



**T.C.**

**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**KARACİĞER PARANKİM KANAMASI  
OLUŞTURULAN RATLARDA HEMOSTATİK AJAN  
ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DR. MUSTAFA ERMAN DÖRTERLER**

**KAYSERİ- 2010**



**T.C.**

**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**KARACİĞER PARANKİM KANAMASI  
OLUŞTURULAN RATLARDA HEMOSTATİK AJAN  
ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DR. MUSTAFA ERMAN DÖRTERLER**

**DANIŞMAN**

**PROF. DR. CÜNEYT TURAN**

**KAYSERİ- 2010**

## İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR .....	iii
TABLO LİSTESİ .....	v
ŞEKİL LİSTESİ .....	vi
ÖZET .....	vii
ABSTRACT .....	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.TARİHÇE.....	3
2.2.HEMOSTAZ .....	4
2.2.1.VAZOKONSTRÜKSİYON .....	4
2.2.2.PRİMER VE SEKONDER HEMOSTAZ.....	5
2.2.2.1.Primer Hemostaz Sistemi .....	5
2.2.2.2.Sekonder Hemostaz Sistemi .....	7
2.2.3.FİBRİNOLİTİK SİSTEM .....	8
2.3.İNSAN KARACİĞERİNİN GENEL ÖZELLİKLERİ .....	9
2.3.1. Karaciğerin Histolojisi.....	9
2.3.2. Karaciğerin Fizyolojisi .....	10
2.3.3. Karaciğerin Anatomisi.....	11
2.4.1. Karaciğer Kanamalarının Etyolojisi ve Klinik Önemi .....	12
2.4.2. Karaciğer Yaralanmalarında Sınıflama .....	13
2.4.3. Karaciğer Kanamalarının Tedavisi .....	14
2.4.3.1.Nonoperatif Tedavi .....	14
2.4.3.2.Operatif Tedavi.....	14

2.5.CERRAHİDE KULLANILAN TOPIKAL HEMOSTATİK AJANLAR.....	15
2.6.KALSİYUM ALGİNAT .....	16
2.7.OKSİDİZE REJENERE SELÜLOZ .....	16
2.8.ANKAFERD BLOOD STOPPER .....	17
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
4.BULGULAR .....	27
5.TARTIŞMA.....	36
6.SONUÇLAR.....	43
KAYNAKLAR.....	45
EKLER .....	54
KABUL VE ONAY .....	56

## KISALTMALAR

AA	: Araşidonik Asit
AAST	: American Association for the Surgery of Trauma
ABS	: Ankaferd Blood Stopper
ADP	: Kollajen Adenozin 5'difosfat
aPTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamani
ATP	: Adenozin Trifosfat
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CA	: Ca Alginat
Ca	: Kalsiyum
cm	: Santimetre
dk	: Dakika
EC	: Endotel Hücresi
FAST	: Focused Assesment for the Sonographic Examination of Trauma Patient
GP	: Glikoprotein
gr	: Gram
H&E	: Hematoksilen-Eozin
Htc	: Hematokrit
KC	: Karaciğer

IVC	: Vena cava inferior
ORS	: Oksidize Rejenere Selüloz
ort	: Ortalama
PAF	: Trombosit Aktive Edici Faktör
PT	: Protombin Zamanı
SS	: Standart Sapma
TF	: Doku Faktörü
t-PA	: Doku Plazminojen Aktivatörü
TXA2	: Tromboksan A2
USG	: Ultrasonografi
vWF	: Von Willebrant Faktörü

## TABLO LİSTESİ

	<b>Sayfa no</b>
<b>Tablo 1:</b> KC yaralanmalarının derecelendirilmesi.....	13
<b>Tablo 2.</b> Histopatolojik Değerlendirme Skoru .....	25
<b>Tablo 3:</b> Grupların peroperatif kanama miktarı ortalamaları .....	27
<b>Tablo 4:</b> Grupların preoperatif Htc, postoperatif Htc değerleri ve Htc farkları.....	29
<b>Tablo 5:</b> Grupların doku nekrozu oluşumuna göre karşılaştırılması .....	30
<b>Tablo 6:</b> Grupların inflamasyon yoğunluğuna göre karşılaştırılması.....	32
<b>Tablo 7:</b> Grupların granülasyon dokusu oluşumuna göre karşılaştırılması .....	33

## ŞEKİL LİSTESİ

	<b>Sayfa no</b>
<b>Şekil 1:</b> Trombositlerin adezyon ve agregasyonu .....	6
<b>Şekil 2:</b> İntrensik ve Ekstrinsik yolun şematik görünümü .....	8
<b>Şekil 3:</b> Trombosit fibrin pıhtısını sınırlayan dengeli fibrinoliz .....	9
<b>Şekil 4:</b> Karaciğerin fonksiyonel en küçük birimi olan lobülün yapısı .....	10
<b>Şekil 5:</b> KC'in segmenter anatomisi .....	12
<b>Şekil 6:</b> ABS'nin lokal olarak uygulanmasının gösterilmesi .....	18
<b>Şekil 7:</b> Ratlara uygulanan anatomik olmayan KC rezeksiyon modeli .....	20
<b>Şekil 8:</b> Ratlara intraperitoneal anestezi uygulanması .....	22
<b>Şekil 9:</b> Ratların ameliyata hazırlanması ve 30 derece eğimli platforma yerleştirilmesi....	22
<b>Şekil 10:</b> Kan toplama poşetinin KC sol lob altına yerleştirilmesi .....	23
<b>Şekil 11:</b> Ratlara uygulanan anatomik olmayan KC rezeksiyonu uygulanması .....	23
<b>Şekil 12:</b> Rezeksiyon modeli üzerine ABS uygulanması ve kanın poşet içinde toplanması.....	24
<b>Şekil 13:</b> Kan toplama poşetinde biriken kanama miktarının ölçülmesi.....	24
<b>Şekil 14:</b> Ratlarda kuyruk veninden Htc bakılması .....	25
<b>Şekil 15:</b> Grupların peroperatif ortalama kanama miktarları .....	28
<b>Şekil 16:</b> Grupların preoperatif Htc, postoperatif Htc değerleri ve Htc farkları .....	29

<b>Şekil 17:</b> Grupların doku nekrozu oluşumuna göre karşılaştırılması.....	31
<b>Şekil 18:</b> Grupların inflamasyon yoğunluğuna göre karşılaştırılması .....	32
<b>Şekil 19:</b> Grupların granülasyon dokusu oluşumuna göre karşılaştırılması .....	33
<b>Şekil 20:</b> Kontrol Grubu (H&E, x40) Histopatolojik skorlamaya göre; nekroz 2, inflamasyon 1, granülasyon 1 .....	34
<b>Şekil 21:</b> CA Grubu (H&E, x40) Histopatolojik skorlamaya göre; nekroz 3, inflamasyon 1, granülasyon 1 .....	34
<b>Şekil 22:</b> ORS Grubu (H&E, x100) Histopatolojik skorlamaya göre; nekroz 1, inflamasyon 2, granülasyon 2 .....	35
<b>Şekil 23:</b> ABS Grubu (H&E, x100) Histopatolojik skorlamaya göre; nekroz 2, inflamasyon 3, granülasyon 2 .....	35

# KARACİĞER PARANKİM KANAMASI OLUŞTURULAN RATLARDA HEMOSTATİK AJAN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

## ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Karaciğer (KC) parankim kanaması gerek travma sonrası, gerekse elektif KC cerrahisi sonrası oldukça ciddi bir sorundur. KC travmalarında acil cerrahi girişimin asıl amacı kanamayı durdurmaktır. Kanamayı durdurmak üzere kullanılan yöntemlerden birisi de topikal hemostatik ajanların kullanılmasıdır. Bu çalışmada deneysel KC parankim kanamasının durdurulmasında yeni bir hemostatik ajan olan Ankaferd Blood Stopper® (ABS)'yi Ca Alginat (CA) ve Oksidize Rejenere Selüloz (ORS) ile kıyaslamak istedik.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada toplam 40 adet (ortalama ağırlık 329±29 gr ortalama yaş; 6 ay) Wistar Albino cinsi erkek rat üzerinde yürütüldü. Ameliyat öncesi ve sonrası tüm ratların hematokrit (Htc) değerlerine bakıldı. Ratlar dört eşit gruba ayrıldıktan sonra her birine standart anatomik olmayan KC rezeksiyon modeli uygulandı. Rezeksiyon modeli üzerine % 0,9 NaCl solüsyonu, 1mL ABS, emdirilmiş gazlı bezlerle ve CA, ORS örtüsü üç dk süreyle kanamayı durduracak şekilde orta basınçta kompresyon uygulandı. KC altına huni şeklinde naylon poşet serildi ve oluşan kanamanın toplanması sağlandı. Cerrahi girişimden 5 gün sonra genel anestezi altında histopatolojik değerlendirme için müdahale alanından örnekleme yapıldı.

**Bulgular:** Bu çalışmada Kontrol, CA, ORS ve ABS kullanılan gruplar peroperatif kanamamiktarına göre karşılaştırıldı. En az kanama miktarı ABS kullanılan grupta tespit edildi. Htc değerleri arasındaki farka bakıldığında ABS kullanılan grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Histopatolojik değerlendirmede; ABS kullanılan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. CA ve ORS 'nin inflamasyon ile nekroza neden olduğu istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi.

**Sonuç:** ABS'nin KC cerrahisinde ve kısmi rezeksiyonlarında kanama hacmini azaltabileceği sonucuna varıldı. CA'nın hemostatik etkisinin sınırlı olduğu ve KC parankimine hasar verdiği sonucuna varıldı.

**Anahtar kelimeler:** Ankaferd, Ca Alginat, karaciğer rezeksiyonu, kanama, oksidize rejenere selüloz

# THE EVALUATION OF EFFECTIVENESS OF THE HEMOSTATIC AGENTS ON THE RATS WITH EXPERIMENTALLY CONSTITUTED LIVER PARENCHYMAL BLEEDING

## ABSTRACT

**Introduction:** Liver parenchymal bleeding is a serious surgical problem after traumas as well as elective liver surgery. The main goal of urgent surgical approach is to stop bleeding as soon as possible. Topical application of hemostatic agents is a reasonable method to stop bleeding. In this study, the hemostatic agents ABS, CA and ORS were compared on an experimental liver parenchymal bleeding model.

**Materials and Methods:** This experimental study involved 40 male Wistar-Albino rats weighing  $329 \pm 29$  g. The Htc level of each rat were measured pre and post operatively. After randomly separating the rats into 4 groups a standardized non anatomical liver resection model was performed on each rat. On the resection side % 0,9 NaCl, ABS, CA and ORS imbued gauzes were applied for 3 minutes time in order to stop bleeding with a medium compression. Nylon funnels were located under the liver resection sides for collecting the blood. Five days after the surgical procedure, samples were taken for histopathological evaluation from the resection sides.

**Findings:** In this study ABS, ORS and Ca groups were compared and the least bleeding amount was captured in the ABS group. In terms of Htc values there was a statistically significant difference between the control and ABS groups. Histopathological evaluation showed no significant difference between ABS and control groups while the ORS and CA groups induced tissue necrosis via inflammation significantly.

**Results:** It is concluded that ABS reduces the volume of bleeding in liver surgery and partial liver resection. Hemostatic effect of CA is found to be limited and may give damage to liver parenchyma.

**Key words:** Ankaferd, bleeding, Ca Alginat, liver resection, regenerated oxidized cellulose

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer (KC), künt karın travmalarında dalağın, delici karın yaralanmalarında da ince barsakların ardından ikinci sıklıkta yaralanan bir organdır (1). Ateşli silah ve delici-kesici alet yaralanmaları göz ardı edildiğinde, KC yaralanmalarının büyük çoğunluğu künt travmalar sonucu meydana gelmektedir. Radyolojik görüntüleme tekniklerinin gelişmesi ile küçük KC yaralanmalarının tanınması sağlanmış ve fizik muayene bulgularının şüpheli olduğu olgularda doğru tanı oranı artmıştır. Olgularda %80-90 oranında, basit uygulamalarla tedavi edilebilen küçük yaralanmalar söz konusudur. Son yirmi yıl içinde anatomik rezeksiyon, hepatik arter ligasyonu, derin dikişlerle yapılan hepatorafi yöntemleri giderek daha az kullanılmaya başlanmış, bunların yerini alan debridman, selektif ligasyon, omental tamponad, rezeksiyonel debridman, perihepatik paketleme yöntemleri ile ölüm oranı %10'lara kadar düşmüştür. Künt karın travmaları sonucu meydana gelen KC yaralanmaları, penetran yaralanmalara göre daha kompleks ve ölüm oranları daha fazladır (2).

KC aynı zamanda birçok tümörün metastaz odağıdır. Metastazlı KC bölümünün rezeksiyonu, malignitelerin çoğunda sağkalıma ciddi katkı sağlamakta ve bu veriler ışığında KC rezeksiyonu gittikçe daha sık uygulanmaktadır (3). Major KC cerrahisinde mortalite %3-14 olup, bunun en sık nedeni de yine kanamadır (4).

KC'de çok yoğun bir damar ağı bulunmaktadır. Bu damarlanma vazokonstriksiyon sağlayacak düz kas lifleri içermeyen sinüsoidal yapı ile birlikte. Bu nedenle herhangi bir şekilde doku bütünlüğü bozulduğunda kontrol edilmesi zor ve ciddi kanamalarla karşılaşmaktadır (5).

KC parankim kanaması gerek travma sonrası, gerekse elektif KC cerrahisi sonrası çok ciddi bir sorundur. KC travmalarında acil cerrahi girişimin asıl amacı kanamayı durdurmaktır. Kanamayı durdurmak üzere kullanılan yöntemlerden birisi de topikal hemostatik ajanların kullanılmasıdır (6). Bu amaçla chitosan, mikroporlu polisakkarit hemisfer, fibrin yapıştırıcı, siyanoakrilat, trombin, alüminyum sülfat, polyglactin, mikrofibriler kollajen, oksidize selüloz, glukozamin asetat gibi birçok hemostat denenmiştir (6).

Bu çalışmada deneysel KC parankim kanamasının durdurulmasında yeni bir hemostatik ajan olan Ankaferd Blood Stopper® (ABS)'yi Ca Alginat (CA) ve Oksidize Rejenere Selüloz (ORS) ile kıyaslamayı amaçladık.

Bu çalışmada hemostatik ajanların etkinliğinin karşılaştırılması ile travmatik KC yaralanmasına veya KC ameliyatlarına bağlı mortalitenin en sık nedeni olan kanamalarda daha başarılı sonuçlar elde edilmesi mümkün olabilecektir. Bunun sonucunda insan çalışmalarının önü açılacak; morbidite, mortalite ve tedavi maliyeti azaltılabilecektir.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.TARİHÇE

KC yaralanmalarına ait bilgiler mitolojik dönemlere kadar uzanmaktadır. Prometheus efsanesinde KC rejenerasyonu ve torakoabdominal yaklaşımdan, İlyada ve Odessa destanlarında ise kılıç ve ok ile KC yaralanmalarından söz edildiği dikkat çekmektedir. KC yaralanmalarında değişik tedavi yöntemleri 1800'lü yıllara kadar başarısızlıkla uygulanmış, 19. yüzyılın bitimine doğru Bruns (7) KC'in ateşli silahla yaralanmasına rezeksiyon uygulamıştır. Eliot JW (8) 1897 yılında KC'in çok dağılgan, tamamen damarlarla dolu ve son derece dikiş tutmaz bir yapıda olduğunu ve bu nedenle KC'de oluşabilecek büyük bir yaralanmanın başarılı bir şekilde onarılmasının mümkün olmadığını yazmıştır.

Yirminci yüzyılın başında KC cerrahisinde küçük ama önemli değişimler olmuştur. Ana hepatik damarların dikilmesi ve küçük damarlarda koter kullanımı bu dönemde uygulanmıştır (9). Pringle (10) 1908 yılında travmatik KC yaralanmasında, hiler damarların el ile kompresyonu yoluyla kanamanın kontrol altına alınabileceğini göstermiştir. Bu teknik Pringle manevrası olarak bilinmektedir. KC cerrahisinin modern çağı 1952 yılında Fransa'da Lortat-Jacob (11) tarafından anatomik sağ hepatektominin uygulanması ile başlar. Couinaud, Goldsmith ve Woodburne (12) 1957 yılında KC'in segmenter anatomisini tarif etmişlerdir.

Kanama ile mücadelede Pringle manevrasından sonra birçok yöntem kullanılmıştır. Clark ve Leather (5) 1970'de KC rezeksiyonu sırasında hemoklipler kullanılmasını önermişlerdir. Geçtiğimiz 20 yıl içinde kanamanın doğrudan kontrolü için tanımlanan etkili yöntemler, nekrotik KC parankiminin yeterli debridmanı, kanama kontrolü için derin KC dikişlerinin uygulanması, KC rezeksiyonu ve hepatic arter bağlanması gibi yöntemlerin gerekli olmadıkça kullanılmaması mortalite oranlarının düşmesini sağlamıştır. Bundan sonraki dönemde mikrofibriller kollajen, jelatin süngerler, fibrin yapıştırıcılar, otolog plazma ile kollajen kompozitleri, polyglactin meş gibi topikal hemostatik ajanlar mikrodalga doku koagülatörü, su püskürtmeli bistüri, ultrasonografik etki gösteren harmonik kesici, stapler gibi aletler veya vasküler oklüzyon ve vasküler eksklüzyon gibi cerrahi teknikler üzerinde çalışılmıştır (13-19).

## **2.2.HEMOSTAZ**

Hemostaz, damar duvarında bir zedelenme olduğunda, kan akımının engellenmeden kanamanın durdurulması ve damar bütünlüğünün sağlanması için gereken fizyolojik sistemlerin bir bütünüdür (20). Damar duvarı, plazma proteinleri ve trombositler arasındaki ilişkilerin düzenlenmesi suretiyle kan kaybının önlenmesi anlamına gelir. Bir damar zedelenmesinde ya da yırtıldığında çeşitli mekanizmalarla hemostaz sağlanır. Normal hemostaz, damar duvarındaki yaralanmayı takiben pıhtı oluşumunu ve doku tamiri ile sonuçlanan süreçleri içerir. Hemostazın vazokonstriksiyon, primer ve sekonder hemostaz, fibrinolitik sistemden oluşan üç ana bileşeni vardır (21). Herhangi bir anda damar zedelenmesi ile oluşan kanamada bu sistemlerin devreye girmesi ile hemostaz sağlanacaktır. Birçok işlemin, hemostaz sürecinde zamanlama açısından birbirinin içine girdiği veya paralel seyrettiği unutulmamalıdır (20).

### **2.2.1.Vazokonstriksiyon**

Kan damarı travmaya maruz kaldıktan sonra trombositlerden kaynaklanan lokal humoral faktörler ve sinirsel reflekslerin etkisiyle hasarlanan damar duvarında kas spazmı meydana gelir. Küçük damarlardaki vazokonstriksiyonun büyük kısmından vazokonstriktör bir madde olan Tromboksan A2 (TXA2)'yi serbestleştiren trombositler sorumludur. Zedelenme ne kadar büyükse spazmın derecesi de o kadar büyüktür. Bu spazm etkisi dakikalar ve saatlerce sürebilir. Bu süre içinde trombosit tıkaçı ve kan pıhtılaşması gelişir (21).

## **2.2.2.Primer ve Sekonder Hemostaz**

### **2.2.2.1.Primer Hemostaz Sistemi**

Yaralanma yerlerinde trombosit plak oluşum sürecine primer hemostaz denir. Primer hemostaz, saniyeler içinde meydana gelir. Kapiller, küçük arteriyol ve venüllerden kan kaybını durdurmada esas öneme sahiptir. Bileşenleri, vasküler endotel ve trombositlerdir. Trombositler hasarlı bölgeye gelerek adezyon, agregasyon ve sekresyon fonksiyonlarını yerine getirirler (22).

### **Trombositlerin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri**

Yuvarlak ya da oval, 1,5–3 mikronmetre çapında ufak disklerdir. Kemik iliğindeki megakaryositlerden oluşurlar, çekirdekleri olmamasına ve çoğalmamalarına rağmen hücrenin birçok fonksiyonel özelliğini taşırlar. Stoplazmalarında trombositlerin kasılmalarını sağlayan aktin, miyozin, trombastenin, enzim sentezleyen ve kalsiyum depolayan endoplazmik retikulum, ATP ve ADP oluşturarak prostoglandin sentezleyen enzim sistemleri ile fibrin stabilize edici faktör bulunmaktadır. Aynı zamanda damar endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve fibroblastların çoğalmaları ve hasarlanmış damar duvarının tamiri için gerekli hücresele büyüme faktörleri de trombositlerin sitoplazmasında yer alır. Membran yüzeyini kaplayan glikoprotein örtüsü trombositlerin normal endotele yapışmasını önlerken, zedelenenmiş damar çeperlerinin derinlerinde açığa çıkan kollajene yapışmasını sağlar (23).

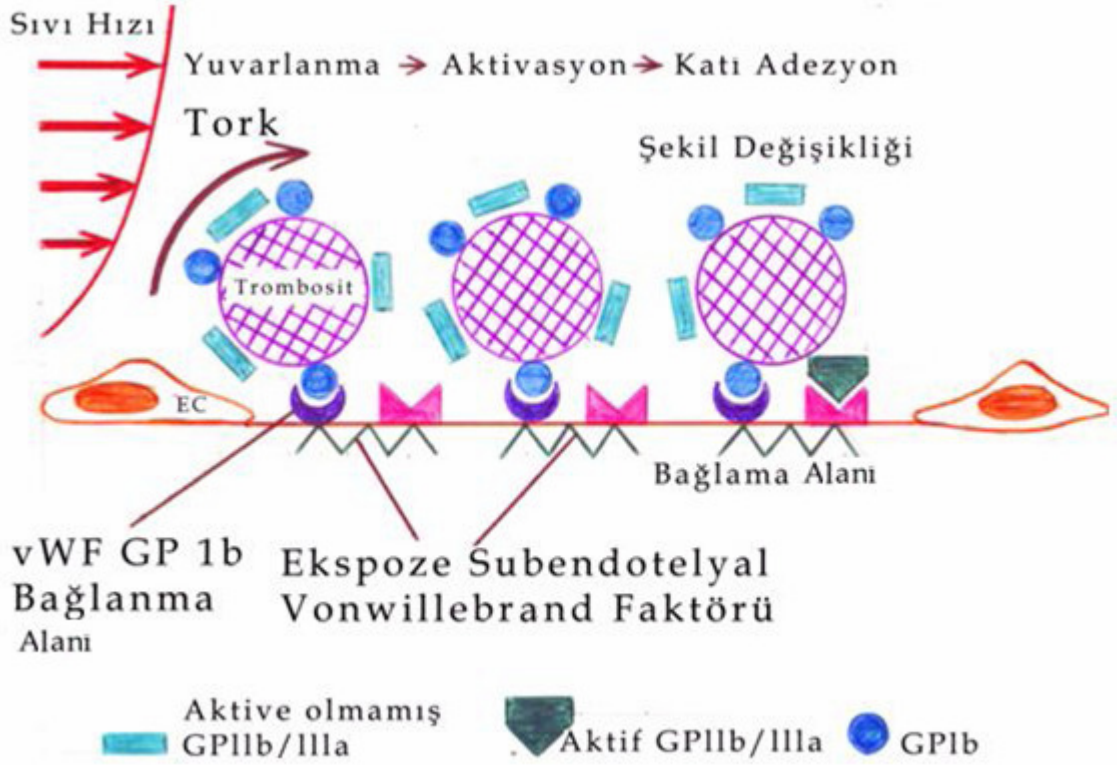
### **Adezyon**

Trombositlerin hasarlanmış damar bölgesine yığılma işlemidir. Vasküler hasar sonucu açığa çıkan subendotelial bölgedeki kollajene, doğrudan glikoprotein Ia/IIa reseptörü aracılığı ile veya glikoprotein Ib-IX/V reseptörü ile endoteldeki von Willebrand Faktörü (vWF)' ne bağlanarak yapışrlar (Şekil 1). Bu trombositlerin adezyonuna ve aktivasyonuna yol açar (20,24).

### **Agregasyon**

Trombositlerin toplanıp küme oluşturmasıdır. Bu işlem için özellikle trombosit üzerinde bulunan glikoprotein 2b3a reseptörü ve fibrinojen gereklidir. Fibrinojen,

glikoprotein 2b3a reseptörlerine bağlanarak trombositler arasında bağ oluşturur (Şekil 1) Trombositler aracılığı ile oluşan pıhtı zayıftır. Bu pıhtının stabil hale gelmesi için fibrin gereklidir. Fibrin de koagülasyon sistemi sonucu oluşur (24).



Şekil 1. Trombositlerin adezyon ve agregasyonu.

EC: Endotel Hücresi GP: Glikoprotein

### Sekresyon

Trombositler hasara uğrayan damar yüzeyine, kollajen liflere ve hasarlı endotel hücrelerine dokunduklarında özelliklerini yitirerek düzensiz bir şekil alır ve yüzeylerinden sayısız psödopotlar uzatırlar. Kasılabilme özelliğine sahip proteinler kasılarak aktif faktörler içeren granüller serbestlenir, yapışkan hale gelir, plazmadaki hasarlı doku içine sızan vWF'ne tutunurlar. Başta ADP olmak üzere birçok protein, TXA2 ve koagülasyon sistemi için gerekli olan kalsiyum (Ca) salınır. ADP ve TXA2 çevredeki diğer trombositleri aktive ederek başlangıçta oluşmuş aktif trombositlere yapışmalarını sağlar. Gittikçe artan sayıda trombositin aktive olması ve aktiflenen trombositlerin de yeni

trombositleri aktive etmesiyle gelişen bu kısır döngü, trombosit tıkaçının oluşumunu sağlar. Damardaki hasarın çok küçük olduğu durumlarda çok sayıdaki küçük delik, kan pıhtısı yerine trombosit tıkaçı ile kapatılır (23) .

#### **2.2.2.2.Sekonder Hemostaz Sistemi**

Trombosit tıkaçının kanamayı durdurmakta yetersiz kaldığı daha büyük yaralanmalarda, koagülasyon proteinlerinin de aktive olmasıyla sekonder hemostaz başlar. Primer ve sekonder hemostaz birbiriyle yakından ilişkili olup, sekonder hemostaz, fibrin oluşumu ile sonuçlanan plazma koagülasyon sistemi reaksiyonlarını içerir. Tamamlanması için birkaç dakikaya ihtiyaç vardır. Fibrin bağları primer hemostatik plağın güçlenmesini sağlar (22). İki ana yolu vardır; intrinsik yol ve ekstrinsik yol (Şekil 2). Daha önceki tarihlerde her iki yolun da koagülasyon sistemi için eşit öneme sahip olduğu kabul edilirken, günümüzde koagülasyonun başlamasında primer yolun, ekstrinsik yol olduğu bilinmektedir (24).

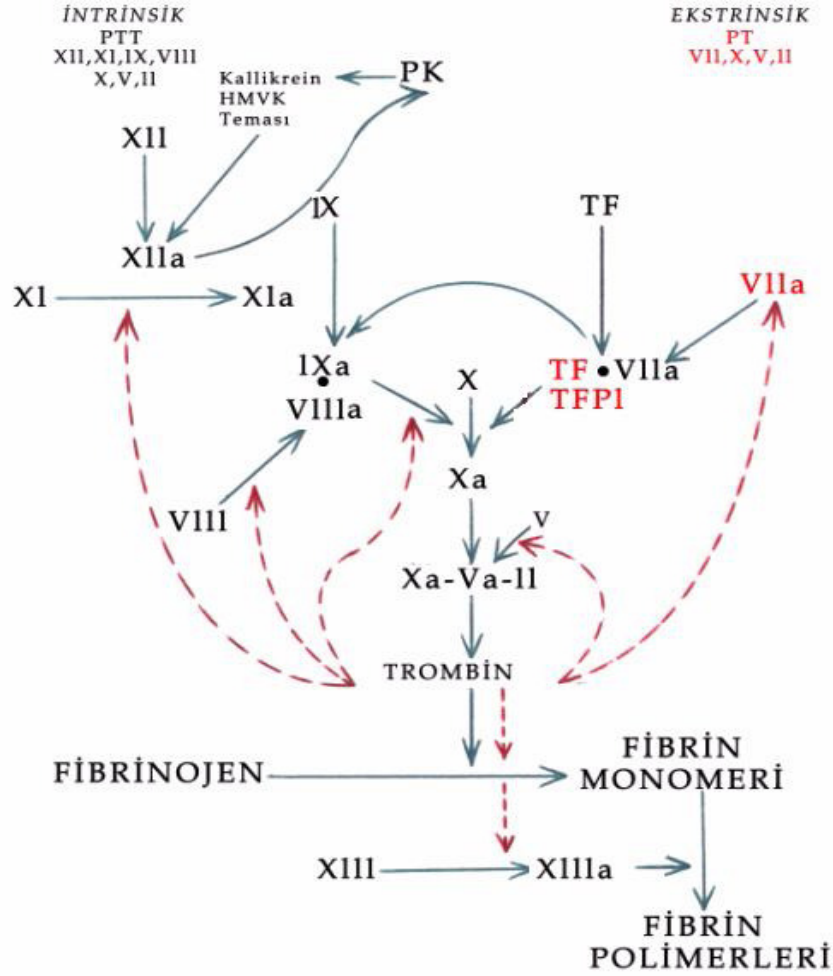
#### **Ekstrinsik Yol**

Günümüzde, koagülasyon mekanizmasının, bütünlüğü bozulan endotelden kana salınan doku faktörünün (TF), FVII'i aktive ederek başladığı görüşü hakimdir. Başlangıç fazı olarak adlandırılan bu fazda; tromboplastin olarak bilinen TF, Ca iyonu varlığında FVII'i, FVIIa'ya çevirir ve onunla bir kompleks oluşturur. TF-FVIIa kompleksi bir taraftan FIX'u aktive ederken diğer yoldan FX'u FXa'ya dönüştürür. Aktive olan FXa, FVa, FII (protrombin) ile beraber protrombinaz adı verilen kompleksi oluşturur ve protrombinin trombine dönüşümü sağlanır. Trombin fonksiyonları, geniş bir yelpazededir. Primer rolü fibrinojenden fibrin oluşturarak hemostatik plağın inşa edilmesidir. Trombin, fibrinojen molekülünden önce fibrinopeptid A ve B parçalarını kopararak fibrin monomerlerini ve daha sonra monomerlerin bir araya gelmesi ile fibrin polimerlerini oluşturur. Aynı zamanda fibrin stabilize eden faktör olan, FXIII' ü aktive ederek fibrin polimerlerinin çapraz bağlarının oluşmasını ve güçlü fibrin pıhtısının meydana gelmesini sağlar (20).

#### **İntrinsik Yol**

İntrinsik yolun başlangıcı olan FXII herhangi bir proteolitik basamak gerektirmeden kanın herhangi bir yabancı yüzeyle teması ile aktive olmaktadır. İn vitro

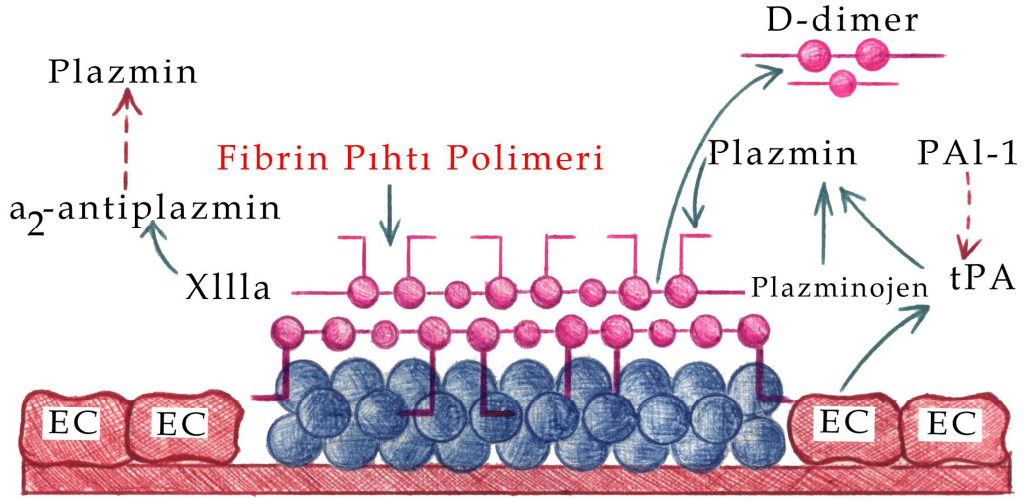
olarak bu yüzey cam, silikon veya plastik olabilirken in vivo olarak, kollojendir. FXIIa, FXI'i FXIa'ya çevirir. FXIa, FIX'u aktif hale getirir. Kofaktörü olan FVIIIa ile beraber FIXa ve FX tenaz kompleksini oluşturarak FX'u FXa'ya dönüştürür. Bundan sonraki aşamada yine yukarıda belirtilen protrombinaz kompleksi aracılığı ile trombin ve fibrin oluşumu görülür. Pıhtı oluşumunda bu yolun minimal etkisi olduğu, FXII ve prekallikrein yetmezliği olan hastalarda kanama bozukluğu görülmemesiyle gösterilmiştir (20).



**Sekil 2.** İntrinsik ve Ekstrinsik yolun şematik görünümü.

### 2.2.3.Fibrinolitik Sistem

Trombüs içindeki fibrin, t-PA (doku plazminojen aktivatörü)' nün aktivasyonu için en önemli stimulustur. t-PA trombüs varlığında stimüle olunca, KC'den sentezlenen ve inaktif enzim olan plazminojeni, plazmine çevirir. Aktif enzim olan plazmin, çapraz bağları olan fibrini parçalayarak, fibrin yıkım ürünlerini oluşturur (Şekil 3),(20).



Şekil 3. Trombosit fibrin pıhtısını sınırlayan dengeli fibrinoliz.

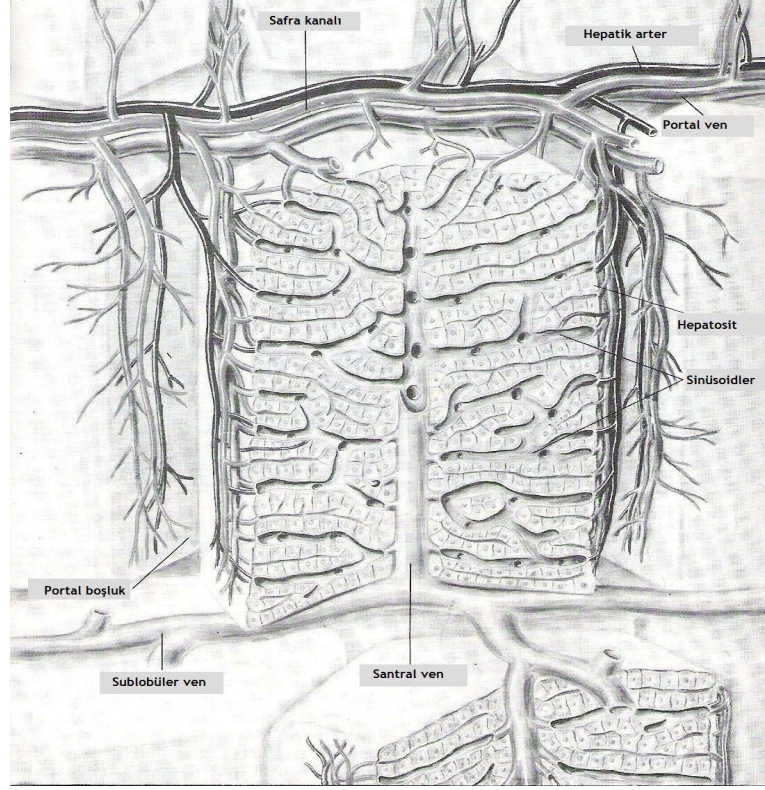
## 2.3.İNSAN KARACİĞERİNİN GENEL ÖZELLİKLERİ

### 2.3.1.Karaciğerin Histolojisi

KC'in temel yapısını hepatositler oluşturur. Bu epitelyal kökenli hücreler KC'in en küçük yapısal birimi olan lobülleri oluştururlar. Sıçanlar da dahil olmak üzere birçok memelide her bir hepatik lobül diğerinden geniş bir bağ dokusu tabakası ile ayrılmaktadır. Ancak bu özellik insan KC'inde görülmez. Lobüller arasında çok yakın komşuluk vardır (25). Lobüller arasındaki yakın komşuluğa rağmen her bir lobülün çevresinde bir portal boşluk bulunur. Bu boşlukta her bir lobül için 3-6 adet portal üçlü yer alır. Portal üçlü; venül, arteriol ve safra kanalı içerir. Lenfatiklerde bu portal boşlukta yer alır (25).

Lobülün ortasında bir santral ven yer alır ve hepatositler bu venden portal boşluğa doğru bir veya iki kat hücreden oluşan ışınal bir dizilim gösterir. Bu hepatosit dizileri arasında kapiller ağ içeren sinüsoidler bulunur (Şekil 4). Hepatositler ile kapiller endotel hücreleri arasında Disse aralığı bulunur. Hepatositlerin mikrovillusları bu aralığa uzanırken, kapiller endotel yüzündeki porlarda bu aralığa açılır. Bu özel porlu yapı sayesinde hepatositler ile kapiller damarlar arasında makromolekül transferi gerçekleşebilmektedir (25). Sinüsoidler, kapiller endotelin luminal yüzeyinde mononükleer

fagositler serisinden Kuppfer hücrelerini içerir. Ayrıca Disse aralığında A vitamini metabolizması ve depolanmasında etkinliği olan İto hücreleri bulunmaktadır (25).



**Şekil 4.** KC'in fonksiyonel en küçük birimi olan lobülün yapısı.

### 2.3.2. Karaciğerin Fizyolojisi

KC vücuttaki tüm sistemleri ilgilendiren önemli görevler üstlenmiştir. KC'in temel görevleri şu şekilde sıralanabilir.

**Vasküler rezervuar fonksiyonu:** Genişleyebilen bir organ olduğundan hepatic venler ve sinüsler içinde normalde var olan 450 ml'lik kan rezervuarına duruma göre ekstra 500 – 1000 ml daha kan ekleyebilir.

**Filtre fonksiyonu:** Portal sistemde bağırsaklardan gelen mikroorganizmalar hepatic sinüslerde bulunan makrofajlar (Kuppfer hücreleri) aracılığı ile filtrelenmiş olur.

**Metabolik fonksiyonu:** KC karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında kritik görevler gerçekleştirir. Aynı zamanda vitamin, mineral ve enerji yedeği oluşturacak glikojen gibi maddelerin depolanmasında ve koagülasyon faktörlerinin sentezinde de görev alır.

**Detoksifikasyon fonksiyonu:** Dışarıdan alınan ilaçların, dışarıdan alınan veya endokrin sistemde üretilen hormonların fazlasının veya Ca gibi minerallerin fazlasının detoksifikasyonunu veya safra ile atılımını sağlar.

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

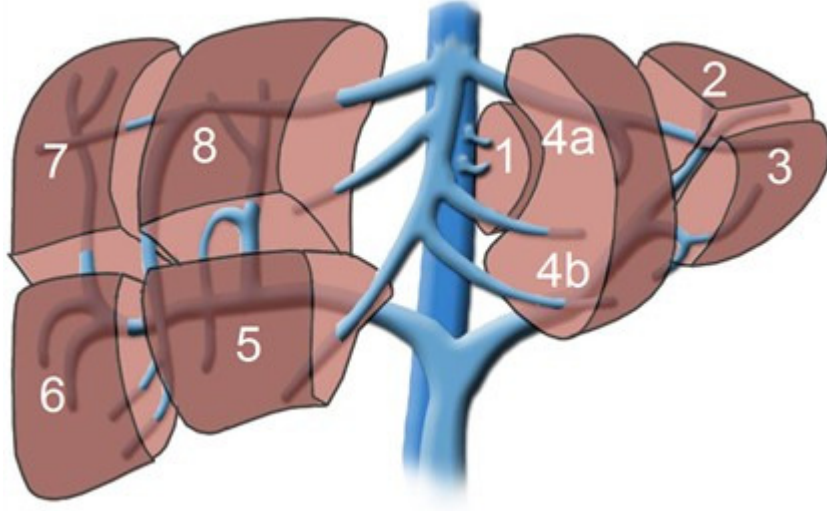
Bu fonksiyonları nedeniyle insan biyokimyası biliminin odağında bu organ vardır (26). KC birçok biyokimyasal fonksiyonu gerçekleştirdiğinden, fonksiyonların değerlendirilmesinin bir tek laboratuvar verisi ile değerlendirilmesi mümkün değildir. Bu amaçla KC fonksiyon testleri olarak adlandırılan birçok test kullanılır (27).

### **2.3.3.Karaciğer Anatomisi**

KC vücut ağırlığının yaklaşık 1/15'ini kapsamaktadır. Karında sağ üst kadranı doldurur. KC büyük bir bölümü göğüs kafesi ile korunmaktadır (28). KC peritonla kaplı bir organ olmakla beraber safra kesesi yatağı, porta hepatis ve arka yüzeyde İnferior Vena Cava (IVC)'nin sağ komşuluğundaki diyafram ile temas halinde olan bölge (çıplak alan) peritonsuzdur. Bu periton güçlü bir bağ dokusu halindedir ve bu şekilde Glisson Kapsülü olarak adlandırılan kapsülü oluşturur (28,29).

KC'in diafragmatik yüzey ve visseral yüzey olmak üzere iki yüzeyi vardır. Diafragmatik yüzey süperiorda sağ ve sol plevra ve akciğerlerle, ayrıca kalp ve perikard ile komşudur. Visseral yüzeyde ise komşu olduğu organlar kolon, sağ böbrek, sağ sürrenal bez, safra kesesi, duodenum, mide ve özofagusun abdominal parçasıdır. (30). KC'de gerçek sağ ve sol lob ayırımı IVC'nin sağ kenarı ile safra kesesi yatağı arasındaki düzlem ile olur. Bu hat Cantlie çizgisi olarak bilinir (28). Bu tip bir ayırım sadece KC'in mobilizasyonu veya basit girişimlerde anlamlı olabilmekte, daha kompleks prosedürlerde yararlı olamamaktadır (31). KC'in fonksiyonel anatomisinde her biri kendi portal pedikülüne (portal ven, hepatik arter ve safra yolu) sahip sekiz segment bulunmaktadır (Şekil 5), (29). Süperior mezenterik ven ile splenik venin pankreas boynu arkasında birleşmesi ile oluşan portal ven, hepatik kanlanmanın %75'ini sağlamaktadır. Büyük oranda deoksijene kan taşımaya rağmen karaciğerin oksijenasyonuna katkısı %50 – 70 kadardır. Portal ven valf içermediği için düşük basınçta yüksek kanlanma sağlar. KC'e girmeden hemen önce sağ ve sol portal dalları verir ve daha distalde segmenter anatomiye

uygun olarak dallanır (28,32). Hepatik arter, sistemik arteriyel kan taşır ve KC kanlanması %25'ini, oksijenizasyonunun ise %30 – 50'sini karşılamaktadır. KC'in venöz drenajı üç ana hepatic ven ile IVC'ye olmaktadır (33).



Şekil 5. KC'in segmenter anatomisi.

#### 2.4.1. Karaciğer Kanamalarının Etiyolojisi ve Klinik Önemi

KC yaralanması ve kanaması ciddi karın travmalarında ölümün ana nedenidir (34). KC, künt karın travmalarında dalağın, delici karın yaralanmalarında da ince barsakların ardından ikinci sıklıkta yaralanan bir organdır (35,36) . KC sistemik ve portal sistemden gelen ikili bir kan akımına sahip olduğundan yaralanmalarında hem daha fazla kan kaybedilir hem de cerrahi müdahaleye daha fazla gereksinim duyulur (36). Her iki tip karın travmalarının %10-31'inde KC yaralanması ile karşılaşılır (37). Adölesan yaştaki çocuklarda delici travmaya bağlı KC yaralanmaları sık iken, daha küçük çocuklarda ise %80'i künt travmaya bağlıdır (38). Çocuklardaki künt karın travmasına bağlı KC yaralanmalarının %50-70'si I ve II derecedir. IV. ve V. derece yaralanmalar bütün yaralanmaların %5'ini meydana getirir (37). KC rezeksiyonları sırasında da ciddi kanamalar görülebilir. Özellikle ana damarlara yakın veya infiltre lezyonların rezeksiyonlarında hayatı tehdit eden kanamalar görülebilir. Bu tip kanamalar sonrası aşırı kan tranfüzyonları mortaliteyi artırır (39,40). Ayrıca, hepatoselüler karsinom olgularında rezeksiyon sonrası çok düşük seviyelerdeki transfüzyonlarla bile tümör rekürrensi artmaktadır (41,42). Bu nedenle sadece kanamaya bağlı mortaliteyi engellemek için değil, aynı zamanda rezeksiyon sonrası transfüzyonu engellemek için de kanama kontrolü

önemlidir (43). KC'in selim vasküler bir lezyonu olan hemanjiomlar, spontan karın içi kanamaya neden olabilmekte ve buna bağlı acil müdahale gerekebilmektedir (44).

#### 2.4.2.Karaciğer Yaralanmalarında Sınıflama

KC yaralanmaları bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüsüne göre derecelendirilir. 1989 yılında Amerikan Travma Cerrahisi Derneği' nin (American Association for the Surgery of Trauma: AAST) "Organ Yaralanma Şiddeti Komitesi" tarafından oluşturulan ve daha sonra 1994 yılında bazı değişiklikler yapılan sınıflandırma sistemi günümüzde kullanılmaktadır (Tablo 1). Bu sınıflandırma sistemi ameliyat öncesi ve sonrası dönemde hepatik yaralanmanın değerlendirilebilmesini detaylı ve özgün bir biçimde sağlamaktadır (45).

**Tablo 1. KC Yaralanmalarının Derecelendirilmesi (45).**

Derece	Tanımlama
I	<b>Hematom:</b> Subkapsüler, genişlemeyen, 10 cm' den az yüzeyi tutan hematom
II	<b>Hematom:</b> Subkapsüler genişlemeyen yüzeyin %10-50' sini tutan, intraparakimal genişlemeyen 10 cm' den küçük çaplı hematom <b>Laserasyon:</b> Derinliği 1-3 cm, uzunluğu 10 cm' den büyük, aktif kanayan
III	<b>Hematom:</b> Subkapsüler, yüzeyin % 50' den fazlasını tutan ve genişleyen, aktif kanamalı rüptüre subkapsüler hematom, 10 cm' den büyük, genişleyen intraparakimal hematom <b>Laserasyon:</b> Derinliği 3 cm' den fazla yırtık
IV	<b>Hematom:</b> Aktif kanamalı rüptüre intraparakimal hematom <b>Laserasyon:</b> Hepatik lobun %25-75' ini tutan veya tek lobun 1-3 segmentini tutan
V	<b>Laserasyon:</b> Hepatik lobun %75' den fazlasını tutan, tek lobun 3 segmentinden fazlasını tutan yırtık Vasküler jukstahepatik venöz yaralanma
VI	Vasküler hepatik ayrılma

### **2.4.3.Karaciğer Kanamalarının Tedavisi**

KC travmalarında ana ölüm nedeni kan kaybıdır (34). Bu nedenle KC yaralanmalarının tedavisinde amaç kanamayı durdurmaktır.

#### **2.4.3.1.Nonoperatif Tedavi**

Yirmi yıl öncesine kadar KC'deki kanamaların çok küçük laserasyonlardan bile olsa kendiliğinden durmayacağına inanılır, kanamayı azaltmak amacıyla ve eşlik edebilecek visseral organ yaralanmalarının atlanmaması düşüncesiyle operatif tedavi tercih edilirdi. Son yirmi yıldır kullanılan nonoperatif tedavi yöntemiyle, KC travması geçirmiş çocuklarda laparotomi ihtiyacı sadece %8'dir (38). Bu sayıya ek olarak çocukların %4'üne de sonraki günlerde ortaya çıkabilecek, intraabdominal abse, hemobili, safra peritoniti veya ileus nedeniyle geç laparotomi yapılması gerekebilmektedir (46).

KC yaralanması ile aynı zamanda içi boş organ yaralanması yoksa ve KC yaralanması BT ile kesinleştirilmemişse, hastanın ameliyata alınıp alınmamasına, hastanın vital bulgularına ve ihtiyaç duyduğu transfüzyon miktarına göre karar verilir. Durumu nisbeten stabil olan çocuklarda sistolik kan basıncı 80 mm Hg'nin üzerinde, kalp hızı 120/dk'nın altında ve kan transfüzyon ihtiyacı kan hacminin yarısından az olan KC laserasyonunun nonoperatif yöntemlerle tedavi edilmesi mümkündür (38). Aksi halde tedavi cerrahi olmalıdır. İlk kez 1974 yılında Trunkey (47) tarafından tanımlanmış olan nonoperatif tedavinin hedefi operatif morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır.

Nonoperatif tedavinin popüler hale gelmesinde; KC yaralanması nedeniyle ameliyat edilen hastaların %45'inde KC yaralanmış olmasına rağmen kanamanın durmuş olduğunun görülmesi ve BT'nin etkili bir biçimde kullanılmaya başlamış olması önemlidir (38). Nonoperatif tedavi ile başarı oranının %90 gibi hayret verici değerlere ulaştığı günümüzde, hemodinamik olarak stabil hastalarda ilk seçenek olduğunu görülmüştür (48).

#### **2.4.3.2.Operatif Tedavi**

Yukarıda anlatılan ameliyatsız yaklaşım kriterlerine uymayan KC yaralanmalarında veya ameliyatsız takip sırasında komplikasyon gelişmesi durumunda cerrahi tedavi uygulanır (49). Cerrahi tedavide birçok yöntem kullanılabilir. Bu yöntemlerin başlıcaları;

kompreslerle bası uygulaması, Pringle manevrası, parmak diseksiyonu ile hepatotomi, derin KC dikişi, debridman, hasar kontrol cerrahisi, omental yama, drenaj, KC rezeksiyonu, mesh ile sarma, intrahepatik balon tamponad, hemostatik maddeler, şant sistemleri, hepatik arterin selektif bağlanması, total hepatik vasküler eksklüzyon, selektif hepatik vasküler eksklüzyondur.

**Hepatorafi:** Kanamayı durdurmak üzere derin matres veya basit dikişler geçilir. Bu yöntemle derin kanamaları durdurmak mümkün değildir. Eğer derin bir kanama odağına hepatorafi uygulanırsa, intrahepatik hematoma ve buna bağlı abse gelişebilir. Aynı zamanda dikişin kendisi iskemi ve nekroza neden olabilir (50,51).

**Parmak diseksiyonu ile hepatotomi:** Pringle manevrası ile birlikte kompleks KC yaralanmalarının tedavisinde %90' a ulaşan başarıyla kullanılmaktadır. Özellikle derin aktif kanayan penetran yaralanmalarda tercih edilmektedir. Elektrokoter ile Glisson kapsülü çizildikten sonra Lin' in tanımladığı parmak diseksiyonu yöntemi ile hepatik parenkim disseke edilerek vasküler yapılar ve safra yolları görülerek bağlanır. Diseksiyon ilerletilirken sağ ve sol hepatik kanalların lokalizasyonu istenmeyen yaralanmaların olmaması için akılda tutulmalı, segment 4b ve 5 diseksiyonunda daha dikkatli olunmalıdır. KC mobilize edilir ve birinci asistanın sağ elinde sabit olarak tutulur ve 1958'de Lin (52) tarafından tanımlanan parmak diseksiyonu ile hepatotomi tekniği ile yaralanma ile aynı doğrultuda parankim insizyonu yapılır. Kanayan odak bulunduktan sonra bağlanır veya kliplenir. Bu insizyon sırasında ana safra yollarının korunması gerekir (52,53). Bu tekniğin uygulanması sırasında Pringle manevrası yapılarak kanama azaltılabilir (53).

**Pringle manevrası:** İlk olarak 1908'de tarif edilmiş olan bu teknikte amaç portal hilusa baskı uygulayarak karaciğerin kanlanmasını azaltmak ve kanamayı durdurmaktır. Bu müdahale el ile yapılabileceği gibi klemp kullanılarak da yapılabilir (10, 54). Bu manevra hem tanısal hem tedavi amaçlı kullanılabilir (55). Pachter (54), bu manevranın bir saate kadar uygulamasında ciddi hepatik yetmezlik olmadığını bildirmiştir.

## 2.5.CERRAHİDE KULLANILAN TOPIKAL HEMOSTATİK AJANLAR

Cerrahide birçok topikal hemostatik ajan kullanılmakla birlikte iki ana gruba ayrılmaktadır. Aktif ve pasif topikal hemostatik ajanlardır. Aktif topikal ajanlar biyolojik aktivitesi olan tıkaç kaskat mekanizmasını aktive eden ürünleri içermektedir. Bunlar trombin ve trombin ürünleridir. Pasif topikal ajanlar ise trombosit agregasyon ve gelişimini

temas aktivite ile pasif olarak oluşturanlardır (56). Pasif topikal hemostatik ajanlar sellüloz, kollajen ve jelatin içermektedirler (56,57).

### **Topikal Hemostatik Ajanlar İçin İdeal Özellikler**

İdeal topikal ajanların özellikleri cerrahi tiplerine ve farklı gerekliliklere göre değişkendir. Fakat genel özellikleri şunlardır.

- Hızlı ve etkili kontrol ile kanamayı durdurabilmelidir.
- Kanayan yüzey alanı ile etkili temas oluşturabilme kapasitesi olmalıdır.
- Kabul edilebilir ters reaksiyon profili olmalıdır.
- Kolay uygulanabilmelidir.
- Değişik kanama türlerinde etkili olmalıdır.
- Dokudaki aktivasyonu fizyolojik olmalıdır (58).

### **2.6.KALSİYUM ALGİNAT**

Alginat, deniz yosunundan üretilen,  $\alpha$ -L-glucuronic acid ve  $\beta$ -D-mannuroic acid monomerlerinden oluşan ve biodegradasyona uğrayabilen doğal bir polisakkarittir. Alginat lifleri son yıllarda yaygın olarak yara örtüsü üretiminde de yer almaktadır (59,60). İki molekül alginat tek bir Ca iyonu ile birleştiğinde CA tuzu oluşur. Alginat iyon transferi özelliğine sahiptir. CA doku ile temas ettiğinde Ca iyonu Na iyonu ile yer değiştirir. Böylece dokuya Ca iyonu, Alginat liflerine de Na iyonu taşınmış olur. Na iyonu ile birleşen lifler jel oluşturur. Bu nemli jel oluşturma özelliği yara örtüsü olarak kullanıldığında iyileşmeyi hızlandırıcı etki gösterir (59,61-63). Dokuya geçen Ca iyonu trombositleri, faktör VII, IX ve X'un aktivasyonuna neden olarak koagülasyonu tetikler (64). Bu dokuya geçen Ca iyonunun agregasyon ve pıhtılaşma üzerine pozitif yönde etkisi olduğu tam kan örnekleri üzerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (65). Alginat'ın Ca içeriği arttıkça pıhtılaşma üzerindeki etkisi artar (64,65).

### **2.7.OKSİDİZE REJENERE SELÜLOZ**

Uygulandıkları yerde su çekerek şişerler ve selülozik aside dönüşerek yapay bir pıhtı oluştururlar. Özellikle; KC, dalak, böbrek ve pankreas gibi karın organlarının

rezeksiyon veya yaralanmaları, sindirim kanalı üzerinde yapılan rezeksiyonlar, meme, tiroid veya prostat rezeksiyonları, safra yolları ameliyatları, kulak-boğaz-burun cerrahisi, ağız cerrahisi, amputasyonlar ve bazı beyin ameliyatlarında yararlı olurlar. Yerel hemostatik özelliklerine ek olarak aerobik, anaerobik, gram pozitif veya gram negatif çok çeşitli organizma türlerine karşı in vitro bakterisid olduğu gösterilmiştir (67).

ORS'nin hemostatik etkisini iki yoldan gösterdiği düşünülmektedir. İlk önce pıhtılaşma mekanizmasında fibrinojenin polimerizasyonunu hızlandırarak etki etmektedir. Diğer etki yolu ise içerdiği Ca iyonu nedeniyle pıhtılaşma mekanizmasında kofaktör olarak görev yapmasıdır (68,69).

## 2.8.ANKAFERD BLOOD STOPPER

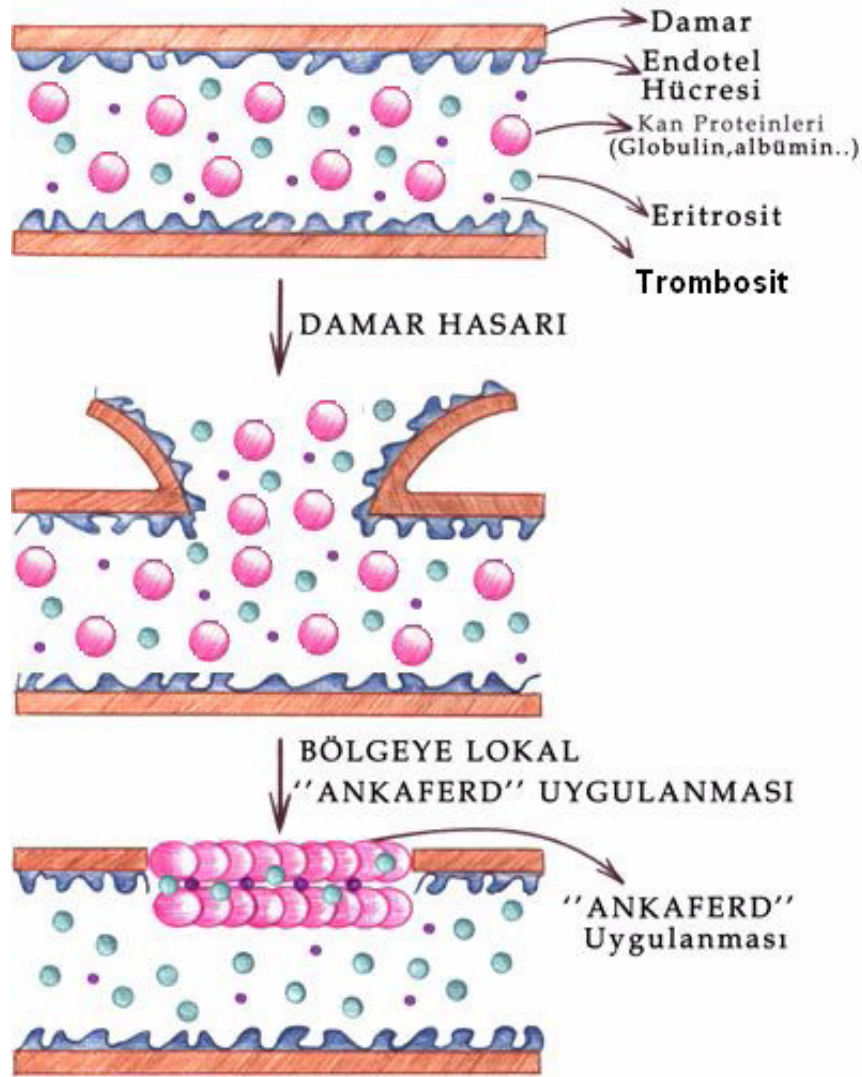
**Anka;** mitolojik Kafdağı'nda yaşadığına inanılan, doğu mitolojileri ve efsanelerindeki Zümrüdü Anka Kuşu'dur. Adı uzun boynu veya boynundaki beyaz halkadan gelmektedir. Anka kuşu Hıristiyanlıkta yeniden dirilmenin sembollerinden biri olarak görülmüştür (70).

**Ferd;** Osmanlıcada tek, bir, eşi benzeri olmayan anlamına gelmektedir (70).

ABS, geleneksel olarak Türk tıbbında kullanılan beş bitkisel içeriğin çeşitli oranlarda kullanılmasıyla hazırlanan hemostatik bir ajandır. Herbirinin hematolojik ve vasküler etkileri vardır. Glycyrrhiza glabra' nın anti-inflamatuar, anti-trombin, anti-platelet, anti-oksidan, anti-aterosklerotik ve anti-tümöral etkisi mevcuttur. (71). Angiogenezi inhibe eder, vasküler endotelial growth faktör seviyesini ve sitokin bağımlı neovaskülarizasyonu azaltır (72). Thymus vulgaris' in anti-oksidan olması nedeniyle, lipid peroksidasyonundan koruyucu etkisi vardır (74). Vitis vinifera' nın antioksidan ve antitümöral etkisi mevcuttur (74). Alpinia officinarum, nitrik oksit yapımını inhibe eder (75). Urtica dioica, vasküler endotelde nitrik oksit yapımını artırarak vazodilatasyona neden olur (76).

In vitro çalışmalar ABS' nin antiinfektif etkisini de ortaya koymuştur. Bu durum özellikle mediastinal ve kardiak cerrahiye bağlı kanamalarda kullanımında tercih nedeni olabilir (77). ABS klinik kullanım için yardımcı ürün olarak kullanılmaktadır. Hemofili, diabetes mellitus ve hipertansiyon hastalarında güvenle kullanılabilir. Bilinen bir yan etkisi ve ilaçlara çapraz (advers) etkileşimi yoktur. Hipoallerjeniktir. ABS, plazma ve serum içinde kısa sürede bir yapı ağı oluşturur. Yapılan genel hemostatik ve biyokimyasal testler sonucu bu yapı ağının ABS' nin kan içindeki proteinler ve asıl olarak da fibrinojenle

kurduğu karşılıklı etki sayesinde oluştuğu ortaya çıkmıştır. ABS' nin plazmadaki faktör II, V, VII, VIII, IX, X, XI ve XIII ü etkilemediği görölmüştür (78). Plazma fibrinojen aktivitesi ve buna bağlı olarak trombin zamanı uzamıştır. Ayrıca total protein, albumin ve globulin seviyeleri ABS uygulanmasını müteakiben önemli derecede azalmıştır. Kan durdurulması işlemi temel olarak protein aglütinasyonuna bağımlıdır. Kan hücreleri de bu ağa katılmak için birleşirler. ABS ağında fizyolojik hemostatik işlem bireysel kan pıhtılaşımı yapısından bağımsız olarak gelişir. Bu yüzden de ABS hem normal bireylerde hem de birincil ya da ikincil hemostasi bozuk bireylerde etkilidir (78).



şekil 6. ABS' nin lokal olarak uygulanmasının gösterilmesi.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu'nun desteği (Proje no: TST-09-1094) ve Erciyes Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu Başkanlığı'nın (08.05.2009 tarih ve 09/32 karar numaralı) izni ile Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hasan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi (DEKAM)'inde gerçekleştirildi.

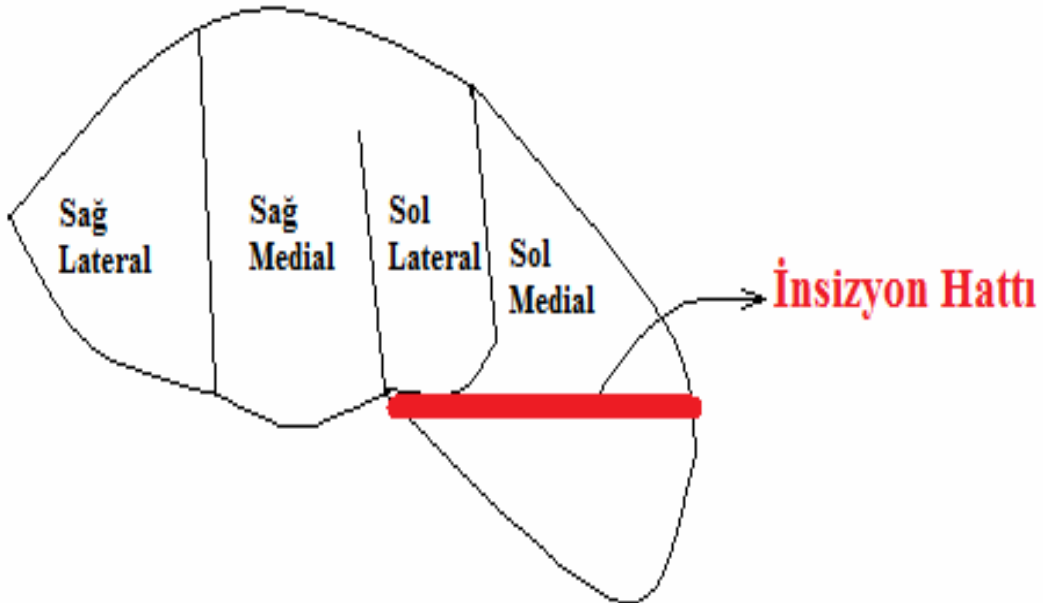
Bu çalışma toplam 40 adet (ortalama ağırlık  $329\pm 29$  gr ortalama yaş; 6 ay) Wistar Albino cinsi erkek rat üzerinde yürütüldü (78). Tabanı ve yanları plastik, üstü demir tel örgülü olan deney hayvanı üretim kafeslerinde bakılan ratlar, deney hayvanları için özel üretilmiş fabrikasyon yemi ile beslendiler. 12 saat gece 12 saat gündüz siklusunda dörderli kafeslerde tutuldular.

Ameliyat öncesi (preoperatif) tüm ratların kuyruk veni kanüle edilerek, buradan iki standart hematokrit (Htc) tüpünü dolduracak kadar kan alındı. Bu tüpler 1500-2000 devir/dk hızla dönen Htc ölçüm cihazında 3 dk süreyle santrifüj edildi. Elde edilen Htc değeri, birinci laparotomi öncesi Htc olarak kaydedildi. Ratlar rastgele dört eşit gruba ayrıldıktan sonra standart anatomik olmayan KC rezeksiyon modeli uygulandı (Şekil 7), (78)

#### **Uygulanan Rezeksiyon Modeli:**

Ratlara bir gecelik açlıktan sonra Ketamin hidroklorür (Ketalar®,Pfizer )100 mg/kg İ.M. ve Xylazine (Rompun® Bayer) 10 mg/kg İ.M. verilerek uygulandı. Ayrıca 0.05

mg/kg intraperitoneal Morfin Sülfat (Morphine Sulphate®, Galen) ile analjezi uygulandı ve 75 mg/kg subkutan Ketalar enjeksiyonu ile anestezinin devamı sağlandı (Şekil 8), (79). İnsizyonun uygulanacağı karın orta hattı traş edildikten sonra %10'luk povidon iyot solüsyonu (Betadin ® Kansuk) ile cilt antisepsisi sağlandı. Ksifoidin hemen altından başlayan 3cm'lik vertikal orta hat insizyonuyla karın boşluğuna girildi. Deney sırasında ratların spontan solumaları sağlandı. KC rezeksiyon modeli oluşturulmadan önce KC altına huni şeklinde naylon poşet serildi (Şekil 10). Tüm cerrahi işlem 30 derece eğimli platform üzerinde gerçekleştirildi (Şekil 9). Bu şekilde işlem sırasında oluşan tüm kanamanın eksiksiz olarak poşet içinde toplanması sağlandı ve (peroperatif) kanama miktarı mL' olarak kaydedildi (Şekil 13), (80). Dört loptan oluşan (sağ lateral, sağ medial, sol lateral, sol medial) sıçan KC'nin; sağ medial ve sol lateral lopları yukarı ekarte edildikten sonra sol medial lop ortaya konuldu. Lobun anatomik pozisyonu değiştirilmeden en uzun transvers hat belirlendi ve bu hat üzerinden anatomik olmayan rezeksiyon uygulandı (Şekil 11), (79). Üçer dk'lık kompresyon ve kanama süreleri beklendikten sonra kanamakta olan parankim yüzeyine başka hiçbir müdahale yapılmadan, karın orta hat insizyonu 3/0 polipropilen ile iki kat olarak kapatıldı.



Şekil 7. Ratlara uygulanan anatomik olmayan KC rezeksiyon modeli (78).

Grup 1 (Kontrol Grubu, n=10); Rezeksiyon modeli üzerine 2x2 cm boyutlarında, standart pamuklu iplikten üretilmiş ve % 0,9 NaCl solüsyonu (% 0.9 Sodyum Klorür®, Eczacıbaşı) emdirilmiş gazlı bezlerle üç dk süreyle kanamayı durduracak şekilde orta basınçta kompresyon uygulandı. Üç dk sonunda gazlı bez karın dışına alındı.

Grup 2 (Çalışma Grubu-1, n=10); Rezeksiyon modeli üzerine 2x2 cm boyutlarında, CA örtüsü (Sorbagon ® Hartmann) üç dk süreyle kanamayı durduracak şekilde orta basınçta kompresyon uygulandı. Üç dk sonunda CA örtüsü rezeksiyon bölgesinde bırakıldı.

Grup 3 (Çalışma Grubu-2, n=10); Rezeksiyon modeli üzerine 2x2 cm boyutlarında ORS (Gelitacel® Gelita Medical) üç dk süreyle kanamayı durduracak şekilde orta basınçta kompresyon uygulandı. Üç dk sonunda ORS rezeksiyon bölgesinde bırakıldı.

Grup 4 (Çalışma Grubu-3, n=10); Rezeksiyon modeli üzerine 1ml ABS (Ankaferd Blood Stopper® Trend-Tech) emdirilmiş 2x2 cm boyutunda standart pamuk iplikten üretilmiş gazlı bez ile üç dk süreyle kanamayı durduracak şekilde orta basınçta kompresyon uygulandı (Şekil 12). Üç dk sonunda gazlı bez karın dışına alındı.

Tüm deneklerin kuyruklarından, cerrahi girişimden 24 saat sonra yeniden iki kapiller tüp kan örneği alındı ve ameliyat sonrası (postoperatif) Hct değeri ölçüldü. Tüm denekler, cerrahi girişimden 5 gün sonra aynı anestezi tekniği ile genel anestezi altında histopatolojik değerlendirme için müdahale alanından örnekleme (sol lobektomi) yapıldı. Tüm denekler lobektomi sonrasında yüksek doz (300 mg/kg) Ketalar intraperitoneal uygulanarak sakrifiye edildi (80).

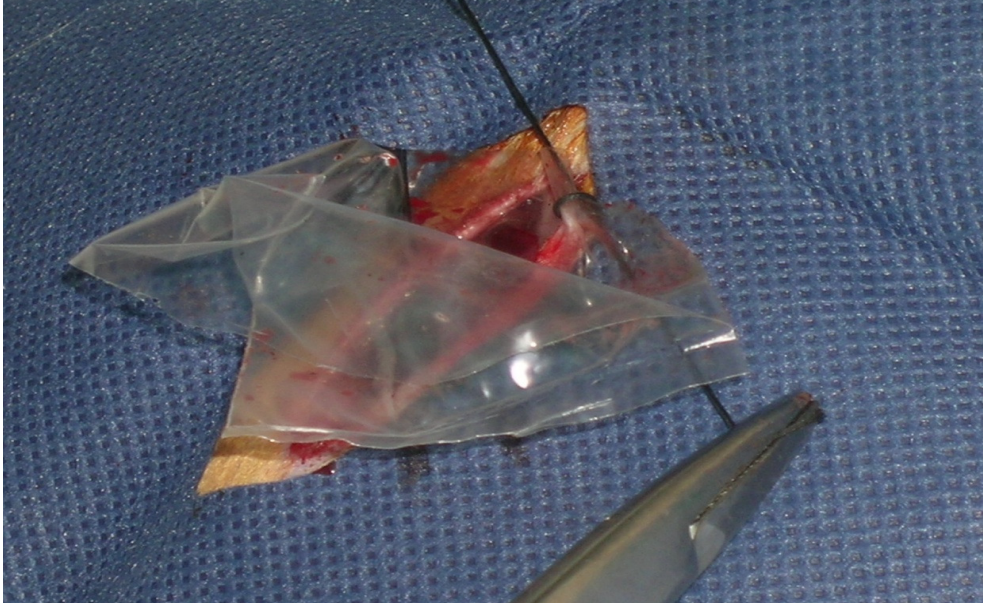
Bu çalışmanın primer değerlendirme aşamaları iki tanedir: Birinci aşama; peroperatif kanama miktarı, preoperatif Htc değeri, postoperatif Htc değeri ve Htc değerleri arasındaki farktır. Çalışmanın ikinci aşaması; ABS, % 0,9 NaCl solüsyonu, CA, ORS ile temas eden KC parankimlerinin histopatolojik olarak değerlendirilmesidir.



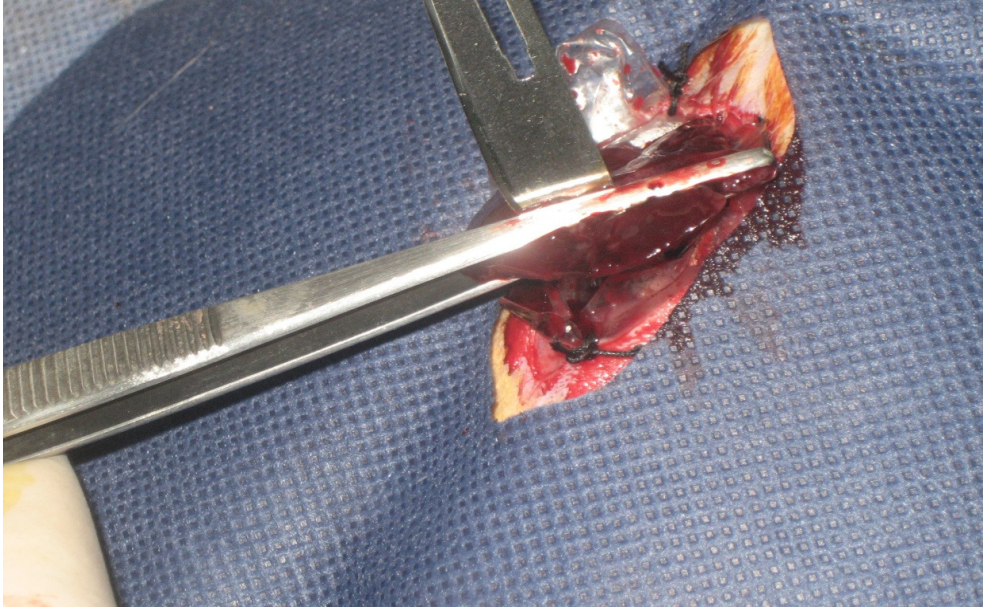
**Şekil 8.** Ratlara intraperitoneal anestezi uygulanması.



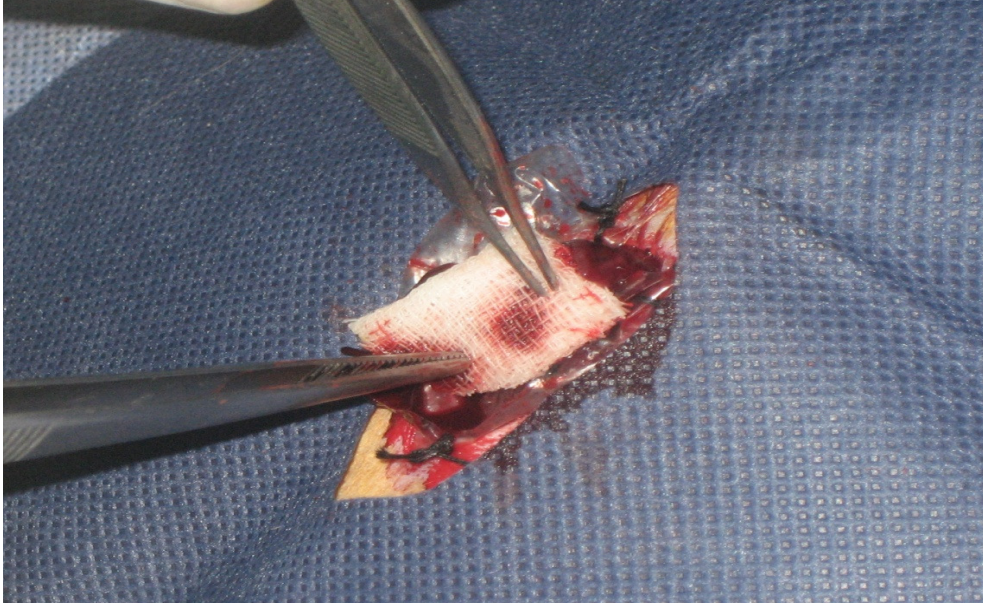
**Şekil 9.** Ratların ameliyata hazırlanması ve 30 derece eğimli platforma yerleştirilmesi.



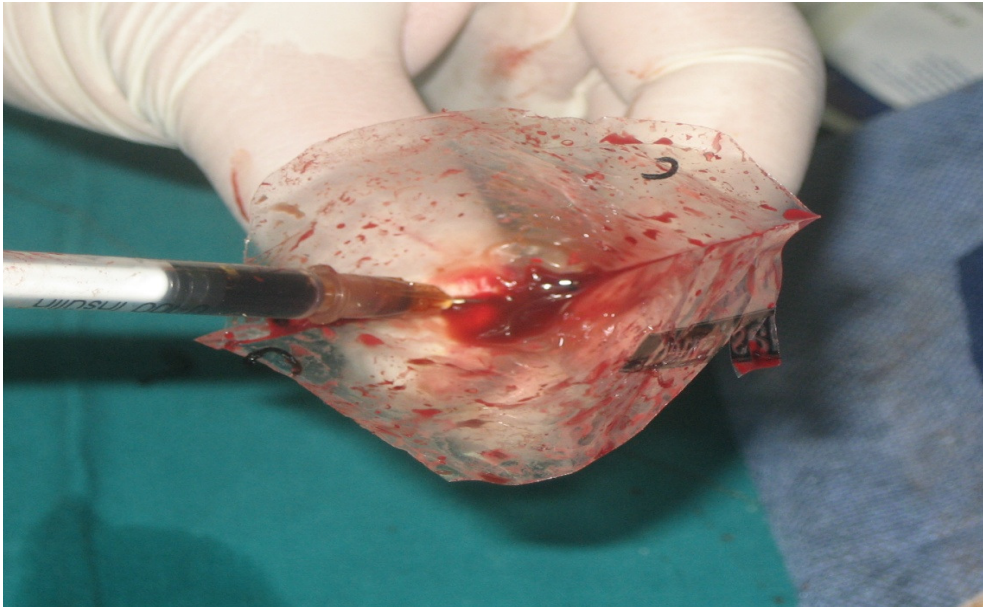
**Şekil 10.** Kan toplama poşetinin KC sol lob altına yerleştirilmesi.



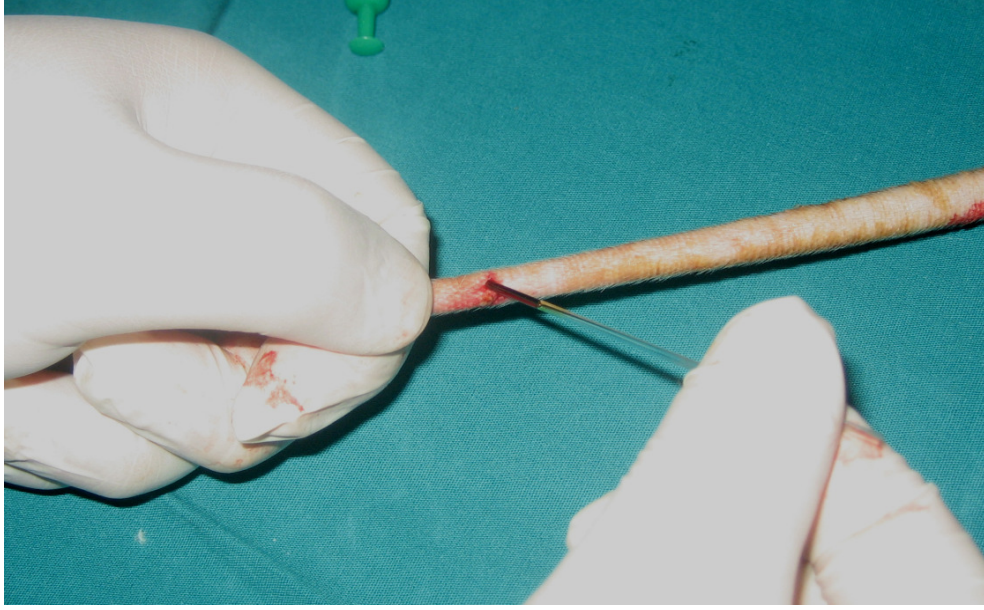
**Şekil 11.** Ratlara anatomik olmayan KC rezeksiyonu uygulanması.



**Şekil 12.** Laserasyon modeli üzerine ABS'nin uygulanması ve kanın poşet içinde toplanması.



**Şekil 13.** Kan toplama poşetinde biriken kan miktarının ölçülmesi.



**Şekil 14.** Kuyruk veninden alınan kandan Htc bakılması.

**Histopatolojik analiz:** Formaline fikse, parafine gömülü KC dokusundan 5 mikrometre kesitler alındıktan sonra bu kesitler Hematoksilen-Eozin (H&E) ile boyandı. Örnekler histopatolojik olarak patolojik tarafından ışık mikroskopunda kör bir şekilde değerlendirildi. Histopatolojik değerlendirme aşağıda verilen kriterlere göre yapıldı.

**Tablo 2. Histopatolojik Değerlendirme Skoru**

Skor	Doku Nekrozu	İnflamasyon Yoğunluğu	Granülasyon Dokusu Oluşumu
1	Fokal küçük odakta	Hafif	Hafif
2	x40 büyütmede büyütme sahasının yarısından az	Orta	Orta
3	x40 büyütmede büyütme sahasının yarısından fazla	Şiddetli	Şiddetli

## **İstatistiksel çalışma**

Tanımlayıcı istatistikler sayı (n), yüzde (%) ve ortalama  $\pm$  standart sapma (Ort $\pm$ SS) şeklinde gösterildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunan gruplar (\*) işareti ile belirtildi. Verilerin normal dağılım uygunluğuna “Shapiro-Wilk” testi ile bakıldı. İki den fazla grubun (Kontrol, CA, ORS, ABS gibi) karşılaştırılması için varyans analizinden (ANOVA) veya non-parametrik karşılığı olan “Kruskal-Wallis” varyans analizinden yararlanıldı. Varyans analizi sonucunda farklılık bulunması durumunda farkın kaynağını belirleyebilmek amacıyla kanama miktarı, preoperatif ve postoperatif Hct değerleri arasındaki farkı karşılaştırmak için “Student-Newman” testi uygulandı. İnflamasyon yoğunluğu, granülasyon dokusu oluşumu ve doku nekrozu için ise “Dunn’s” metodu kullanıldı. Grafik çizimleri, istatistiksel hesaplamalar ve analizler için MS-Excel, SPSS for Win. Ver. 15.00 (SPSS Inc, Chicago, IL. USA) ve SigmaStat 3,5 (StatSoft Inc. Tulsa, OK. USA) paket programları kullanıldı. İstatistiksel karşılaştırmalarda  $p < 0.05$  seviyesi anlamlı farklılığın göstergesi olarak kabul edildi.

## 4.BULGULAR

Çalışmamızda hiçbir grupta morbidite ve mortalite görülmedi.

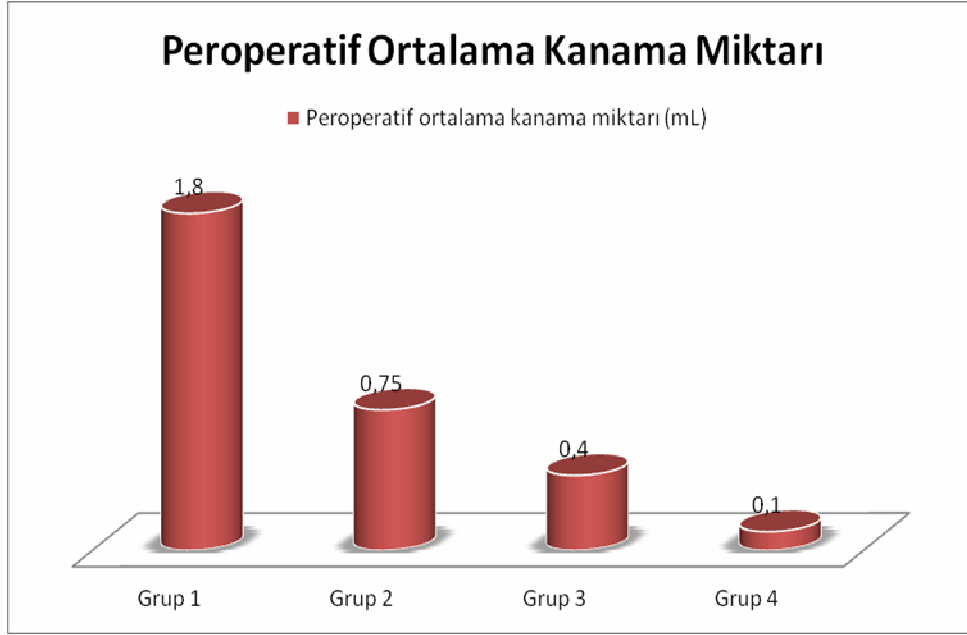
### Preoperatif Kanama Miktarı

Bu çalışmada peroperatif kanama miktarı; Grup 1 de  $1.80 \pm 0.45$  mL, Grup 2 de  $0.75 \pm 0.51$  mL, Grup 3 de  $0.40 \pm 0.35$  mL ve Grup 4 de  $0.10 \pm 0.04$  mL olarak bulundu (Tablo 2). Peroperatif kanama miktarlarına göre gruplar Grup 4 < Grup 3 < Grup 2 < Grup 1 olarak sıralanmaktadır. Grupların peroperatif kanama miktarına göre karşılaştırması sonucunda, her bir grup için istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p < 0,001$ ).

**Tablo 3.** Grupların peroperatif kanama miktarı ortalamaları (mL)

Gruplar	Rat Sayısı (n)	Peroperatif
		Kanama miktarı ortalaması Ort $\pm$ SS (mL)
Grup 1*	10	$1.80 \pm 0.45$
Grup 2*	10	$0.75 \pm 0.51$
Grup 3*	10	$0.40 \pm 0.35$
Grup 4*	10	$0.10 \pm 0.04$

\*( $p < 0,001$ )



**Şekil 15.** Grupların peroperatif ortalama kanama miktarları (mL).

### **Hematokrit Değerleri ve Farkları**

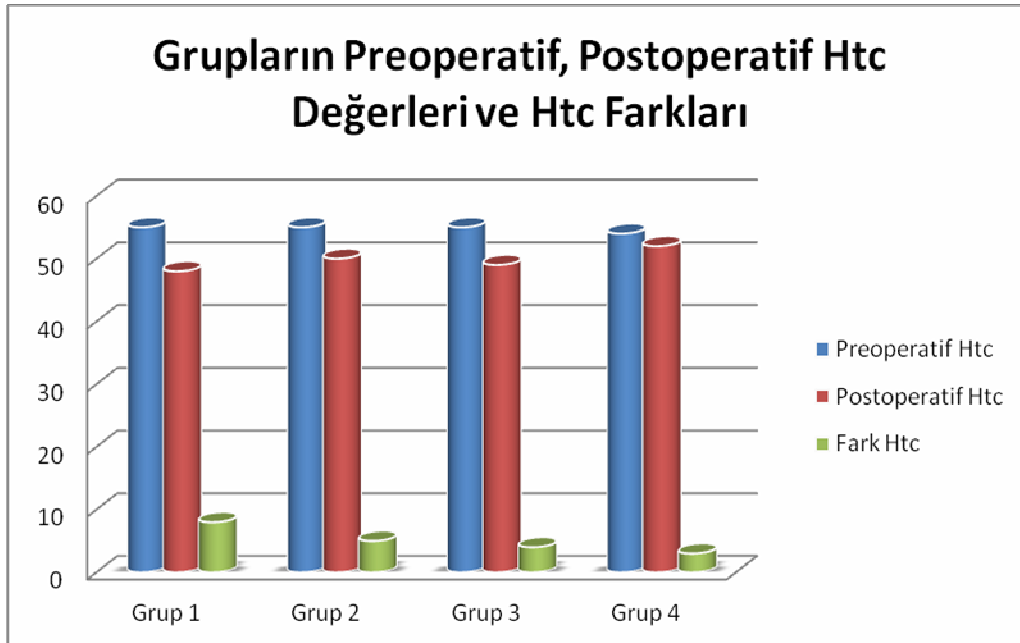
Her gruptaki preoperatif Htc ve postoperatif Htc değerleri ile Hct değerleri arasındaki farklar karşılaştırıldı. Preoperatif Htc değerleri; Grup 1 de  $55,00 \pm 2,06$ , Grup 2 de  $55,00 \pm 3,59$ , Grup 3 de  $55,50 \pm 2,67$ , Grup 4 de  $54,00 \pm 3,37$  olarak tespit edildi. Postoperatif Hct değerleri; Grup 1 de  $48,00 \pm 3,17$ , Grup 2 de  $50,00 \pm 2,01$ , Grup 3 de  $49,00 \pm 2,49$ , Grup 4 de  $52,00 \pm 2,87$  olarak tespit edildi.

Preoperatif - postoperatif Hct farkı; Grup 1 de  $8,00 \pm 3,29$ , Grup 2 de  $5,00 \pm 5,27$ , Grup 3 de  $4,00 \pm 3,06$  ve Grup 4 de  $3,00 \pm 2,31$  olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak gruplar arası preoperatif - postoperatif Htc farkına bakıldığında; Grup 4 ile Grup 1 arasında anlamlı fark tespit edilirken ( $p=0.024$ ), diğer gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi. ( $p>0,05$ ) (Tablo 3).

**Tablo 4.** Grupların preoperatif, postoperatif Htc değerleri ve Htc farkları.

Gruplar	Rat Sayısı (n)	Preoperatif	Postoperatif	Htc
		Htc	Htc	Farkı
		Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS
<b>Grup 1*</b>	10	55,00 ±2,06	48,00 ±3,17	8,00 ±3,29
<b>Grup 2</b>	10	55,00 ±3,59	50,00 ±2,01	5,00 ±5,27
<b>Grup 3</b>	10	55,50 ±2,67	49,00 ±2,49	4,00 ±3,06
<b>Grup 4*</b>	10	54,00 ±3,37	52,00 ±2,87	3,00 ±2,31

\*(p=0.024)



**Şekil 16.** Grupların Preoperatif, Postoperatif Htc değerleri ve Htc farkları.

## HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

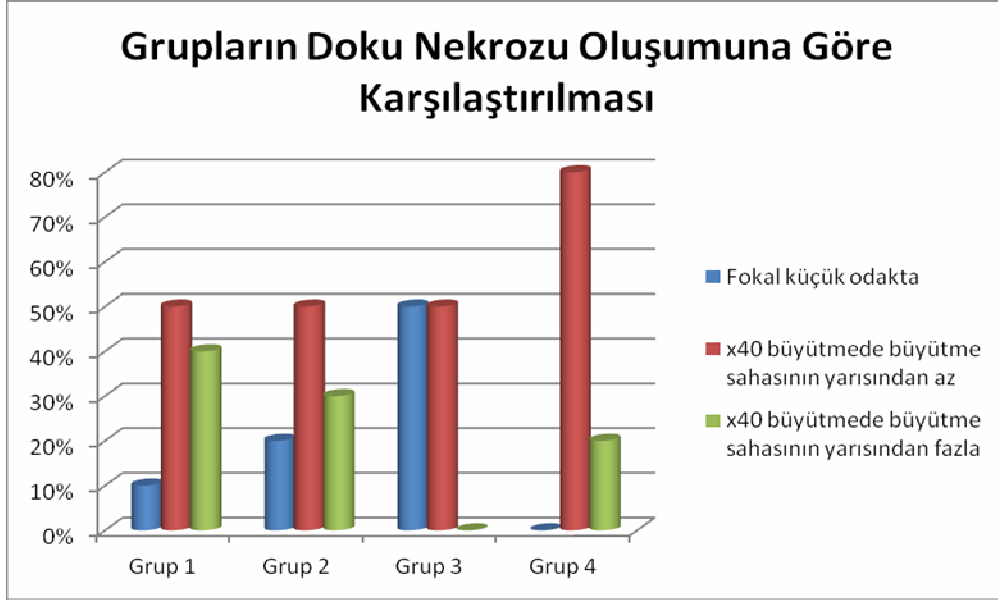
### Doku Nekrozu

Fokal küçük odakta nekroz; Grup 1 de %50, Grup 2 de %10, Grup 3 de %20, Grup 4 %0 olarak tespit edildi. x40 büyütmede büyütme sahasının yarısından az doku nekrozu; Grup 1 da %50, Grup 2 de %50, Grup 3 de %50 iken Grup 4 de %80 olarak tespit edildi. x40 büyütmede büyütme sahasının yarısından fazla doku nekrozu; Grup 1 de %0, Grup 2 de %40, Grup 3 %30 iken Grup 4 de %20 olarak tespit edildi. Gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında Grup 2 ile Grup 1 arasında anlamlı fark tespit edilirken ( $p=0.031$ ), diğer gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi. ( $p>0,05$ ), (Tablo 4).

**Tablo 5.** Grupların doku nekrozu oluşumuna göre karşılaştırılması

Gruplar	Doku Nekrozu					
	Fokal küçük odakta		X 40 büyütmede büyütme sahasının yarısından az		X 40 büyütmede büyütme sahasının yarısından fazla	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
<b>Grup 1*</b>	5	% 50	5	% 50	0	% 0
<b>Grup 2*</b>	1	% 10	5	% 50	4	% 40
<b>Grup 3</b>	2	% 20	5	% 50	3	% 30
<b>Grup 4</b>	0	% 0	8	% 80	2	% 20

\*( $p=0.031$ )



Şekil 17. Grupların doku nekrozu oluşumuna göre karşılaştırılması

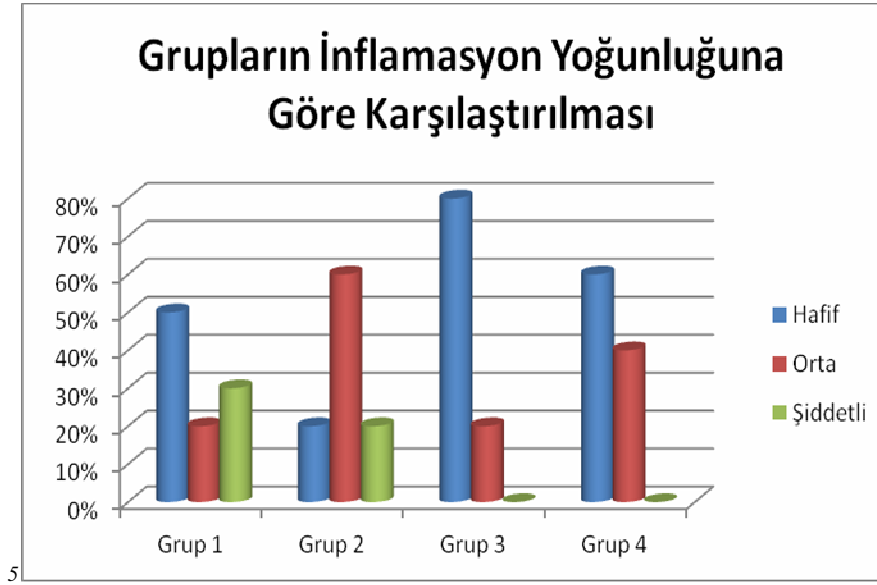
### İnflamasyon Yoğunluğu

Bu çalışmada gruplar inflamasyon yoğunluğuna göre karşılaştırıldı. Hafif inflamasyon; Grup 1 de %50, Grup 2 de %20, Grup 3 de %80 iken Grup 4 de %60 olarak tespit edildi. Orta derecede inflamasyon; Grup 1 de %20, Grup 2 de %60, Grup 3 de %20 iken Grup 4 de %40 olarak tespit edildi. Şiddetli inflamasyon; Grup 1 de %30, Grup 2 de %20, Grup 3 de %0 iken Grup 4 de %0 olarak tespit edildi. Gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında Grup 2 ve Grup 3 arasında anlamlı fark tespit edilirken ( $p=0.048$ ), diğer gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0,05$ ), (Tablo 5).

**Tablo 6.** Grupların inflamasyon yoğunluğu göre karşılaştırılması.

Gruplar	İnflamasyon Yoğunluğu					
	Hafif		Orta		Şiddetli	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Grup 1	5	% 50	2	% 20	3	% 30
Grup 2*	2	% 20	6	% 60	2	% 20
Grup 3*	8	% 80	2	% 20	0	% 0
Grup 4	6	% 60	4	% 40	0	% 0

\*(p=0.048)



**Şekil 18.** Grupların inflamasyon yoğunluğuna göre karşılaştırılması.

### Granülasyon Dokusu Oluşumu

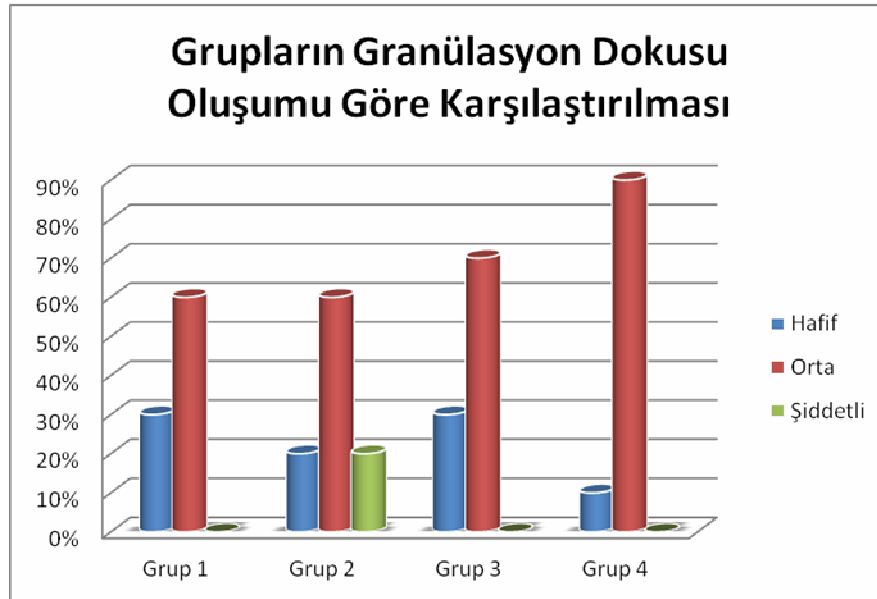
Bu çalışmada gruplar granülasyon dokusu oluşumuna göre karşılaştırıldı. Hafif granülasyon; Grup 1 de %30, Grup 2 de %20, Grup 3 de %30 iken Grup 4 de %10 olarak tespit edildi. Orta derecede granülasyon; Grup 1 de %60, Grup 2 de %60, Grup 3 de %70

iken Grup 4 de %90 olarak tespit edildi. Şiddetli granülasyon; Grup 1 de %10, Grup 2 de %20, Grup 3 de %0 iken Grup 4 de %0 olarak tespit edildi. Gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0,05$ ), (Tablo 6).

**Tablo 7.** Grupların granülasyon dokusu oluşumuna göre karşılaştırılması.

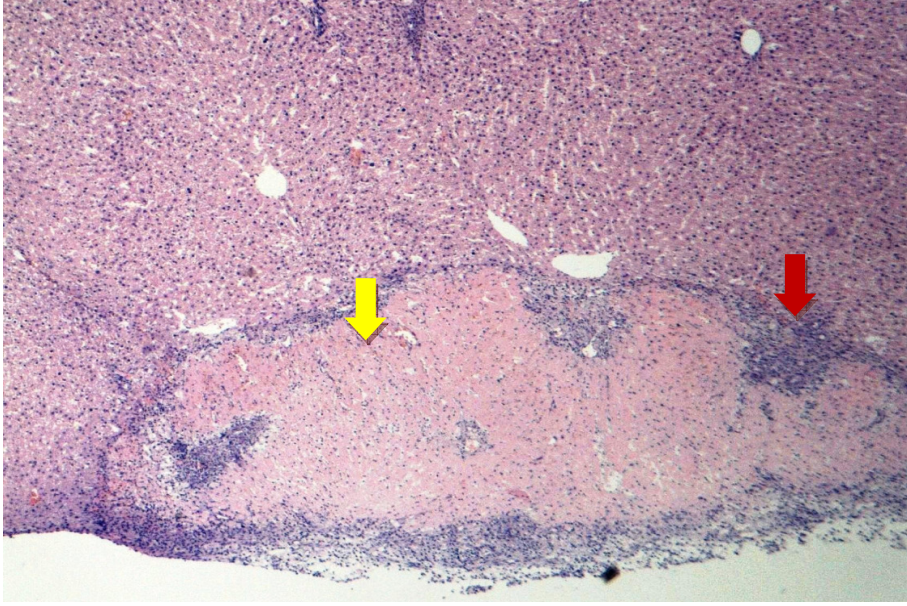
Gruplar	Granülasyon Dokusu Oluşumu					
	Hafif		Orta		Şiddetli	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
<b>Grup 1</b>	3	% 30	6	% 60	1	% 10
<b>Grup 2</b>	2	% 20	6	% 60	2	% 20
<b>Grup 3</b>	3	% 30	7	% 70	0	% 0
<b>Grup 4</b>	1	% 10	9	% 90	0	% 0

( $p>0,05$ )



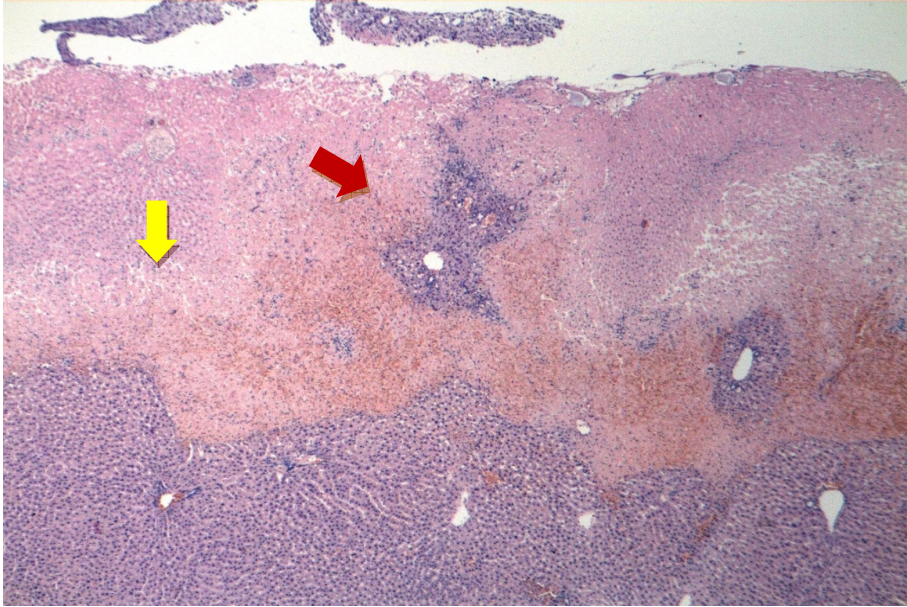
**Şekil 19.** Grupların granülasyon dokusu oluşumu açısından karşılaştırılması.

Histopatolojik kesitlerde; nekroz alanları sarı, inflamasyon alanları kırmızı, granülasyon alanları yeşil okla gösterilmiştir.



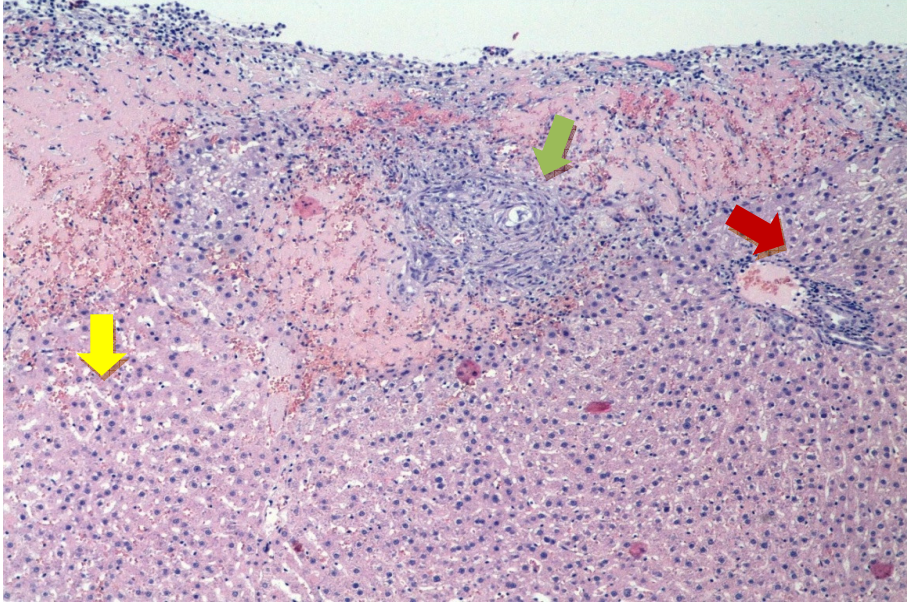
**Şekil 20.** Kontrol Grubu (H&E, x40).

Histopatolojik skorlamaya göre; nekroz 2, inflamasyon 1, granülasyon 1



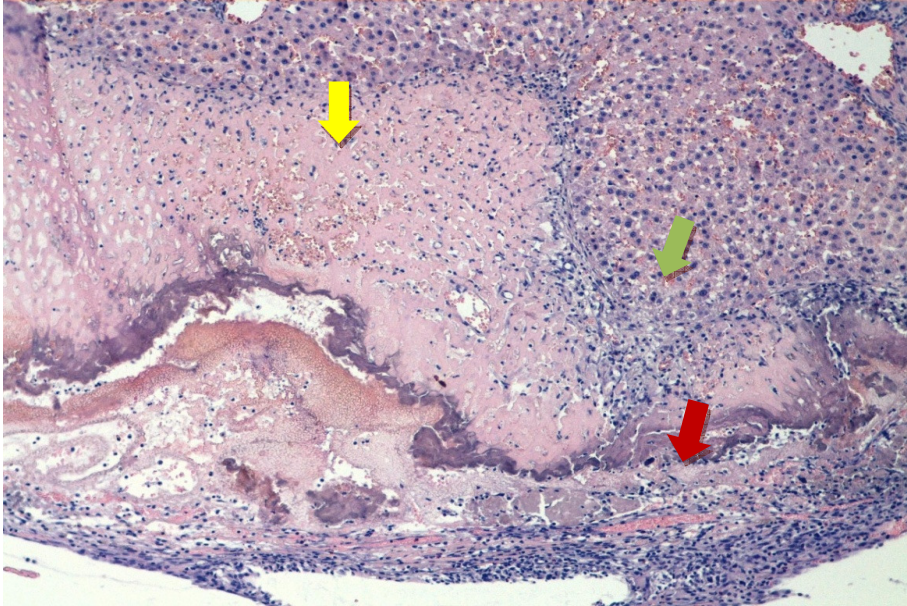
**Şekil 21.** CA Grubu (H&E, x40).

Histopatolojik skorlamaya göre; nekroz 3, inflamasyon 1, granülasyon 1



**Şekil 22.** ORS Grubu (H&E, x100).

Histopatolojik skorlamaya göre; nekroz 1, inflamasyon 2, granülasyon 2



**Şekil 23.** ABS Grubu (H&E, x100).

Histopatolojik skorlamaya göre; nekroz 2, inflamasyon 3, granülasyon 2

## 5.TARTIŞMA

Ratlarda yapılan bu deneysel KC rezeksiyon modelinde ABS uygulamasının CA, ORS ve Kontrol grubu'na göre kanama miktarını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalttığı, doku nekrozu, inflamasyon, granülasyon dokusu oluşumu açısından ise farklılığa yol açmadığı bulunmuştur. CA'ın ise kontrol grubu'na göre kanama miktarını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalttığı fakat doku nekrozu ve inflamasyona neden olduğu bulunmuştur.

Travma modelindeki parankim hasarı rezeksiyon modelindeki gibi standardize edilemeyeceğinden bu çalışmada rezeksiyon modeli travma modeline tercih edildi. Hepatik rezeksiyon modeli; standardize bir yara ile akut ve şiddetli kanama senaryosu sağlar (81).

Bu çalışmada, standardize rat modelinde ABS, ORS ve CA'ın KC yaralanmasından kaynaklanan kanamalar üzerindeki hemostatik etkilerinin, etkin KC parankim kanaması oluşturarak karşılaştırılması amaçlandı. Dolayısı ile rat KC'inde 4 lobun (sağ lateral, sol lateral, sağ medial, sol medial) en büyüğü olan sol lateral lobun en geniş transvers kenarında anatomik olmayan bir laserasyon oluşturuldu ve distal parçasına rezeksiyon uygulandı. Bu model yaygın parankimal/arteryel kanama sağlamak için geliştirilirken, sol lateral lobda ana damar yapılarını zedeleyerek majör akut kanamaya neden olmuştur.

Kanama travma sonrası ve majör cerrahi uygulanan hastalarda ölümlerin önde gelen nedenidir (82). İki bin yıldır kanamayı durdurma yöntemleri değişmemiştir ve travmada, kanama kontrolü her zaman önceliklidir. Özellikle de son yıllarda yapılan çalışmalarda, kanama odağının durdurulmadan yapılan sıvı infüzyonunun hatta kan transfüzyonunun hipotermi, asidoz, koagülasyon faktörlerinin dilüsyonu veya kaybına yol

açarak koagülopatiyeye neden olduğu anlaşılmıştır. Bu da hem kanamayı hem de mortaliteyi arttırmaktadır. Dolayısıyla travma hastalarında kanama kontrolü, resüsitasyonun önüne geçmiştir (83). Teşhis ve tedavideki tüm gelişmelere rağmen, travma dünyada hızla ikinci ölüm nedeni haline gelmektedir. Bu ölümlerin yarısından kontrol edilemeyen kanamalar sorumludur (84). Hepatik travma hepatik laserasyona bağlı olarak ölümcül kanamaya neden olur. Ezilme yaralanmaları ve birden fazla bölgede gelişen insizyonel yüzey kanamalarının sütür ve ligasyon ile kontrolü oldukça güçtür. Yaralanmaların tam olmayan hemostazı, morbidite ve mortalitede artışa neden olan tekrar ameliyatlarının da önde gelen nedenidir (85).

Hepatik parankimde düz kas hücresi yoktur ve çok az kollajen dokusu mevcuttur. Bu özellikler iki nedenden dolayı kanamada önemlidir. Birincisi düz kas kasılması olmadığı için vazokonstriksiyon oluşamaz, ikincisi parankimal dikişler kollajen lifleri ile oluşturulan dirence yeterli fayda sağlayamaz (86). Siroz gibi birçok hepatik bozuklukla kanama, hemostazın sürdürülememesi ve hemostazdan sonra yeniden kanama riski vardır (87).

KC dahil tüm parankimal organlarda kanamanın tedavisi için iki temel yaklaşım vardır. Kanayan parankime ulaşan kan miktarını azaltan yaklaşımlar; kan basıncının azaltılması, proksimal venin kan akımının kesintiye uğratılması, sistemik etkili vazokonstriktörleri, anatomik rezeksiyon ve proksimal vasküler bypassı kapsar. Zedelenmiş damardan kanamanın önlenmesine dönük yaklaşımlar; venin bağlanması, parankimin sütüre edilmesi, doku yapıştırıcısı, lokal etkili vazokonstriktör ajanlar, mekanik kompresyon, elektrokoagülasyon, dondurma, diatermi, lazer, ultrason dalgaları ve lokal hemostatik maddelerden oluşur (88-90).

Konvansiyonel hemostatik ajanların platelet adezyonu, platelet aktivasyonu ve kan pıhtılaşması üzerinden tıkaçıcı pıhtının hızlı oluşumu için hastanın koagülasyon sistemine yardımcı olması beklenir (91). Jelatin, sünger ve selüloz gibi bazı ajanlar yaşamı tehdit eden kanaması olan birçok hastada etkisizdir, çünkü bu ajanların hemostatik özellikleri yeterli platelet ve pıhtılaşma faktörlerinin varlığına bağlıdır (92).

Hemostatik etkinliği için platelet ve pıhtılaşma faktörlerine bağımlı olmayan ve majör solid organ yaralanmalarında başarı ile kullanılabilir absorbable (emilebilir) hemostatik ajanlara gereksinim vardır. Hemostaz için hem geleneksel hem de laparoskopik

girişimlere kullanılabilir, aynı zamanda hızlı ve etkin bir şekilde uygulanabilir etki potansiyeline sahip bir ajan; cerrahi komplikasyonları ve hastane masraflarını azaltacak, cerrahi basitleştirecektir (93).

Literatürde birçok hemostatik ajanla ilgili çalışma mevcuttur. CA, ORS ve ABS'nin etkinliği ile ilgili yapılan çalışmalarda şu sonuçlar elde edilmiştir.

Ingram ve ark. (94) hemoroidektomi sonrası anal kanal içine CA koyarak kanama ve ağrı miktarını standart gazlı bez ile karşılaştırmışlardır. Ağrı şikayetinin CA kullanılan grupta daha az olduğunu bildirmekle beraber postoperatif kanama üzerinde etkinliği olmadığı sonucuna varmışlar.

Handerson ve ark. (95) çocuklarda diş çekilmesi sonrası oluşan kanamalarda CA'ı hemostatik materyal olarak kullanmışlar ve sonuçlarını standart gazlı bezlerle karşılaştırmışlar ancak kanama kontrolünde CA'ın standart gazlı beze üstünlüğü saptamamışlardır.

Ingram (94) ve Handerson (95) 'un insanlarda yaptığı çalışmalarda CA'ın kanama üzerine etkisi olmadığı sonucuna varmışlar. Bu çalışmada CA uygulanan grupta Kontrol grubuna göre kanama miktarının daha az olması, ratlardaki yüksek Hct değeri nedeniyle kanamanın daha erken durmasıyla açıklanmıştır. CA'ın ortama Ca iyonu vererek pıhtılaşma faktörlerini tetiklemesi, kanama bozukluğu olmayan insanlarda etkilerini sınırladığı sonucuna varılmıştır.

Literatürde etkinliği kanıtlanmış konvansiyonel bir hemostatik ajan olan ORS ile ilgili pek çok çalışma mevcuttur. Bu çalışmada ORS grubunda CA ve Kontrol grubu'na göre daha az kanama olduğu bulunmuştur. Bu da konvansiyonel bir ajan olan ORS'nin literatür bilgileri ile uyumludur.

ORS'nin içerdiği Ca iyonu ile pıhtılaşma faktörlerinde kofaktör olarak rol alması buna ek olarak fibrinojen polimerizasyonu hızlandırması sadece Ca iyonu ile pıhtılaşma faktörlerinde kofaktör olarak rol alarak etkili olan CA'a olan üstünlüğünü açıklayabilir.

Davidson ve ark. (96) ORS ile fibrin dolgu (vivosat®) kullanarak domuzlarda KC rezeksiyon modeli oluşturmuş ve ORS'nun kanamayı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak azalttığını bulmuşlardır. KC rezeksiyon yüzeyinde yapılan

histopatolojik incelemede ise; inflamasyon, granülasyon ve nekroz açısından kontrol grubuna göre anlamlı fark bulamamışlardır.

Karakaya ve ark. (97) ABS'nin hemostatik etkisini ORS ile karşılaştırmak amacıyla hepatik laserasyon modeli kullanmışlar ve ABS' nin hemostaz sağlamakta ORS kadar etkili olduğunu ortaya koymuşlardır.

Aysan ve ark. (78)' nin ratlarda KC rezeksiyon modelinde, kanama miktarının ABS grubunda %9 NaCl solüsyonu kullanılan kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalma olduğu görülmüştür. KC rezeksiyon yüzeyinin histopatolojik değerlendirilmesinde ise ABS grubunda nekroz ve inflamasyonun hafif yüksek olduğu gösterilmiş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Bilgili ve ark (98) domuzlarda KC laserasyon modelinde ABS kullanmışlar ve kanamanın durmasında etkili olduğu sonucuna varmışlardır.

Bu çalışmada Kontrol, CA, ORS ve ABS kullanılan gruplar karşılaştırılmış ve en az kanama miktarı ABS grubunda bulunmuştur.

ABS'nin etki mekanizmasının kanama faktörlerinden bağımsız protein aglütinasyonu oluşturması ve kan hücrelerinde bu ağa katılarak birleşmesi ABS' nin CA ve ORS'dan daha hızlı ve etkili performansının sebebi olabilir. Aysan, Bilgili ve Karakaya'nın ABS üzerinde yaptığı deneysel çalışmalar bu görüşü destekler niteliktedir (77.97.98).

Kurt ve ark. (99) distal kolanjiokarsinom ön tanısıyla endoskopi ve biyopsi uygulanan 52 yaşındaki erkek hastanın biyopsi sahasına 15 ml ABS uygulamasını takiben kanamanın durduğu gözlenmiş, yapılan kontrol endoskopisinde kanama belirtisine rastlanmamış.

Tuncer ve ark. (100) sirozlu bir hastada endoskopik olarak özefagus fundusundaki varislerin kanamasını durdurmak için ABS kullanmışlar ve 18sn' de kanamanın durduğunu gözlemişler, 5. gün tekrarlanan kontrol endoskopisinde kanama belirtisine rastlamamışlardır.

Kurt (99) ve Tuncer (100)' in yaptığı çalışmalar ABS'nin etkinliğinin yanında endoskopik olarak da kullanılabileceğini destekleyen literatür bilgileridir.

Bu çalışmada preoperatif ve postoperatif (24 saat sonra) Htc farkları karşılaştırıldığında; ABS kullanılan grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülürken diğer grupların karşılaştırılmasında anlamlı fark bulunmamıştır. Hct değerleri arasındaki farka bakarak ABS'nin geç faz kanamalarda etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Bu çalışmada, KC rezeksiyon yüzeyinde yapılan histopatolojik incelemede; gruplar doku nekrozu, inflamasyon ve granülasyon dokusu oluşumu bakımından karşılaştırılmıştır.

Doku nekrozu oluşumuna göre karşılaştırıldığında; CA'ın kontrol grubuna göre daha fazla doku nekrozu yaptığı gözlenirken diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi. CA 'ın kontrol grubuna göre daha fazla nekroz yapması sodyum iyonu ile yer değiştiren Ca iyonunun yoğun etkisi ile izah edilmiştir.

İnflamasyon oluşumuna göre karşılaştırıldığında; CA'la ORS arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken, diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. CA'ın yaptığı inflamasyonun, dokularda meydana getirdiği fazla nekrozun sonucu olduğu kanısına varıldı. ORS'nin oluşturduğu inflamasyonun ise muhtemel yabancı cisim reaksiyonuna bağlı olduğu düşünülmüştür.

Granülasyon dokusu oluşumu açısından karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı fark bulunamadı. Benzer şekilde Davidson ve ark (96)'nın ORS ile Aysan ve ark (78)'nin ABS ile yaptığı çalışmalarda da 5 günden daha önce histopatolojik değerlendirme yapılmış ve kontrol grupları ve çalışma grupları arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Granülasyon dokusu oluşumunun 3-5. günlerde başladığı göz önüne alındığında, postoperatif 5. günde değerlendirme yapılmasının, maksimum granülasyon dokusu oluşumu için erken bir dönem olduğunu ve gruplar arası anlamlı sonuç elde edilemediğini açıklamaktadır. Bundan sonraki çalışmalarda maksimum granülasyon dokusu oluşumu beklendikten sonra değerlendirme yapılması durumunda daha doğru sonuçların elde edilebileceği sonucuna varılmıştır.

ABS grubunda kontrol grubuna göre histopatolojik olarak istatistiksel fark bulunmaması, etki mekanizmasına ve içeriğine bağlı olduğu düşünülmüştür. ABS'nin etki mekanizması diğer hemostatik ajanlardan farklı olarak pıhtılaşma faktörlerinden bağımsız

etki göstermesi, eritrosit agregatlarının çökmesi için odak oluşturan polimerize protein ağı meydana getirmesidir. KC'de yabancı cisim reaksiyonu oluşturmadığı gözlenmiştir.

ABS' nin birçok avantajı vardır:

- Bitkisel bir ekstre olduğu için kanla geçen enfeksiyon bulaştırmaz ve yan etki bildirilmemiştir (77).
- Hem normal bireylerde hem de birincil ya da ikincil hemostazı bozuk bireylerde etkilidir (68).
- Bakteriler için bakteriyostatik etkisinin de olduğu gösterilmiştir (76).
- Laparoskopik girişimlerde kullanılma potansiyeline sahiptir (99,100).
- Temel avantajlarından biri in vitro olarak çok hızlı protein ağı oluşumu ile kanamayı hızla durdurmasıdır (77).

Ciddi KC yaralanmalarında kanamanın kontrolünde en sık kullanılan yöntem KC'in paket gibi sarılması olup, bir dizi komplikasyon ile birlikte (101). Ayrıca, gazlı bezlerin çıkarılması için ikinci bir ameliyat gerektirir (102). ABS için böyle bir zorunluluk olmaması avantajları arasında sayılabilir.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları da vardır:

- İnsan çalışmalarına başlanmadan önce, ABS'nin etkisi daha büyük laboratuvar hayvanlarında (domuzlarda) incelenmelidir.
- ABS' nin geç faz kanamalardaki hemostatik etkisini ve uzun dönem sonuçlarını net olarak bilmemekteyiz. Dolayısıyla ABS'nin uzun dönem etkilerinin incelenmesi için daha büyük serilerin incelenmesi gereklidir.
- ABS'nin periton içine uygulanması doku adezyonuna neden olma riski ile birlikte. Bu yönlerin açığa çıkarılması için daha fazla araştırma gereklidir.

- ABS'nin KC rezeksiyon modelinde kanama miktarı ile birlikte kanama zamanında konvansiyonel ajanlarla karşılaştırılmalıdır.
- ABS'nin histopatolojik etkisinin KC fonksiyon testleri ile birlikte değerlendirilmesi doğru bir yaklaşım olacaktır.

## 6.SONUÇLAR

“Karaciğer Parankim Kanaması Oluşturulan Ratlarda Hemostatik Ajan Etkinliğinin Değerlendirilmesi” nin incelendiği bu çalışmada aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1. Bu çalışmada kontrol grubu, CA kullanılan grup, ORS kullanılan grup ve ABS kullanılan grup karşılaştırıldığında en az kanama miktarı ABS kullanılan grupta bulunmuştur. ABS'nin konvansiyonel hemostatik ajanlara göre daha üstün olduğu ortaya çıkmıştır.
2. Preoperatif ve postoperatif Hct değerleri arasındaki farka bakıldığında; ABS kullanılan grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülürken, diğer grupların karşılaştırılmasında anlamlı fark bulunmamıştır. ABS'nin geç faz kanamalarda da etkili olduğu görülmüştür.
3. ABS KC parankim kanamasını tam olarak durdurmamasına rağmen kanamayı anlamlı şekilde azaltmıştır. ABS KC parankim kanaması ile ilişkili morbidite ve mortalitenin azaltılmasında umut vaat eden, yeni ve görece olarak etkin bir ajandır. ABS'nin KC cerrahisinde ve kısmi rezeksiyonlarında kanama hacmini azaltabileceği sonucuna varıldı.
4. KC rezeksiyon yüzeyinde yapılan histopatolojik değerlendirmede ABS kullanılan grup ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır. ABS'nin KC parankiminde hasar oluşturmadığı görülmüştür.

5. CA'ın ise kontrol grubu'na göre kanama miktarını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalttığı fakat KC parankiminde doku nekrozu ve inflamasyona neden olduğu bulunmuştur. CA'ın hemostatik etkisinin sınırlı olduğu tespit edilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Adeyemi SD, Stephens CA: Traumatic diaphragmatic hernia in children. *Can J Surg* 1981; 24: 355-7.
2. Carmona RH, Lim RC Jr, Clark GC. Morbidity and mortality in hepatic trauma. A 5 year study. *Am J Surg* 1982; 144: 88-94.
3. Adam R, Chiche L, Aloia T, et al. Hepatic resection for noncolorectal nonendocrine liver metastases: analysis of 1,452 patients and development of a prognostic model. *Ann Surg* 2006; 244: 524-35.
4. Schwartz SI. Hepatic resection. *Ann Surg.* 1990; 211:1-8.
5. Clark WR Jr, Leather RP. Hemostasis during liver resections. *Surgery* 1970; 67: 556-7.
6. Sakon M, Monden M, Gotoh M, et al. Use of microcrystalline collagen powder and fibrinogen tissue adhesive for hemostasis and prevention of rebleeding in patients with hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1989; 168: 453-4.
7. Carrillo EH, Reed DN Jr, Gordon L et al. Delayed laparoscopy facilitates the management of biliary peritonitis in patients with complex liver injuries. *Surg Endosc* 2001; 15: 319-322.
8. Elliot JW IV. Surgical Treatment of Tumor of the Liver, with the Report of a Case. *Ann Surg* 1897; 26: 83-95.
9. Fortner JG, Blumgart LH. A historic perspective of liver surgery for tumors at the end of the millennium. *J Am Coll Surg* 2001; 193: 210-22.
10. Pringle JH V. Notes on the Arrest of Hepatic Hemorrhage Due to Trauma. *Ann Surg* 1908; 48: 541-9.
11. Lortat-Jacob J, Robert H. Well defined technic for right hepatectomy. *Presse Med* 1952; 60: 549-51.
12. Elerding SC, Moore EE Jr. Recent experience with trauma of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1980; 150: 853-5.

13. Davidson BR, Burnett S, Javet MS, et al. Experimental study of a novel fibrin sealent for achieving haemostasis following partial hepatectomy. *Br J Surg* 2000; 87: 790-5.
14. Soliman TH, Langer F, Puhalla H, et al. Use of absorbable mesh in the treatment of parenchymal liver injuries during orthotopic liver transplantation. *Eur J Surg* 2001; 167: 29-34.
15. Tabuse K, Katsumi M, Kobayashi Y, et al. Microwave surgery: hepatectomy using a microwave tissue coagulator. *World J Surg* 1985; 9: 136-145.
16. Schemmer P, Friess H, Hinz U, et al. Stapler hepatectomy is a safe dissection technique: analysis of 300 patients. *World J Surg* 2006; 30: 419-30.
17. Zhou W, Li A, Pan Z, et al. Selective hepatic vascular exclusion and Pringle maneuver: A comparative study in liver resection. *Eur J Surg Oncol* 2007; 18: 26.
18. Smyrniotis V, Farantos C, Kostopanagiotou G et al. Vascular control during hepatectomy: review of methods and results. *World J Surg* 2005; 29: 1384-96.
19. Meyer AA, Crass RA, Lim RC, et al. Selective nonoperative management of blunt liver injury using computed tomography. *Arch Surg* 1985; 120:550-4.
20. Ferhanoglu B. Hemostaz Mekanizması. *Kanama ve Tromboza Eğilim, Türk Pediatri Arşivi Ankara*: 2003;1: 9–16.
21. Guyton AC, Hall JE. *Tıbbi Fizyoloji, Cilt I, 11. Baskı, Nobel Yayıncılık. Ankara*: 2007; sf: 457–467.
22. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, In. Handin RI. Beyan C, Nevuz O eds. *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri. Kanama ve tromboz. Nobel Kitabevleri, İstanbul* 2004, sf. 354–360.
23. Parise LV, Smyth SS, Coller BS. *Williams Hematology In. Beutler E, Lichtman M, Coller B eds, Platelet morphology, biochemistry and function Medical publishing division, Newyork* 2001, pp.1357–1409.
24. Colman RW, Hirsh J, Moider VJ. In. *Basic Principles And Clinical Practice. Hemostasis And Trombosis, Lippincott Williams* 2004; 4: 381–400.
25. Junqueira LC, Carnerio J, Kelley RO. *Basic histology. Glands associated with the digestive tract. (8nd ed), Appleton & Lange, London* 1995; pp: 301-24.

26. Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology. The liver as an organ. 9nd ed, WB Saunders company, Philedelphia 1996; pp: 883-88.
27. Thapa BR, Walia A. Liver function tests and their interpretation. Indian J Pediatr 2007; 74: 663-71.
28. D'Angelica M, Fong Y. The liver. In. Townsend CM Jr, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL eds. Sabiston Textbook of Surgery 17nd ed. Elsevier Saunders, Philedelphia 2004, pp. 1513-69.
29. Moore KL. Clinically Oriented Anatomy. The abdomen. (3nd ed) Wiliams & Wilkins, Baltimore 1992, pp.127-242.
30. Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. Çeviri: Seven R, Yaltı T, Erbil Y, Değerli Ü. Cerrahi anatomi ve teknik 2. Baskı Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2000, sf. 531-72.
31. Blumgart LH, Hann LE. In: Blumgart LH, Fong Y eds. Surgical and radiologic anatomy of the liver and biliary tract. WB Saunders, London 2000, pp. 3-34.
32. Gilfillan RS, Hills HL. Anatomic study of the portal vein and its main branches. Arch Surg 1950; 61: 449-61.
33. Chenoweth AI. Early results following therapeutic ligation of the hepatic artery; preliminary report of cases. Ann Surg 1952; 135: 756-64.
34. Parks RW, Chrysos E, Diamond T. Management of liver trauma. Br J Surg 1999; 86,1121-35.
35. Bluett MK, Woltering E, Adkins RB: Management of penetrating hepatic injury: A review of 102 consecutive patients. Am Surg 1984; 50: 132-42.
36. Bond SJ, Eichelberger MR, Gotschall CS, et al: Nonoperative management of blunt hepatic and splenic injury in children. Ann Sury 1996; 223: 286-9.
37. Cooney DR, Billmire DF: Hepatic, Biliary tree and pancreatic injury. In Touloukian RJ (ed): Pediatric Trauma, Mosby Year Book. St.Louis 1990; pp:312-332
38. Wofl Y, Katz S and Schiller M: Liver Trauma. In: Schiller M eds, Pediatric Surgery of the Liver, Pancreas and Spleen, WB. Saunders Company. Philadelphia 1991; pp: 225-245

39. Sitzmann JV, Grene PS. Perioperative predictors of morbidity following hepatic resection for neoplasm. A multivariate analysis of a single surgeon experience with 105 patients. *Ann Surg* 1994; 219: 13-7.
40. Delva E, Camus Y, Nordlinger B, et al. Vascular occlusions for liver resections. Operative management and tolerance to hepatic ischemia: 142 cases. *Ann Surg* 1989; 209: 211-8.
41. Gozzetti G, Mazziotti A, Grazi GL, et al. Liver resection without blood transfusion. *Br J Surg* 1995; 82: 1105-10.
42. Poon RT, Fan ST, Ng IO, et al. Significance of resection margin in hepatectomy for hepatocellular carcinoma: A critical reappraisal. *Ann Surg* 2000; 231: 544-51.
43. Smyrniotis V, Farantos C, Kostopanagiotou G, et al. Vascular control during hepatectomy: review of methods and results. *World J Surg* 2005; 29: 1384-96.
44. Caldwell KP. Spontaneous intraperitoneal haemorrhage due to haemangioma of liver. *Br Med J* 1950; 2: 1155.
45. Moore EE, Cogbill TH, Malangoni MA, et al. Organ injury scaling. *Surg Clin North Am.* 1995; 75: 293-303
46. Kılıç N, Kırıştioğlu İ, Avşar İ ve ark. Çocukluk çağı künt travmalarına yaklaşım: Retrospektif bir çalışma. *Pediatric Cerrahi Dergisi* 1998;12: 23-27.
47. Trunkey DD, Shires GT, McMlelland L, et al: Management of liver trauma in 811 consecutive patients. *Ann Surg* 1974;179: 222-8.
48. Andersson R, Bengmark S. Conservative treatment of liver trauma. *World Journal of Surgery* 1990;14: 483-6
49. Meyer AA, Crass RA, Lim RC, et al. Selective nonoperative management of blunt liver injury using computed tomography. *Arch Surg* 1985; 120:550-4.
50. Pachter HL, Liang HG, Hofstetter SR. Liver and biliary tract trauma. In: Feliciano DV, Moore EE, Mattox KL eds, *Trauma*, 3rd ed. Appleton & Lange, Stamford 1996; pp:487-523.
51. Pachter HL, Liang HG, Hofstetter SR. Liver and biliary tract trauma. Ed: Mattox KL, Feliciano DV, Moore EE. *Trauma*. 4th edition. New York: McGraw-Hill 2000; pp: 633-682.

52. Lin TY, Hsu KY, Hsieh CM, et al. Study on lobectomy the liver. *J Formosan Med Assoc* 1958; 57: 750-69.
53. Jin S, Dai CL. Hepatic blood inflow occlusion without hemihepatic artery control in treatment of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2010 27; 2: 243-5
54. Pachter HL, Spencer FC, Hofstetter SR, et al. Experience with the finger fracture technique to achieve intra-hepatic hemostasis in 75 patients with severe injuries of the liver. *Ann Surg* 1983; 197: 771-8.
55. Asensio JA, Demetriades D, Chahwan S, et al. Approach to the management of complex hepatic injuries. *J Trauma* 2000; 48: 66-9.
56. Oz MC, Rondinone JF, Shargill NS, et al. FloSeal Matrix: new generation topical hemostatic sealant. *J Card Surg.* 2003;18: 486-493.
57. Gabay M. Absorbable hemostatic agents. *Am J Health Syst Pharm.* 2006; 63,1244-1253.
58. Morikawa T. Tissue sealing. *AmJ Surg.* 2001; 182: 29-35.
59. Qin Y. Absorption Characteristics of alginate wound dressings. *J App Polymer Science* 2003; 91: 953-7.
60. Gilchrist T, Martin AM. Wound treatment with Sorbsan an alginate fibre dressing. *Biomaterials* 1983; 4: 317-20.
61. Qin Y, Gilding DK. Alginate fibres and wound dressings. *Med Device Technol* 1996;7: 32-41.
62. Thomas S. Alginate dressings in surgery and wound management: Part 3. *J Wound Care* 2000; 9: 163-6.
63. Thomas S. Alginate dressings in surgery and wound management: Part 2. *J Wound Care* 2000; 9: 115-9.
64. Born GV, Cross MJ. Effects of inorganic ions and of plasma proteins on the aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate. *J Physiol* 1964; 170: 397-414.
65. Jarvis Pm, Arvis Pm, Galvin Daj, et al. How does calcium alginate achieve haemostasis in surgery. *Thrombosis and haemostasis.*1987; 58: 80

66. A. R. Brodbelt, J. B. Miles, P. M. Foy, et al. Intraspinal oxidised cellulose (Surgicel) causing delayed paraplegia after thoracotomy a report of three cases, *Ann R Coll Surg Engl* 2002; 84: 97–99.
67. Bassetto F, Vindigni V, Scarpa C, et al. Use of Oxidized Regenerated Cellulose to Stop Bleeding After a Facelift Procedure. *Aesthetic Plast Surg* 2008; 32: 807–809.
68. Schonauer C, Tessitore E, Barbagallo G, et al. The use of local agents: bone wax, gelatin, collagen, oxidized cellulose. *Eur Spine J* 2004; 13: 89–96.
69. <http://www.ankaferd.com/ankaferd.php> (Erişim tarihi 15.10.2010)
70. Sheela ML, Ramakrishna MK, Salimath BP. Angiogenic and proliferative effects if the cytokine VEGF in Ehrlich ascites tumor cells is inhibited by *Glycyrrhiza glabra*. *Int Immunopharmacol* 2006; 6: 494-498.
71. Lee SJ, Umamo K, Shibamoto T, et al. Identification of volatile components in basil (*Ocimum basilicum* L.) and thyme leaves (*Thymus vulgaris* L.) and their antioxidant properties. *Food Chem* 2007; 91: 131-137.
72. Barka EA, Belarbi A, Hachet C, et al. Enhancement of in vitro growth and resistance to gray mould of *Vitis vinifera* co-cultured with plant growth-promoting rhizobacteria. *FEMS Microbiol Lett* 2000; 186: 91-95.
73. Barka E, Gognies S, Nowak J, et al. Inhibitory effect of endophyte bacteria on *Botrytis cinerea* and its influence to promote the grapevine growth. *Biol Control* 2002; 24: 135-142.
74. Matsuda H, Ando S, Morikawa T et al. Inhibitors from the rhizomes of *Alpinia officinarum* on production of nitric oxide in lipopolysaccharide-activated macrophages and the structural requirements of diarylheptanoids for the activity. *Bioorg Med Chem* 2006; 14: 138-142.
75. Testai L, Chericoni S, Calderone V, et al. Cardiovascular effects of *Urtica dioica* L.(Urticaceae) roots extracts: in vitro and in vivo pharmacological studies. *J Ethnopharmacol* 2002; 81: 105-109.
76. Dogan OF, Ozyurda U, Uymaz OK, et al. IC. New anticoagulant agent for CABG surgery. *Eur J Clin Invest.* 2008; 38: 341

77. Goker H, Haznedaroglu IC, Ercetin S, et al. Haemostatic actions of the folkloric medicinal plant extract, Ankaferd blood stopper. *J Int Med Res* 2008; 36: 163-170.
78. Aysan E, Bektas E, Ersoz E, et al. Ability of the ankaferd blood stopper® to prevent parenchymal bleeding in an experimental hepatic trauma model *Int J Clin Exp Med*. 2010; 3: 186–191.
79. Türüt H, Ciralik H, Kilinc M, et al. Effect of early administration of dexamethasone, N-acetylcysteine and aprotinin on inflammatory and oxidant-antioxidant status after long contusion in rats. *Injury* 2009;40: 520-7.
80. Ayşan E, Kılıç K, Kınacı E ve ark. Kc Parankim Kanamasının Önlenmesinde Alüminyum Sülfat Etkinliği. *Ulusal Cerrahi Derg* 2004; 20:147-152.
81. Aysan E, Basak F, Kinaci E, et al. Efficacy of local sclerosing agents on hemostasis of hepatic bleeding. *Hepatogastroenterology*. 2007;54: 1212–1215.
82. Clark WR Jr, Leather RP. Hemostasis during liver resections. *Surgery* 1970; 67: 556–557.
83. Holcomb JB. Methods For Improved Hemorrhage Control. *Critical Care*, 2004;8: 57-60.
84. Alam HB, Uy GB, Miller D, et al. Comparative Analysis of Hemostatic Agents In A Swine Model of Lethal Groin Injury. *J Trauma* 2003;54,1077–82.
85. Krishnan LK, Mohanty M, Umashankar PR, et al. Comparative evaluation of absorbable hemostats: advantages of fibrin-based sheets. *Biomaterials* 2004; 25: 5557–63.
86. Clark WR Jr, Leather RP. Hemostasis during liver resections. *Surgery* 1970; 67: 556-7.
87. Sakon M, Monden M, Gotoh M, et al. Use of microcrystalline collagen powder and fibrinogen tissue adhesive for hemostasis and prevention of rebleeding in patients with hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1989; 168: 453-4.
88. Beal SL. Fatal hepatic hemorrhage: an unresolved problem in the management of complex liver injuries. *J Trauma* 1990; 30: 163-169.
89. Raccuia JS, Simonian G, Dardik M, et al. Comparative efficacy of topical hemostatic agents in a rat kidney model *Am J Surg* 1992; 163: 234-238.

90. Chapman WC, Clavien PA, Fung J, et al. Effective control of hepatic bleeding with a novel collagen-based composite combined with autologous plasma. *Arch Surg* 2000;135: 1200-1204.
91. Wagner WR, Pachence JM, Ristich J, et al. Comparative in vitro analysis of topical hemostatic agents. *J Surg Res.* 1996;66: 100–108.
92. Krishnan LK, Mohanty M, Umashankar PR, et al. Comparative evaluation of absorbable hemostats: advantages of fibrin-based sheets. *Biomaterials* 2004; 25: 5557–5563.
93. Kheirabadi BS, Sieber J, Bukhari T, et al. High pressure fibrin sealant foam: an effective hemostatic agent for treating severe parenchymal hemorrhage. *J Surg Res.* 2008;144:145–150.
94. Ingram M, Wright TA, Ingoldby CJH. A prospective randomized study of calcium alginate (sorbsan) versus standard gauze packing following haemorrhoidectomy. *J R Coll Surg Edinb* 1998; 43: 369-70.
95. Henderson NJ, Crawford PJ, Reeves BC. A randomised trial of calcium alginate swabs to control blood loss in 3-5-year-old children. *Br Dent J* 1998; 184: 187-90.
96. Davidson BR, Burnett S, Javed MS, et al. Experimental study of a novel fibrin sealant for achieving haemostasis following partial hepatectomy *Br J Surg.* 2000;87: 790-5
97. Karakaya K, Ucan HB, Tascilar O, et al. M. Evaluation of a new hemostatic agent Ankaferd Blood Stopper in experimental liver laceration. *J Invest Surg* 2009; 22: 201-206.
98. Bilgili H, Kosar A, Kurt M, et al. Hemostatic efficacy of Ankaferd Blood Stopper in a swine bleeding model. *Med Princ Pract.* 2009;18: 165-9.
99. Kurt M, Akdogan M, Onal IK, et al. Endoscopic topical application of Ankaferd Blood Stopper for neoplastic gastrointestinal bleeding: A retrospective analysis. *Dig Liver Dis.* 2010; 42: 196-9.
100. Tuncer I, Doganay L, Ozturk O. Instant control of fundal variceal bleeding with a folkloric medicinal plant extract: Ankaferd Blood Stopper. *Gastrointest Endosc* 2010;71.873-5.

- 101.** Cué JI, Cryer HG, Miller FB, et al. Packing and planned reexploration for hepatic and retroperitoneal hemorrhage: critical refinements of a useful technique. *J Trauma* 1990; 30: 1007–1011
- 102.** Hirshberg A, Walden R. Damage control for abdominal trauma. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 813–880.

## EKLER

Kontrol Grubu	Kanama miktarı (mL)	Preoperatif Htc	Postoperatif Htc	Ağırlık (gr)	Doku Nekrozu	İnflamasyon Yoğunluğu	Granülasyon Dokusu Oluşumu
1.	1,8	59	48	300	2	3	2
2.	2	55	55	300	3	1	2
3.	1,6	53	45	296	2	1	1
4.	2,2	53	45	335	1	1	1
5.	1,8	56	48	335	3	2	2
6.	1,8	58	48	325	2	3	2
7.	1,9	55	48	360	3	3	2
8.	1,3	58	48	395	2	1	1
9.	3	55	43	335	3	2	3
10.	1,7	55	47	317	2	1	2

ORS Grubu	Kanama miktarı (mL)	Preoperatif Htc	Postoperatif Htc	Ağırlık (gr)	Doku Nekrozu	İnflamasyon Yoğunluğu	Granülasyon Dokusu Oluşumu
1.	0,5	55	49	332	1	1	1
2.	1,5	50	53	335	1	1	1
3.	0,6	52	50	309	1	2	2
4.	0,5	55	50	360	1	1	1
5.	0,8	53	50	352	2	1	2
6.	0,4	60	50	358	2	1	2
7.	1,2	60	45	360	2	1	2
8.	2	60	48	381	1	2	2
9.	1	55	50	350	2	1	2
10.	0,7	53	50	361	2	1	2

CA Grubu	Kanama miktarı (mL)	Preoperatif Htc	Postoperatif Htc	Ağırlık (gr)	Doku Nekrozu	İnflamasyon Yoğunluğu	Granülasyon Dokusu Oluşumu
1.	0,4	58	48	330	2	2	2
2.	1,1	54	48	370	3	1	1
3.	0,1	58	50	365	2	2	2
4.	0,2	58		377	2	3	3
5.	0,6	52	50	366	3	2	2
6.	0,5	55	-	344	3	3	1
7.	0,1	52	48	337	2	2	3
8.	0,4	56	-	358	2	1	2
9.	0,9	58	48	302	1	2	2
10.	0,1	52	48	364	1	2	2

ABS Grubu	Kanama miktarı (mL)	Preoperatif Htc	Postoperatif Htc	Ağırlık (gr)	Doku Nekrozu	İnflamasyon Yoğunluğu	Granülasyon Dokusu Oluşumu
1.	0,1	52	52	286	2	1	1
2.	0,1	52	50	282	2	2	2
3.	0,2	52	48	292	2	1	2
4.	0,1	60	58	350	2	2	2
5.	0,1	58	52	313	3	1	2
6.	0,1	55	50	318	3	1	2
7.	0,1	53	50	330	2	1	2
8.	0,1	53	52	345	2	1	2
9.	0,2	58	53	293	2	2	2
10.	0,1	58	55	303	2	2	2

**T.C**  
**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA**

Arş. Gör. Dr. Mustafa Erman Dörterler'e ait "**Karaciğer Parankim Kanaması Oluşturulan Ratlarda Hemostatik Ajan Etkinliğinin Değerlendirilmesi**" adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

**Tarih:**

**İmza:**

Başkan.....İmza

Üye.....İmza

Üye.....İmza

Üye.....İmza

Üye.....İmza