişleyebilen bir organ olduğundan, sağ atriyumda basıncın artması durumunda 500 ila 1000 mL kadar daha kanı hepatik venler ve sinüslerde depolayabilir.
- Lenf Akımı:** Hepatik sinüzoidler, porları oldukça geçirgen yapılar olup, sıvılar ve proteinler Disse aralığından kolaylıkla geçebilirler. Bu permabilite çok miktarda lenf oluşumuna yol açmakta olup, istirahat koşullarında vücutta oluşan lenfin yarısının karaciğerde üretilmesiyle sonuçlanır.

- c. **Makrofaj Sistemi ve Kanı Temizleme Fonksiyonu:** Bağırsak kapillerlerinden akan kan, bağırsaktan birçok bakteriyi beraberinde karaciğere taşır. Hepatik sinüzoidlerde bulunan Kuppfer hücreleri, bu bakterileri yakalayarak fagositoz yoluyla sindirerek dolaşımdan elimine ederler. Bu sayede splankik sistemden kana geçen bakteri oranı yüzde birden bile az olur.
- d. **Metabolik Fonksiyonları:** Karaciğerde pek çok farklı madde sentezlenir, işlenir veya yıkılır. Bu metabolik transformasyonların en önemlileri glikoneojenez ve ara metabolizma ürünlerinin oluşturulması; protein metabolizması için amino asitlerin deaminasyonu, amonyağın üreye çevrilmesi ve amino asitlerin kendi aralarındaki dönüşümleri, yağ asitlerinin oksidasyonu ve kolesterol – fosfolipid ve lipoprotein sentezidir. Bunlara ek olarak, kanama ve pıhtılaşma için gerekli koagülasyon faktörlerinin ve plazma proteinlerinin sentezini sağlar.
- e. **Depolama Fonksiyonu:** Karaciğer, A – D ve B12 vitaminlerinin, ferritin şeklinde demirin depolanmasını sağlar.
- f. **Detoksifikasyon Fonksiyonu:** Karaciğer, dışarıdan alınan ve zararlı olabilecek ksenobiyotiklerin elimine ederek, vücuttan uzaklaştırılmasına yardımcı olur.
- g. **Sekretuar Fonksiyonu:** Karaciğer, safra üretimi ve gastrointestinal sisteme aktarılmasını sağlar. Üretilen safra gastrointestinal sistemde yağların mekanik sindiriminde rol oynar.

Söz konusu reaksiyonlar organizma için hayati olup bozuklukları ciddi komorbiditelere neden olmaktadır (46). Tüm bu fonksiyonların tamamı, “Karaciğer Fonksiyon Testleri” ile değerlendirilir.

2.2.6. Karaciğerin Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi ve Karaciğer Fonksiyon Testleri

a) Aspartat Aminotransferaz

Aspartat aminotransferaz (AST), eski adıyla “Serum Glutamat-Oksaloasetat Transaminaz” (sGOT), mitokondrial ve sitoplazmik olmak üzere iki izoenzimi bulunmaktadır (47). AST vücutta en çok kalp kasında ve ayrıca karaciğer, çizgili kaslar

ve böbrekte de mevcuttur (48). Mitokondriyal AST, kalp krizi gibi kalp kası hücrelerinin nekroza uğradığı durumlar gibi, kronik karaciğer hasarı ya da akut nekroz meydana gelen karaciğer bozukluklarında da artış gösterir.

b) Alanin Aminotransferaz

Alanin aminotransferaz (ALT),  nceki adıyla ‘‘Serum Glutamat-Piruvat Transaminaz’’ (sGPT), AST gibi vücutta farklı organlarda yer almakla birlikte karaciğerde daha yüksek oranda aktivite gösterir (47). Karaciğerde meydana gelen tüm hasarlar, ALT düzeyinde artışa neden olur. Özellikle 500 U/L'den yüksek ALT değerleri, karaciğerde meydana gelen hasarlara özgüdür.

Karaciğerle ilgili hastalıklarda AST ve ALT'nin ayrı ayrı değerlendirilmesinden çok birlikte değerlendirilmesi, mevcut patolojinin  n görülmesinde daha büyük önem taşır. AST/ALT oranının 1'den büyük olduğu durumlar, ilerlemiş karaciğer sirozunu ve kronik hepatiti düşündürürken; 2'den büyük olması ise genellikle alkolik hepatit ile ilişkilendirilebilir. Hipertiroidizm ve Wilson hastalığı gibi durumlarda da bu oranın 4.5'e yaklaştığı bildirilmiştir (47). Ayrıca AST ve ALT, mekanik sarlıklarında nadiren 500 U/L'nin üzerine yükselirken, iskemik hepatitlerde 10-20 kat artış göstererek 1000 U/L'ye kadar yükselebilir.

c) Alkalen Fosfataz

Alkalen fosfataz (ALP), karaciğer, ince bağırsak mukoza epitel, böbrekte, kemikte ve plasentada farklı izoformları olan bir enzimdir. ALP düzeyleri safra yolları başta olmak üzere karaciğerle ilgili hastalıklarda, gebelikte, kemik iyileşmesinde, granülamatöz hastalıklarda ve neoplazilerde artış gösterebilir (49). Yalnız başına görülen ALP yükselmesi, ana safra kanalının kısmi tıkanması, tek bir karaciğer lob veya segmentindeki bir tıkanma veya neoplastik ya da granülamatöz karaciğer hastalığı için belirleyici ipucu olabilir (49).

d) Gama Glutamil Transferaz

Gama Glutamil Transferaz (GGT), karaciğerde hepatositlerde, safra yollarını döşeyen epitelde, böbrek tübüllerinde, pankreas ve ince bağırsak epitel hücrelerinde yer alır. Her ne kadar renal sistemde daha yüksek konstrantrasyonlarda bulunsa da

GGT aktivitesinin yükseldiği durumlar genellikle hepatobiliyer sistemde meydana gelen bozukluklarla ilişkilidir (50). Safra yolu patojilerinde ALP'ye göre daha duyarlı olan GGT, ALP yüksekliğinin hepatobiliyer sisteme ait patolojilere bağlı mı, yoksa diğer sistemlere bağlı patolojiler nedeniyle mi artış gösterdiğinin ayırımını sağlar.

e) Bilirübin

İndirekt bilirübin, retiküloendotelyal sistem tarafından ömrünü doldurmuş olan hemoglobinlerin yıkımı sonucu ortaya çıkan ve suda çözünemeyen katabolizma ürünüdür. Karaciğerde glukronik asitle konjuge edilen bilirübin, direkt bilirübine dönüştürülerek suda çözünebilir hale gelir. İndirekt bilirübünün artışı, karaciğerin konjugasyon mekanizmasının bozulduğunu gösterirken; direkt bilirübünün artışı intrahepatik safra salınımında ya da safra yollarında obstrüksiyona bağlı bir sorun olduğunu düşündürür.

f) Albümin

Vücutta üretilen en önemli proteinlerden biri olan albümin, intravasküler onkotik basıncın en önemli nedeni olup, pek çok farmakolojik etken maddenin taşınmasından sorumludur. Yarı ömrü yaklaşık 3 hafta olup, karaciğerin sentez fonksiyonunun en önemli belirteçlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Karaciğer hastalığı bulunan ve karaciğerin sentez fonksiyonlarının bozulduğu hastalarda serum albümin düzeyleri azalır. Pre-albumin, yarı ömrü albüminden daha uzun bir proteindir. Pre-albümin, kişinin karaciğer fonksiyonlarının geçmişe dönük olarak değerlendirilmesine ve yakın geçmişteki nutrisyonu konusunda hekime yol gösterici olur.

g) Kanama-Pıhtılaşma Proteinleri

Koagülasyon kaskadında rol oynayan proteinlerin büyük bölümü karaciğerde sentezlenir. Karaciğer fonksiyonları bozulan hastalarda kanama-pıhtılaşma proteinlerinin sentezi azaldığından kanamaya meyil artar.

h) Serüloplazmin

Serüloplazmin, karaciğerde sentezlenen diğer bir protein olup, kanda bakırın taşınmasında önemli bir rol oynar. Aynı zamanda bir akut faz reaktanı olan serüloplazmin, enfeksiyonlar, romatoid artrit, gebelik, mekanik ikterde artarken; Wilson hastalığı, Menkes hastalığı, Kwashiorkor ve Marasmus gibi malnutrisyon durumlarında, protein kaybettiren enteropatilerde azalır.

Karaciğerde üretilen diğer başlıca proteinler arasında α -fetoprotein, 5' nükleotidaz, α 1 antitripsin ve çeşitli kollajenazlar sayılabilir. Adı geçen tüm bu fonksiyon testleri, karaciğere ait farklı patolojilerde farklı düzeylerde artarak ya da azalarak klinisyene doğru tanıya ulaşması konusunda yardımcı olur (47 – 52).

2.3. Hemostaz

Hemostaz, yaralanmış bir damardan meydana gelen kan kaybını en aza indirmek için oluşan kompleks olaylar bütünüdür (53, 54). Bu aşamalar sırasıyla 1) Vazokonstriksiyon, 2) Trombosit tıkaç oluşumu, 3) Fibrin oluşumu, 4) Fibrinolizis'tir. Her ne kadar bu kademeler hemostazda farklı rollere sahip olsa da, birbirleri ile aralarında kesin sınırlar bulunmaz ve hemostazın devamlılığı için birbirlerini desteklerler (53).

1) Vazokonstriksiyon

Damar yaralanmasına karşı verilen ilk tepki vazokonstriksiyondur. Vazokonstriksiyon, damar düz kas hacmi ile orantılı olup, daha büyük damarlarda daha güçlü meydana gelir. Kasılma, sinirsel refleksler, lokal miyojenik spazm ve hasarlanan dokular ile trombositlerden salınan lokal humoral faktörler yardımı ile olur (54). Bu lokal humoral faktörler içerisinde en önemli rolü oynayan mediatör, travma sonrasında trombositlerden salınan araşidonik asit üzerinden sentezlenen Trombaksan A_2 'dir. Ayrıca endotelden salgılanan endotelin ve serotonin de güçlü vazokonstriksiyon etki gösterir.

Vazokonstriksiyonun derecesi damarda meydana gelen travmanın büyüklüğü ile orantılıdır. Damarda tam kat bir keside daha güçlü bir vazokonstriksiyon meydana

gelebilirken, lateral kesilerde vazokonstriksiyonun gelişmesi ve kanamanın yavaşlatılması daha zor olabilmektedir (53).

2) Trombosit Aktivasyonu – Fonksiyonu

Trombositler, megakaryositlerden köken alan, dolaşımdaki miktarda 150,000 – 400,000/ μ l olan ve çekirdek içermeyen hücrelerdir. Ortalama ömürleri 7-10 gün arasında olup, dolaşımdaki ömrünü tamamlayan trombositler dalak tarafından ortadan kaldırılır (53, 55). Trombositler içerisinde bulunan özelleşmiş organeller, pıhtılaşma için gerekli olan bazı medyatörler ve faktörleri barındırırlar (56). Bu granüller:

- a) α – Granüller: P-Selektin, fibrinojen, fibronektin, faktör V, faktör VIII, trombosit faktör IV, trombosit ilişkili büyüme faktörü ve tümör büyüme faktörü – α (TGF – α)
- b) δ – Granüller (Dense Granüller): Adenozin Trifosfat (ATP), Adenozin Difosfat (ADP), kalsiyum (Ca), serotonin, histamin ve epinefrin.

Damarda meydana gelen travma sonrasında subendotelial tabakadaki kollajen açığa çıkar. Aynı zamanda endotel hücrelerinde bulunan Weibel-Palade cisimciklerinden von Willebrand Faktörü (vWF) salgılanır (57). Von Willebrand Faktörü, dolaşımda bulunan megakaryositlerden, endotel hücrelerinden salınan ve subendotelial matrikste de bulunan multimerik bir proteindir. Trombositler hasarlı damar dokusuna ulaştığında, bu bu bölgede açığa çıkan subendotelial kollajene ve membranlarında bulunan Glikoprotein Ib/IX aracılığıyla von Willebrand Faktör'e ait olan A1 bölgesine bağlanarak travma sahasındaki ilk gevşek trombosit plağını oluştururlar (55). vWF, aynı zamanda trombositler üzerindeki Glikoprotein IIb/IIIa'ya da bağlanır ve trombositlerin birbirlerine bağlanmasına yardımcı olarak daha büyük bir trombosit plağının meydana gelmesine neden olur (57).

Bölgeye göç eden olan trombositler aktif hale gelerek granüllerinde mevcut olan ürünleri ortama bırakırlar. Ortamda artan ADP, Ca^{++} , serotonin ve fibrinojen, dolaşımda bulunan diğer trombositlerin ortama çekilmesine neden olur. Gevşek pıhtı tabakasına doğru göç eden olan ve pıhtı tıkaçla birleşen bu trombositler, aktif hale

gelerek kendi granüllerindeki sitokinleri ortama bırakır ve kendisini şiddetlendiren bir döngü başlatarak trombosit tıkaçının oluşumunu meydana getirir (54).

Trombosit tıkaçının meydana gelmesine kadar geçen süreç “Primer Hemostaz”, fibrin oluşum aşaması ise “Sekonder Hemostaz” adını alır (58).

3) Koagülasyon

Koagülasyon kaskadı, genel olarak damar duvarında hasarın oluşması sonrasında bir grup koagülasyon faktörünün bazı enzimatik – kimyasal reaksiyonlar aracılığı ile trombositler ve damar endoteli ile meydana gelen olaylar bütünüdür. Bu kaskat basitçe; iki farklı yolak içeren, fakat nihai olarak ortak bir yolda birleşerek fibrinojenin fibrine dönüşmesi ve bir fibrin tıkaç oluşması ile son bulan bir seri reaksiyon olarak özetlenebilir (53, 54). Koagülasyon kaskadında rol alan faktörler Tablo-1’de özetlenmiştir.

Tablo 1 – Koagülasyon Faktörleri

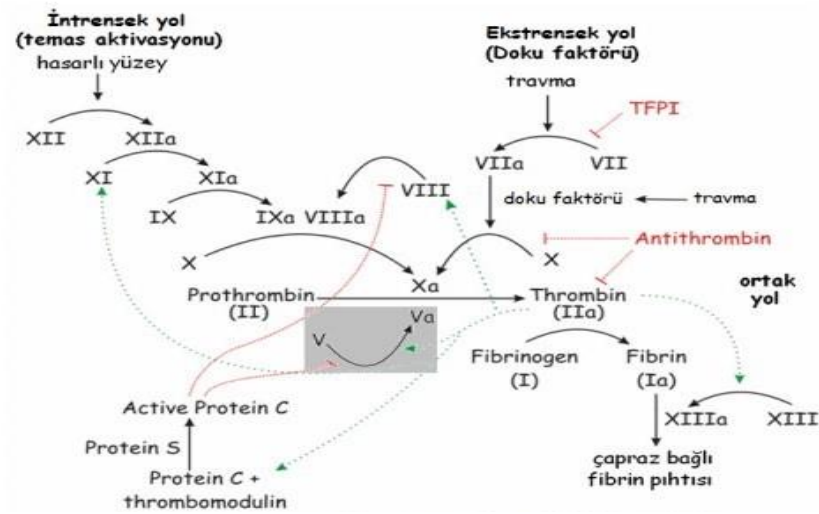
Faktör	Açık Adı
Faktör I	Fibrinojen
Faktör II	Protrombin
Faktör III	Doku Faktörü (tF)
Faktör IV	Kalsiyum
Faktör V	Labil faktör (Proakselerin)
Faktör VII	Prokonvertin
Faktör VIII	Antihemolitik faktör A
Faktör IX	Antihemolitik faktör B (Christmas faktörü)
Faktör X	Stuart-Prower faktörü
Faktör XI	Plazma Tromboplastin Antesadanı (PTA)
Faktör XII	Hageman faktör
Faktör XIII	Fibrin Stabilizan faktör

a) İntrensek Yolak

İntrensek yolak, faktör XII'nin parsiyel aktivasyonu ile başlar. Sırasıyla prekallikrein ve yüksek molekül ağırlıklı kininojen (HMWK) ile etkileşerek aktif formu olan faktör XIIa'ya dönüşür. Faktör XIIa, prekallikreini kendisi için güçlü bir aktivatör olan kallikreine dönüştürür. Faktör XIIa'nın meydana gelmesi ile intrensek yolaktaki diğer faktörler aktif hale gelmeye başlar. Sırasıyla faktör XI, IX ve VIII'i aktive olur. Faktör XIa'nın, faktör IX'u aktive etmesi sırasında kalsiyuma (faktör V) ihtiyaç vardır. Faktör IXa'nın oluşmasından sonra, aktive faktör VIII (FVIIIa), kalsiyum ve doku fosfolipidleri bir kompleks meydana getirerek faktör X'u aktive ederek kaskadın ortak basamaklarını çalıştırır (59).

b) Ekstrensek Yolak

Ekstrensek yolak, faktör VII'nin faktör III (Doku Faktörü -TF) ile etkileşmesiyle çalışmaya başlar. Faktör VIIa, kendi başına oldukça zayıfken, Faktör VIIa-TF kompleksi koagülasyon için oldukça potenttir (56). Kalsiyum varlığında faktör VII/TF kompleksi, faktör X'u aktive eder ve aktif formu olan faktör Xa oluşur. Aynı zamanda; faktör VIIa-TF kompleksi, Faktör IX'u aktive ederek, intrensek yolun kontak aktivasyona ihtiyacı olmadan çalıştırılmasına da yardımcı olur (60). Bu alternatif yol "Josso Yolu" olarak da isimlendirilir.



Şekil 7 – Koagülasyon Kaskadı

İntrensek ve ekstrinsek yolların çalışması sonucunda faktör X'nun aktivasyonu sağlanarak kaskadın ortak basamakları çalışır hale gelir. Faktör Xa; protrombini (faktör II) trombine, trombinse fibrinojeni (faktör I) fibrin monomerlerine dönüştürür (53, 59). Fibrin, kalsiyum ve fibrin stabilizan faktör (faktör XIII) yardımı ile sert pıhtı haline dönüşür.

In vivo ortamda, bu koagülasyon basamaklarının tamamı negatif yüklü fosfolipid membran yüzeylerinde aktif olarak işlev yapan enzim kompleksleri tarafından gerçekleştirilir (60). Fosfolipid yüzeyle temas sonucunda ortaya çıkan tenaz ve protrombinaz kompleksleri faktör Xa'nın oluşumunu artırır.

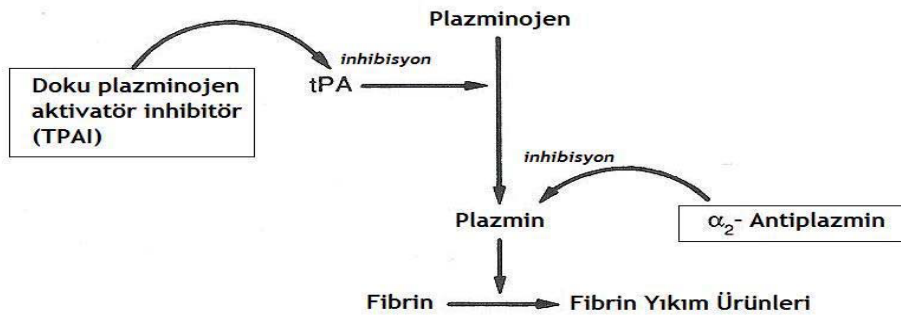
Tüm bu basamaklar, koagülasyonün birbirine geri bildirimler yardımıyla amplifiye olan bir reaksiyonlar bütünü olduğunu gösterir. Tüm bu reaksiyonlar içerisinde en önemli faktör, doku faktörüdür. Doku faktörü, kapillerden daha büyük damarların adventisya hücrelerinde, ciltte keratinositlerde ve organ kapsülü gibi epitelyal yüzeylerde bulunur (61). Doku faktörü, faktör VIIa ile birleşerek katalitik etkinliği yüksek FVIIa-TF kompleksini oluştururken, aynı zamanda, faktör IX'u da aktive eder. Ortak yolun çalışması ile ortaya çıkan trombin, intrinsek yolaktaki faktör VIII ve XI'i aktive ederek daha çok trombin üretilmesine neden olur (62). Trombin üretimindeki bu hızlı artış, fibrin sentezinin ve fibrin matriksin oluşumuna neden olur (60).

Trombosit ve endotel hücre membranları üzerinde meydana gelen tenaz ve protrombinaz kompleksleri, koagülasyonun aktivasyonunu sağladıkları kadar, koagülasyonun doğal inhibitör basamaklarını da pıhtılaşmanın yavaşlaması için aktive eder. Hasar görmemiş damar duvarlarında ve yeni oluşmuş pıhtının çevresinde bulunan hasarsız endotel hücrelerindeki endojen mekanizmalar, pıhtılaşmayı hasar bölgesinde sınırlar ve kanın vizkositesinin korunmasını sağlar. Arteryal sistemde büyüyen pıhtının neden olduğu damar oklüzyonuna, dolaşımdaki koagülasyon faktörlerini seyrelten yüksek hızlı kan akışı ile karşı konulmaya çalışılır. Ayrıca; negatif yüklü membran fosfolipidleri yardımıyla trombosit adezyonu önlenmeye, endotel hücreleri tarafından salınan mediatörler (Nitrik Oksit [NO] ve prostosiklin) aracılığıyla trombositlerin kümeleşmesi azaltılmaya ve trombositlerden salınan ADPaz ile

ortamdaki ADP'lerin yıkılarak trombositlerin agregasyonu engellenmeye çalışılır (60). Bunlara ek olarak; faktör VIIa/TF/Va/Xa kompleksinin oluşmasını inhibe eden "Doku Faktörü Yol İnhibitorü" (Tissue Factor Pathway Inhibitor – TFPI), serin proteaz inhibitör ailesinden faktör VIIa/TF'nün zayıf bir inhibitörü olan Antitrombin III (AT III), prokoagülan faktörleri proteolize uğratan Protein C ve kofaktörü Protein C gibi inhibitörler koagülasyonun çeşitli basamaklarında kaskadı inhibe ederler (59, 63). Bu inhibisyon mekanizmalarında oluşan bozukluklar, tüm dolaşımında yaygın koagülasyonun görüldüğü, koagülasyon faktörlerinin hızla tüketildiği ve tromboza ek olarak kontrolsüz kanamaların meydana geldiği "Dissemine İntravasküler Koagülasyon" (DIC) tablosunun meydana gelmesine neden olur.

4) Tromboliz – Fibrinoliz

Fibrinolitik yolağın ana reaksiyonu, plazminojen aktivatörleri olan Doku Plazminojen Aktivatörü (tPA) ve ürokinaz tarafından plazminojenin plazmine dönüştürülmesidir (63). Plazma proteinlerinden plazminojen, plazmada koagülasyon aktivatörlerine nazaran daha yüksek konsantrasyonda bulunurlar. Ancak tPA tarafından plazminojenin plazmine dönüşümü inaktiftir. tPA'nın aksine; vücuttaki salgı kanallarının iç yüzey epitellerinden salınan ürokinaz, fibrin varlığından bağımsız olarak plazminojeni plazmine dönüştürür, fakat hemostazdaki rolü düşük konsantrasyonu nedeniyle zayıftır. Plazminojenin yıkım ürünü olan plazmin, fibrin yıkımı ile pıhtının erimesini sağlar. Plazminojen aktivasyonunun major inhibitörü "Plazminojen Aktivatör İnhibitörü" (PAI-1) ve plazminin major inhibitörü ise α_2 -antiplazmindir (63).



Şekil 8 – Fibrinoliz

2.4. Hemostaz Testlerinin Değerlendirilmesi

Koagülasyon testleri, bireyin pıhtılaşma sisteminin değerlendirilmesinde hekime yardımcı olan bir dizi laboratuvar testleridir. Önceki bölümde değinildiği üzere, kanama pıhtılaşma ile ilgili olaylar kompleks bir reaksiyonlar grubudur ve reaksiyonlarda çok sayıda yapı rol alır. Koagülasyon testlerinin doğru değerlendirilmesi, bu reaksiyonlarda sorunlu olan basamak ya da basamakların tespit edilmesine yardımcı olarak esas patolojinin ortaya konulmasına yardımcı olurlar.

Koagülasyonda rol oynayan yapıların başında trombositler gelir. Dolaşımdaki sayıları 150.000 – 450.000/ μ L arasında değişir. Dolaşımdaki trombosit sayısının eksikliği “Trombositopeni” olarak isimlendirilir. Major cerrahi işlemlerde 50.000/ μ L, minör cerrahi girişimlerdeyse 30.000/ μ L’nin altındaki değerlerinde trombosit eksikliğine bağlı kanamalar görülür. 20.000/ μ L altındaki trombosit değerlerindeyse spontan kanamalar görülebilir. Dolaşımdaki trombosit sayısının fazlalığı “Trombositoz” olarak isimlendirilir. 1.000.000/ μ L’nin üzerindeki trombosit sayılarında kanamalar ve trombotik komplikasyonlar meydana gelebilir (53).

Koagülasyon kaskadındaki faktörlerin değerlendirilmesi için klinikte yaygın olarak kullanılan testler bulunmaktadır. Ekstresek yolun değerlendirilmesinde “Protrombin zamanı (Protrombin Time – PT)” kullanılır. PT testinde; tromboplastin ve kalsiyum katalizör olarak kullanılarak fibrin pıhtı oluşturulması, bu esnada faktör I, II, V, VII ve X’in fonksiyonlarının değerlendirilmesini hedeflenir. Faktör VII’i ekstresek yolağın bir parçası olup sentezi K vitamini bağımlıdır ve tüm faktörler içerisinde en kısa ömürlü olanıdır. Testte değerlendirilen diğer faktörler ortak yolağa aittir. Bu sayede PT testi, ekstresek yolağın değerlendirilmesini, K vitamini ilişkili problemleri ve warfarin tedavisinin monitorize edilmesine yardımcı olur. Tromboplastin aktivitesinin değişken olması, PT’nin tek başına değerlendirilmesini zor hale getirmektedir. Bu nedenle “Uluslararası Normalizasyon Oranı (International Normality Ratio – INR), PT’nin daha objektif şekilde değerlendirmesini sağlar.

“Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (Activated Partial Tromboplastin Time – aPTT)”, bir fosfolipid yan madde, bir aktivatör ve kalsiyumun katalizör görevi gördüğü, faktör I, II, V, VIII, IX, X, XII’nin değerlendirildiği bir testtir. Bu sayede intrinsek yol ve ortak yolun değerlendirilmesine yardımcı olur. aPTT, düşük molekül ağırlıklı heparinin değerlendirilmesinde kullanılabilir, ancak rutin monitorizasyonu önerilmez (53).

Koagülasyon kaskadının değerlendirilmesinde kullanılan bir diğer test, kanama zamanıdır. Kanama zamanı, trombosit ve vasküler disfonksiyonun değerlendirilmesinde faydalıdır. Farklı pek çok metot bulunmasına rağmen, rutinde en çok kullanılanı “İvy Testi” olup, kola yerleştirilen bir tansiyon manşonunun 40 mmHg’ya kadar sıkılması ve ön koldan yapılan bir insizyon ile kanama süresinin ölçülmesi şeklinde özetlenebilir. 7 dakika, test için en uzun bekleme süresi olup, bu sürenin geçmesine rağmen devam eden kanamalar trombosit fonksiyonu, vWF ya da vasküler ilişkili bozukluk olabileceğini düşündürür. Kanama zamanı von Willebrand Hastalığı, aspirin kullanımı olan bireylerde bozuk olarak görülür (53).

Yukarda bahsedilen testlerin tamamı, koagülasyonun belli basamaklarını değerlendirmede yardımcı olur ancak, in vivo ortamdaki koagülasyonun tamamının dinamik bir şekilde değerlendirilmesinde yetersiz kalabilmektedir. Tromboelastogram, bütün bu kompleks koagülasyon olaylarının daha sağlıklı bir şekilde değerlendirilmesine yardımcı olur (53).

Trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesi için kullanılacak diğer bazı yöntemler; turbidimetrik yöntem (64), impedans yöntemi (65), retansiyon (66), ristosetin ve vWF ölçümü (67), lumimetredir (68). Bu testler, trombositlerin agregasyon, adezyon ve sekresyon fonksiyonlarının daha iyi anlaşılmasına yardımcı olur (67).

2.5. Kanamanın Klinik Bulguları

Kanamalar, pek çok farklı sebeple meydana gelebilir. Travmalar, bu sebepler içerisinde en ciddi hayati risk yaratabilecek kanamalara neden olur. Dünyada sivil ve askeri ölümler içerisinde en çok bildirilen ölüm sebebi travmalar olup, bu ölümlerin

yaklaşık yarısı kanama ve kanamaya bağlı komplikasyonlar nedeniyle meydana gelir (69-70).

Kan hacmi, yetişkin bir insanda vücut ağırlığının yaklaşık olarak %7'si (70ml/kg, 70kg bir insanda yaklaşık 5.1 L) kadardır. Bu miktar cinsiyet, yaş, vücut ağırlığı ve bireyin fizyolojik durumuna bağlı olarak değişiklik gösterebilir (71).

Kanamaya karşı verilen fizyolojik yanıt, kanama miktarı ve kanama süresi ile ilişkilidir. Hafif kanamalarda hastalarda herhangi bir semptom görülmeyebilirken, ciddi kanamalar oldukça dramatik tablolar halinde karşımıza çıkabilir.

Tablo 2 – ACS – ATLS Hasta Başvurusuna göre Tahmini Kan Kaybı Miktarı Tablosu

	Sınıf I	Sınıf II	Sınıf III	Sınıf IV
Kan Kaybı (mL)	≤ 750	750-1500	1500-2000	>2000
Kan Kaybı (% kan)	≤ %15	%15-%30	%30-%40	>%40
Kalp Atım Hızı (BPM)	<100	100-120	120-140	>140
Sistolik Kan Basıncı	Normal	Normal	Azalmış	Azalmış
Nabız Basıncı (mmHg)	Normal-Artmış	Azalmış	Azalmış	Azalmış
Solunum Hızı	14-20	20-30	30-40	>35
İdrar Çıkışı (mL/sa)	>30	20-30	5-15	İhmal edilebilir
MMS/Mental Durum	Hafif Endişeli	Endişeli	Sinirli, Konfü	Konfü, Letarjik
Sıvı Replasman	Kristalloid	Kristalloid	Kristalloid + Kan	Kristalloid + Kan

Kanamaya karşı verilen ilk yanıt, kanama bölgesinde bir pıhtı oluşturulmaya çalışılmasıdır. Lokal faktörler, periferik vasküler direnç ve endokrin faktörler yardımı ile basit kanamalar karşısında vücut hemodinamisinde ciddi bir sorun olmaksızın dolaşım devam eder. Kanama devam ettikçe katekolaminler, Anti Diüretik Hormon (ADH) ve atrial nartriüretik reseptörler aracılığı ile vazokonstriksiyon şiddeti artırılır ve kalp atım hızı artırılarak dolaşımın devamlılığı sağlanmaya çalışılır. Dolaşımın korunmaya çalışılmasındaki temel amaç, kardiyak output ve perfüzyon basıncını sabit tutularak

kalp, böbrek ve beyin gibi vital organların kan akımlarının korumaya çalışılmasıdır (71, 72).

Kanama eğer erken aşamada durdurulmaz ise hastada semptomlar görülmeye başlar. Toplam kan hacminin %20'sinden yüksek bir kan kaybında hastada ortostatik hipotansiyon meydana gelir. Kanama miktarı arttıkça intravasküler volümün ve kardiyak outputun azalması, özellikle ekstremiteler ve hayati olmayan organlarda hipoperfüzyonun meydana gelmesine neden olur. Hastada bu durum hipotansiyon, hipotermi, oligüri gibi pek çok farklı semptomlar meydana gelmesine neden olur. Hipoperfüzyon ve periferik oksijenizasyonun sağlanamaması, bu dokularda iskemiye, karbondioksit ve laktat konsantrasyonunda artışa neden olur. Karbondioksit ve laktat konsantrasyonundaki bu artış metabolik asidoza sebep olur ve karbondioksitin sistemden uzaklaştırılması için kompensasyon amacıyla takipne meydana gelir. Eğer kanama tüm bu kompensasyon mekanizmalarından daha hızlı devam ederse; vital organlarda, böbreklerde ve splankik sistemde hipoperfüzyon ilişkili anüri, miyokard fonksiyon bozuklukları, koroner ve beyin kan akımında azalmalar meydana gelerek bilinç kaybı, koma ve ölümlerle sonuçlanacak bir şok tablosu gelişecektir (69-76).

2.6. Karaciğer Kanamalarına Yaklaşım

Yüksek dereceli karaciğer travmalarının kontrol altına alınması, cerrahlar için her zaman zorlayıcı olmuştur. Elektif cerrahide elde edilen kanamasız ortam olmaksızın hasta için geri dönüşümsüz fizyolojik sorunlara sebep olan hipotermi, asidoz ve koagülopati meydana gelmeden bu yaralanmaların tamir edilmesi, zamanla karşı verilen bir yarış haline dönüşür. Bu nedenle, organ travmalarında karaciğer yaralanmaları ile mücadele, hastalarının sağ kalımı için kritik bir öneme sahiptir (77).

Karaciğer travmaları, Amerika Travma Cerrahisi Derneği (American Association for the Surgery of Trauma – AAST) tarafından oluşturulmuş olan tasnife göre kategorize edilmektedir (78). Bu tasnif kabaca subkapsüler hematoma ve laserasyonlardan hepatik avülsiyona kadar 6 alt başlık halinde olup Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3 – AAST Karaciğer Yaralanma Skalası

AAST Derecesi	Yaralanma Boyutu
I	Hematom: Subkapsüler, genişlemeyen, toplam yüzey alanının <%10 Laserasyon: Kanamayan, parankim derinliği <1 cm kapsüler yırtık
II	Hematom: Subkapsüler - genişlemeyen, toplam yüzey alanının %10-50'si kadar; İntraparankimal - genişlemeyen ve <10 cm Laserasyon: Aktif kanayan, parankim derinliği 1-3 cm, <10 cm uzunluğunda kapsüler yırtık
III	Hematom: Subkapsüler - genişleyen, yüzey alanı>%50, aktif kanayan kapsüler yırtık; intraparankimal - >10 cm ya da genişleyen hematom Laserasyon: >3cm parankim derinliği
IV	Hematom: Aktif kanamakta olan rüptüre intraparankimal hematom Laserasyon: Hepatik lob parankimin %25-%75'i kapsayan ya da tek bir lobun 1-3 segmentini tutan
V	Laserasyon: Hepatik lob parankimin >%75'den fazlasını kapsayan ya da tek bir lobun 3 segmentinden fazla tutan Vasküler: Jukstahepatik venöz yaralanma
VI	Vasküler: Hepatik Avülsyon

2016 yılında Dünya Acil Cerrah Derneği (WSES), AAST sınıflamasını baz alan yeni bir karaciğer yaralanma sınıflaması oluşturmuştur (79). Bu sınıflama, karaciğer yaralanmalarını hafif, orta ve ağır şeklinde 3 alt başlığa ayırmaktadır ve Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4 – Dünya Acil Cerrahi Derneği (WSES) Karaciğer Yaralanma Skalası

Yaralanma Derecesi	WSES Skoru	AAST Skoru	Hemodinami	Tomografi	Tedavi
Hafif	I	I-II	Stabil		
Orta	II	III	Stabil	Yapılmalı + Yara Eksploasyonu	Non Operatif İzlem
Ağır	III	IV – V	Stabil		
	IV	I – VI	Unstabil	Gereksiz	Operasyon

Karaciğer kanamalarına yaklaşım, oluşan travmanın boyutu ve hasta üzerinde yarattığı patolojilere bağlı olarak iki şekilde gerçekleştirilebilir.

1) Ameliyatsız (Non-Operatif) Yaklaşım

Hemodinamik olarak stabil olan, cerrahi girişim gerektirecek başka bir yaralanması bulunmayan ve hafif derecede künt karaciğer travması olan (AAST I-II / WSES I grubu) hastalarda non-operatif yaklaşım, standart olarak tercih edilmesi gereken yaklaşımdır. Orta ve ağır düzeydeki künt karaciğer yaralanması olan hastalarda (AAST III / WSES II, AAST IV-V / WSES III) monitorizasyon ve yakın takip, anjiyografi, kan ürünlerine ve ameliyathane kullanımına hızlı erişim imkânı varsa izlem tercih edilebilir. McVay (80) ve Li (81), hastaların hemodinamik olarak stabil olduğu durumlarda yaralanmanın boyutuna bakılmaksızın konservatif tedavinin tercih edilmesi gerektiğini bildirmişlerdir. Konservatif yaklaşımın düşünüldüğü hastalarda meydana gelen travmanın boyutunun değerlendirilmesi için mutlaka intravenöz kontrastlı tomografi (BT) planlanmalıdır. Ateş, lökositöz, hematokrit değerlerinde açıklanamayan düşüş ve bilirübin değerlerinde artış meydana gelmesi, görüntülemelerin tekrarını düşündürmelidir (82). BT görüntülemelerinde kanama bulgusu olan, hemodinamik olarak stabil hastalarda anjiyografi ve embolizasyon, tedavi seçeneklerinden biri olarak düşünülebilir. Hemodinamik instabil ve peritonit bulguları olan hastalardaysa non-operatif yaklaşım kontrendikedir ve hastanın hızla cerrahi ekplorasyona tutulması gerekmektedir.

Penetran karaciğer travmalarında da künt travmalara benzer şekilde konservatif yaklaşım düşünülebilir. Künt travmalarda olduğu gibi kontrastlı BT görüntülemeleri ile hastanın aldığı travma değerlendirilmelidir. Penetran yaralanmalarda hastanın hemodinamik durumu stabilse, peritonit bulgularının, intraperitoneal serbest havanın, bağırsak duvarlarında kısmi duvar kalınlık artışının, evisserasyon ya da yabancı cisim varlığının olmadığı durumlarda non-operatif takip tercih edilebilir. Ancak bu hasta grubunda da yakın monitorizasyon, yoğun bakım takibi, anjiyografi, ameliyathane ve kan ürünlerine hızlı ulaşım imkanlarının sağlanması şarttır. Ateşli silah yaralanmalarında, ameliyatsız izlemin başarıya ulaşmasında yapılan görüntülemelerde yaralanmaya sebep olan mühimmatın tüm trasesinin detaylıca incelenmesi, karaciğer ve başta sağ kolon olmak üzere çevre organlarda yaratabileceği hasara dikkat edilmesi şarttır (83). Ciddi kafa travması ve medulla spinalis yaralanması olan hastalarda, hastanın durumun ağırlığı net olarak değerlendirilemeyeceğinden, operatif yaklaşım rölatif olarak düşünülebilir.

2) Cerrahi (Operatif) Yaklaşım ve Onarım Teknikleri

Hemodinamik olarak instabil durumda olan, diğer organlarında yaralanması tespit edilen, evisserasyon ya da yabancı cisim varlığı olan hastalarda cerrahi eksplorasyon gereksinimi bulunmaktadır. Yapılan cerrahi girişimde hedeflenmesi gereken, kanamanın ve safra kaçağının durdurularak etkin bir resüstasyon yapmak olmalıdır. Bu hastalarda majör hepatektomiler uygulanmamalı, sadece gerekli deneyime sahip merkezler tarafından etap etap ve avital karaciğer dokularının olduğu durumlarda tercih edilmelidir. İnatçı kanamalarda anjiyo embolizasyon faydalı olabilir. Tanısal laparotomide uzun bir orta hat insizyonu yapılarak ince bağırsaklar hızla dışarı çıkartılmalı, gereklilik halinde dört kadranın tamamına packing uygulanmalı, karaciğer yaralanmasından şüphe ediliyorsa sağ üst kadranın eksplorasyonu kanama durdurulduktan sonra yapılmalıdır.

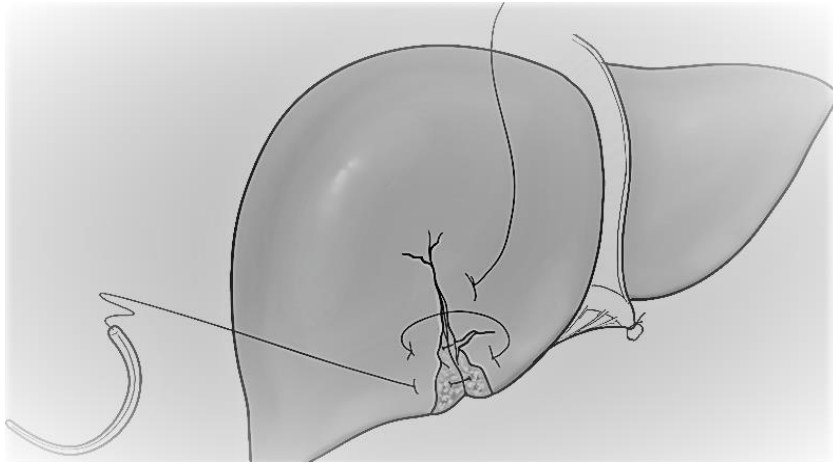
Cerrahların ilk ve öncelikli olarak uyguladığı yöntemlerden biri, travma bölgesine basit mekanik basıdır (Şekil 9). Mekanik bası, travma bölgesine gelen kan akımını yavaşlatarak hasarlı bölgenin daha rahat görülebilmesini sağladığı gibi, staza ve koagülasyona neden olarak kanamanın durdurulmasına yardımcı olur. Mekanik bası

yüzeysel yaralanmalarda faydalı olsa da, derin ve yüksek debili kanamalarda her zaman istenilen faydayı sağlayamayabilir.



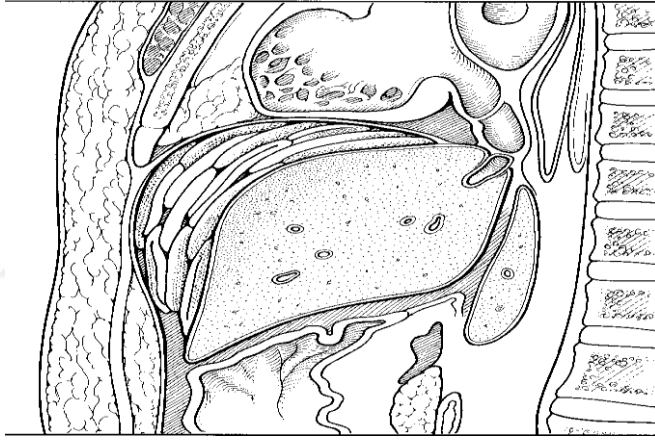
Şekil 9 – Mekanik Bası

Yüzeysel kanamalarda tercih edilebilecek diğer bir yöntem sutürlerdir (Hepatorafi) (Şekil 10). Bu sutürler laserasyonlarda primer, matress ya da Z sutürü şeklinde olabilir. Özellikle kapsüle yakın bölgelerdeki ufak arterioller, matress ve Z sutürü ile kapatılabilirler. Ancak derin bölgelerde hepatorafiler denenmesi hematom, abse ya da biliomalara neden olabilir.



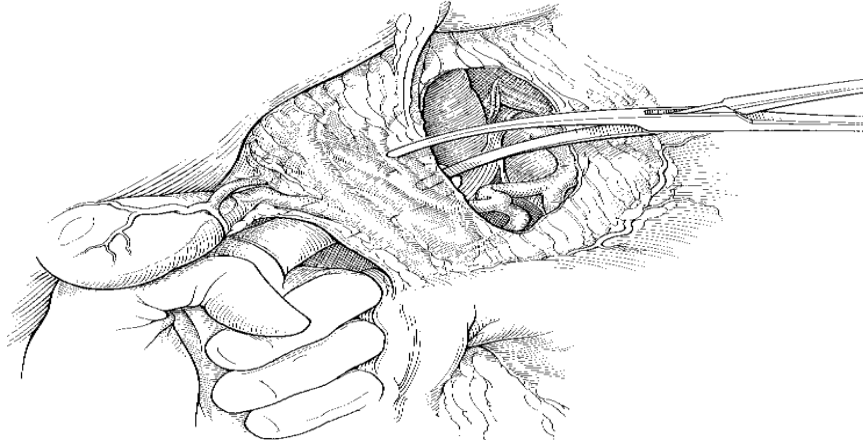
Şekil 10 – Hepatorafi

Daha büyük karaciğer yaralanmalarında tercih edilebilecek metotlardan biri “Packing” olarak isimlendirilen ıslak kompreslerle karaciğerin paketlenerek çevresinin sarılması ve baskı uygulanmasıdır (Şekil 11). Laparotomi ve eksplorasyon sonrasında karaciğerin çevre ligamentleri serbestlenerek karaciğer kısmen mobilize edilmesini takiben, serum fizyolojik emdirilmiş batın kompresleri karaciğer çevresine yerleştirilerek baskı ile kanamanın yavaşlatılmasını hedeflenir. Esasen packing, karaciğer kanamalarıyla mücadelede eskiden beri kullanılan bir yöntem olup İkinci Dünya Savaşında yaygın olarak kullanılmış ve Vietman Savaşı sonrasında da tekrar popüler hale gelmiştir. Packing, kanamaların kontrolünde faydalı bir teknik olup, metabolik durumu sıkıntılı hastalarda, aşamalı laparotomilerde ve hasar kontrol cerrahisi uygulanacak hastalarda tercih edilebilir.



Şekil 11 – Paketleme (Packing)

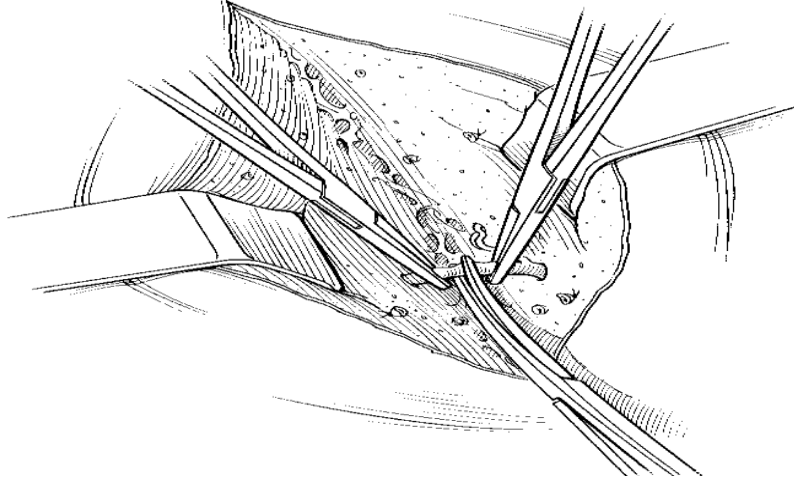
Pringle manevrası, Hepatoduodenal ligamente elle ya da klemple baskı uygulanarak karaciğer travması meydana gelen hastada kanamayı yavaşlatmayı ve kanamayı durdurmayı amaçlar (20) (Şekil 12). Major karaciğer travması ve kanaması olan hastalarda yapılması gereken ilk hamlelerden biri Pringle manevrası olmalıdır. Pringle hareketinin belli aralıklarla açılıp kapatılması, meydana gelebilecek olan hepatosit kayıplarını azaltmada faydalı olabilir. Pringle manevrası sadece karaciğere gelen kan akımını durdurduğu için, hepatic venler ve retrohepatik Vena Cava Inferior’da meydana gelen kanamalarda etkisizdir. Ancak bu yapılardan meydana gelen kanamaların varlığını ortaya koyar ve bu açıdan tanısıl bir fonksiyon da üstlenir.



Şekil 12 – Pringle Manevrası

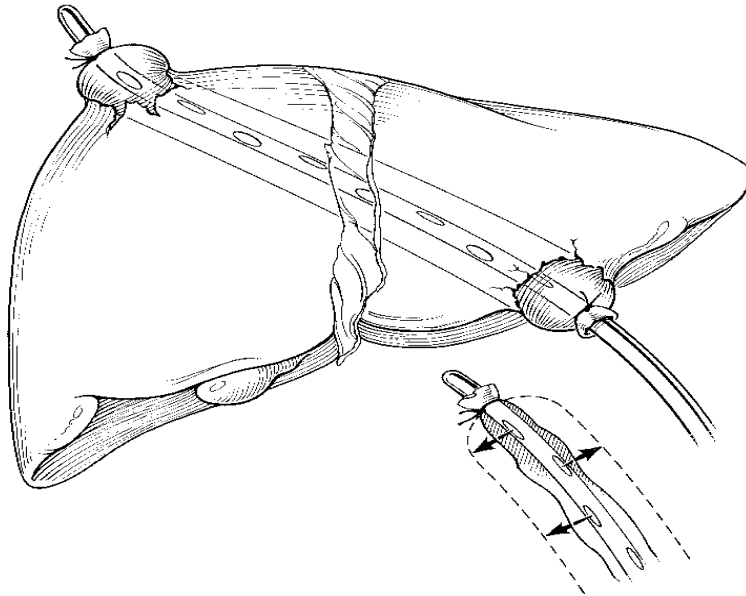
Kanamamanın durdurulmasında kullanılabilecek bir diğerk yöntem, hepatik vasküler yapıların ligasyonudur (Şekil 13). Özellikle vasküler yapıların onarılamayacağı boyutlardaki travmalarda selektif hepatik arter ligasyonu düşünülebilir. Genel durumu kötü ve persistant arteriyal hemorajisi olan hastalarda tercih edilebilir. Sağ hepatik arterin bağlandığı olgularda safra kesesinin nekroza gidebileceği göz önünde bulundurularak kolesistektomi yapılmalıdır. Ayrıca, arteryal yapıların bağlanması lobar nekroza neden olabileceği için hepatik rezeksiyonlara da ihtiyaç doğurmaktadır. Apse, bilioma ve nekroz riskini arttırması, selektif arter ligasyonunun günümüzde popülerliğini kaybetmesine neden olmuştur.

Bazen karaciğerk dokusunda daha derin laserasyonlarda meydana gelen kanamalar görülebilirler. Bu durumda kanamaya neden olan vasküler yapılarla sutürler ya da klipler aracılığı ile selektif arter ligasyonu uygulanabilir. Kanamaya sebebiyet veren yapıları daha iyi görmek amacıyla, parmakla parankim dokusunun açılması (finger fracturing) kullanılabilir. Bu esnada kanamayı yavaşlatmak için Pringle manevrası yardımcı olabilir. Fakat derinde bulunan bir kanamaya ulaşarak bunu bağlamaya çalışmak kan kaybı miktarını arttırabileceğinden ve bu esnada hem hastanın hem de karaciğerk fizyolojik durumunu sıkıntıya sokabileceğinden dolayı önerilmemektedir. Bu hastalarda eğer başarıya ulaşırsa packing ve hemen arkasından anjiyografi ile embolizasyon hayat kurtarıcı olabilir.



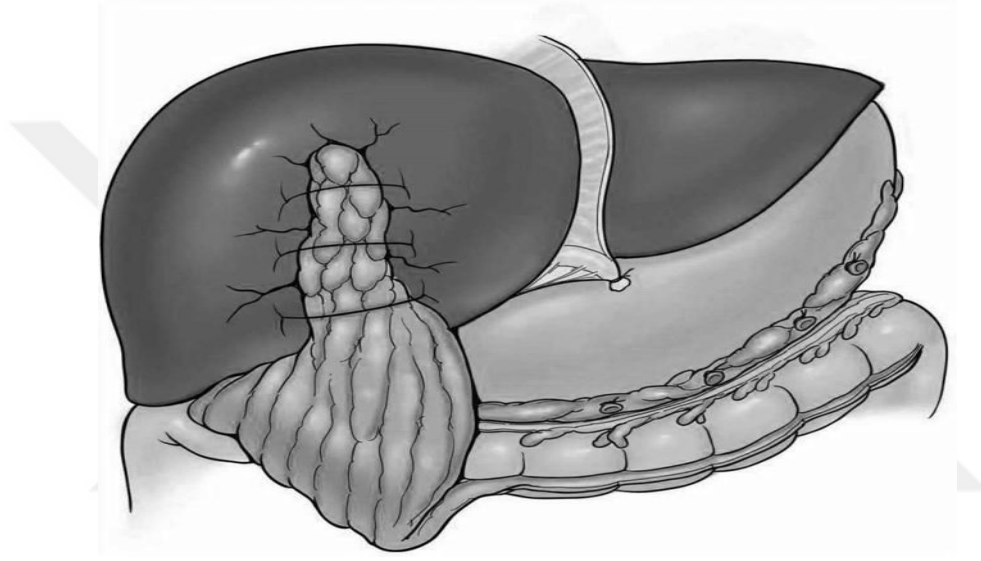
Şekil 13 – Selektif Arter Ligasyonu

İntrahepatik balon tamponad, özellikle delici kesici alet ve ateşli silah yaralanmaları gibi penetran karaciğer yaralanmalarında kullanılabilen bir yöntemdir (Şekil 14). Yaralanmada meydana gelen trasenin içerisine bir “Sangstaken-Blackmore” tüpü ya da pendröz dren ve içerisine yerleştirilen sondalar konularak, balonun ucu sağ üst kadrandan yapılan bir kesi ile batın dışına alınarak şişirilir. Genel durumu kötü ve relaparotomi gerçekleştirilecek hastalarda kanamayı durdurmak için hızlı bir alternatif olabilir.



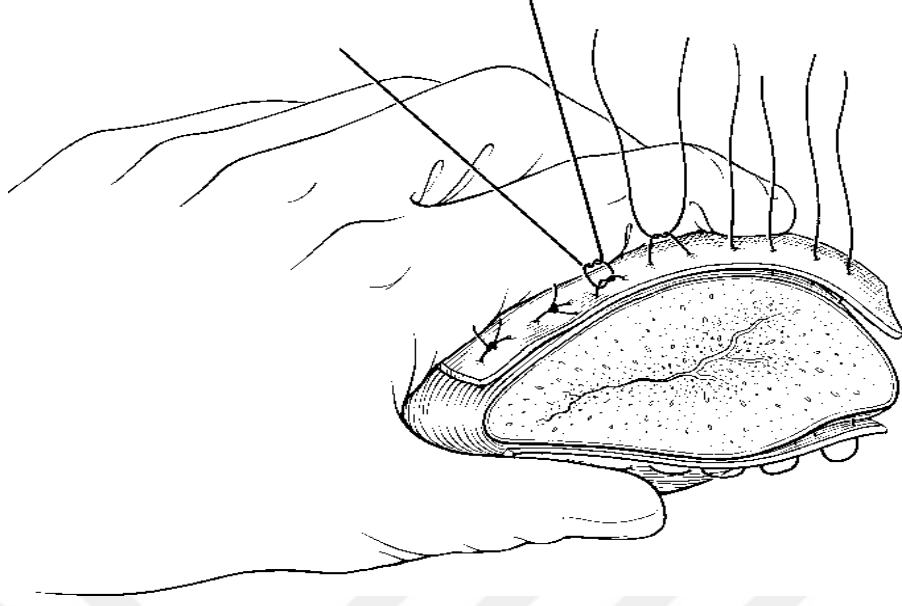
Şekil 14 – İntrahepatik Balon Tamponad

Benzer şekilde karaciğerdeki geniş defektleri doldurmak amacıyla omentum kullanılabilir. Arteriyal beslenmesi bozulmayacak şekilde hazırlanan omentum flebi, defekt içerisine yerleştirilir ve parankim dokusu gevşek sutürler ile yaklaştırılır (Şekil 15). Yerleştirilen omentum sadece ölü boşluğu kapatmakla kalmadığı gibi, aynı zamanda lenfoid dokudan zengin olması travma bölgesinde makrofajların miktarının artmasına yardımcı olur.



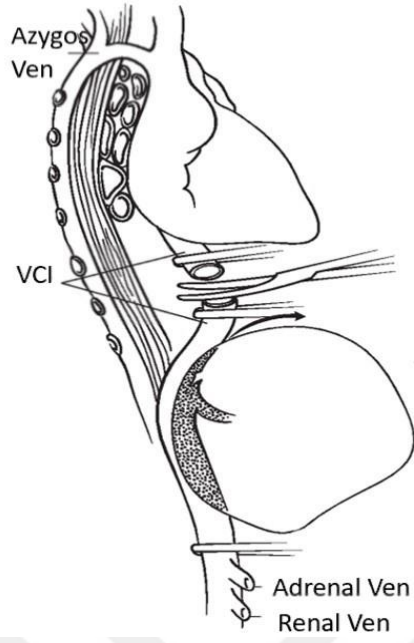
Şekil 15 – Omental Packing

Teknolojideki gelişmelere paralel olarak, travma cerrahisinde farklı yöntemler denenmeye başlanmıştır. Bu yöntemlerden birisi de emilebilir yamaların (Mesh) travma alan parankimatöz organların etrafına sarılmasıdır (Şekil 16). “Mesh Paketleme” olarak isimlendirilen bu teknik, ilk kez Buntain ve Lynn tarafından dalak yaralanması sonrası kanama kontrolü için kullanılmıştır (84). Karaciğerin yama ile paketlenmesi için üretilen özel yamalar bulunmaktadır ve bu yamalarla yapılan paketleme işlemlerinde diğer yamalara nazaran hepatik fonksiyonların daha iyi korunduğu, kanamanın daha efektif kontrol edildiği ve septik komplikasyonlarla daha az karşılaşıldığı bildirilmiştir (85, 86).

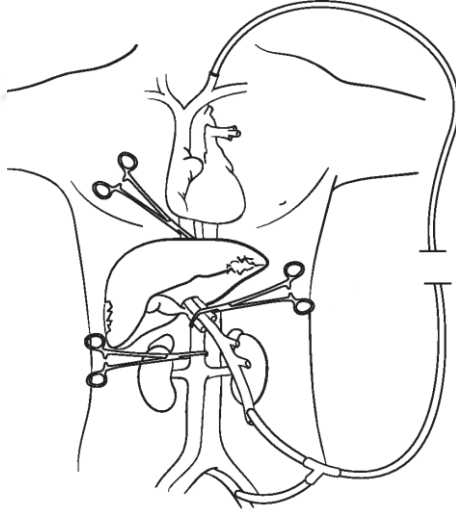


Şekil 16 – Mesh Paketleme

Retrohepatik Vena Cava ve hepatic ven yaralanmaları, karaciğer yaralanmalarında nadir görülen ancak mortal seyredebilen bir durumdur. Travma bölgesinde yapılan onarımlar ve Pringle manevrasına rağmen kanama devam ediyorsa retrohepatik venlerden kanama olduğu düşünülmelidir. Eğer yaralanma ufak boyutlarda ve lateral bir defektse, bu durumda primer onarım denenebilir. Perihepatik packing, uygulandığında kanama durduruluyorsa, packingin bozulmaması ve hastanın yoğun bakıma alınarak takip edilmesi önerilir (87). Packingin başarısız olduğu durumlarda hastalarda suprahepatik ve infrahepatik Vena Cava Inferior'un klempe edilerek direkt tamiri, hepatic vasküler eksklüzyon (Şekil 17), retrohepatik Vena Cava Inferior'a geçici şant ya da venovenöz by-pass (Şekil 18) seçeneklerinden birisi düşünülebilir.



Şekil 17 – Total Hepatik Eksklüzyon



Şekil 18 – Venovenöz Bypass

Travmanın onarılamaz boyutta olduğu hastalarda son çare olarak karaciğer transplantasyonu gerekebilir.

2.7. Topikal Hemostatik – Adezyon Ajanları ve Özellikleri

Dünyada yılda ortalama 7-8 milyon arasında travmaya bağlı yaralanma meydana gelirken, bu yaralanmalara bağlı olarak 25 ila 100 milyon cerrahi girişim uygulanmaktadır (88). Gerek bu tarz travmatik cerrahi girişimler, gerekse de elektif işlemler esnasında kanamanın durdurulması için kullanılan pek çok farklı yöntem bulunmaktadır. Karaciğer; intra-abdominal bölgede geniş bir hacim kaplaması, yüzeysel yerleşimli olması, irili ufaklı bol miktarda vasküler bulundurması nedeniyle meydana gelen travmalarda en çok zarar gören ve en çok kanayan organların başında gelir (89).

Konvansiyonel yöntemlerin en bilinenleri mekanik bası, ligasyonlar ve turnikelerdir. Bu tekniklerin etkinliği uzun yıllar önce kanıtlanmış olup günümüzde halen yaygınca kullanılmaktadır. Ancak adı geçen bu yöntemlerin tamamı vakit alan ve efor harcanmasını gerektiren yöntemlerdir (90). Teknolojinin gelişimine paralel olarak elektrik enerjisini termal enerjiye dönüştüren elektrokoter ve damar mühürleme cihazlarının kullanıma girmesi, kanama kontrolünün sağlanmasında büyük kolaylıklar sağlamıştır. Ancak, termal enerjinin yarada daha çok nekroz yarattığı da unutulmamalıdır. Ayrıca bu cihazlar derindeki kanamaların kontrolünde yetersiz kalabildikleri gibi, nazik dokularda istenilmeyen komplikasyonlara da neden olabilmektedir.

Tüm bu dezavantajlar, kanama kontrolünde etkili yeni alternatiflerin aranmasına neden olmuştur. Topikal hemostatik ajanlar, bu arayışın sonunda geliştirilen, koagülasyon kaskadının farklı basamaklarını etkileyerek hemostazın sağlanmasına yardımcı olan materyallerdir. Tercih edilecek olan hemostatik ajan, kanama boyutu, uygulanan prosedürün büyüklüğü, kullanılacak olan ajanın maliyeti ve işlemi uygulayacak cerrahın tecrübesi gibi pek çok farklı faktöre bağlı olarak değişir.

1) Fibrin Yapıştırıcı

Fibrin doku yapıştırıcısı, insan kan plazmasından elde edilmektedir. İçerisinde yapıştırıcı protein ve trombin solüsyonu olmak üzere ana iki bileşen bulunur. Yapıştırıcı

proteinin aktif bileşenleri fibrinojen – faktör XIII – Aprotinindir, yardımcı maddelerse insan albümini – histidin – nikotinamid – polisorbat 80 – sodyum sitrat ve vehikül olarak sudur. Trombin solüsyonu içerisindeyse insan trombini ve kalsiyum klorür, yardımcı madde olarak insan albümini – sodyum klorür ve vehikül olarak su bulunur. Her iki bileşenin ana maddeleri ve yardımcı maddeleri farklı flakonlar içerisinde hazırlanmışlardır. Özel inkübatörler yardımı ile bu flakonlar ısıtılarak birleştirilir ve iki enjektör içerisine yerleştirilirler. Bu enjektörler özel bir piston mekanizması içerisine konumlandırılarak kanama bulunan bölgeye tatbik edilir.

Fibrin yapıştırıcılar, plazmadan elde edilen materyaller oldukları için, kişiye ait olan enfeksiyonların geçişine yol açabilirler. Günümüzde kullanılır hale gelen filtrasyon uygulamalarıyla viral ve bakteriyel enfeksiyonların nakillerinin önüne geçilmesi mümkün olanaklı gelmiştir. Ayrıca allogreft bir doku naklinde olduğu gibi, bir bireyden diğerine aktarılan plazma kaynaklı ürünlere karşı antikor oluşumu ve alerjik reaksiyonlar meydana gelebilir.

2) Surgicell

Oksidasyona uğramış formdaki rejenere sellüloz olan Surgicell, ufak arter ve ven kanamaların kontrol altına alınmasına yardımcı bir maddedir. Hasar görmeksizin istenilen boyutlarda kesilebilir, katlanabilir ve kanama bölgesine dikilebilir. Kanamayı durdurmaya yardımcı olduğu kadar bakteriyostatik özelliğe sahiptir. MRSA, PRSP, VRE, MRSE gibi pek çok virulan suşa, Gram (+) koklardan Gram (-) basillere kadar geniş bir bakteriyel ajan grubuna karşı in-vitro bakteriyostatik etki gösterir. Hayvan deneylerinde de diğer kanama durdurucu ajanlarla kıyaslandığında, olası bir enfeksiyonda enfeksiyonu arttırıcı bir etkisi olduğu belirlenmemiştir (91, 92).

3) Siyanoakrilat

Siyanoakrilatlar, ilk kez 1950'li yıllarda kullanılmaya başlanmış olup, günümüze kadar pek çok alt grubu üretilmiştir (93). Bunlardan N-Butil-Siyanoakrilat, ilk kez 1960'lı yılların sonunda piyasa sunulmuş olup, özellikle Vietnam Savaşında kullanılmıştır (88). İçerisinde siyanit, alkil ve akrilat fonksiyonel gruplarını barındırır. Siyanit ve alkil grupları yüksek derecede elektronegatif fonksiyonel gruplar olup, akrilat ana grubunda

bulunan etilen alt grubu polimerizasyonundan sorumludur (88). Siyanoakrilat, hidroliz yoluyla inefektif haline dönüşür ve vücuttan atılımı solunum, feçes ve idrarla olur (94).

Siyanoakrilatın medikal kullanıma girmesinden itibaren farklı pek çok prosedürde yer almıştır. Diyafram onarımından bağırsak anastomozlarının sağlanması, abdomende fasya ve aponevrozların kapatılmasından, solid organlarda kanamaların durdurulmasına kadar pek çok girişimde yaygın olarak kullanılmıştır.

Siyanoakrilatın diğer hemostatik materyallere göre önemli bir farkı, bir biyomolekül olmamasıdır. Her ne kadar organizmada yıkılsa da yardımcı madde kullanılmadan uygulanan siyanoakrilatın dokular üzerinde toksik etkisi bulunmaktadır. Özellikle metabolik yıkım ürünü olarak ortaya çıkan siyanoasetat ve formaldehit; lipid hidroperoksit, tromboksan A2, prostaglandin ve lökotrien düzeyinde artışa yol açarak dokuda lokal iskemi ve nekroz oluşturabilir. Benzer olaylar dizisinde, organizmanın siyanoakrilatı yabancı bir madde algılamasından ötürü, makrofajlar ve polimorfonüvenil lökositler (PMNL) tarafından fagositoz, lizozom degranülasyonu sonucu hücre ölümünün meydana geldiği reaksiyonlara da neden olabilir (88).

2.8. Sıçan Karaciğerinin Anatomisi

Sıçanlarda karaciğer, vücut ağırlıklarının yaklaşık olarak %5'ini oluşturmakta, karın boşluğunun en kranial bölümünde yerleşik multilobüler yapı göstermektedir (95).

Sıçan karaciğerinde loblar, tıpkı insan karaciğerinde olduğu gibi, portal dalların dağılımına göre adlandırılır ve dört loba ayrılır. Bu loblardan en büyüğü "Median" ya da "Orta" lob olarak adlandırılanıdır. Bu lob karaciğer ağırlığının yaklaşık olarak %40'a yakın bir kısmını oluşturur (95). Umbilikal Fissür adı verilen vertikal bir fissür ile ikiye ayrılır, 2/3'lük daha büyük kesmi "Sağ Medial Lob", 1/3'lük kesmi "Sol Medial Lob" olarak isimlendirilir. Sağ medial lob hem sol hem de sağ hepatik vasküler dallardan beslenir. "Sol Lateral Lob", sıçan karaciğerinin ikinci büyük lobu olup, %30'luk bir bölümünü oluşturur ve romboid görünümlüdür. Epigastrik ve sol hipokondriak bölgeyi dolduran sol lateral lob, sıçanda midenin anterior yüzünü örter ve üzerinde herhangi

bir fissür bulundurmaz. “Sağ Lob” ve “Kaudat Loblar” hacimsel olarak daha az yer kaplamakla beraber, kaudat lob, “Vena Portae”, “Vena Cava Inferior”, özofagus ve mide ile yakın komşuluk göstermektedir (95).

Her ne kadar, farklı varyasyonlar göstermesine rağmen, insan karaciğeri ve sıçan karaciğerlerinin ana vasküler yapılarında ve bu vasküler yapıların köken aldıkları yapılarda benzerlikler bulunmaktadır (95). Karaciğerin arteriyel beslenmesi, “Arteria Hepatica Communis”ten çıkan “Arteria Hepatica Propria” tarafından gerçekleştirilir. Sıçanlarda “Vena Portae”; “Vena Mesenterica Superior”, “Vena Gastrosplenica” ve “Vena Gastroduodenale” tarafından oluşturulur. Karaciğer içerisinde üç ana dala ayrılır ve karaciğerin loblarına bölünmesinde rol oynarlar. Karaciğerin venöz kanının dolaşıma aktarılması ise loblar ve lobüllerden doğrudan V. Cava Inferior’a uzanan venler yardımı ile gerçekleşir. Bu venler her lob ve lobül için bir tane olabileceği gibi bir çift halinde de olabilir (95).

Sıçanlarda safra yolları, insanlara göre belirgin farklılıklar gösterir. Sıçanlarda safra kesesinin bulunmaması önemli bir farktır (95). Ekstrahepatik safra yolları her karaciğer lobu için, bu loba uzanan arter ve venlere komşu olarak süperfisyel birer dal olarak başlar. Superior ve Inferior Kaudat loblar, sağ medial lob ve kaudat çıkıntının birer ekstrahepatik alt dalı bulunabilir. Her lob kendi safra yolu tarafından drene edilir ve birleşerek ortak safra kanalını oluştururlar. Kaudat çıkıntının üst kısmı sağ lateral loba ya da ana safra yoluna, alt kısmı ise kendine ait dallara ya da sağ lateral lobun dallarına drene olabilir. Tüm bunlara ek olarak, bu ekstrahepatik yollarından birbirleri ile arasında köprü dalları da bulunabilir (95).

Histolojik olarak, normal sıçan karaciğerinde hegzogonal ve poligonal lobüller mevcut olup bu lobüllerin ortalarında da santral venler bulunur. İnsan karaciğerine benzer şekilde hepatik triadlar bu lobüllerin periferine yerleşmiştir. Hepatositler santral venden radyal olarak trabeküller oluşturacak şekilde dizilirler. Söz konusu hepatosit sıraları arasında içerisinde Kupffer hücreleri bulunan sinüzoidler bulunur (96). Sıçan karaciğerinde lobüller arasında yer alan bağ dokusunun miktarı insan karaciğerine göre daha fazladır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Sıçanların Gruplandırılması

Çalışmamızın deney hayvanı uygulamaları İstanbul Üniversitesi Deneysel Araştırma Enstitüsü Merkez'inde (DETAE) gerçekleştirildi. Çalışma için gerekli etik kurul izini İstanbul Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulundan (HADYEK) alındı (2018/26). Deney hayvanları DETAE'den temin edildi.

Çalışmada ağırlıkları 250-350 gr arasında değişen 2 – 3 aylık 38 adet erkek Wistar-Albino sıçan kullanıldı. Deneklerin kuyruklarının distalinden yapılan kesilerle işlem öncesi ve işlem sonrasında hematokrit ölçümü için kapiller tüplere kan örnekleri alındı. Çalışmada kullanılan denekler, rastlantısal olacak şekilde aşağıda belirtilen beş gruba ayrılmıştır.

Grup I: Sham Grubu (n=6)

Grup II: Kontrol Grubu (Mekanik Bası) (n=8)

Grup III: Fibrin Doku Yapıştırıcısı Grubu (Tisseel®, Baxter) (n=8)

Grup IV: Rejenere Sellüloz Grubu (Surgicell®, Baxter) (n=8)

Grup V: Siyanoakrilat Grubu (Histoacryl Blue®, BBraun) (n=8)

Çalışma gruplarındaki deney hayvanlarının tamamı, pre-operatif ve post-operatif dönemde DETAE'de standart beslenme ve noktürnal sikluslarında takip edildi. İşlem öncesi ve sonrasında deney hayvanlarının tamamı standart rodent diyeti ile beslendi. İşlem öncesinde sıçanlara intra-peritoneal (IP) 50 mg/kg Ketamin (Ketalar®, Pfizer) ve Ksilazin 25 mg/kg (Rhompun®, Roche) enjeksiyonları uygulanarak anestezi sağlandı. Anestezi sonrasında deneklerin tamamının ağırlıkları ölçüldü. Sırt üstü yatar pozisyonda uygun saha temizliğinin ardından cerrahi işleme başlandı.

Kanama Modelinin Oluşturulması

Anestezi ve saha temizliği sonrasında batın orta hatta 3-4 cm'lik orta hat insizyonunu takiben batın eksplorasyonu yapıldı. Karaciğer sol lobu üzerinde 11 numara bistüri ile 20 mm uzunluğunda ve 2-3 mm derinliğinde bir kesi oluşturuldu. Kesi sonrasında kanama süreleri her grup için ölçülerek kaydedildi.

Grup I: Sham Grubu

Sham grubunda bulunan 6 adet sıçana, uygun anestezi indüksiyonu sonrasında yapılan orta hat insizyonu ile batına girildi. İntraperitoneal yapılar ve karaciğer eksplorasyonu sonrasında herhangi bir işlem yapmaksızın periton ve adele katları 4/0 ipek, cilt 5/0 rapid vicryl devamlı (continue) sutürler ile uygun planda kapatılarak işlem sonlandırıldı.

Grup II: Kontrol Grubu

Kontrol grubunda bulunan 8 adet sıçanda intraperitoneal yapılar ve karaciğer eksplorasyonunu takiben karaciğer sol lobunda 20 mm uzunluğunda ve 2-3 mm derinliğinde bir kesi oluşturuldu. Kanama meydana geldiği andan itibaren kanamayı durdurucu bir madde kullanılmaksızın, gazlı bez ile kanama bölgesine mekanik bası uygulandı ve 30 saniyede bir kontrol edilerek kanamanın durduğu ana kadar geçen süre kaydedildi. Kanamanın durmasını takiben periton ve adele katları 4/0 ipek, cilt 5/0 rapid vicryl devamlı sutürler ile uygun planda kapatılarak işlem sonlandırıldı.

Grup III: Fibrin Doku Yapıştırıcısı Grubu (Tisseel®, Baxter-Eczacıbaşı)

Bu grupta bulunan 8 adet sıçanda intraperitoneal yapılar ve karaciğer eksplorasyonunu takiben karaciğer sol lobunda 20 mm uzunluğunda ve 2-3 mm derinliğinde bir kesi oluşturuldu. Kanamanın meydana gelmesini takiben daha önceden hazırlanmış olan fibrin doku yapıştırıcısı özel enjektörü yardımı ile laserasyonun bulunduğu bölgeye püskürtülerek kanama kontrolü sağlandı (Şekil 19). Kanamanın süresi ve kanamanın durdurulduğu ana kadar kullanılan madde miktarı kaydedildi. Kanamanın durmasını takiben periton ve adele katları 4/0 ipek, cilt 5/0 rapid vicryl devamlı sutürler ile uygun planda kapatılarak işlem sonlandırıldı.



Şekil 19 – Tisseel® Uygulaması

Grup IV: Rejenere Sellüloz Grubu (Surgicell®, Baxter)

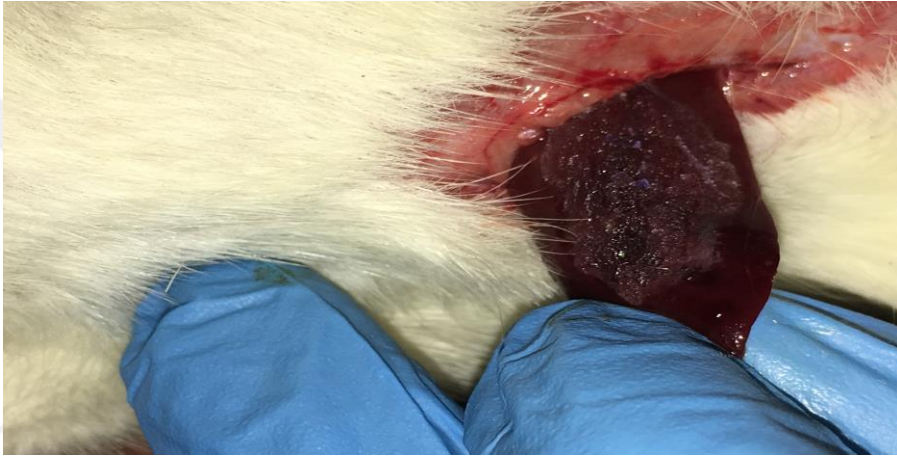
Bu grupta bulunan 8 adet sıçanda intraperitoneal yapılar ve karaciğer eksplorasyonunu takiben karaciğer sol lobunda 20 mm uzunluğunda ve 2-3 mm derinliğinde bir laserasyon oluşturuldu. Kanamanın meydana gelmesini takiben daha önceden uygun boyutlarda kesilmiş (1x1 cm, toplam büyüklüğü 5x5 cm) Surgicell, kanamanın bulunduğu bölgeye konuldu (Şekil 20). Kanamanın süresi ve kanamanın durduğu ana kadar kullanılan Surgicell adedi kaydedildi. Kanamanın durmasını takiben periton ve adele katları 4/0 ipek, cilt 5/0 rapid vicryl devamlı sutürler ile uygun planda kapatılarak işlem sonlandırıldı.



Şekil 20 – Surgicell® Uygulaması

Grup V: Siyanoakrilat Grubu (Histoacryl Blue®, BBraun)

Bu grupta bulunan 8 adet sıçanda intraperitoneal yapılar ve karaciğer eksplorasyonunu takiben karaciğer sol lobunda 20 mm uzunluğunda ve 2-3 mm derinliğinde bir kesi oluşturuldu. Kanamanın meydana gelmesini takiben Histoacryl Blue® solüsyonu, kesi bölgesine püskürtülerek kanama kontrolü sağlandı (Şekil 21). Kanamanın süresi ve kanamanın durdurulduğu ana kadar kullanılan madde miktarı kaydedildi. Kanamanın durmasını takiben periton ve adele katları 4/0 ipek, cilt 5/0 rapid vicryl devamlı sutürler ile uygun planda kapatılarak işlem sonlandırıldı.



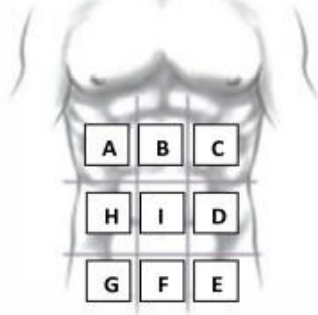
Şekil 21 – H. Blue® Uygulaması

İşlem sonrasında, tüm deneklerin sırt bölgesine subkutan 20cc Serum Fizyolojik enjeksiyonu uygulanmıştır.

Sakrifikasyon ve Değerlendirme

Post-operatif 7. günde deney hayvanlarına IP 50mg/kg Ketamin (Ketalar®, Pfizer) ve 25 mg/kg Xylazin (Rhompun®, Roche) anestezisi uygulandıktan sonra sırt üstü pozisyonda uygun cilt antisepsisi sağlanmasını takiben orta hattan relaparotomi uygulandı. Deney hayvanlarının tamamı, intrakardiyak ponksiyon uygulanarak sakrifiye edildi. İntrakardiyak kan örnekleri, biyokimyasal değerlendirme için 6100 rpm/dk hızda 10 dakika süreyle santrifüj edildi. Serum ve plazma örnekleri ayrılarak -80 derecede analiz zamanına kadar saklandı. Sakrifikasyon sonrasında batın eksplore edildi.

Peritoneal Adezyon Skoru (Peritoneal Adhesion Index – PAI) (97) kullanılarak batın içi yapışıklıklar değerlendirildi (Tablo 5). Tüm deneklerin karaciğerlerinden histopatolojik değerlendirme için doku örnekleri alındı.



0	Adezyon yok
1	Künt diseksiyonla açılabilen hafif adezyon
2	Keskin diseksiyonla açılabilen sıkı adezyon
3	Keskin diseksiyonla açılabilen, organ yaralanması ihtimalinin bulunduğu, sıkı adezyon

Tablo 5 – Peritoneal Adezyon İndeksi

Deneklerin karaciğer rejenerasyonun biyokimyasal olarak değerlendirilmesi için sakrifikasyon sonrasında alınan kanlarda hidrokspirolin (HYP), matriks metalloproteinaz 3 (MMP3), matriks metalloproteinaz 9 (MMP9), matriks metalloproteinaz 13 (MMP13), kollajenaz 1 (KOL1), kollajenaz 3 (KOL3), TIMP metalloproteinaz inhibitör 1 (TIMP1) ve fibronektin (FIBRO) parametreleri çalışıldı. Biyokimyasal analizlerin tamamı sandviç tip ELISA kitleri ile çalışıldı (YL BIOTECH, Shanghai, China). Çalışma esnasında kör, standart ve örneklerin plakalarda yerleşimi belirlendi. Tüm numuneler ayrı ayrı HYP/MMP3/MMP9/TIMP1/KOL1/KOL3/FIBRO antikorları ile kaplı plakalara eklendi ve inkube edildi. Ardından Biotin ile işaretli HYP/MMP3/MMP9/TIMP1/KOL1/KOL3/FIBRO antikorları ve streptavidin-HRP konjugatı immün kompleks oluşturmak üzere eklendi. Inkubasyonun ardından yıkama aşamasına geçilerek bağlanmamış fazla enzim uzaklaştırıldı. Substrat A ve B eklenerek mavi renk oluşması beklenildi ve sonrasında inkube edildi. Durdurma solüsyonu eklenerek oluşan sarı rengin verdiği absorsanslar 450 nm dalga boyunda okundu.

Histopatolojik inceleme için karaciğerden elde edilen doku örnekleri %10 formalin solüsyonu içinde fikse edildi. Fiksasyonu takiben Patoloji Anabilim Dalında

rutin doku işlemlerinden geçirilerek parafin bloklar haline getirildi. Parafin bloklardan kesitler elde edilerek Hematoksilen – Eozin (HE) boyası ile boyandı ve preparatlar ışık mikroskobu ile değerlendirildi. Karaciğer parankiminde meydana gelen hasar aşağıdaki kriterlere göre sınıflandırıldı: *1-hidropik dejenerasyon 2-portal iltahap 3-fokal nekroz 4-dev hücre varlığı 5-granülasyon dokusu 6-portal fibrozis 7-periportal fibrozis 8-konfluen nekroz.*

Çalışmamızdan elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi, SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows 21.0 programında yapıldı. Çalışmamızda elde edilen sayısal verilerin Kolmogorov Smirnov testi sonucu normal gösterdiği belirlendiğinden ve grup sayısı 3'ten büyük olduğundan ANOVA testi kullanıldı. Niceliksel verilerin değerlendirilmesinde ve ilgili parametrelerin gruplar arası karşılaştırılmasında Kruskal Wallis, Bonferoni ve Tamhame testleri kullanıldı. İstatistiksel %95'lik güven aralığında, anlamlılık düzeyi $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmanın devam ettiği süre içerisinde deney, kontrol ve sham gruplarında hiçbir deney hayvanı kaybedilmemiştir. Tüm sıçanlar yedi günlük takip sürecini deneyleri olumsuz yönde etkileyebilecek herhangi bir sorun olmaksızın geçirmişler ve yedinci günün sonunda sakrifiye edilmişlerdir. Bu noktada mortalite açısından gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.

Grupların Ortalama Ağırlık Değerleri

Kanama oluşturulan gruplarda ilk işlem ve relaparotomileri öncesinde ölçülen ağırlık değerleri ortalamaları Tablo 6’de verilmiştir.

Tablo 6 – Kanama oluşturulan deney gruplarının ortalama ağırlıkları

Gruplar	Birinci Operasyon Öncesi Ağırlık (gr) (Ortalama ± Standart Sapma)	Relaparotomi Öncesi Ağırlık (gr) (Ortalama ± Standart Sapma)
Grup II	253,86 ± 30,53	250,062 ± 29,82
Grup III	382,00 ± 44,34	378,44 ± 43,58
Grup IV	376,56 ± 21,05	373,50 ± 20,95
Grup V	371,06 ± 34,75	367,56 ± 34,27

Kanama oluşturulan gruplarda ilk işlem ve relaparotomileri öncesinde alınan ağırlık ölçümlerinde anlamlı fark saptanmamıştır.

Grupların Ortalama Hematokrit Değerleri

Kanama oluşturulan gruplarda ilk işlem ve relaparotomileri öncesinde alınan hematokrit değerleri Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7 – Kanama oluşturulan deney gruplarının ortalama hematokrit değerleri

	Birinci Operasyon Öncesi Hematokrit (%) (Ortalama ± Standart Sapma)	Relaparotomi Öncesi Hematokrit (%) (Ortalama ± Standart Sapma)
Grup II	43,86 ± 3,64	33,63 ± 3,96
Grup III	43,63 ± 3,62	41,00 ± 3,25
Grup IV	45,50 ± 3,62	41,13 ± 2,99
Grup V	46,50 ± 3,74	42,86 ± 2,99

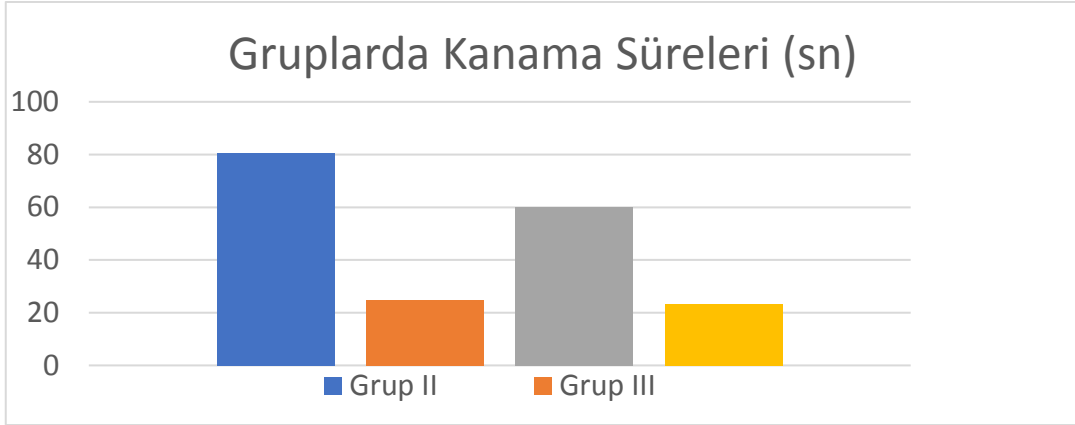
Grup 3 (Tisseel®), Grup 4 (Surgicell®) ve Grup 5 (Histoacryl Blue®)'in ilk işlem öncesi ve relaparatomileri öncesinde alınan hematokrit değerlerinde, gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05).

Grup 2 (Mekanik Bası)'nin ilk işlem öncesinde alınan hematokrit değerleri ile relaparatomileri öncesinde alınan hematokrit değerlerinde anlamlı azalma gözlenmiştir (p<0,05). Ayrıca, mekanik bası grubunun relaparotomi sonrasında elde edilen hematokrit ölçümlerinde, diğer grupların relaparotomi ölçümlerine nazaran anlamlı azalma olduğu izlenmiştir (p<0,05).

Gruplarda Ortalama Kanama Süreleri

Grupların kanama süreleri karşılaştırıldığında, Grup 2 (Mekanik Bası) ve Grup 4 (Surgicell)'ün kanama sürelerinin, Grup 3 (Tisseel®) ve Grup 5 (Histoacryl Blue®)'e kıyasla anlamlı derecede daha uzun olduğu görülmüştür (p<0,05). Grup 3 ve Grup 5'in kanama süreleri arasında anlamlı fark izlenmemiştir (p>0.05).

Tablo 8 – Deney ve Kontrol Gruplarındaki Kanama süreleri



Grupların Karaciğer Dokusu Histopatolojik Değerlendirme

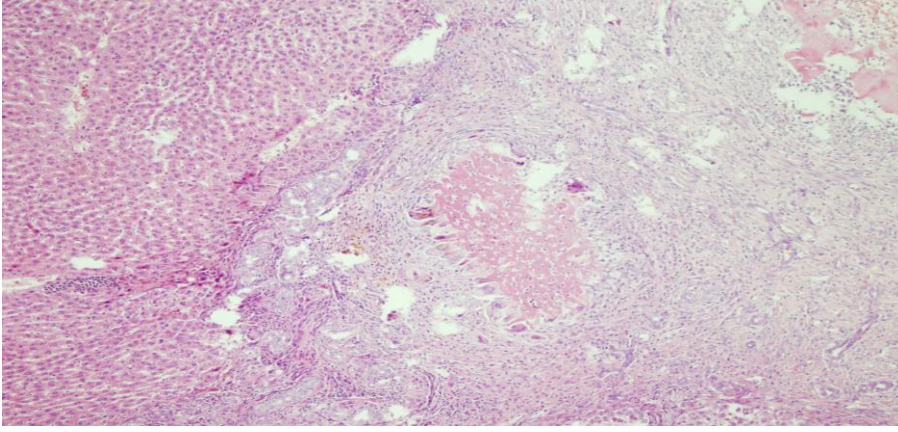
Sonuçları

Grup 3 (Tisseel®)'de hidropik dejenerasyon gelişimi, diğer gruplara nazaran daha azalmış olarak bulunmuştur. Grup 4 (Surgicell®)'te fokal nekrozun, diğer gruplara göre daha artmış olduğu izlenmiştir. Portal fibrozis ve periportal fibrozis, Grup 5 (Histoacryl Blue®)'te bir deney hayvanında hafif olarak (%10-30) izlenmiş olup, diğer deney gruplarında bu bulgu saptanmamıştır (Şekil 22 – 24). Kanama oluşturulan grupların histopatolojik değerlendirmesi Tablo-9'te verilmiştir.

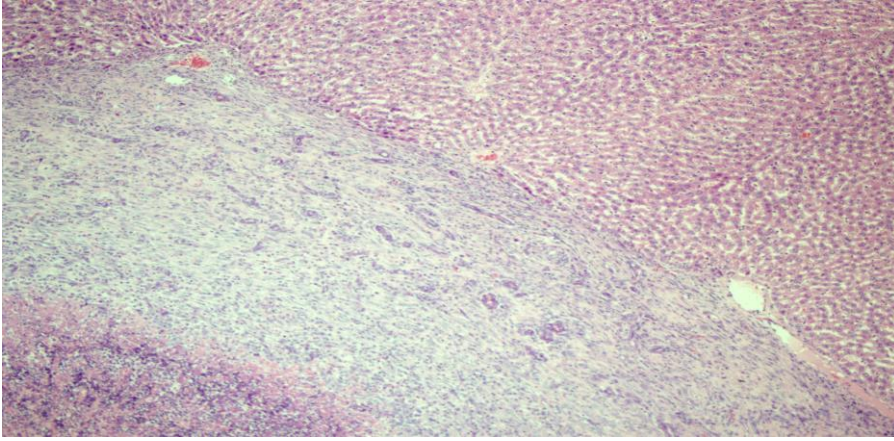
Tablo 9 – Karaciğer Dokusu Histopatolojik Değerlendirme Sonuçları

Histopatolojik	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup V
H. Dejenerasyon	1,1	0,8	1,3	1,1
Portal İltihap	0,3	0,4	0,1	0,3
Fokal Nekroz	0,1	0,3	0,9	0,4
Dev Hücre	0	1,3	1,3	1,4
Granülasyon	0	1	1,1	1,1
Portal Fibrozis	0	0	0	0,1
Periportal	0	0	0	0,1
Konfluen Nekroz	0	0	0	0

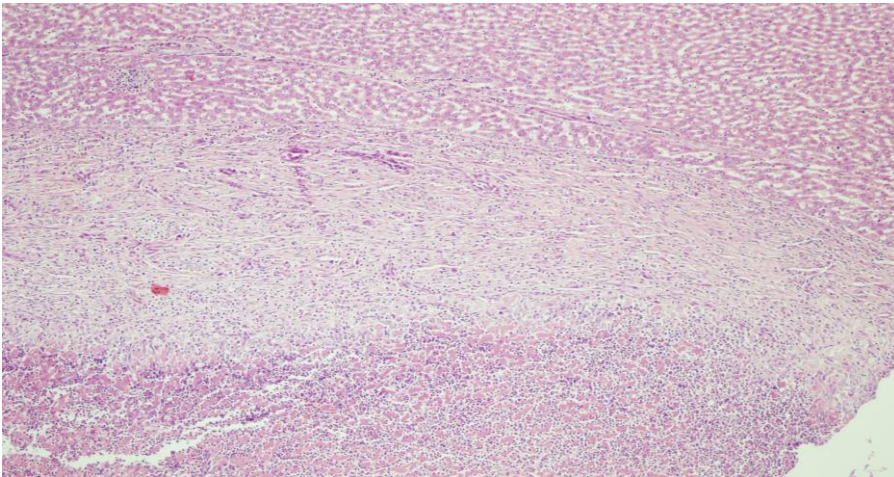
(0=izlenmedi, 1=Hafif [%10-%30], 2=Orta [%31-%65], 3= Ağır [%66-%100])



Şekil 22 – Tisseel® Grubu Histopatolojik Görünümü



Şekil 23 – Surgicell® Grubu Histopatolojik Görünümü



Şekil 24 – H. Blue® Grubu Histopatolojik Görünümü

Grupların Abdominal Adhezyon Değerlendirmeleri

Kanama oluşturulan grupların Peritoneal Adezyon İndeksi (PAI) ortalama sonuçları Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10 – Peritoneal adezyon indeksi (PAI) Skorları

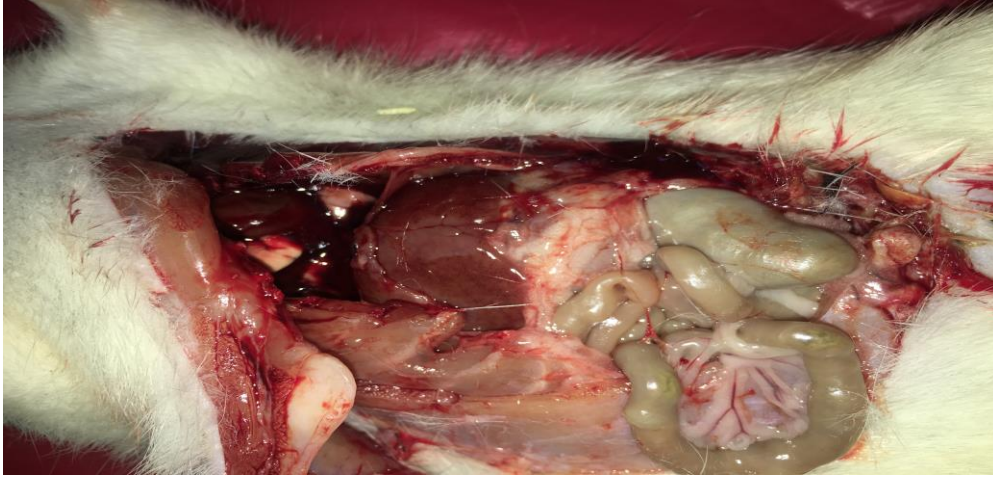
Gruplar	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup V
PAI	2,8	6,0	8,8	9,1

Deney gruplarından Grup 4 (Surgicell®) ve Grup 5 (H. Blue®)'e ait PAI skorları, diğer iki gruba kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Adezyon skorlarının artmış olduğu gruplarda, özellikle sağ hipokondriak, epigastrik ve periumbilikal bölgede oluşan adezyonların daha sıkı olduğu ve keskin diseksiyonlarla, çevre dokulara zarar vermeksizin zorlukla açılabilirdiği görülmüştür.

Kanama meydana getirilen tüm gruplar içerisinde adezyon skorunun en düşük tespit edildiği grup, Grup 2 (Mekanik bası) olarak saptanmıştır.



Şekil 25 – Tisseel® Grubu Sakrifikasyon sonrası İntraabdominal Adezyonlar



Şekil 26 – H. Blue® Grubu Sakrifikasyon sonrası İntraabdominal Adezyonlar

Grupların Sistemik Dolaşımadaki Doku Rejenerasyon

Parametrelerinin İstatistiksel Değerlendirilmesi

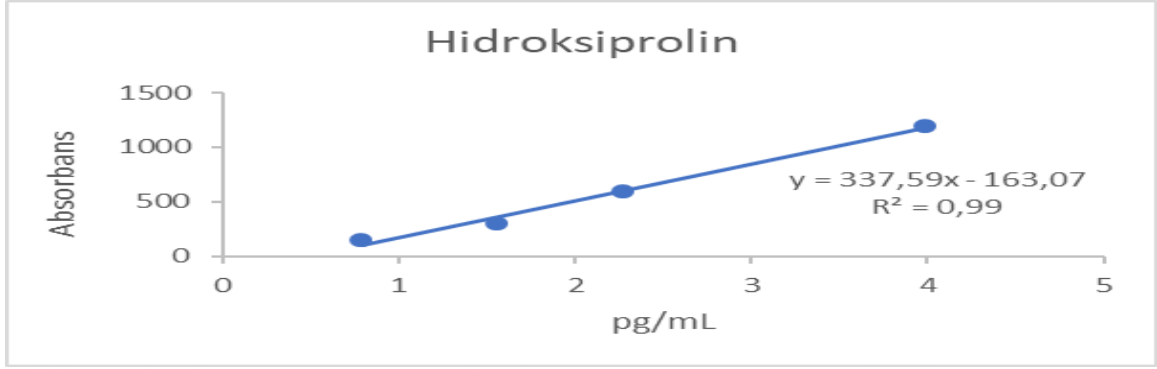
Kanama meydana getirilen gruplarda, relaparotomi esnasında elde edilmiş olan örneklerden çalışılan doku rejenerasyon parametreleri Tablo 11’de özetlenmiştir.

Tablo 11 – Sistemik Dolaşımdaki Doku Rejenerasyon Parametrelerinin Gruplara göre düzeyleri

Grup		HYP	MMP3	MMP9	MMP13	KOL1	KOL3	TIMP1	FIBRO
II	Ortalama + SD	96,87± 10,71	1,15 ± 0,11	0,29± 0,02	1,57± 0,13	2,59± 0,25	140,11 ± 5,17	0,50± 0,02	1,52± 0,26
III	Ortalama + SD	47,95± 5,06	1,19± 0,33	0,23± 0,01	2,10± 0,14	3,05± 0,05	156,93 ± 9,29	0,56± 0,02	1,82± 0,06
IV	Ortalama + SD	162,78± 16,41	1,65± 0,20	0,29± 0,02	1,79± 0,07	3,19± 0,28	182,83 ± 8,22	0,54± 0,02	2,04± 0,19
V	Ortalama + SD	144,33± 16,05	1,33± 0,21	0,19± 0,001	1,73± 0,10	3,32± 0,25	176,15 ± 15,21	0,49± 0,02	2,48± 0,21

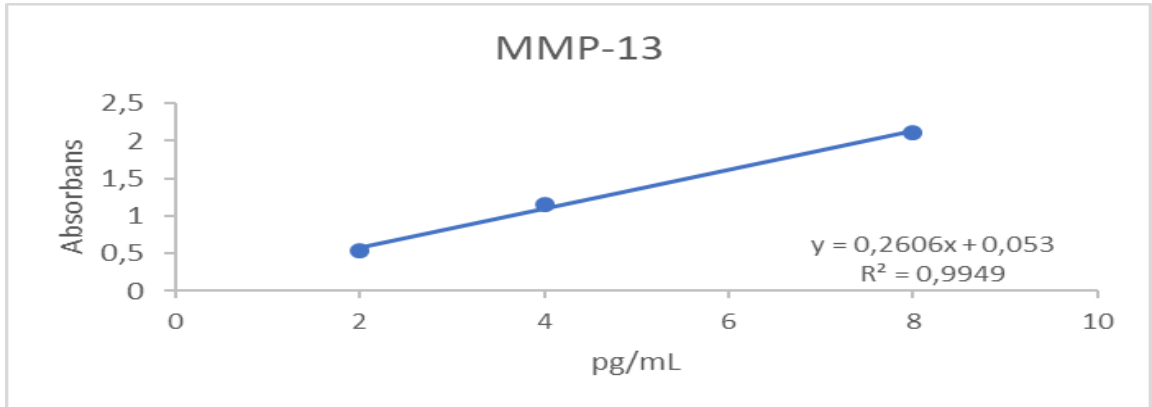
(HYP: Hidroksiprolin, MMP3: Matriks Metalloproteinaz 3, MMP9: Matriks Metalloproteinaz 9, MMP13: Matriks Metalloproteinaz, KOL1: Kollajen 1, KOL3: Kollajen 3, TIMP1: TIMP metallopeptidaz inhibitör 1, FIBRO: Fibronektin)

Karaciğer tramvası oluşturulan tüm gruplar içerisinde Grup 3 (Tisseel®)'te ölçülen hidroksiprolin (HYP) değerleri, diğer gruplarda tespit edilen hpr değerlerine kıyasla anlamlı derecede azalmış olarak saptanmıştır ($p < 0,05$).



Şekil 27 – Hidroksiprolin sonuçlarının hesaplanmasında kullanılan standart eğri

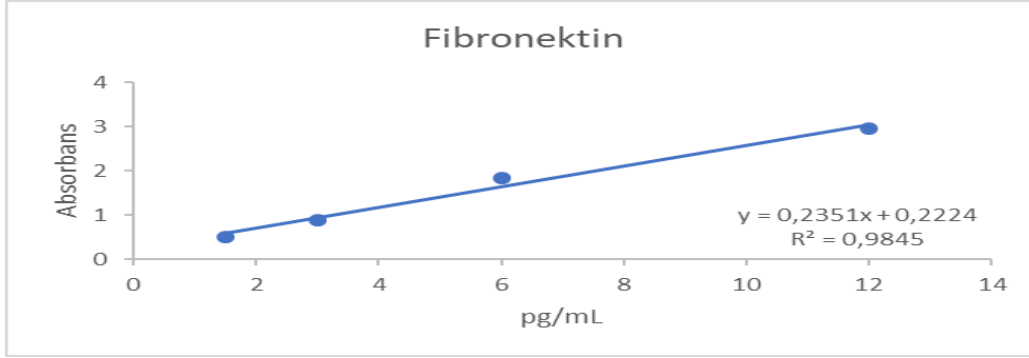
Grup 3 (Tisseel®)'te ölçülen matriks metalloproteinaz 13 (MMP-13) düzeylerinin, Grup 2 (mekanik bası)'ya göre anlamlı derecede yüksek olduğu izlenmiştir ($p < 0,05$). Ayrıca Grup 3'te tespit edilen MMP-13 değerlerinin, Grup 4 (Surgicell®) ve Grup 5 (H. Blue®)'e kıyasla daha yüksek olduğu sonucuna varılmış, fakat bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmemiştir.



Şekil 28 – MMP 13 sonuçlarının hesaplanmasında kullanılan standart eğri

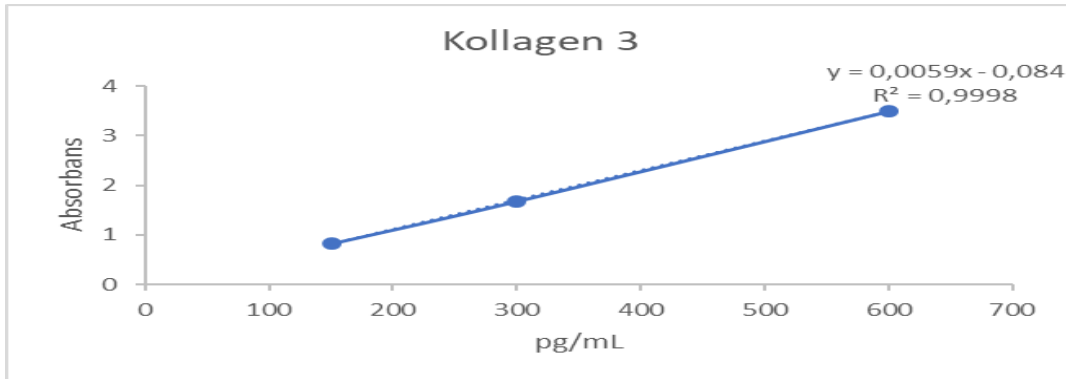
Grup 5 (H. Blue®)'te ölçülen fibronektin değerlerinin, Grup 2 (mekanik bası)'ya göre anlamlı derecede yüksek olduğu izlenmiştir ($p < 0,05$). Grup 3 (Tisseel®) ve Grup 4

(Surgicell®) gruplarında da fibronektin konsantrasyonları mekanik bası grubuna nazaran yüksek bulunmuştur, fakat bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.



Şekil 29 – Fibronektin sonuçlarının hesaplanmasında kullanılan standart eğri

Grup 4 (Surgicell®)'te ölçülen kollajen 3 (KOL-3) değerlerinin, Grup 2 (Mekanik bası)'ya göre anlamlı derecede yüksek olduğu izlenmiştir ($p < 0,05$). Tüm gruplar içerisinde Grup 4 (Surgicell®) ve Grup 5 (H. Blue®)'teki kollajen 3 konsantrasyonlarının, Grup 2 (Mekanik bası) ve Grup 3 (Tisseel®)'e nazaran daha fazla arttığı görülmüştür.



Şekil 30 – Kollajen 3 sonuçlarının hesaplanmasında kullanılan standart eğri

İncelenen diğer parametrelerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Sistemik dolaşımdaki doku rejenerasyon parametrelerinden elde edilen bulgular, Grup 3 (Tisseel®)'te meydana gelen fibrozisin anlamlı düzeyde az olduğunu ve yara iyileşmesinin daha iyi sonuç verdiğini göstermiştir.

Gruplarda Kullanılan Madde Miktarının Değerlendirilmesi

Deney gruplarından Grup 3 (Tisseel®) ve Grup 5 (H. Blue®)'te sıçan başına ortalama 0,1 cc, Grup 4 (Surgicell®)'te de sıçan başına ortalama 2 parça (1,5 x 1 cm) madde kullanılmıştır.



5. TARTIŞMA

Ameliyatlarda kanama kontrolü, hasta sağ kalımına etki eden en önemli faktörlerden biridir (98). Abdominal parankimatöz organ yaralanmaları, travmanın meydana geliş biçimi, boyutu ve yarattığı klinik tabloya olarak morbidite ve mortalite açısından geniş bir spektruma sahiptir. 2020 yılı itibariyle, ağır travma nedeniyle meydana gelen hasta kayıplarının sekiz milyona ulaşması beklenirken, hasta sağ kalımı ve maliyet sorunları, bu konuda daha ileri çalışmalar yapılmasına neden olmuştur (99). Özellikle son iki dekat içerisinde resüstasyon, kan transfüzyonu ve cerrahideki tekniklerdeki gelişmeler, başta karaciğer ve dalak yaralanmaları olmak üzere abdominal travma hastalarının tedavilerinde daha olumlu sonuçlar elde edilmesine katkı sağlamıştır (100 – 101).

Tüm bu gelişmelere paralel olarak doku yapıştırıcılarının kullanıma girmesi, parankimatöz organların onarımında cerrahlar açısından önemli bir avantaj sağlamıştır. Doku yapıştırıcıları, cerrahinin farklı branşlarında özellikle frajil ve vasküler yapılardan zengin dokuların tamirlerini desteklemek amacıyla her geçen gün daha da sık kullanılır hale gelmişlerdir. Kullanılacak olan adezyon materyalinin seçimi, maddenin maliyeti, muhafaza şekli, ulaşılabilirlik, uygulanacak cerrahi prosedürün niteliği ve hedef organ hasarının boyutu gibi pek çok farklı faktöre bağlı olarak değişmektedir (102 – 103).

Çalışmamıza konu olan siyanoakrilat 1949 yılında tanımlanmış olup, tıp alanında ilk kullanımı, 1959 yılında Coover ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (104). Esasen “süper yapıştırıcı” olarak gündelik ev işlerinde kullanılan siyanakrilat, bazı yan fonksiyonel grupların moleküle eklenmesi ile tıpta kullanıma uygun hale getirilmiştir (93). Bu yan fonksiyonel grupların eklenmesi ile oluşturulan bütül-2-CA, N-bütül-2-CA ve 2-Oktil-CA günümüzde en çok kullanılan siyanoakrilat türevleri haline gelmiştir.

Siyanoakrilatın, genel cerrahide farklı girişimlerde kullanıldığı pek çok çalışma mevcuttur. Klinikte en çok tercih edildiği endikasyonlardan biri, tramvatik cilt laserasyonları ve cerrahi insizyonların kapatılmasıdır (105). Özellikle acil tramva birimlerinde, plastik cerrahi kliniklerinde ve pediatrik hasta grubunda kullanımını

bildiren pek çok çalışma literatürde yer almaktadır (106 – 107). Siyanoakrilatın bir diğer kullanımı, abdominal organların yüzeyleri üzerinedir. Fontes ve ark., yaptıkları çalışmalarında Wistar albino sıçanlarda oluşturdukları karaciğer laserasyonlarında fibrin bazlı doku yapıştırıcıları ve siyanoakrilatın etkilerini karşılaştırmışlar; histopatolojik ve inflamatuvar cevap açısından belirgin bir fark görülmezken, fibrin bazlı doku yapıştırıcılarında daha iyi neovaskülarizasyon ve daha etkili bir doku tamiri oluşturduğunu bildirmişlerdir (108). Lamsa ve ark., farklı siyanoakrilat preparatlarını pankreas dokusu üzerinde denemişler ve pankreas üzerinde zarar verici inflamatuvar reaksiyonlar meydana getirdiğini gözlemlemişlerdir (109). Enterik – kolonik anastomozlar veya onarımlarda da siyanoakrilat denenmiş ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. Özmen ve ark., bütül siyanoakrilatı sıçanlarda kolon anastomozlarında denemişler ve yara iyileşmesini olumlu yönde etkilemediğini sonucuna varmışlardır (110). Nusral ve ark. oktil-siyanoakrilat ile yaptıkları ve enterik anastomozları inceledikleri çalışmalarında, oktil siyanoakrilatın yara iyileşmesinde belirgin bir fayda sağlamadığı gibi daha ciddi inflamatuvar reaksiyon oluşturarak iyileşmede olumsuz etkiler yol açtığını bildirmişlerdir (111). Siyanoakrilatın, vücutta farklı bölgelere yerleştirilen prostetik materyallerin tespitinde kullanımı da söz konusudur. Özellikle inguinal herni tamirlerinde, hastalarda sutürlere bağlı ağrı ve nevrojji sık bildirilen bir komplikasyondur (112). Siyanoakrilatla yapılan farklı mesh fiksasyonlarının güvenli olduğu ve maliyetlerinin uygun olduğuna dair pek çok çalışma bulunmaktadır (113). Tüm bunlara ek olarak; siyanoakrilat, laparoskopik cerrahide, endoskopik girişimlerde ve kanama kontrollerinde, kardiyovasküler cerrahide, girişimsel radyolojide embolizasyonda bildirilmiş çok farklı kullanımları da söz konusudur.

Bizim çalışmamız, siyanoakrilatın, karaciğer laserasyonlarında kanamayı durdurma konusunda diğer doku adezyon materyalleriyle benzer sonuçlar sağladığını göstermiştir. Doku adezyon materyali kullanılan tüm gruplarda, bir haftalık takip sonrası alınan hematokrit ölçümlerinde birbirine yakın oranlarda hematokrit azalmamız saptanmıştır. Kanamaya etki etme süresi açısından değerlendirildiğinde siyanoakrilat, fibrin doku yapıştırıcısı ile beraber en kısa sürede kanama kontrolünün elde edilmesini sağladığı görülmüştür. Patolojik değerlendirmelerde, siyanoakrilatın histolojik açıdan diğer doku adezyon materyallerine benzer etkiler yarattığı, ancak tüm deney grupları

içerisinde siyanoakrilat grubunda bir denekte portal ve periportal fibrozis olduğu görülmüştür. Öte yandan yapılan relaparotomilerde siyanoakrilatın, rejenere sellülozla birlikte diğer gruplara kıyasla daha ciddi batın içi adezyon oluşturduğu gözlemlenmiştir. Bu açıdan değerlendirildiğinde, siyanoakrilatın intra-abdominal kompartmanda kontrolsüz şekilde kullanılması sonucu ciddi organ adezyonları ve lümenli organlarda mekanik obstrüksiyonlar meydana getirebileceği sonucuna varılmıştır.

Deney hayvanlarından elde edilen doku rejenerasyonu parametrelerinin sonuçları, fibrin doku yapıştırıcısı grubunda yara iyileşmesinin daha iyi sonuçlandığını göstermiştir. Mata ve ark., alkolik siroz hasta grubunda prolin ve hidroksprolinin konsantrasyonlarının yükseldiğini, bu durumun kollajen katabolizmasında meydana gelen artış sonucu olabileceğini bildirmişlerdir (114). Kollajen, yara iyileşmesinin bozulduğu fibrotik karaciğer dokusunda normalden fazla sentezlenir. Bu durum kollajen yıkımı meydana geldiğinde katabolizma ürünü olan hidroksprolin düzeylerinde artışa neden olur. Çalışmamızda inorganik adezyon materyali kullanılan grupta fibronektin, rejenere sellüloz kullanılan grupta kollajen-3'ün konsantrasyonları yüksek bulunmuştur. Bu yükseklik daha yoğun fibrozis ile ilişkili olabileceği gibi rejenere sellüloz ve inorganik adezyon materyali denenilen grupta daha yüksek oranda intraabdominal adezyon meydana gelmesine ikincil olarak oluşmuş olabilir. Bu durum, tıpkı hidroksprolinde olduğu gibi, artmış kollajen yapım – yıkımı ile ilişkili olabilir (115-117).

Siyanoakrilatlar günümüzde kliniklerde sıklıkla kullanılan ürünler olmasına rağmen, bildirilmiş yan etkileri de bulunmaktadır. Oluşturduğu ağır inflamasyon ve adezyonlar dışında siyanoakrilat, toksik etkileri de olabilen bir maddedir. Siyanoakrilat spontan olarak formaldehit ve siyanoasetata yıkılır; ortaya çıkan formaldehitin hem in-vivo, hem de in-vitro ortamda hücrelere toksik etkileri bulunduğu bilinmektedir (118, 119). Buna ek olarak, siyanoakrilatlar, embolizasyon uygulanan hastalarda damar oklüzyonları ve büyük çaplı tromboemboliler meydana getirebilir. Bu probleme, siyanoakrilatın damar lümenini oklüde etmesi kadar siyanoakrilatın damar duvarında yarattığı inflamasyonla lümeni daraltarak tromboembolik olaylara kolaylık sağlaması da neden olabilir (120, 121).

Siyanoakrilatın, fibrin doku yapıştırıcılarıyla temel farklarından bir tanesi biyomolekül olmamasıdır. Bu sayede, fibrin doku yapıştırıcılarında görülen viral geçişler ve enfeksiyonlar meydana gelmez. Ayrıca fibrin doku yapıştırıcıları içerisinde bulunan yan ürünlere karşı meydana gelen antikor oluşumu ve alerjik reaksiyonlar, siyanoakrilatta görülmez. Diğer taraftan siyanoakrilatın, uygulandığı yüzeyin ortamla ilişkisini keserek, bu bölgedeki doku oksijenizasyonunu bozması ve yara iyileşmesini olumsuz etkilemesi gibi bir dezavantajı bulunmaktadır. Ancak, çalışmamızda buna yönelik bir bulgu saptanmamıştır.



6. SONUÇ

Siyanoakrilat, karaciğer laserasyonlarında kanamaların durdurulmasında etkili olabilme gücüne sahip bir adezyon materyalidir. Kanamayı oldukça hızlı bir şekilde durduran siyanoakrilat, histopatolojik olarak diğer doku adezyon materyallerine kıyasla belirgin bir patolojik değişiklik de yaratmamaktadır. Ancak kontrolsüz kullanımı, batin içerisinde ciddi adezyonlar oluşturma riskini taşımaktadır.

Çalışmamız, siyanoakrilatı farklı iki doku adezyon materyali ve bir konvansiyonel yöntem ile kıyaslamış olup bu konuda dört farklı metodu markoskopik, klinik, histopatolojik ve biyokimyasal yönden birbiri ile kıyaslayan nadir çalışmalardan biri olma özelliğini taşımaktadır.

Son yıllarda farklı endikasyonlarla klinik kullanımı gittikçe artan siyanoakrilatın, travmatik ve elektif karaciğer cerrahisinde belli boyutlardaki kanamaların durdurulması açısından uygun bir adezyon materyali olma potansiyeli mevcuttur.Siyanoarkilatın karaciğer kanamaları üzerindeki etkisi ile ilgili yeni yapılacak deneysel ve klinik çalışmalar konunun daha da netleşmesini sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Collopy KT, Friese G. Abdominal trauma. A review of prehospital assessment and management of blunt and penetrating abdominal trauma. *EMS Mag.* 2010; 39: 62-69.
2. Hommes M, Navsaria PH, Schipper IB, et al. Management of blunt liver trauma in 134 severely injured patients. *Injury.* 2015; 46: 837-842.
3. Yu WY, Li QJ, Gong JP. Treatment strategy for hepatic trauma. *Chin J Traumatol.* 2016; 19: 168-71
4. Doklestic K, Stefanovic B, Gregoric P, et al. Surgical management of AAST grades II–V hepatic trauma by damage control surgery with perihepatic packing and definiteve hepatic repair-single center experience. *World J Emerg Surg.* 2015; 10: 34.
5. Patcher HL, Spencer FC, Hofstetter SR, et al. Significant trends in the treatment of hepatic trauma. Experience with 411 injuries. *Ann Surg.* 1992; 215: 492-500.
6. Richardson JD, Franklin GA, Lukan JK, Carillo EH, Spain DA, Miller FB, Wilson MA, Polk HC and Flint LM. Evolution in the Management of Hepatic Trauma: A 25-Year Perspective. *Allas of Surgery.* 2000; 232: 324-330.
7. Asfar S, Khoursheed M, Al-Saleh M, Alfawas AA, Farghaly MM, Nur AM. Management of Liver Trauma in Kuwait. *Med Princ Pract.* 2014; 23: 160-166.
8. Asensio JA, Petrone P, Garcia-Nunez L, Kimbrell B, Kuncir E. Mutlidisciplinary approach for the management of complex hepatic injuries AAST-OIS grades IV-V: a prospective study. *Scand J Surg.* 2007; 96: 214-20.
9. Carillo EH, Wholdtmann C, Richardson JD. Evolution in the treatment of complex blunt liver injuries. *Curr Prob Surg.* 2001; 38: 1-60.
10. Doklestic K, Djukic V, Ivancevic N, Gregoric P, Loncar Z, Stefanovic B, Jovanovic D, Karamarkovic A. Severe Blunt Hepatic Trauma in Polytrauma Patient – Management and Outcome. *Srp Arh Celok Lek.* 2015; 143: 416-422.
11. Wang Z, Liao BY, Qiu SJ, Sun HC, Yang XR, Zhou J, Fan J. Oxidized Regenerated Cellulose Reduces the Amount of Fluid Drainage after Liver Resection: A Randomized Prospective Clinical Trial. *Hepatogastroenterol.* 2015; 62: 951-954
12. Masci E, Faillace G, Longoni M. Use of oxidized regenerated cellulose to achieve hemostasis during laparoscopic cholecystectomy: a retrospective cohort analysis. *BMC Res Notes.* 2018; 11: 239.

13. Hwang S, Jung DH, Song GW, Ha Ty, Jwa EK, Lee SG. Fibrin glue-infiltrating hemostasis for intractable bleeding from the liver or spleen during liver transplantation. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2016; 20: 197-200.
14. MacDonald MH, Wang AY, Clymer JW, Hutchinson RW, Kocharian R. An in vivo comparison of the efficacy of hemostatic powders, using two porcine bleeding models. *Med Devices (Auckl).* 2017; 10: 273-79.
15. Schuhmacher C, Pratschke J, Weiss S, Scheeberger S, Mihaljevic AL, Schirren R, Winkler M, Emmanouilidis N. Safety and effectiveness of a synthetic hemostatic patch for intraoperative soft tissue bleeding. *Med Devices (Auckl).* 2015; 8: 167-174.
16. Schmiedt CW, Köhler R, Brainard BM. Use of topical bovine thrombin in an anti-coagulated rat model of hepatic injury. *Res Vet Sci.* 2012; 93: 1498-1503.
17. Martins ACA, Martins C. History of liver anatomy: Mesopotamian liver clay models. *HPB (Oxford).* 2013; 15: 322-323.
18. Lehmann K, Clavian PA. History of hepatic surgery. *Surg Clin North Am.* 2010; 90(4): 655-64.
19. Cantlie J. On a new arrangement of the right and left lobes of the liver. *J. Anat Physiol. Kond.* 1898; 32:4.
20. Pringle JH. V. Notes on the Arrest of Hepatic Hemorrhage Due to Trauma. *Ann Surg.* 1908; 48: 541-549.
21. Felekouras ES, Kaparellos DC, Papalambros E. The history of liver surgery, hepatectomy and haemostasis. *Hellenic Jour Surg.* 2010; 82: 280-296.
22. Cattell RB. Successful removal of liver metastasis from carcinoma of the rectum. *Lahey Clin Bull.* 1940; 2: 7.
23. Raven RW. Partial hepatectomy. *Br J Surg.* 1948; 36: 397.
24. Lortat – Jacob JL, Robert HG. Hepatectomie droite regle. *Presse Med.* 1952; 60: 549.
25. Couinaud C. Lbes et segments he'patiques: notes sur architecture anatomique et chirurgicale du foie. *Presse Med.* 1954; 62: 709.
26. Welch CS. A note on transplantation of the whole liver in dogs. *Transplant Bull.* 1955; 2: 54 – 55.
27. Starzl TE. Experience in Hepatic Transplatation. W.B. Saunders. Philedelphia. 1969.
28. Starzl TE. The Mother Lode of Liver Transplantation, With Particular Reference to Our New Journal. *Liver Transpl Surg.* 1998; 4: 1-14.
29. Bismuth H, Houssin D. Reduced-sized orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children. *Surgery.* 1984; 95: 367-370.

30. Raia S, Nery JR, Mies S. Liver transplantation from live donors. *Lancet* 1989; 2: 497.
31. Tanabe KK. The Past 60 Years in Liver Surgery. *Cancer Supplement*. 2008; 113: 1888-96.
32. Bismuth H. Milestones in the Evolution of Hepatic Surgery. *Rambam Maimonides Med J*. 2011 Jan; 2: e0021.
33. Davinson BR, Burnett S, Javet MS, Seifalian A et al. Experimental study of a novel fibrin sealant for achieving haemostasis following partial hepatectomy. *Br J Surg*. 2000; 87: 790-5.
34. Kohno H, Nagasue N, Chang YC, Taniura H et al. Comparison of topical hemostatic agents in elective hepatic resection: a clinical prospective randomized trial. *World J Surg* 1992; 16: 966-973.
35. Tabuse K, Katsumi M, Kobayashi Y, Noguchi H et al. Microwave surgery: hepatectomy using a microwave tissue coagulator. *World J Surg*. 1985; 9: 136-145.
36. Abdel-Misih SRZ, Bloomstom M. Liver Anatomy. *Surg Clin North Am*. 2010 August; 90(4): 643-653.
37. Cheng EY, Zarrinpar A, Geller DA, Goss JA, Busuttil RW. Ch 31. Liver. Bruncandi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE. *Schwartz's Principles of Surgery*. 10th Ed. The McGraw Hill Inc. 2015.
38. D'Angelica M, Fong Y. Ch. 50. Liver. Townsend CM, Evers BM, Beauchamp RD, Mattox KL. *Sabiston Textbook of Surgery*. 17th Ed. WB Saunders Company, 2010: 1513-1574
39. Sibulesky L. Normal Liver Anatomy. *Clinical Liver Disease*. 2013 March; Vol 2, No. S1.
40. Strasberg SM. Nomenclature of hepatic anatomy and resections: a review of the Brisbane 2000 system. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2005; 12: 351-355.
41. Chenoweth AI. Early results following therapeutic ligation of the hepatic artery; preliminary report of cases. *Ann Surg* 1952; 135: 756-64.
42. Forman WB, Barnhart MI. Cellular site for fibrinogen synthesis. *JAMA*. 1964; 187:168-74.
43. Kholodenko IV, Yarygin K. Cellular Mechanisms of Liver Regeneration and Cell-Based Therapies of Liver Diseases. *Biomed Res Int*. 2017; 2017: 8910821
44. Wisse E, Braet F, Luo D, De Zanger R, Jans D, Crabbe E, Vermoesen A. Structure and function of sinusoidal lining cells in the liver. *Toxicol Pathol*. 1996; 24: 100-11.
45. Braet F, Wisse E. Structural and functional aspects of liver sinusoidal endothelial cell fenestrae: a review. *Cmp Hepatol*. 2002; 1: 1.
46. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology*. The liver as an organ. Ch. 70. 11th Ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 20: 859-65.

47. Gowda S, Desai PB, Hull VV, Math AA, Vernekar SN, Kulkarni SS. A review on laboratory liver function tests. *Pan Afr Med J.* 2009; 22: 17.
48. Mauro P, Renze B, Wouter W. Enzymes. *Tietz text book of clinical chemistry and molecular diagnostics.* Carl AB, Edward R, David EB. 4th edition, Elsevier 2005, 604-616.
49. Kochar R, Fallon MB. Ch4. Laboratory Tests in Liver Diseases. Andreoli TE, Benjamin IJ, Griggs RC, Wing EJ. *Andreoli & Carpenter's Cecil Essentials of Medicine.* 8th Ed. Saunders Elsevier. 2010: 456-459.
50. Diana Nicoll C, Appendix: Therapeutic drug monitoring and laboratory reference ranges. In: *Current medical diagnosis and treatment.* Stephen JM, Maxine AP. 46th Ed. Mc Graw Hill. 2007; 1767-1775.
51. Laker MF. Liver function tests. *BMJ.* 1990; 301: 250-251.
52. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ.* 2005; 172: 367-379.
53. Cotton B, Holmcomb JB, Pommerening M, Jastrow K, Kozar RA. Ch 4. Hemostasis, Surgical Bleeding and Transfusion. Brunicandi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE. *Schwartz's Principles of Surgery.* 10th Ed. New York. The McGraw-Hill Inc. 2015: 109-131
54. Guyton AC, Hall JE. Ch. 36. Hemostasis and Blood Coagulation. *Textbook of Medical Physiology.* 11st Ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2006: 457-67.
55. Gale AJ. Current Understanding of Hemotasis. *Toxicol Pathol.* 2011; 39(1): 273-280. doi: 10.1177/0192623310389474.
56. Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian Journal of Anaesthesia.* Vol. 58; Issue 5: Sep-Oct 2014.
57. Green D. Coagulation Cascade. *Hemodialysis International.* 2006; 10: S2-S4.
58. Spronk HM, Govers-Riemslog JW, ten Cate H. The blood coagulation system as a molecular machine. *Biyoessays.* 2003; 25: 1220-8.
59. Rutherford EJ, Skeete D, Schooler WG, Fakhry SM. Ch 5. Hematological Principles in Surgery. Townsend CM, Evers BM, Beauchamp RD, Mattox KL. *Sabiston Textbook of Surgery.* 17th Ed. WB Saunders Company, 2010: 113-136.
60. Torres R, Rinder HM. Ch 52. Hemostasis. Carpenter CCJ, Griggs RC, Benjamin IJ. *Cecil Essentials of Medicine.* 7th Ed. Elsevier Inc, Philadelphia, 2008: 531-538

61. Smith SA, Travers RJ, Morrisey JH. How it all starts: initiation of the clotting cascade. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2015; 50(4): 326-336. Doi: 10.3109/10409238.2015.1050550.
62. Davie EW, Ratnoff OD. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science.* 1964; 145: 1310-2.
63. Tanaka KA, Key NS, Levy JH. Blood Coagulation: Hemostasis and Trombin Regulation. *Anesthesia & Analgesia.* 2009; 108 (5): 1433-46.
64. Born GVR. Quantitative investigations into the aggregation of blood platelets. *J Physiol.* 1962; 162: 67-8.
65. Cardinal DC, Flower RJ. The electronic aggregatometer: A novel device for assessing platelet behaviour. *J Pharmacol Meth.* 1980; 3: 135-158.
66. Salzman EW. Measurement of platelet adhesiveness. *J Lab Clin Med.* 1963; 62: 724-35.
67. Kurata M, Horii I. Blood coagulation tests in toxicological studies: Review of methods and their significance for drug safety assessment. *J Toxicol Sci.* 2004; 29: 13-22.
68. Horie S, Yamada M, Satoh M, Noritake S et al. The potent inhibition of vapirost, a novel thromboxane A2 receptor antagonist, on the secondary aggregation and ATP release of human platelets. *Biol Pharm Bull.* 1997; 20: 625-31.
69. Hooper N, Armstrong TJ. Shock, Hemorrhagic. *StatPearls [Int].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Jan 2018.
70. Schiller AM, Howard JT, Convertino VA. The physiology of blood loss and shock: New insights from a human laboratory model of hemorrhage. *Exp Biol Med (Maywood).* 2017 Apr; 242(8): 874-883.
71. Gutierrez G, Reines HD, Wulf-Gutierrez ME. Clinical review: Hemorrhagic shock. *Crit Care.* 2004; 8(%): 373-381.
72. Chapleau W et al. Advanced trauma life support: the ninth edition. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013 May; 74(5): 1363-6.
73. Cannon JW. Hemorrhagic Shock. *N Engl J Med.* 2018 Jan; 378(4): 370-379.
74. Peitzman AB, Billiar TR, Harbrecht BG, Kelly E, Udkwu AO, Simmons RL. Hemorrhagic shock. *Curr Probl Surg.* 1995 Nov; 32(11): 925-1002.
75. Bonanno FG. Hemorrhagic shock: The "physiology approach". *J Emerg Trauma Shock.* 2012 Oct-Dec; 5(4): 285-295.
76. Krausz MM. Initial resuscitation of hemorrhagic shock. *World J Emerg Surg.* 2006; 1: 14.
77. Schechter WP, Hirshberg A. Ch 122. Injuries to the liver and biliary tract. Jarnagin WR, Allen PJ, Chapman WC, D'Angelica MI, DeMatteo RP, Kinh Gian Do R, Vauthey JN.

- Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas. 6th Ed. Philadelphia, Elsevier, 2017: 1889-1898.
78. Moore EE, Cogbill TH, Jurkovich GJ, Shackford SR, Malangoni MA, Champion HR. Organ injury scaling: spleen and liver (1994 version). *J Trauma*. 1995; 38: 323-4.
 79. Coccolini F, Cetana F, Moore EE, Ivatury R, Biffi W, Peitzman A, Coimbra R, Rizoli S, Kluger Y, Abu-Zidan FM, Ceresoli M, Montori G, Sarelli M, Weber D, Fraga G, Naidoo N, Moore FA, Zanini N, Ansaloni L. WSES classification and guidelines for liver trauma. *World Journal of Emergency Surgery*. 2016; 11:50. DOI: 10.1186/s13017-016-0105-2.
 80. McVay MR, et al: Throwing out the "grade" book: management of isolated spleen and liver injury based on hemodynamic status. *J Pediatr Surg*. 2008; 43: 1072-1076.
 81. Li M, et al: Non-operative management of isolated liver trauma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2014; 13: 545-550.
 82. Patcher HL et al. Retrohepatic vena cava and juxtahepatic venous injuries in 1995: a multicenter experience with 404 patients. *J Trauma*. 1996; 40; 31-38.
 83. Demetriades D et al. Selective nonoperative management of penetrating abdominal solid organ injuries. *Ann Surg*. 2006, 244; 620-628.
 84. Buntain WI, Lynn HB. Splenorraphy: changing concepts for the traumatized spleen. *Surgery*. 1979; 86: 748-760.
 85. Delany H, Ivatury R, Blau S, Gleeson M, Simon R, Stahl W. Use of biodegradable (PGA) fabric for repair for solid organ injury: a combined institution experience. *Injury*. 1993; 24: 585.
 86. Dellaportas D, Nastos C, Psychogiou V, Tympa A, Kontis J, Smyrniotis V. Iatrogenic liver trauma managed with mesh-wrapping and ligation of portal vein branch: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2011; 2(8): 261-263.
 87. Burlew CC, Moore EE. Ch 7. Trauma. Bruniciandi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE. *Schwartz's Principles of Surgery*. 10th Ed. New York. The McGraw-Hill Inc. 2015: 161-216.
 88. Cerda DG, Ballester AM, Aliena-Vareno A, Caraben-Redano A, Lloris JM. Use of cyanoacrylate adhesives in general surgery. *Surg Today*. 2015; 45: 939-959.

89. Lv F, Tang J, Li W, Zhang H, Wang W, Yang L. Hemostatic Agents Injected Directly into Hepatic Injury Sites for Liver Trauma Hemorrhage under the Guidance of Contrast-Enhanced Ultrasound: An Animal Experiment. *Ultrasound in Med & Biol.* 2008; 34(10): 1604-1609.
90. Zwischenberg JB, Brunston RL Jr, Swann JR, Conti VR. Comparison of two topical collagen-based hemostatic sponges during cardiothoracic procedures. *J Invest Surg.* 1999; 12: 101-106.
91. Dineen P. Antibacterial activity of oxidized regenerated cellulose. *Surgery, Gynecology and Obstetrics.* 1976; 142: 481-486.
92. Kuchta N, Dineen P. Effects of absorbable hemostats on intraabdominal sepsis. *Infections in Surgery.* 1983; 2: 441-444.
93. Leggat PA, Smith DR, Kedjurne U. Surgical Applications of Cyanoacrylate Adhesives: A Review of Toxicity. *Anz J. Surg.* 2007; 77: 209-213.
94. Quinn JV *Tissue adhesives in clinical medicine.* 2nd ed. Ontario: BC Decker; 2005.
95. Aguiar Martins PN, Neuhaus P. Surgical anatomy of the liver, hepatic vasculature and bile ducts in rats. *Liver International.* ISSN 1478-3223: 384-392.
96. Kraus TW, Mehrabi A, Schemmer P, Kashfi A, Berberat P, Bülcher MW. Scientific evidence for application of topical hemostats, tissue glues and sealants in hepatobiliary surgery. *J Am Coll Surg.* 2005 Mar; 200(3): 418-427.
97. Coccolini F, Ansaloni L, Manfredi R, Campanati L, Poiasina E, Bertoli P, Capponi MG, Sartelli M, Di Saverio S, Cucchi M, Lazzareschi D, Pisano M, Catena F. Peritoneal adhesion index (PAI): proposal of a score for the ignored iceberg of medicine and surgery. *World J Emerg Surg.* 2013; 8: 6.
98. Sundaram CP, Keenan AC. Evolution of hemostatic agents in surgical practice. *Indian J Urol.* 2010 Jul-Sep; 26(3): 374-378.
99. Murray CJ, Lopez AD: Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997, 349: 1498-1504.
100. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, et al. Transfusion of plasma, platelets and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 313: 471-482.

101. Balvers K, van Dieren S, Baksaas-Aasen K, et al. Combined effect of therapeutic strategies for bleeding injury on early survival, transfusion needs and correction of coagulopathy. *Br J Surg* 2017; 104: 222-229.
102. Uranus S, Mischinger HJ, Pfeifer J, Kronberger L Jr, Rabl H, Werkgartner G, Steindorfer P, Kraft-Kirz J. Hemostatic methods for the management of spleen and liver injuries. *World J Surg.* 1996 Oct; 20(8): 1107-1111.
103. Erstad BL. What is the evidence for using hemostatic agents in surgery? *Eur Spine J.* 2004; 13: S28-S33
104. Coover HW, Joyner FB, Shearer TH, Wicker TH. Chemistry and performance of cyanoacrylate adhesives. *Soc Plast Eng*
105. Singer AJ, Quinn JV, Hollander JE. The cyanoacrylate topical skin adhesives. *Am J Emerg Med.* 2008; 26(4): 490-6.
106. Bartenstein DW, Cummins DL, Rogers GS. A Prospective, Randomized, Single-Blind Study Comparing Cyanoacrylate Adhesives to Sutures for Wound Closure in Skin Cancer Patients. *Dermatol Surg.* 2017 Nov; 43(11): 1371-1378
107. Zempsky WT, Parrotti D, Grem C, Nichols J. Randomized controlled comparison of cosmetic outcomes of simple facial lacerations closed with Steri Strip Skin Closures or Dermabond tissue adhesive. *Pediatr Emerg Care.* 2004 Aug; 20(8): 519-24.
108. Fontes CER, Taha MO, Fagundes DJ, Ferreira MV, Prado OR, Mardegan MJ. Estudo comparativo do uso de cola de fibrina e cianoacrilato em ferimento de fígado de rato. *Acta Cir Bras.* 2004; 19(1): 37-42.
109. Lamsa T, Jin HT, Sand J, Nordback J. Tissue adhesives and the pancreas: biocompatibility and adhesive properties of 6 preparations. *Pancreas,* 2008; 36(3): 261-6.
110. Özmen MM, Özalp N, Zülfikaroğlu B, Abbasoğlu L, Kaçar A, Seçkin S, Koç M. Histoacryl blue versus sutured left colonic anastomosis: experimental study. *ANZ J Surg.* 2004; 74(12): 1107.
111. Nusrat TZ, Anarat R, Bircan S, Yıldırım S, Tarım A, Haberal M. The effect of tissue adhesive, octyl-cyanoacrylate on the healing of experimental high risk and normal colonic anastomoses. *Am J Surg.* 2004; 187(1): 28-32.
112. Helbling C, Schlumpf R. Sutureless Lichtenstein: first results of a prospective randomized clinical trial. *Hernia.* 2003; 7(2): 80-4.
113. Agresta F, Baldazzi GA, Ciardo LF, Trentin G, Sansonetti G, Ferrante F, Bedin N. Lightweight partially absorbable monofilament mesh (polypropylene/poliglecaprone 25)

- for TAPP inguinal hernie repair. Initial experience. *Surg Laparosc Endosc Percutaneous Tech.* 2007; 17(2): 91-4.
114. Mata JM, Kershenobich D, Villareal E, Rojkind M. Serum Free Proline and Free Hydroxyproline in Patients with Chronic Liver Disease. *Gastroenterol.* 1975; 68: 1265-1269.
115. Hawada H, Suou T, Hirayama C. Cellular sensitivity to collagen in liver disease. *Clin. Exp. Immunol.* 1985; 59: 364-370.
116. Apakkan Aksun S, Özmen D, Bayındır O. Metalloproteinazlar, İnhibitörleri ve İlişkili Fizyolojik ve Patolojik Durumlar. *T Klin J Med Sci.* 2001; 21: 332-342.
117. Duarte S, Baber J, Fujii T, Coito AJ. Matrix metalloproteinases in liver injury, repair and fibrosis. *Matrix Biol.* 2015; 0: 147-156.
118. Toriumi DM, Grady KO. Surgical tissue adhesives in otolaryngology-head and neck surgery. *Otolaryngol. Clin. N. Am.* 1994; 27: 203-9.
119. Tseng Y, Tabata Y, Hyon S, Ikada Y. In vitro toxicity test of 2-cyanoacrylate polymers by cell culture method. *J. Biomed. Mater. Res.* 1990; 24: 1355-67.
120. Juan GM, Kawamura S, Yasui N, Yoshida Y. Histological changes in the rate common carotid artery following simultaneous topical application of cotton sheet and cyanoacrylate glue. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo).* 1999; 39: 908-12.
121. Yasuda H, Kuroda S, Nanba R et al. A novel coating biomaterial for intracranial aneurysms: effects and safety in extra- and intra-cranial carotid artery. *Neuropathology* 2005; 25: 66-67.

ŞEKİL KAYNAKLARI

Şekil 1- <https://s3.amazonaws.com/teachmeseries/tmanatomy/wp-content/uploads/20180331155003/Ligaments-of-the-Liver-Coronary-Falciform-Triangular.png>

Şekil 2- http://hepcbc.ca/wp-content/uploads/2016/03/Liver_and_surrounding_organs_beautiful1-296x300.jpg

Şekil 3- <https://akphoto1.ask.fm/372/472/579/-19996965-2052oe1-5lipkk66roblt0p/original/loadBinaryCAGCUK58.jpg>

Şekil 4- https://openi.nlm.nih.gov/imgs/512/398/2852711/PMC2852711_gnl-3-145-g010.png

Şekil 5- https://thoracickey.com/wp-content/uploads/2016/08/B9781437715606000548_f054-004-9781437715606.jpg

Şekil 6- <http://www.drahmetdobrucali.com/wp-content/uploads/PBS52.jpg>

Şekil 7-
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Coagulation_full.svg#/media/File:Coagulation_full.svg

Şekil 9- <https://www.semanticscholar.org/paper/Organ-Injury-Scales-for-Liver-%2C-Biliary-Tract-%2C-%2C-Burch-Moore/522bf644a43818c2999a77e52ec473f1267446df/figure/6>

Şekil 10- https://accesssurgery.mhmedical.com/data/books/matt7/matt7_c062f028.png

Şekil 11- <https://www.semanticscholar.org/paper/Organ-Injury-Scales-for-Liver-%2C-Biliary-Tract-%2C-%2C-Burch-Moore/522bf644a43818c2999a77e52ec473f1267446df/figure/7>

Şekil 12 - <https://www.semanticscholar.org/paper/Organ-Injury-Scales-for-Liver-%2C-Biliary-Tract-%2C-%2C-Burch-Moore/522bf644a43818c2999a77e52ec473f1267446df/figure/5>

Şekil 13 - <https://www.semanticscholar.org/paper/Organ-Injury-Scales-for-Liver-%2C-Biliary-Tract-%2C-%2C-Burch-Moore/522bf644a43818c2999a77e52ec473f1267446df/figure/11>

Şekil 14- <https://www.semanticscholar.org/paper/Organ-Injury-Scales-for-Liver-%2C-Biliary-Tract-%2C-%2C-Burch-Moore/522bf644a43818c2999a77e52ec473f1267446df/figure/12>

Şekil 15- https://accesssurgery.mhmedical.com/data/books/matt7/matt7_c062f030.png

Şekil 16- <https://www.semanticscholar.org/paper/Organ-Injury-Scales-for-Liver-%2C-Biliary-Tract-%2C-%2C-Burch-Moore/522bf644a43818c2999a77e52ec473f1267446df/figure/14>

Şekil 17- <https://www.semanticscholar.org/paper/Organ-Injury-Scales-for-Liver-%2C-Biliary-Tract-%2C-%2C-Burch-Moore/522bf644a43818c2999a77e52ec473f1267446df/figure/8>

Şekil 18- <https://www.semanticscholar.org/paper/Organ-Injury-Scales-for-Liver-%2C-Biliary-Tract-%2C-%2C-Burch-Moore/522bf644a43818c2999a77e52ec473f1267446df/figure/10>