



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**DENEYSEL KÜNT KARIN TRAVMASI OLUŞTURULAN RATLARDA
N-ASETİL SİSTEİN KULLANIMININ
KARACİĞER YARALANMASI ÜZERİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. EDİP ERDAL YILMAZ

DİYARBAKIR 2013



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**DENEYSEL KÜNT KARIN TRAVMASI OLUŞTURULAN RATLARDA
N-ASETİL SİSTEİN KULLANIMININ
KARACİĞER YARALANMASI ÜZERİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. EDİP ERDAL YILMAZ

TEZ DANIŞMANI
PROF.DR. M. HAYRİ ERKOL

DIYARBAKIR 2013

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bana çok değerli katkıları bulunan, her konuda desteklerini esirgemeyen ve tezimin hazırlanmasında yol gösterici olan başta tez danışmanım Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilimdalı Başkanı Prof.Dr.M.Hayri ERKOL'a sonra değerli hocalarım, Prof.Dr. Cavit ÇÖL, Prof.Dr.Neriman ŞENGÜL, Yrd.Doç.Dr.Nurettin KAHRAMANSOY, Yrd.Doç.Dr.Mustafa ŞİT'e ve eğitimimi tamamladığım Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Bölümünde Anabilimdalı Başkanı Prof.Dr.Bilsel BAÇ başta olmak üzere değerli hocalarım Prof.Dr.Mustafa ALDEMİR, Doç.Dr. Sadullah GİRGİN, Doç.Dr.Metehan GÜMÜŞ, Doç.Dr.Abdullah BÖYÜK, Yrd.Doç.Dr. Gülşen YILMAZ, Yrd.Doç.Dr.Akın ÖNDER, Yrd.Doç.Dr.Murat KAPAN, Yrd.Doç. Dr.Zülfü ARIKANOĞLU, Yrd.Doç.Dr.Ömer USLUKAYA, Yrd.Doç.Dr.Abdullah OĞUZ, Yrd.Doç.Dr.Burak Veli ÜLGER, Yrd.Doç.Dr.Ahmet TÜRKOĞLU'na eğitimim süresince birlikte çalıştığım, tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma, tezim süresince bana desteklerini esirgemeyen değerli aileme, eşim Beyhan YILMAZ'a ve oğlum Yiğit'e teşekkür ederim.

Dr. Edip Erdal YILMAZ

DİYARBAKIR. 2013

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	v
RESİM LİSTESİ	vi
GRAFİK LİSTESİ.....	vii
KISALTMALAR	viii
1. ÖZET.....	1
2.GİRİŞ VE AMAÇ	5
3. GENEL BİLGİLER	7
3.1.Travma	7
3.1.1 Tanımı.....	7
3.1.2 Tarihçe.....	7
3.1.3 Epidemiyoloji.....	8
3.1.4 Travma Mekanizmaları.....	9
3.1.5 Travmaya Sistemik Yanıt.....	9
3.1.6. Travma Sonrası Mortalite artışı.....	10
3.1.7. Travmalı Hastanın Değerlendirilmesi	11
3.1.7.1.Hazırlık.....	12
3.1.7.2.Triaj	12
3.1.7.3. İlk Değerlendirme	12
3.1.7.4. Resüsitasyon	16

3.1.7.5. İkinci değerlendirme	17
3.1.7.6. Detaylı değerlendirme	18
3.1.7.7. Kesin tedavi ve bakım	18
3.2. Karın Travmalarına Yaklaşım.....	18
3.2.1 Karının Anatomik Bölgeleri	18
3.2.1.1 Karaciğerin anatomisi.....	19
3.2.1.2 Karaciğerin damarsal yapısı.....	21
3.2.1.3 Karaciğerin histolojik yapısı.....	22
3.2.2. Tanı Yöntemleri	23
3.2.3. Künt karın travmalarında konservatif tedavi.....	24
3.2.3.1 Karaciğer yaralanmasında sınıflama	24
3.2.3.2 Karaciğer yaralanmasında konservatif tedavi.....	25
3.2.3.3 Karaciğer yaralanmasında cerrahi tedavi.....	26
3.3. Travma ve İnflamasyon	27
3.4. N-asetil Sistein.....	27
3.5. Karaciğer doku iyileşmesi ve rejenerasyonu	28
3.6 Apoptozis	30
4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
5. BULGULAR.....	40
6. TARTIŞMA	50
7. SONUÇLAR.....	58
8. KAYNAKLAR.....	59

TABLolar

Tablo 1. Travma sonrası hormonal değişiklikler	10
Tablo 2. Sıvı kaybına göre medikal tedavi (70 kg bir insan için).....	15
Tablo 3. Tedaviye yanıt.....	15
Tablo 4. Glaskow koma skorlaması(GKS) ve AVPU değerlendirmesi.....	16
Tablo 5. Karaciğerin segmentleri	21
Tablo 6. Karaciğer yaralanma skorlaması	25
Tablo 7. İnflamasyon Sınıflandırılması	38
Tablo 8. Tüm Grupların laparotomi sonrası AST,ALT,LDH, düzeyleri, ortalama ve standart sapması	41
Tablo9. Tüm Grupların laparotomi sonrası karaciğer doku inflamasyonun değerlendirilmesi.....	44
Tablo 10. Tüm Grupların laparotomi sonrası Ki-67 değerleri.....	47
Tablo 11. Tüm Grupların laparotomi sonrası Apoptozis indexleri.....	49

RESİMLER

Resim 1. Özel imal edilen platform.....	37
Resim 2. Travma uygulaması ve sonrasındaki karaciğer görüntüsü	40
Resim 3. Travma yapıp tedavi edilen grupların karaciğer dokularının inflamasyon şiddeti.....	45
Resim 4. Grup I,II,III Ki-67 immünboyaması	46
Resim 5. Grup II,V NAC intraperitoneal gruplarında Ki-67 immünboyaması.....	48

GRAFİKLER

Grafik 1. Tüm Grupların laparotomi sonrası AST,ALT,LDH, düzeylerinin

box plot grafikleri.....45

KISALTMALAR

NAC: N-Asetil Sistein

BT: Bilgisayarlı tomografi

DPL: Diagnostik periton lavajı

H&E: Hematoksilen Eozin

LDH: Laktat dehidrogenaz

MR: Manyetik Rezonans

NO: Nitrik oksit

USG: Ultrasonografi

TNF: Tümör Nekroz Faktörü

ALT: Alanin aminotransferaz

AST: Aspartat aminotransferaz

LDH : Laktat dehidrogenaz

ALP: Alkalen fosfataz

AI: Apoptotik indeks

RO: Rejenerasyon Oranı

HGF: Hepatosit büyüme faktörü

EGF: Epidermal Büyüme Faktörü

TGF: Transforming büyüme faktörü

TNF: Tümör nekroze edici faktör

TNF- α : Tumor Necrosis Factor-alfa

PCNA: Prolifere cell nucleer antigen

TUNEL: Terminal deoxytransferase-mediated dUTP-biotin nick end labeling

Ki-67 : Hücre proliferasyonu ile ilgili nükleer protein

ÖZET

Amaç: Karaciğer, künt karın travmalarında en çok yaralanan organlar arasındadır. Günümüzde künt karaciğer travmasında nonoperatif tedavi sıklığı artmaktadır. Bu nedenle solid organ yaralanmalarında iyileşmeyi arttırıcı ajanların araştırılmasına devam edilmektedir. N-asetil sistein (NAC), antioksidan etkili, glutasyon prekürsörü olan bir amino asit türevidir. Bu çalışmanın amacı, künt karın travması sonrasında intraperitoneal ve intramusküler NAC uygulanmasının karaciğer yaralanması üzerine etkilerini araştırmaktır.

Materyal Metod: Her grupta 6 rat olacak şekilde künt karın travma sonrası üçüncü ve yedinci günlerde sakrifiye edilen sham, intraperitoneal NAC (IP) ve intramusküler NAC (IM) uygulanan toplam 6 grup oluşturuldu. Künt karaciğer travması, iki yüz gr ağırlıktaki bir cisim, 0.784 joule kinetik enerji yaratacak şekilde, deneklerin sağ üst kadrana serbest düşürülerek oluşturuldu. NAC, intraperitoneal 200 mg/kg ve intramusküler 50 mg/kg dozda uygulandı. Deneyler üçüncü ve yedinci günlerde sonlandırıldı. Serumda AST, ALT ve LDH düzeyleri ölçüldü. Karaciğer dokusunda 0-3 arasında skorlanarak inflamasyon şiddeti, tunnel yöntemi ile apoptozis indeksi (AI) ve Ki-67 boyaması ile proliferasyon indeksi (PI) araştırıldı.

Bulgular: Travma sonrası AST ve ALT düzeyleri üçüncü gün sakrifiye edilen gruplara göre yedinci gün sakrifiye edilen gruplarda azalmıştı. Bu azalma Sham ve IM gruplarında belirgindi. Travmadan sonra üçüncü gün ve yedinci gün sakrifiye edilen grupları kendi aralarındaki karşılaştırmasında AST, ALT ve LDH düzeyleri, Sham grubuna göre IM ve IP gruplarında belirgin azalmış bulundu (sırasıyla $p=0.01$, $p=0.004$). Bununla birlikte IM ve IP grupları arasındaki fark anlamlı değildi ($p>0.05$).

Karaciğer dokusundaki inflamasyon şiddeti açısından, travmadan sonra üçüncü ve yedinci gün sakrifiye edilen gruplar arasında belirgin farklılık mevcuttu. Üçüncü gün sakrifiye edilen gruplar arasında Sham grubuna göre özellikle IM grubu ve IP grubu anlamlı düşük şiddette inflamasyon gösterdi ($p=0.010$ ve $p=0.049$). Yedinci gün sakrifiye edilen gruplarda da farklılık tespit edildi.

Ki-67 PI, travma sonrası üçüncü gün sakrifiye edilen gruplarda yedinci gün sakrifiye edilen IM ve IP gruplarına göre belirgin yüksekti ($p<0.001$ ve $p=0.005$). Üçüncü gün sakrifiye edilen grupların Ki-67 PI; Sham, IM ve IP grupları arasındaki

farkı belirgindi (sırasıyla $p= 0.001$, $p=0.038$). Travma sonrası yedinci gün sakrifiye edilen gruplarında Ki-67 PI benzer bulundu.

Apopitozis index, travma sonrası üçüncü gün sakrifiye edilen gruplarda yedinci gün sakrifiye edilen İM ve İP gruplarına göre belirgin fark yoktu. Travma sonrası üçüncü gün sakrifiye edilen gruplarında AI; Sham-3 grubunda en yüksek oranda olup İM-3 grup ile arasında istatistiksel olarak anlamlıydı. Travma sonrası yedinci gün sakrifiye edilen gruplarında AI; sham grubunda yüksek iken İM ile arasındaki fark belirgindi.

Sonuç: Künt karaciğer yaralanmasının tedavisinde NAC kullanımı, AST, ALT ve inflamasyon şiddetinin azalmasında, hücrel proliferasyonun artışında etkili olmaktadır. Bununla birlikte bu konuda ileri çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar kelimeler : Künt karaciğer yaralanması, N-Asetil Sistein, Ki-67

ABSTRACT

Objective: Nowadays, blunt liver injury is increasingly preferred to be managed non-operatively. Therefore, wound heal progressing agents are widely investigated. N Acetyl Systeine (NAC), which has antioxidant effect, is an amino acid derivative and a glutathione precursor as well. Aim of this study is to investigate the effect of NAC at liver injured bluntly.

Materials and Methods: A total of 6 groups to be sham, NAC intraperitoneally (IP), and NAC intramuscular (IM) administered 6 rats in each group. These groups were separated for day 3 (Sham-3, IM-3 and IP-3) and day 7 (Sham-7, IM-7 and IP-7) terminations. Blunt liver injury was performed by a simple fall of a 200 gr weight. The dosage of NAC was 50mg/kg and 200mg/kg for intramuscular and intraperitoneal pathways respectively. Histopathological assessment was done by scoring inflammation severity between 0-3, apoptosis index(AI) by the method of tunnel and Ki-67 proliferation index (PI).

Results: AST and ALT levels were less in the seventh day groups than that of the third day groups. This decrease was significant in Sham-7 and IM-7 groups. Among the same day groups, AST, ALT and LDH levels were significantly low in IM and IP groups according to the Sham groups ($p=0.01$, $p=0.004$, respectively). However, there was no evident difference between IM and IP groups ($p>0.05$). Inflammation severity did not differ between the day 3 and 7 groups. But, it was significantly low in IM and IP groups compared to the Sham-3 ($p=0.010$, $p=0.049$, respectively). Day 7 groups also showed difference.

Ki-67 PI's of the IM-3 and IP-3 groups were prominently higher than that of the IM-7 and IP-7 groups ($p<0.001$, $p=0.005$, respectively). Ki-67 PI's of the Sham-3, IM-3 and IP-3 groups were the differences between these groups were definite ($p=0.001 - 0.038$).

AI, the seventh day of the third day, groups, IM and IP groups did not differ significantly ($P> 0.05$). AI groups' of the Sham-3, IM-3 groups were the differences between these groups were definite. Seventh-day AI groups, a significant difference between the sham group was higher in IM.

Conclusion: The NAC seems to decrease the AST, ALT levels and inflammation severity and to increase cellular proliferation. However, further studies are required.

Key words: Blunt liver injury, N-Acetyl Systeine, Ki-67

2.GİRİŞ VE AMAÇ

Travmaya maruz kalan genç nüfus öncelikli olmak üzere, tüm yaş gruplarında morbitite, mortalite ve ciddi sosyoekonomik sorunlara yol açan künt karın travmaları, tüm dünyadaki travmaların %20'sini, travmaya bağlı ölümlerinde %10'unu oluşturur. Travmada birden fazla sistem etkilenebilir. Baş boyun ve göğüs travmalarından sonra 3. sırada karın travmaları gelmektedir (1).

Künt karın travmalarında en sık karaciğer, daha sonra sırasıyla dalak ve pankreas yaralanmaları gelmektedir. Karaciğer travmalarının % 70-90'ı basit, %10-30'u ise parçalanmaların eşlik ettiği kompleks karaciğer yaralanmalarıdır. Günümüzde gelişen tanı yöntemleri, çoğunun basit yaralanma olması nedeni ile karaciğer yaralanmalarının nonoperatif takip ile tedavi edilmesine ve karaciğere bağlı mortalitenin % 10'a inmesine sebep olmuştur (2).

NAC, bir thiol bileşiği olan mukolitik ajandır. Aktif metabolitleri sistin, sistein, methionin, disülfidler ve indirgenmiş glutatyondur. Glutasyon prekürsörü olması nedeniyle H_2O_2 'nin düzeyini azaltarak toksik etkilerine karşı hücreyi koruyucu etkisi vardır (3-6).

NAC'in serbest radikalleri detoksifiye edebildiğinin anlaşılması üzerine kanser, kalp hastalıkları, metal toksisitesi ve karaciğerin parasetamol toksisitesi gibi hastalıklarda kullanımını yaygınlaştırmıştır (4). NAC apoptozisi ve çeşitli proteinlerin aktivitelerini düzenleyerek hücre yaşamını uzatırken, endotelial disfonksiyonu azaltarak, invazyon, fibrosis, inflamasyon, asetaminofen detoksifikasyonu oluşumunu ve transplantasyon ihtiyacını azaltmaktadır (7)

Künt karaciğer travmasında; Bilgisayarlı tomografilerin kullanımının artması ile klinik olarak tahmin edilmeyen yaralanmaların tespitine imkan sağlanmıştır. Hasta takibinde bilgisayarlı tomografiler kullanarak yapılan çalışmalarda başarısızlığın çok düşük olduğu bildirilmiştir. Eski cerrahlar tarafından karaciğer yaralanmalarında iyileşme için cerrahi hemostaz şart fikri günümüzde yerini karaciğerin kendi kendine hemostaz yaptığı hatta kendilendiliğinden iyileştiği fikrine bırakmıştır (8).

Günümüzde karaciğer yaralanmalarında nonoperatif tedavi tercih edilen tedavi modeli olmuştur. Karaciğerin bu iyileşme süresine katkıda bulunacak maddeleri araştırma fikri araştırmacıların sürekli ilgisini çekmiş ve bu konu ile ilgili

birçok çalışmalar yapılmıştır (9). Bizimde bu çalışmadaki amacımız; antioksidan özelliği ve doku rejenerasyonu üzerine etkili olduğu bilinen NAC'in künt karaciğer travması sonrası karaciğer doku iyileşmesi üzerine etkilerini araştırmaktır.

3. GENEL BİLGİLER

3.1. Travma

3.1.1 Tanım

Yunanca kökenli “Troma” yani yara kelimesinden meydana gelen travma sözcüğü, Latince köken alan, haksızlık veya hata anlamına gelen “injury” ile eş anlamlı kullanılan, bir kelimedir (10). Türkçe sözlükteki tanımı ise “Bir dokunun, organın yapısını, şeklini bozan ve dış taraftan mekanik tepki ile oluşan yerel yara” anlamına gelmektedir (11). Travma, dünyada ve ülkemizde genç ölümlerin en sık sebebi olup ölümlerin çoğu ilk bir saatte olmaktadır. Bu ilk bir saat içindeki ölümlerin azaltılması için olay yerinde, triajda ve hastaneye ilk başvuru anında yapılması gerekenler konusunda bir çok çalışma yapılmış ve sonuçlarına ilişkin düzenlemeler yapılmaktadır (12).

3.1.2 Tarihçe

Travma ile ilgili ilk yazıya Edwin Smith Papirüs'ünde rastlanılmıştır. M.Ö. 3000 -1600 yılları arasında Mısır'da yazılan papirüste multiple travmalı 48 olgu ele alınmaktadır. M.Ö. 2500-1500 yılları arasında da Sushruta adlı Hintli bir hekimde 100 civarında cerrahi aleti tanımlamıştır. Hipokrat'ın travmalı hastaların tedavisi ile ilgili çeşitli çalışmaları olmuştur. Sonraki zamanlarda, travma konusunda gelişmeler, askeri hekimlerin savaşlar sırasındaki tecrübeleriyle hızlanmıştır (10).

Yaralı askerlerin tedavisine ilk önceleri evlerde bakılırken zamanla baraka, çadır sistemine geçilmiştir. Bu günkü sahra hastanelerin oluşması Romalıların devrinde ilk hastanelerin kurulması ile başlamıştır (13). Pastör tarafından bakterilerin enfeksiyon etkeni olduğunun gösterilmesi ve Lister'in antiseptiği tanımlaması, cerrahların travma sonrasında kanama, ağrı ve enfeksiyon gibi korkulu rüyaları sorun olmaktan çıkmıştır. Larrey adını verdiği “uçan ambulans” ile yaralıları savaş alanından tedavilerin yapıldığı çadırlara, atların çektiği arabalarla taşımıştır. Kırım savaşında sırasında, Florence Nightingale Londra’ hasta bakarak ilk kez hasta bakımını başlatmış ve hemşireliğinin temelini atmıştır (14). Birinci Dünya savaşında travma konusunda önceki dönemlere oranla birçok ilerlemeler kaydedilmiştir. İkinci

Dünya Savaşında antibiyotik tedavisi devreye girmiş, Kore savaşında ise MASH (Mobil Army Surgical Hospital) diye adlandırılan seyyar askeri cerrahi hastaneler oluşturulmuştur (13).

Bizdeki tıp eğitiminin geçmişi Selçuklular dönemine rastlamaktadır. Uzun bir süre doğunun etkisinde kalınmış, Osmanlılar döneminde seyyar hastaneler kurulmuş ve cerrahların tecrübelenmesi sağlanmıştır. Cumhuriyetin kurulmasından sonra Gülhane Askeri Tıp Akademisi çatısı altında çalışmalar yapılmıştır. Savaşların azalması ile beraber cerrahlar sivil travmalarla uğraşmaya başlamış. Cerrahi travma eğitiminin her ülkede sivil ve askeri cerrahların ilgisini çekmesine sebep olmuştur (15,16).

3.1.3 Epidemiyoloji

Travmalar, 0-40 yaş arasındaki gençlerdeki ölümlerin en çok görülme nedenidir. Travmaya sebep olan en sık etkenler ateşli veya delici-kesici silah yaralanması, yüksekten düşme ve trafik kazalarıdır (17). Türkiye'de de trafik kazaları ve bunların yol açtığı ölümler en büyük sağlık problemidir. Ülkemizde travmaya bağlı olarak 1996 yılı verilerine göre kazalar nedeniyle 15.720 kişi ölmüş ve 381.048 kişi yaralanmıştır. 1998 yılında toplam 440,149 trafik kazasında 4,835 kişi ölmüş, 114,552 kişi yaralanmıştır. 1999 yılında ise 441,693 trafik kazasında 4,606 kişi ölmüş bununla beraber 113,656 kişi yaralanmıştır. 1998 yılındaki kazalara bağlı maddi hasar 92,375,256,130,000 TL' bulmuştur (18). Türkiye İstatistik Enstitüsünün 2010 yılı verilerine göre 100 bin nüfusa düşen ölü sayısı 5,5 yaralı sayısı ise 286,9 kişi olmuştur (19,20). Trafik kazaları, yaralanmaların %17'si, ölümlerin %60'nın sebebini oluşturarak ilk sırada yer almaktadır. Baş, boyun ve göğüs travmalarından ardından üçüncü en sık ölüm nedeni olan karın travmaları tüm travmaya bağlı ölümlerin %10'udur (10) Acil servislere başvuran batın travmalarının %80-90' u künt batın travmasıdır (19). Bu künt batın travmalarının %50-75'i motorlu araçla, %15'i batına direk travmayla ve %6-9'u yüksekten düşme ile oluşmaktadır (12).

Tanının zor ve genellikle ekstraabdominal sistemleri ilgilendiren ciddi yaralanmalarla birlikte olması sebebiyle künt batın travmaları, penetran travmalardan daha fazla mortaldir. Künt batın travmasında dalak ve karaciğer en çok yaralanan batın içi solid organ, bağırsaklar ise en çok yaralanan içi boş organdır (21)

Travma epidemiyolojisi bir üçgen ile şematize edilirse üçgenin kenarlarını insan, etken ve çevreden oluşur. Bir aracın yayaya çarpması halinde kazadan zarar gören canlı insan, etken otomobil, çevresel faktörler yolun kaygan olması, fren mesafesi, yolun çökük ve toprak olması olabilir (10).

3.1.4. Travma mekanizmaları

Travma, mekanizmalarına göre fiziksel (trafik kazası, düşme, darp, vb.), kimyasal (asit ve alkol yanıkları), termal ve psikolojik (ciddi bir uzuntu sonrası), olmak üzere sınıflandırılabilir. Fiziksel travmalar, künt ve penetran travma olmak üzere ikiye ayrılırken; oluş mekanizması açısından yüksekte düşme, iş kazaları, trafik kazaları ve darp künt travmalardandır. Künt travmalarda kendi içinde darbenin geldiği yöne göre: direkt veya countre coup etki olarak ikiye ayrılmaktadır. Penetran travmalar ise düşük, orta ve yüksek ivmeli olarak üçe ayrılır. Düşük ivmeli grubu bıçakla yaralanmadan, orta ivmeli grubu silahlı yaralanmadan, yüksek ivmeli grupta otomatik silahla olan yaralanmalardan oluşmaktadır (10).

3.1.5. Travmaya sistemik yanıt

Travma organizmada endokrin, immunolojik ve metabolik değişiklik oluşmasına neden olur. Genellikle hücresel cevap ilk yanıtıdır. Hacim kaybı, yaralanan dokudan salınan mediyatörler ve yaralanma bölgesinden gelen nöral uyarılarla baroreseptörler uyarılırlar. Vücut aldosteronu artırıp tuzu tutarak hacim kaybını karşılamaya; diğer taraftan da renin anjiyotensin sistemi ile katekolaminler sayesinde vazokonstriksiyon yapmaya çalışır. Travma sonrasında insülin, seks ve tiroid hormonları haricindeki hormonlar artar (Tablo 1). Kortizol yükselmesi lökositoz, sitokin aktivasyonu, ateş ve taşikardi ile sonuçlanır. Glukagonun artışı, insülinin azalmasıyla glukoz metabolizması negatif olarak etkilenir (22). Organizmadaki çeşitli dokularından travma sonrası TNF (tümör nekroz faktör), IL-1 (interlökin), IL-2 başta olmak üzere birçok sitokinler salınmaktadır). Bunların yara iyileşmesini arttırmak, akut faz reaktanlarını uyarmak ve Apoptozisi (hücre ölümü) azaltmak gibi etkileri vardır (10).

Tablo 1 : Travma sonrası hormonal değişiklikler

TRAVMADA ARTANLAR	TRAVMADA AZALANLAR
Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin	İnsülin
Glukagon, Somatostatin, Histamin	Östrojen, Testosteron
Renin, Anjiotensin II	Tiroksin, T3, TSH, FSH, LH, IGF
AVP, ACTH, Growth hormon, Prolaktin	
Kortizol, Aldosteron	
Beta- endorfin	
Ekozanoidler, Kininler, Serotonin, TNF	

Travma sonrası metabolik değişiklikler ebb fazı ve flow fazı olmak üzere iki bölümde incelenir. Ebb fazı travma sonrası ilk dakikaları ya da saatleri içeren, enerji harcamasının azalması ve idrarda nitrojen kaybıyla beraber hipovolemiye bağlı hemodinamik düzensizliğinin görüldüğü dönemdir. Flow fazı, doku perfüzyonu düzelmesi takiben hipermetabolizma, hiperglisemi, negatif nitrojen dengesi ve ısı artışı ile karakterize dönemdir. Flow fazı travmanın şiddetine, travma öncesi kişinin sağlık durumuna ve yapılan tedaviye bağlı olarak bir iki günden başlayıp haftalara, aylara kadar değişen sürelerde devam edebilir. Flow fazın erken katabolik dönemi; volüm açığıının düzeltilmesine, enfeksiyonun kontrol altına alınıp, yeterli oksijenizasyon sağlanması rağmen devam edebilir. Geç anabolik dönemi ise, yavaş ama sürekli protein sentezinin ve bunu takiben yağ sentezinin yapıldığı dönemdir (10).

3.1.6. Travma sonrası mortalite artışı

Trafik kazalarındaki ölümleri anında, erken ve geç dönem ölümler olmak üzere üçe ayırarak incelenirse; yaklaşık %50'sinin saniyeler ve dakikalar içinde olup bu dönemdeki ölümlerin kafa, toraks ve karın travması sonrası kalp, beyin, aort gibi büyük damarların yaralanması bağlı ortaya çıktığı gözlenmektedir. Bu yaralanmalarda erken müdahale mümkün olmayıp yaralıları genellikle hastaneye gelmeden ölürlere (15). Kazalara karşı koruyucu önlemler alınmasıyla bu ölümler azaltılabilir. Ölümlerin yaklaşık üçte biri dakikalar ve ilk bir iki saat içerisinde olur. Bu travmalı hastalar olay anında erken dönemi atlatıp, hastaneye sevk edilirken

hastanede veya hastanede ulaşıp müdahale sonrasında ölen genellikle de epidural, subdural kanamalar, karaciğer yaralanması, hemotoraks, pnömotoraks, dalak rüptürü, pelvis kırıkları veya belirgin kanamaya yol açan travma hastalarıdır. Erken ve etkili yapılan müdahaleyle ilk birkaç saat içinde bu travmalı hastalar kurtarılabilir. Bu travmalı grup acil servislerde veya ambulanslardaki sağlık personelinin en faydalı olabileceği hastalardır. Diğer %20'lik travmalı grup, genellikle günler ve aylar içerisinde sepsis veya çoklu organ yetmezliğine bağlı ölümler (18).

3.1.7. Travmalı hastanın değerlendirilmesi

Travmada, ciddi şekilde yaralanmış bir hastanın tedavisinde ilk olarak hızlı değerlendirme ve hayati tehlike yaratan durumların ortaya konması ile mümkündür. Zaman bu süreçte en önemli unsurdur. Travmalı hastaya yaklaşımı standart hale getirmek için 1980 yılında Amerikan Cerrahlar Birliği Tarafından İleri yaşam desteği (İYD) adlı bir kurs düzenlenmiş ve bu zamanla tüm sağlık çalışanlarına zorunlu hale getirilmiştir (23). Ülkemizde de Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Derneği tarafından 1998 yılında Travma ve Resüsitasyon Kursu adı ile İYD kursuna benzer bir kurs düzenlenmiştir. İYD kursu akut travmaya yaklaşımda kapsamlı ve sistematik bir yöntemi göstermektedir. Çünkü ağır yaralı hastaların öncelikli ve hızlı bir şekilde değerlendirilmeli, hayat kurtarıcı tedaviye hızlı bir şekilde başlanmalıdır; fakat bunlara rağmen bireysel deneyim akut travmalı hastaya yaklaşımda en önemli unsurdur (10).

Travma hastasına yapılacak bu sistematik yaklaşım belirli bir sıra ve düzen içinde oluşturulmalıdır:

1. Hazırlık
2. Triaaj
3. İlk değerlendirme (ABCDE)
4. Resusitasyon
5. İkinci değerlendirme (tepeden tırnağa)
6. Detaylı değerlendirme
7. Kesin tedavi ve Bakım

3.1.7.1.Hazırlık

Yaralının ilk tıbbi değerlendirmesi yaşam kurtarıcı ve sakatlanmayı önleyen tedbirler ambulanstaki sağlık personeline yapılır. Kaza yerindeki yaralanmadaki tıbbi bakımın prensipleri acil servisteki resusitasyon odası ile aynıdır. Yaralının sevki sırasında acil servisle görüőülmeli ve sağlık merkezine bilgilendirme yapılmalıdır. Ambulansla veya gerektiğinde helikopterle yapılan nakil esnasında ABC yapılmalı ve sürekli izlenmelidir. Yaralı ile ilgili gelen bilgiler ışığında travmaya müdahale edecek ekib hazırlanmalı ve iş bölümü yapılmalıdır. Yaralı ile ilgili bilgileri dökümanete edilmelidir. Travmalı hasta olay yerinde travma tahtasına alınmalı ve bundan sonraki nakil boyunca yapılan işlemler bunun üzerinde yapılmalıdır. Travmaya müdahale edecek ekip yaralının vücut sıvıları ile bulaşmalarına karşı tüm koruyucu önlemlerini almalıdır (24).

3.1.7.2.Triaj

Triaj, hastaların yaralanmasının ciddiyetine, tedavi önceliklerine, eldeki mevcut kaynaklara göre sınıflandırma işlemidir. Tedavide A (havayolu) B (solunum) C (dolaşım) D (nörolojik değerlendirme) E (giysilerin çıkarılması) esas alınır.

Triaj olay yerinde ve hastaların sevkleri sırasında da uygulanabilir. Genel olarak yapılan iki tip triaj şekli vardır:

1. Sağlık personeli yaralı sayısından az ise: Hayati tehlikesi fazla ve çoklu organ yaralanması olanlara öncelik verilir.
2. Sağlık personeli yaralı sayısından fazla ise hayatta kalma şansı en yüksek olan, müdahalesinde daha az zaman, malzeme ve personel gereken yaralılara öncelik verilir (15).

3.1.7.3. İlk değerlendirme

İlk değerlendirme amaç; aniden gelişen ve hastanın yaşamını tehdit eden durumu engellemeye yada kaldırmaya yönelik olmalıdır. ABCDE esas alınır (23).

A (Airway) : Havayolu ve boyun güvenliği

B (Breathing) : Solunum

C (Circulation): Dolaşım

D (Disability) : Nörolojik değerlendirme

E (Exposure) : Giysilerin çıkarılması

A: Havayolu ve boyunun güvenliği

Travma hastalarında öncelikli olarak değerlendirilmesi gereken hava yoludur. Diğer sistemlerin muayenesine hava yolunun açık olduğundan emin olduktan sonra geçilmelidir. Solunum sesleri kaba, hırıltılı ve yardımcı solunum kaslarının kullandığının gözlenmesi hava yolu obstrüksiyonuna gösterir. İlk değerlendirme sırasında, solunum yolunu tıkayan herhangi bir yabancı cisim (kan, tükürük, cam parçaları, diş protezleri) varlığı araştırılmalı yüz, mandibula, larenks ve trakeal yaralanma ile hava yolunun tıkanabileceği düşünülerek kontrol edilmelidir. Bilinci olmayan hastalarda dilin arka kaçmaya önlenmesi amaçlı airway kullanılabilir. Apne varlığı, alt solunum yolunun aspirasyon riski gibi sebeplerden hava yolu açmak amacıyla entübasyon iğne ve cerrahi krikiroidotomi, trakeotomi uygulanabilir. Havayolunun açılması sırasında boyuna dikkat edilmeli fleksiyon, ekstansiyon ve rotasyon gibi hareketler yapılmamalı her hastanın servikal vertebra travması olasılığı akılda tutulmalı bilinçsizce hareket ettirilmemeli ve mevcutsa boyunluk takılmalıdır (25).

B: Solunum

Havayolunun açık olduğu değerlendirildikten sonra önemli nokta solunum değerlendirilmesidir. Göğüs duvarının, akciğerlerin ve diaframın yeterli hareket ettiği tek tek hızlı bir şekilde gözden geçirilmeli, solunumun hızı, derinliği ve düzenine bakılmalıdır. İnterkostal çekilme gözlenen hastada solunum yolu tıkanıklığından şüphelenmelidir. Travma hastalarına ek oksijen verilmelidir. Yetersiz olduğu takdirde hasta mekanik ventilatöre de bağlanabilir. Hayati tehlike yaratacak durumlar pnömotoraks ve yelken göğüstür.

- Tansiyon pnömotoraks: Tanı klinik ile konulur. Radyolojik görüntü beklenmez, ilk girişim iğne torakostomidir. Branül ile interkostal aralıktan plevral boşluğa girilerek basit pnömotoraks oluşturulur, daha sonra göğüs tüpü takılır.
- Masif hemotoraks: Hemitorakta tüp sonrası 1.5 lt kan, izlemde 200 ml/st miktarda kan olması ve şok bulgularının eşlik etmesi durumunda torakotomi yapılır.

- Yelken göğüs: Kotların birdan fazla kırıklarında meydana gelir. Oksijen ile iyi bir ventilasyon önerilir (26).

C: Dolaşım

Hemodinamik durum hızlı ve doğru bir biçimde değerlendirilmelidir. Kanama yaralanmalardaki en önemli nedendir.

Bilinç durumu: Beynin kanlaması ile ilgilidir. Azalan kan bilincin bozulmasına neden olur. Hipovolemiye bağlı serebral perfüzyon yüksek oranda etkilenir ve bilincin bozulmasına yol açar.

Deri rengi: Hipovolemik hastaların değerlendirilmesinde önemlidir .

Nabız: Santral nabızlar nitelik, hız, ve ritimleri açısından değerlendirilmelidir. Palpasyonla değerlendirildiği yere göre nabızları tahmin edebiliriz. Karotis hissedilirse 60 mm Hg, Femoral hissedilirse 70 mmHg, Radial arter hissedilirse 80 mmHg veya daha üstü nabız olduğu düşünülebilir (27). Kanama: İlk bakıda kontrol altına alınmalıdır. Kanama sonucu oluşan hipovolemi ve şok durumu ilgilenilmesi gereken bir durumdur.

Hipovolemik şok:

- intravenöz sıvı replasmanı yapılmalı (enaz 2L)
- en iyi seçim kandır (evrelenmesi ve tedaviye yanıtlar Tablo 2 ve 3'de)
- Hipovolemik şokla beraber kardiyojenik ve nörojenik şokunda ekarte edilmesi gerekmektedir.

Kardiyojenik şok:

- Kardiyak yaralanma, miyokard infarktüsü, antiaritmikler, kalp tamponatı gibi durumlar gözden geçirilmelidir.

Nörojenik şok:

- En sık nedeni omurilik zedelenmesidir.
- Sıvı dengesi önemlidir.

Tablo 2. Sıvı kaybına göre medikal tedavi (70 kg bir insan için)

	Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV
Kan Kaybı (mL)	<750	750-1500	1500-2000	>2000
Kan Kaybı (VA)	<%15	%15-30	%30-40	>%40
Nabız (/dk)	<100	>100	>120	>140
Kan Basıncı	Normal	Normal	Azalmış	Azalmış
Nabız Basıncı (mm Hg)	Normal veya artmış	Azalmış	Azalmış	Azalmış
Solunum sayısı	14-20	20-30	30-40	>35
İdrar çıkışı (mL/st)	>30	20-30	5-15	<5
SSS/Bilinç durumu	Hafif anksiyöz	Orta derece anksiyöz	Anksiyöz ve konfüze	Konfüze ve letarjik
Sıvı Tedavisi (3:1 Kuralı)	Kristaloid	Kristaloid	Kristaloid ve kan	Kristaloid ve Kan

Hemorajik şoktaki hastaların her 100 mL kan kaybına karşılık 300 mL elektrolit solüsyonu ihtiyacı gösterdiği ampirik gözlemlere dayalı olarak ortaya çıkmıştır. Körleme olarak uygulanması, aşırı veya uygunsuz sıvı tedavisine neden olabilir (28).

Tablo 3: Tedaviye yanıt

(Erişkinde 2000 mL Ringer laktat, çocukta 20 mL/kg Riger laktat, 10-15 dakika içinde)

	Hızlı yanıt	Geçici yanıt	Yanıt yok
Vital bulgular	Normale döner	Geçici düzelme; tekrar KB düşer, nabız artar	Anormal kalır
Tahmin edilen kan kaybı	Minimal (%10 - %20)	Orta derece ve artan (%20 - %40)	Ciddi (>%40)
Daha fazla kristaloid ihtiyacı	Düşük	Yüksek	Yüksek
Kan ihtiyacı	Düşük	Orta - yüksek	Hemen
Kan hazırlığı	Gruba özgü ve kroslanmış	Gruba özgü kroslanmış	Acil kan verilmesi (0 Rh -)
Cerrahi girişim ihtiyacı	Belki	Olasılıkla	Büyük olasılıkla
Cerrahi konsültasyon	Evet	Evet	Evet

D: Nörolojik muayene

Hızlı bir şekilde nörolojik muayene yapılarak Hastanın, bilinç durumu, pupilleri ve ışık refleksine yanıtı değerlendirilir. Değerlendirmede Glasgow Koma ve AVPU

skalası kullanılır. AVPU skalası 15,13,8,3 olarak GKS karşılık gelir (29,30)(Tablo 4).

Tablo 4: Glaskow koma skorlaması(GKS) ve AVPU değerlendirmesi

Göz yanıtı	Motor yanıt	Sözel yanıt
(4) spontan açık	(6) emirlere uyuyor	(5) oryante
(3) söz ile açık	(5) ağrıya lokalize	(4)konfüze
(2)ağrı ile açık	(4) ağrıya çekme (fleksiyon)	(3) anlamsız kelimeler
(1) yanıtız	(3) ağrıya dekortike	(2) anlamsız sesler
	(2) ağrıya deserebre	(1) yanıtız
	(1) ağrıya yanıtız	

A.V.P.U.

Alert (Açık, uyanık, oryante)

Verbal (Verbal yanıt, sözlü uyarana cevap verir, oryantasyon tam değildir.)

Pain (Ağrılı uyarana cevap verir sözlü uyarana cevap vermez.)

Unresponsive (Uyarana cevapsız, ağrılı ve sözlü uyarılara cevap vermez)

E: Hastanın elbiselerinin soyulması

- Boyun, göğüs, üst ekstremiteler net olarak görülmelidir.
- Tüm giysileri çıkarılmalı saklanmalı ve çıkarılanlar resmi görevlilerce beraber kayda geçirilmelidir.
- Hipotermi gelişmesinden korumak için ılık battaniyeler yararlı olup iv sıvılar verilmeden önce ısıtılmalıdır (31).

3.1.7.4. Resüsitasyon

Burada birinci bakıda yapılması gerekenlere ek olarak eş zamanlı olarak yapılması gerekenler gözden geçirilir

A. Havayolu:

- Tüm yaralılarda havayolu açıklığı kontrol altına alınmalı yetersiz ise hava yolunun kapanmaması için airwayler kullanılmalıdır.

B. Solunum / Oksijenizasyon /Ventilasyon:

- Gereklilik halinde entübasyon yapılmalıdır.
- Yaralı her hastaya destek oksijen verilmelidir.
- Mekanik ventilatör gerektiğinde kullanılmalıdır.

C. Dolaşım:

- En az iki büyük damardan intravenöz katater takılmalıdır.
- Hematoloji, kan grubu ve gerektiğinde cross, için kan alınmalıdır.
- Kristaloit ve/veya kan tedavisi başlanmalıdır.
- Tüm yaralılarda EKG monitorizasyon yapılmalıdır.

D. Üriner ve gastrik kateter:

- Foley kateter takılmalıdır.
- Mide distansiyonunu ve aspirasyon riskini azaltma amaçlı nazogastrik kateter takılabilir, yüz travması bağlı takılması riskli durumlarda orogastrikte takılabilir.

E. Monitorizasyon:

- EKG monitorizasyon, Kan basıncı
- Solunum sayısı, arteriyel kan gazı ve Puls-oksimetre

F. Sevk Gerekliliğini Düşün:

- Yetersiz tedavi nedeni ile sevk planan hastalarla ilgili olarak hekimler arası bağlantı kurulmalıdır.

G. Röntgenogramlar:

Bilinci kapalı hastada şart olan üç grafi (mümkünse portabl cihaz ile resusitasyon alanında):

Lateral Servikal, Postero-anterior akciğer ve Postero anterior pelvis grafleridir. Hayatı tehdit eden tüm durumlar ekarte edildikten veya tedavi edildikten sonra, servikal AP ve odontoid grafi çekilmeli, muayene bulgularına göre diğer vertebra grafleri ve ekstremitte grafleri çekilmelidir (18).

3.1.7.5. İkinci değerlendirilme

İlk değerlendirilme yapıp resüsitasyon sonrasında ikinci değerlendirmeye geçilir .

Bu kontrol da ilk olarak hikaye ile başlanmalı ayrıntılı bir anamnez alınmalıdır.

Allergies – Alerji olduğu ilaçlar, allerjenler

Medications – kullandığı ilaçların isimleri

Past medical history – özgeçmiş, sistemik hastalıkları

Last meal – en son yemek yediği zaman

Event – Olayın nasıl olduğu

Travmanın şekli (künt, penetran), maruziyet durumu(sıcak-soğuk veya zararlı maddeler) sorulmalı, yaralanmada etkisine bakılmalıdır.

Fizik muayenede baş kısmından başlanarak maksilofasiyel, servikal vertebra, boyun, göğüs, batın, perine, kas iskelet sistemi ve nörolojik muayene ayrıntılı bir şekilde yapılmalı hastanın muayene bulgularına görede hekim kan testlerini istemelidir.

3.1.7.6. Detaylı değerlendirilme

Travma hastalarında sürekli takip yapılmalı, hayatı tehdit edici yaralanmaların sonradan da çıkabileceği unutulmamalı analjezik tedavisi geciktirilmemeli ayrıca vital bulguların ve idrar çıkışının sürekli monitorizasyonu yapılmalıdır.

3.1.7.7. Kesin tedavi ve bakım

Bu aşamada Hastanın yaralanmasının özelliklerine göre acil serviste kalacak mı, cerrahi işlem için ileri bir merkeze mi sevk edileceği, sevk kararı ve şartların sağlanması ele alınır (15).

3.2. Karın Travmalarına Yaklaşım

3.2.1 Karının anatomik bölgeleri

Künt karın travmalarında hemde tanıda, hemde yaralanan organların tahmini açısından, yaralanmanın hangi bölge yada bölgelerini ilgilendirdiği son derece önemlidir. Karın anatomik olarak Peritoneal, Retroperitoneal ve Pelvis bölgesi olmak üzere üç bölgeye ayrılır :

1. Peritoneal bölge; Üst ve alt karın bölgesi olmak üzere iki bölgeye ayrılır.

Üst karın bölgesi (intratorasik karın): Yukarıda ve önde dördüncü interkostal aralık; arkada ve üstte yedinci interkostal aralık ve altta son kotlar ile oluşturduğu Alt torakal bölge de diyafragma, mide, dalak, karaciğer ve transvers kolon bu bölgede bulunur. Diaframın ekspiryum sırasında dördüncü interkostal aralığa kadar

yükselmesi karının penetran travmalarında akılda tutulmalıdır. Künt travma ile son kotlarda fraktürü olan hastalarda karaciğerin ve dalağın yaralanabileceği düşünülmelidir.

Alt karın bölgesi ise üstte transvers kolonun yanlarda ise çıkan ve inen kolonun sınırladığı bölgedir. İnce barsaklardaki penetran travmalarında en sık izlendiği bölgedir.

2. Retroperitoneal bölge: Karında arka parietal peritonun arkasında yer alan bölgedir. Bu bölgede yer alan organların yaralanmalarında tanı oldukça zordur. Aort, vena kava, pankreas, böbrekler ve üreterlerin tamamı ile duodenum ve kolonun bazı bölümlerini içerir.

3. Pelvis bölgesi: Mesane, rektum, iliak damarlar ve genital organları içerir. Pelvis fraktürlerinde bu bölgedeki organların yaralanabileceği düşünülmelidir (32).

3.2.1.1 Karaciğerin anatomisi

Karaciğer insan vücudundaki en büyük bez olup yaklaşık 1200 - 1500 gr dır. Vücut ağırlığının 1/40'ı olup sağ kosta kavsi altındadır. Glisson kapsülü adı verilen peritonla üzeri kaplı olan karaciğer; arka alt bölümünde inferior vena kava (IVC) ve hepatik venlere yakın bir bölümünü peritonla örtülü değildir. Buraya çıplak alan adı verilir. Diafragmatik ve visseral olmak üzere iki yüzü vardır. Diafragmatik yüzü, üstte sağ plevra, sağ akciğer, perikard, kalp, sol plevra ve sol akciğer ile komşudur. Karaciğerin arka bölümü ise diafragma, kostalar IVC sulkusundan oluşur; çıplak alan bu bölgededir. Ön kısımda diafragma, ksifoid ve karın ön duvarına komşuluk gösterir.

Diafragmatik yüz, visseral yüzden keskin bir sınırla ayrılır. Visseral yüz, hepatik fleksura, transvers kolon, duodenum, safra kesesi, mide ve özofagusla komşuluk gösterir. Sağ böbrek ve sağ sürrenal glanda periton aracılığı ile komşudur (33).

Karaciğerin ligmanları; Lig falciform, Lig, teres hepatis, Lig. Coronarium, Triangulare sinistrum ve dextrum, Lig. Hepatoduodanele ve hepatikogastrik ligamandır. Lig falciforme ve lig. Teres hepatis karaciğerin karın ön duvarına bağlanmasını sağlarken aynı zamanda karaciğeri sağ ve sol iki loba ayırır. Coronarium ve triangulare ligmananlarda posterior bağlantıdan sorumludur. Gastrohepatik ligaman içinde portal ven, hepatik arter ve biliyer yapıların olduğu hepatoduodenal ligaman bulunur. Bunlar karaciğere kan getiren elemanlardır (32).

Birden fazla karaciğer sınıflaması bulunmaktadır. Fonksiyonel karaciğer klasifikasyonunu üç major hepatik venin dağılımına göre yapan Gole Smith & Woodborne karaciğeri üç loba ayırmıştır (sağ, sol ve kaudat lob). Sağ lob anterior ve posterior segmentlerini ayıran sağ hepatik ven, Sağ ve sol lobu ayıran middle hepatik ven, Sol lobun medial ve lateral segmentleri arasında yer alan sol hepatik vendir. Cerrahi anatomisi ise karaciğerin vasküler sistemine göre tanımlanmaktadır. Couinaud ve Bismuth karaciğeri segmentlere ve subsegmentlere ayırmış ve bunu portal, hepatik venlerin dallanmasına göre yapmışlardır. Portal venden kanlanmayan kaudat lob Segment bir olup diğer subsegmentler üç ayrı dikey düzlem üzerinde belirlenmiş daha sonra sağ ve sol ana portal ven dalları düzeyinden geçen hayali yatay düzlemle superior ve inferior subsegmentlere ayrılmıştır. Bu şekilde 2,3,4a,4b,5,6,7,8 olarak adlandırılan sekiz subsegment ve bir tanede segment tanımlanmıştır. segmentler koronal planda saat yönünde, kaudalden kraniale doğru bakışta VCI'dan saat yönüne göre ters olarak numaralandırılmıştır (34).

Tablo 5: Karaciğerin segmentleri

Anatomik Subsegmentler	Nomenklatur		
	Couinaud	Bismuth	Goldsmith ve Woodburne
Kaudat lob	I	I	Kaudat lob
Sol lateral Superior Subsegment	II	II	Sol lateral segment
Sol lateral inferior Subsegment	III	III	Sol lateral segment
Sol medial subsegment	IV	IVa,IVb	Sol medial segment
Sağ anterior inferior subsegment	V	V	Sağ anterior segment
Sağ anterior superior subsegment	VIII	VIII	Sağ anterior segment
Sağ posterior inferior subsegment	VI	VI	Sağ posterior segment
Sağ posterior superior subsegment	VII	VII	Sağ posterior segment

3.2.1.2 Karaciğerin damarsal yapısı

Karaciğere gelen kan, iki damar sayesinde olmaktadır. Birinci Portal ven (kanın %70'ni) ikincisi hepatic arter (kanın %30'u)dir. Kısa ve kalın bir damar olan v.porta, collum pankreatisin arkasında v.mesenterica superior ve v.splenica'nın birleşmesiyle olur. VCI'nin önünde olarak yükselir ve porta hepatisin sağ ucunda sağ ve sol dallarına ayrılır. Bu dallar karaciğere girerek burada dallanırlar. Truncus coelicaeus'un dalı olan a.hepatica iki bölümde incelenir. A.hepatica communis, truncus coelicaeus'tan, a.gastroduodenalis'in çıkış noktasına kadar uzanır. A.hepatica propria, a.gastroduodenalis'in çıkış noktasından ramus dexter ve ramus sinister'e ayrıldığı bifurkasyon noktasına kadar uzanır. A.hepatica aortadan oksijenden zengin kanı getirir; v.porta ise oksijeni az fakat besince zengin kanı, canalis analis'in alt kısmı hariç, sindirim sisteminden karaciğer sinuzoidlerine taşır. Porta hepatis'te veya yakınında a.hepatica ve v.porta, karaciğerin sağ ve sol parçalarına gitmek üzere sağ ve sol dallara ayrılarak sonlanırlar. Karaciğer parçalarının her birinde a.hepatica ve v.porta'nın primer dalları, vasküler segmentlerden oluşurlar. Karaciğerdeki segmentler arasında Vv.hepatica bulunur. Bu intersegmentel venlerin işlevide segmentler arasındadır. Yan yana duran segmentleri drene ederler. Vv.hepaticae, karaciğerdeki Vv.centrales'in birleşmesi ile oluşup diafragmanın hemen altında

VCI'ya açılırlar. Bu venlerin VCI'ya bağlanması, karaciğeri yerinde tutan mekanizmalardan biridir (35).

3.2.1.3 Karaciğerin histolojik yapısı

Karaciğeri saran Glisson kapsülü karaciğeri küçük lobüllere ayırır. Karaciğer lobülleri (hepaton) longitudinal kesitlerde poligonal şekilde olup yükseklik 2 mm'dir. Lobüllerin birbiri ile temas ettiği yerlerde geniş üçgen şeklinde bağ dokusu sahaları bulunur. Buraya Glisson Üçgeni, Kiernan Aralığı veya Porta Mesafesi denir. Burada arter, ven ve safra kanalı beraber seyrederek (portal triad). Bunlar A.interlobularis, V.portanın ince dalı olan V.interlobularis ve duktus interlobularistir. Kiernan aralıklarında bulunan v.interlobularisten çıkan venler hücre kordonları arasındaki mesafeyi doldurduğu gibi lobulus içerisinde birbirleriyle anastomozlaşarak v.sentraliste toplanırlar. Lobulusun venlerine karaciğer sinüzoidleri denilmektedir. Sinüzoidlerin duvarlarında retikuloendotelial sistemin unsurları olan endotel ve kupffer hücreleri vardır. Hücrelerin meydana getirdiği dizelerde sinüzoidler arasında ince kapiller aralık vardır. Buna "Disse Mesafesi" denir. Hücre kolonlarının içinde, duvarları hücrelerin birbirine bakan yüzlerinden oluşan ince kanalcıklar bulunur. Bunlara kanaliküli biliferi denilir. Bu kanalcıklar hücrelerin salgıladığı safrayı taşırlar. Bu kanalcıklar birleşerek duktuli biliferi adını alırlar. Bunların da birkaç tanesi birleşerek duktus interlobularis olarak Kiernan aralıklarında bulunurlar. Karaciğer kan akımı hepatik arter, hepatik ven ve en önemlisi portal ven tarafından düzenlenir.

3.2.2. TANI YÖNTEMLERİ

Travma hastalarına yapılan tüm tanısal testlerin temelde iki amacı vardır. Bunlardan birincisi kritik ve stabil olmayan hastada hemoperitonyum olup olmadığının belirlenmesi. İkincisi ise herhangi bir organ yaralanması olup olmadığının belirlenip cerrahi müdahale gerekip gerekmediğine karar verilmesidir. Organ yaralanması ve laparotominin gerekliliğinin belirlenmesinde yapılacak tetkiklerin endikasyonları ve sırası kliniğin imkanlarına, personelin deneyimine ve hastanın durumuna bağlıdır. USG veya DPL akut yaralanması olan, unstabil travmalı hastada organ yaralanmasının ve laparotominin gerekliliğinin belirlenmesi için mutlaka yapılmalıdır. Stabil olan künt batın travmalı hastalarda bile DPL operasyonun gerekliliğini belirlemede çok güvenilir bir prosedürdür. Ancak yapılan laparotomilerde %6-12 oranında karaciğer ve dalakta minör yaralanma olduğu ve herhangi bir kanamanın olmadığı görülmüştür. Diğer taraftan minör dalak veya karaciğer yaralanması olduğu düşünülerek nonoperatif izlenen hastalarda eş zamanlı gözden kaçan içi boş organ yaralanmasının olabileceği unutulmamalıdır. DPL intraperitoneal kanı %98 göstermesine rağmen ultrasonografinin ve tomografinin kullanımının yerleşmesi ve hangi organın yaralandığını göstermemesi, diafragma ve retroperitoneal yaralanmaları tespit edememesi, çok az bir kanamada dahi diagnostik laparotomiye gerektirmesi nedeni ile önemini yitirmiştir. Acillerde USG ile değerlendirilme artmaktadır. Öğreniminin kolay, intraperitoneal kan varlığını kısa sürede göstermesi ve ucuzluğu çok kullanılmasının nedenleridir (36).

Bilgisayarlı tomografi travmadaki künt solid organ yaralanmalarında nonoperatif tedavinin uygulanmasında en büyük etkidir. Solid organların anatomisini ve intraperitoneal sıvıyı doğru göstermesi, hem gastrointestinal sistem hemde retroperitoneal sistemler hakkında bilgi vermesi BT yi konservatif tedavide vazgeçilmez unsurlardan yapmıştır (2).

BT yada USG ile elde edilen şüpheli bir damar yaralanması durumunda Anjiyografi yalnızca tanı amaçlı değil uygun koşullarda embolizasyon ile tedavi içinde kullanılmaktadır.

Künt karın travmalarında tanısal laparoskopi, teknik imkanların ve tecrübenin artmasıyla giderek artan oranda kullanılmaya ve non-terapötik laparotomilerin sayısında da aynı oranda azalmasına neden olmuştur (36).

3.2.3. Künt karın travmalarında konservatif tedavi

Künt batın travmasından sonra gelişen solid organ yaralanmalarında değişik bakış açıları ve uygulanan girişimler neticesinde konservatif tedavi şansının kullanılması başarılı sonuçların alınmasını sağlamıştır. Dalak yaralanmalarında postop enfeksiyon riski nedeni ile özellikle çocuklarda konservatif yöntemler daha çok tercih edilmektedir. Solid organ yaralanmalarındaki nonoperatif tedavi serilerinin beklenenin üzerinde iyi sonuçlar vermesiyle bu tedavi şeklinin üzerinde durulmaya başlanmıştır. Günümüzde artık konservatif yaklaşım travma grubunda prensiplerine uygun biçimde yapıldığında, güvenli tedavi şansı olan bir uygulama olmuştur (2).

3.2.3.1 Karaciğer yaralanmasında sınıflama

Künt karın travmalarından sonra gelişen karaciğer yaralanmasında bir çok sınıflama tanımlanmasına rağmen ideal olarak kabul edilen yoktur. Bunun üzerine Amerikan Travma Cerrahisi Derneği (American Association for the Surgery of Trauma: AAST)' nin organ yaralanma skoru (Organ injury scale: OIS) komitesi her bir organın yaralanma şiddetinin skorunu tayin etmek için 1987 yılında toplanmış ve 1988 yılında böbrek, dalak ve karaciğer için ilk OIS sınıflandırma sistemini yayınlamıştır (37). Tablo 6'da karaciğer yaralanma skorları verilmiştir.

Tablo 6: Karaciğer yaralanma skorlaması

Grade I	Hematom	Subkapsüler, genişlemeyen, 10 cm'den az yüzeyi tutan hematom
Grade II	Hematom	Subkapsiler genişlemeyen yüzeyin %10-50'si tutan, intraparankimal genişlemeyen ve 10cm den küçük çaplı hematom
	Lasearasyon	Derinliği 1-3 cm ve uzunluğu 10 cm'i büyük, aktif kanayan
Grade III	Hematom	Subkapsüler yüzeyin % 50'sinden fazlasını tutan veya genişleyen, aktif kanamalı rüptüre subkapsüler hematom, 10 cm'den büyük genişleyen intraparankimal hematom
	Laserasyon	Derinliği 3 cm den fazla yırtık
GradeIV	Hematom	Aktif kanamalı rüptüre intraparankimal hematom
	Laserasyon	Hepatik lobun %25-75'ini tutan veya tek lobun 1-3 segmenti
Grade V	Laserasyon	Hepatik lobun 75'inden fazlasını tutan veya tek lobun 3 segmentinden fazlasında yırtık, Vasküler jukstahepatik venöz yaralanma
GradeVI	Vasküler Hepatik avülziyon	

3.2.3.2 Karaciğer yaralanmasında konservatif tedavi

Künt travma sonrasında en sık yaralanan organ olan karaciğerin; bilgisayarlı tomografiler sayesinde yaralanmadan şüphelenmeyen durumlarda da konservatif gözlendiği tespit edilmiştir. Eskiden cerrahlar tarafından karaciğer yaralanmalarında iyileşme için cerrahi hemostazın şart olduğu düşünülürken şimdilerde bu yerini karaciğerin kendi kendine hemostaz yaptığı hatta kendilendiliğinden iyileştigiğine bırakmıştır. Bilgisayarlı tomografilerle hastaları takip etmişler ve başarısızlık olmadığını bildirmişlerdir (8). Nonoperatif tedavi hemodinamik açıdan stabil künt karaciğer yaralanması olan hastalarda tercih edilen bir tedavi olmuştur. Yaralanmaların saptanması ve derecelendirilmesinde bilgisayarlı tomografi tercih

edilen yöntem olsada hemodinamik stabilite nonoperatif hasta seçiminde en önemli kriter olmuştur. Meyer nonoperatif tedavi ile takip edilecek hastalarda klinik kriterleri saptamıştır (38).

Nonoperatif Tedavi için Klinik Kriterler (39).

1- Hemodinamik stabilite; özellikle sistolik kan basıncı > 100 mm Hg

2- Peritonit bulgularının olmaması

4- Yoğun bakım ünitelerinde hastaların tam bir monitorizasyon ile 24 saat takibi

5- Karaciğerde yaralanma BT sınıflamasında Grade 1-2-3 derecede olması

6- Batın içi serbest sıvı (kan) 250 ml'den fazla olmaması

7- Birlikte başka organ yaralanması ve kafa travması bulunmaması

Bu kriterler genellikle otörlerin çoğunluğu tarafından kabul edilmekle birlikte hemodinamisi stabil olan ve karında 500 ml serbest kan bulunan hastaların da nonoperatif yöntemler ile tedavi edilebildiği bildirilmiştir. Nonoperatif tedaviye alınan hastalar yakın klinik gözlem ve kontrol BT'leri yapılarak takip edilebilir (38,39).

Batın tomografisi kontrolleri sırasında intravenöz kontrastın verilmesini takiben periton veya solid organ parankiminde göllenme aktif kanama olarak yorumlanmalıdır. Hemodinamik stabil olsa dahi bu hastalarda, organ yaralanma derecesine bakılmaksızın cerrahi girişim için tüm hazırlıklar yapılmalı hemodinamik stabilite bozulur bozulmaz ameliyata alınmalıdır. Künt karın travmalı nonoperatif tedavi edilen hastaların % 2'sinden azında karaciğerde gecikmiş kanama görülmektedir (40). Karaciğer yaralanmalarının % 70-90'i basit yaralanmadır. Kompleks karaciğer yaralanması ise daha nadir gözlenip %10 ile %30 arasındadır. Karaciğer yaralanmalarında büyük yaralanmaların daha az gözlenmesi ve bununla birlikte nonoperatif takibin artması mortalitenin % 10'a inmesine sebep olmuştur (37).

3.2.3.3 Karaciğer yaralanmasında cerrahi tedavi

Künt karın travmalı hastalarda nonoperatif takip kriterlerine uymayan, hemodinamik stabilitesi bozuk, perforasyon bulguları olan veya nonoperatif takip sırasında komplikasyon gelişmesi durumunda cerrahi tedavi uygulanır. Cerrahi tedavide birçok

yöntem mevcuttur. Hepatorafi, Omental packing, Perihepatik packing uygulaması, intrahepatik balon tamponad ve hemostatik materyaller ile tedavi bunlardan bazılarıdır (41).

3.3. Travma ve inflamasyon

Travma sırasında yaralanmış dokudan gelen sinyallerle aktif hale getirilir. Yaralanma, hipoksi ve hipotansiyon yanında iskemi-reperfüzyon hasarı, kompartman sendromu, cerrahi girişimler ve infeksiyon gibi ikincil saldırılar da proinflamatuvar sitokinler ve arazişonik asit metabolitlerinin lokal ve sistemik salınımı ile hormonal mediatörlerin ve beraberinde kompleman, kininler ve koagülasyon sisteminin aktivasyonu ile karakterize konakçı yanıtı uyarır. Travmanın şiddeti ve doku hasarının derecesine paralel olarak lokal immun yanıt hasarı kontrol edemez ise, proinflamatuvar ve ardından anti inflamatuvar sitokinlerin aktivasyonu ile bir çok mediatör sistemik dolaşıma salınır. Proinflamatuvar sitokinler, başta nötrofiller olmak üzere immun hücrelerin hasar bölgesine göçüne ve aktive olmasına yol açar. Eğer sistemik immun yanıt da hemostazı sağlamaya yeterli değilse, bu olaylar immun sistemin bozulmasına, sistemik inflamasyona ve immun paralizeye yol açar. Böylece kontrol edilemeyen sistemik olaylar, endotel hasar sonucu permeabilite artışı, lökositlerin birikmesine, serbest oksijen radikallerin artmasına neden olur. Sonuçta doku hasarı ve multiple organ yetmezliği gelişir (42).

3.4. NAC

Bir thiol bileşiği mukolitik ajan olan NAC, L-sisteinin N-asetillenmiş türevidir. NAC, %80'ni karaciğerde metabolize olurken %20'si idrarla değişmeden atılmaktadır. Yarılanma ömrü iki ile altı saat olan NAC'in aktif metabolitleri sistin, sistein, methionin, disülfidler ve indirgenmiş glutatyondur. Sisteinde antioksidan etkili bir aminoasitdir. Glutatyonda da serbest radikal giderici bir ajandır. NAC, glutasyon biyosentezini arttırması ve glutasyon prekürsörü olması nedeniyle H₂O₂'nin düzeyini azaltarak toksik etkilerine karşı hücreyi koruyucu etkilidir (3). NAC'in serbest radikalleri detoksifiye edebildiğinin anlaşılması üzerine kanser, kalp hastalıkları, metal toksisitesi ve karaciğerin parasetamol toksisitesi gibi hastalıklarında kullanımını yaygınlaştırmıştır (4). NAC apoptozisi ve çeşitli

proteinlerin aktivitelerini düzenleyerek hücre yaşamını uzatırken, endotelial disfonksiyonu azaltarak, invazyon, fibrosis, inflamasyon, asetaminofen detoksifikasyonu ve transplantasyon ihtiyacının oluşumunu azaltmaktadır (7). Asetaminofen ve alkol toksisitesinde ilk 18 saat içerisinde verildiğinde muhtemel antitoksik etkisindeki mekanizmalar (serbest radikalleri temizleme, karaciğer kan akımını ve glutasyonu artırma) sayesinde karaciğer hasarını ve mortaliteyi azaltmaktadır (4). Bu hastalıkların dışında NAC mukolitik etki ile akciğer hastalıklarının tedavisinde, altın, kobalt ve diğer ağır metaller ve bir çok zehirlenmede antidot olarak kullanılmaktadır (5,6).

3.5. Karaciğer doku iyileşmesi ve rejenerasyonu

Karaciğerin yaralanma ve rezeksiyon sonrasında kendini yenileyebilme yeteneği tarihlerde insanlığın ilgisini çekmiştir. Efsaneye göre Zeus zamanında kurban töreninde Prometheus, kestiği sığırı ayırıştırıp derisinin altına etlerini ve iç organlarını işkembeye sarılı bir şekilde, kemikleri ve arta kalanları da iç yağına sararak Zeus'a sunmuş . Zeus'tan kendi payını seçmesini, kalan diğer kısmı halka dağıtacağını söylemiş. Zeus iç yağına sarılı kısmı seçmiş, seçtiği kısımda kemikleri görünce Prometheus'a kızmış ve etleri verdiği halka ateş göndermemiş. Bunun üzerine Hephaestios'un ocağından ateş çalan ve ateşi halka yollayan Prometheus Zeus tarafından cezaya çarptırılmış, Kafkas dağlarında zincire vurulmuş. Prometheus'un karaciğerini yemesi içinde bir kartalı başına koymuş. Kartal hergün gelip Prometheus'un karaciğerini yemiş fakat ertesi gün tekrar karaciğer oluşuyormuş. Mitolojik dönemdeki bu efsaneden beridir karaciğer rejenerasyonu hem merak konusu olmuştur; fakat ilk karaciğer rejenerasyonu düşüncesini Cruveilhier 1833'te ortaya atmıştır (43).

İnsan karaciğeri üçte ikisi kesilip çıkarıldığında dahi kaybedilmiş olan % 60-70'lik bölümü geri büyütebilen bir organdır. Karaciğer erişkin boyutlara ulaştığında büyümesi durur. Normal bir karaciğerin herhangi bir zamanda yapılan kesitlerinde hepatosit popülasyonunun çok seyrek mitoz göstermesi bu durgunluğun bir ifadesidir. Bununla beraber karaciğerde doku kaybı ile sonuçlanan yaralanmalar, hastalıklar (viral hepatit, siroz ve toksik olaylar) veya karaciğerin cerrahi olarak bir kısmının çıkartılması gibi olaylardan sonra hızla kompensatuvar bir büyüme görülür

ve bu büyüme karaciğer erişkin boyutlarına ulaşınca yine durur (44). Rejenerasyon cevabı tipik olarak kalan karaciğer dokusunun asiner yapısının proliferasyonuna bağlıdır. Rezeksiyon vakalarında bu sonuç, rezeke edilen lobun restorasyonundan ziyade kalan karaciğer dokusunun hipertrofisine bağlıdır. Rezidü hepatositlerde DNA sentezi sıçanlarda ilk 24 saat içerisinde pik yapar ve dokudaki mitotik aktivite artar (45). Hepatik rejenerasyon için gerekli uyaranlar, pankreas diğer ekstrahepatik organlar ve rejenere olan karaciğerin bizzat kendisinden kaynaklanan humoral faktörler (hepatosit büyüme faktörü (HGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), transforming büyüme faktörü alfa. (TGF- α) ve glukagon, İnsülin ve epinefrin gibi komitojenlerdir (46,47). HGF, değişik dokularda bulunur ve en etkili mitojendir. Hepatektomi sonrası 1.-3. gün arasında maksimum değerine ulaşır. EGF, hepatositlerde TGF- α ile birlikte DNA sentezini artırırlar. İnsülin primer etkili olmasada büyüme faktörlerinin artmasına neden olmaktadır. Transforming büyüme faktörü beta (TGF- β) ise proliferasyon inhibitörüdür (48). Karaciğerin rezeksiyon sonrası kendini yenilemesi günümüzde kullanılan ileri yöntemlerle yapılan çalışmalar sayesinde yetişkinlerde 3-6 ay, çocuklarda 3 aydan daha kısa sürede eski halini aldığı gösterilmiştir (49).

Karaciğer dokusu normal bir zamanda yapılan kesitlerin incelemesinde gözleendiği kadarı ile hepatositler mitozun G_0 fazında durmaktadır. Yaralanma ve rezeksiyon sonucu artan mitotik ajanlarla hücre döngüye girer ve bölünmeye yol açan olayları başlatır. G_0 fazından sonraki faz G_1 fazı DNA sentezi için gerekli proteinlerin yapıldığı dönemdir. Bu fazın arkasından gelen S fazında DNA replikasyonu gerçekleşir. Bu fazı PCNA (proliferating cell nuclear antigen) ve Ki-67 gibi proteinlerin ekspresyonlarını göstererek tanımlamak mümkündür. Replikasyon sonrası hücre bölünmesi için gereken moleküllerin sentezi G_2 fazında tamamlanır ve sonrasında mitoz gerçekleşerek yeni hücreler oluşur (50).

3.5.1.Karaciğer iyileşme düzeyinin derecelendirilmesi

Yapılan çalışmalarda iyileşme ve rejenerasyon kriterlerinin tanımlanması için DNA sentezi ve mitoz sayısı, karaciğer volümü, inflamasyon düzeyi, hücre proliferasyonu ve mitokondrial aktivite gibi birçok belirteç kullanılmıştır (51). İlk kez 1983'de Gerdes ve ark. tarafından hücre çekirdeğinde bulunan Ki-67 antijen ve

buna karşı oluşan monoklonal antikor tariflenmiştir. Ki-67 proteini tüm hücre sikluslarında tariflenmiştir (52). Hücre siklusu ilerledikçe antijen içeriği artar. G₂-M evresinde maksimal seviyeye erişir. Ki-67 antijenine karşı tanımlanan monoklonal antikor ise hücre siklusunun G₀ evresi hariç diğer tüm evrelerinde gösterilmiştir. Bu antikoron prognostik olarak korelasyon gösterdiği durumlar arasında meme ca, santral sinir sistemi tümörleri (glioma, oligodendrioglioma, primer sinir sistemi lenfoması ve nörofibroma, non hodgkin lenfoma, yumuşak doku sarkomları) sayılabilir. Ki-67'nin diğer kullanılan yöntem ve maddelerden farkı sadece S evresinden ziyade hücredeki siklusun tüm büyüme evrelerinin sınıflandırılabilmesidir. Bu sınıflandırma, hücresel proliferasyon aktivitesinin bir göstergesi olarak kullanılabilir (53,54).

3.5.2.Hepatoselüler zedelenmenin değerlendirilmesi

ALT (Alanin amino transferaz), AST(Aspartat amino transferaz) ve LDH (laktat dehidrogenaz) en çok kullanılan biyokimyasal testlerdir (55). AST karaciğer dışında çeşitli organların zedelenmesinde artabilirken ALT ise Karaciğere daha spesifik enzimdir. ALT sitozolde yer alırken, AST hem sitozolde hemde mitokondride yer almaktadır (56). Laktat dehidrogenaz normal dokuda da bulunan sitoplazmik bir enzimdir. LDH'nin beş izoenzimi bulunmaktadır, elektroforetik olarak en yavaşı (LDH-5) karaciğerde bulunan bir izoenzimidir. Karaciğer enzimlerinin hepatosit hasarını göstermede duyarlılığı çok yüksektir. Zedelenmenin sürdüğü her durumda yüksekliği devam eder; Sadece Fulminan hepatitte yeterince hepatosit kalmadığından seviyesi düşebilir; fakat bu kötü prognozu göstermektedir (57).

3.6 Apoptozis

Apoptozis, hücrenin kendi ölümüne aktif bir şekilde katılımı ile karakterize programlanmış karmaşık bir durumdur (58). Bir başka hücre ölümü olan nekrozdan en önemli ayırım nedeni hiç şüphesizki programlanmış bir şekilde bu ölüme hücrenin katılımıdır. Apoptozis genetik olarak kontrol edilen fizyolojik mekanizmalarla düzenlenir (59). Histolojik olarak hücrenin sitoplazma ve çekirdeğinde başlangıçta yoğunlaşma ve çözünme olmakta, bunu sitoplazmik membranda “balonlaşma” ve apoptotik “bleb” oluşumu takip etmektedir. Sonunda hücre tamamen parçalanarak,

“apoptozom” adı verilen küçük parçacıklara bölünmektedir. Apoptozomların içinde organel parçaları ve parçalanmış çekirdek taneleri bulunmaktadır. Apoptozise uğrayan hücre, makrofajları uyarmak suretiyle apoptozomların fagosite edilmesini sağlamakta ve süreç tamamlanmaktadır (60). Apoptozis, nekrozdan farklı bir hücre ölümü yoludur; nekroze olan hücrede membran bütünlüğünün kaybolmasını izleyerek, hücre içeriğinin bozulması ve eksudatif inflamasyon gelişmesi söz konusudur. Apoptozis ve nekroz, aynı uyarılarla aktive olabilmektedir; hücre içi ATP miktarı yeterliyse Apoptozis, yetersizse nekroz geliştiği gösterilmiştir (61). Kaspaz, “cysteinyll aspartate specific protease” enzim sisteminin kısaltılmış adıdır; Apoptozis sürecinde yer alır ve Apoptozisin kimyasal belirteçlerinden biridir. Bunlar proenzim halinde bulunurlar, Apoptozis uyarısı geldiğinde çözünerek aktif enzime dönüşürler ve birbirlerini aktive ederler. (59–61). Hücre apoptozisinde, kaspaza bağımlı olmayan yollar da bulunmakla beraber, karakteristik olarak Apoptozis, kaspaz aktivasyonu ve bunun sonucunda oluşan hücre içi özgün proteinler yoluyla meydana gelmektedir (61).

3.6.1 Anti apoptotik proteinler

Bcl-2 ve Bcl-xl

Antiapoptotik protein Bcl-2 ölüme karşı hücrelere direnç sağlarlar. Bu proteinlerin etki yeri mitokondri olup mitokondriden sitokrom-c salınımını engeller. Güçlü bir ölüm inhibitörüdür. Bcl-xl de Bcl-2 ile beraberce mitokondri membran geçirgenliğini korur. Proapoptotik proteinleri (Bax ve Bak) inhibe ederek Apoptozisi engeller (62).

Hücre içi ve hücre dışı sinyallerin her ikisi de hücre ölümünün aktif formu olan Apoptozis tarafından başlatılır ve hücre içinde biyokimyasal reaksiyonlar ve moleküler kompleks kaskadları içerir (63).

3.6.2. Pro- Apoptotik Proteinler

Bax, Bak ve Bid

Bax sitozolde bulunur. Çeşitli değişimler sonucunda bax'ın hidrofobik c terminal ucu açığa çıkar ve sitokrom c salınımına neden olur. Bak'ta mitokondri membranının dış zarında bulunur. Apoptozis sırasında bak değişime uğrar ve N

terminal uç açığa çıkarken bcl-x1 bak"dan ayrılır (64,65). Bid, bcl-2"yi inaktive etmek veya bax"ı aktiflemek üzere mitokondriye yönelir. Endojen bid"ın yarısı sitozolde erir. Diğer yarısı ise hücre içi membranlarda özellikle de endoplazmik retikulumdadır (66).

3.6.3 Apoptozisin Saptanmasında Kullanılan Yöntemler

Apoptozisi saptamak için çok çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. 1972 yılında, apoptozis terimi ilk kez kullanıldığında hücrenin morfolojik görünümüne göre karar verilmiş. Oysa, günümüzde morfolojik değerlendirmenin yanısıra apoptozise özgü olduğu bilinen enzimatik aktivasyonların (örn: aktif kaspaz-3 tayini) veya apoptotik proenzimlerin moleküler düzeyde belirlenmesiyle de saptanabilmektedir. İlk kez morfolojik kriterlere göre belirlenen Apoptozis, 80'li yılların sonuna doğru DNA kırıklarının oluştuğunun ortaya çıkarılmasıyla birlikte bu kırıkların saptanmasına yönelik yöntemlerle belirlenmeye başlandı. 90'ların ortalarında ise apoptotik hücrelerde kaspazların aktifleştiği bulundu. Böylece, kaspaz aktivasyonlarının belirlenmesine yönelik metodlarla saptanabilen Apoptozis, 90'ların sonuna doğru fosfatidilserin translokasyonunu belirleyen yöntemlerle de saptanmaya başlandı. Apoptozisin belirlenmesine yönelik geliştirilen tüm metodları, 2000'li yılların başlarında, sadece apoptotik epitelyal hücrelerde olmak üzere kaspaz aktivitesiyle kırılan bir proteini tespit eden antikörlerin kullanılarak daha spesifik olarak saptanması takip etti. Apoptozisin belirlenmesinde kullanılan yöntemler ;

1. Morfolojik görüntüleme yöntemleri

Işık mikroskobu kullanımı:

Hematoksilen boyama: Apoptotik hücrelerin saptanmasında genellikle ilk metod olarak başlanması uygundur ve çeşitli açılardan (örn. ilk değerlendirme maliyet) diğer metodlara karşı avantaj sağlar. Hematoksilen boyamada, hematoksilen boyası kromatini boyadığından apoptotik hücreler nukleus morfolojisine göre değerlendirilir. Apoptozise özgü değişiklikler iyi bir boyama yapılmışsa kolayca gözlenebilir (63).

2. immunohistokimyasal yöntemler

TUNEL Yöntemi:

DNA kırıklarının in situ olarak tanınmasını sağlar. Parafin bloklar, donmuş kesitler, kültürü yapılmış solüsyon halindeki veya "plate"lere ekilmiş, ya da lameller üzerinde büyütülmüş hücrelerde Apoptozisin varlığı bu metodla saptanabilir (63).

3. Biyokimyasal yöntemler
4. İmmünolojik yöntemler
5. Moleküler biyoloji yöntemleri

3.6.4 Apoptozis ve nekroz

Nekroz esnasında hücre şişer, mitokondri genişler, organeller çözünür, plazma membranı yırtılır. Sitoplazma materyali hücre dışına geçerek enflamasyona neden olur. Apoptozis sırasında ise plazma membranı yırtılmaz, yüksek ATP seviyeleri apoptozis için gerekli olur. Hücre içi ATP seviyesi hücrenin Apoptozis veya nekrozis ile öleceğine yön verir. Bu da apoptozisin erken fazında mitokondrinin önemini göstermektedir. Nekroz ve apoptozis; hücreler bu iki mekanizma ile ölürler. Nekroza bazen kazayla (accidental) hücre ölümü de denir ve apoptozis ise programlanmış hücre ölümüdür (63). Nekrozis mekanizmaları pasif hücre şişmesi, enerji kaybı, mitokondri yaralanması, internal dengenin bozulması şeklindedir. Bunlarda membran lizisine, hücre rüptürüne ve hücre içi materyallerin ortama salınmasına bağlı olarak inflamatuvar reaksiyonların gelişimini tetikler (67). Apoptozise giden hücre proteazlar tarafından otosindirime uğrar ve fagositler tarafından temizlenir. Bu olay inflamatuvar olay gelişmeksizin ortaya çıkar. Morfolojik olarak apoptozisin nekroza göre ciddi farkları vardır. Bunlar; nükleusda kromatin kondensasyonu, nükleer büzülme ve DNA fragmentasyonudur. Membran ve organel yapıları korunur. DNA fragmentasyonunu göstermek üzere TUNEL tekniği kullanılır (63).

3.6.5 Apoptozis ve nekroz arasındaki farklar

3.6.5.1 Morfolojik farklılıklar

- 1- Nekrozda hücre zarında vezikül oluşumu yoktur, Apoptoziste veziküller oluşur (68).
- 2- Nekrozda zar bütünlüğü bozulur, Apoptoziste zar da tomurcuklanmalar görülür; fakat zar bütünlüğü bozulmaz. Hücresel içeriğin dışa atılmasından dolayı nekroz inflamasyon oluşturup çevre dokuya zarar verirken apoptozis vermez (69).

3- Nekrozda sitoplazma ve mitokondride şişme olur, apopitoziste sitoplazmada büzülme ve çekirdek yoğunlaşması görülür (70).

4- Nekrozda tamamen hücre parçalanması olurken, apopitoziste hücre daha ufak parçalara yani apoptotik cisimlere bölünerek son bulur (70).

5- Nekrozda organeller bozulurken, apopitoziste; apopitozisi başlatan bcl-2 gen ailesinin ürettiği por oluşturan proteinlerin etkisi ile organeller bütünlüğünü korur, ancak delikli bir yapıya kavuşur (70).

3.6.5.2 Biyokimyasal farklılıklar

1- Nekrozda iyon dengesi bozulur, apopitoziste ise enzimatik olaylar mevcuttur (71).

2- Nekroz enerjiye ihtiyaç duymaz, +4 °C'de bile gerçekleşebilir, Apopitoziste ise enerji gerektiren aktif bir olgudur ve +4 °C'de gerçekleşemez (68).

3- Nekroz sırasında DNA'nın rastgele sindirimi mevcuttur, Apopitoziste rastgele olmayan, mono-oligonükleozomal parçalanma mevcuttur. Bu da agaroz jel elektroforezde apopitoziste için karakteristik 'ladder pattern' denilen merdiven şeklinde kırılmalar meydana getirir (72).

4- Nekroz sırasında hücre ölümünün geç bulgusu; postlitik DNA parçalanması vardır (DNA hücre bütünlüğü bozulmadan önce parçalanır). Ayrıca apopitoziste mitokondri tarafından sitoplazmaya birçok faktör salınımı mevcuttur. (sitokrom-c v.s.) (72).

5- Nekroz sırasında nonspesifik zar parçalanması olurken, apopitoziste zar asimetrisinde değişiklikler olur. Bu değişiklik apoptotik hücrenin fagosite edilmesini sağlar (68).

3.6.5.3 Fiziksel farklılıklar

1- Nekroz bütün hücre gruplarını etkiler, apopitoziste tek tek hücreler haraplanır (73).

2- Nekroz patolojik uyaranlarla başlar, apopitoziste hem fizyolojik hem de patolojik uyaranlarla başlar (73).

3- Nekroza uğrayan hücre, etrafa yaydığı kemotaktik maddelerle gelen makrofajlar tarafından fagosite edilir. Apopitoziste uğrayan hücre ise kemotaktik madde salmaz; komşu epitel hücreleri veya makrofajlar aracılığı ile fagosite edilir. Nekrozda inflamatuvar cevap vardır, apopitoziste ise yoktur (74).

3.6.5.4 Apopitozisin Görüldüğü Olaylar

Bazı organların biyolojik gelişimleri esnasında apopitozise rastlamak mümkündür. Örnek olarak, Müller ve Wolf kanallarının involüsyonu, kalp gibi bazı iç organların lümenlerinin oluşması gösterilebilir (74). Apopitozis ayrıca her türlü neoplastik oluşumda; hem büyüme hem gerileme döneminde görülebilir (73). Hafif şiddette fiziksel ve toksik uyarılara maruz kalan dokularda da apopitozis görülür. Örnek olarak hipertermi, düşük doz sitotoksik ilaçlar, iyonize radyasyon, hafif travma, hafif hipoksi gösterilebilir (74). Bu anlamda apopitozis spesifik bir uyarana maruz kalan hücrenin, bu uyarıya aktif olarak verdiği düzenleyici bir cevaptır (75). Apopitozisli hücreler sağlıklı doku içinde dağılmış şekilde bulunur (64).

1. Fizyolojik Olaylar:

- a-** Embriyogenez ve metamorfoz sürecinde programlı hücre yıkımı. (fetus implantasyonu, organogenezis ve gelişim sürecinde yaşanan involüsyon) (65).
- b-** Erişkinde hormona bağımlı involüsyon. (menstrüel siklusta endometriyum hücrelerinin yıkımı, menopozda folikül atrezisi, laktasyonun kesilmesinden sonra meme bezlerinin rejenerasyonu) (64).
- c-** Sürekli çoğalan hücre gruplarında hücre sayısının dengelenmesi amacı ile hücre azaltılması (barsak kripta epitelleri) (64).
- d-** İmmun hücrelerin seçimi (hem B hem de T hücrelerinin sitokin depleksiyonundan sonra ve timusun gelişimi sırasında otoreaktif T hücrelerinin ortadan kaldırılması) (62).

2. Patolojik Olaylar:

- a-** Tümörlerde hücre ölümü. (hem büyüme hem de regresyon aşamasında) (62).
- b-** Hormonlara bağlı dokularda patolojik atrofi. (kastasyon sonrası prostat atrofisi, glukokortikoid kullanımı sonrası timusta lenfosit kaybı) (75).
- c-** Parankimden zengin dokularda duktus tıkanmasından sonra patolojik atrofi. (pankreas ve böbrek tübüllerinde olduğu gibi) (76).
- d-** Sitotoksik T hücreleri ile oluşturulan hücre ölümü. (otoimmün hastalıklar) (62).
- e-** Çeşitli etkenlerle oluşan hücre ölümü. (radyasyon, antikanser ilaçları, hipertermi, hipoksi, travma) (76).

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Abant İzzet Baysal Üniversitesi Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulunun 2012/23 nolu onayının alınmasını takiben Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deneysel Hayvanlar Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

Çalışmada vücut ağırlıkları 250–300 gr arasında değişen Wistar Albino türü 36 adet rat kullanıldı. Ratlar deney sonuna kadar altışarlı gruplar halinde kafeslerde tutuldu ve ratların bakımında standart pellet yemi ve şehir içme suyu kullanıldı. Denekler sabit sıcaklık ve rutubet altında korundular. Denekler travma öncesi ve cerrahi öncesi altı saat aç bırakıldı.

Deneklerin Gruplara Ayrılması

Deneklerin her biri 6 rattan oluşan altı gruba ayrıldı. Tüm gruplara künt batın travması uygulandı.

Grup I (n=6) (Sham-3): Travma sonrası laparotomi yapıldı ve karaciğer yaralanması sınıflandırılıp batın sütüre edildi.

Grup II (n=6) (NAC (ip)-3): Travma sonrası intraperitoneal olarak üç gün 200mg/kg NAC verildi.

Grup III (n=6) (NAC (im)-3): Travma sonrası intramusküler olarak üç gün 50mg/kg NAC verildi.

Grup IV (n=6) (Sham-7): Travma sonrası yedi gün takip edildi.

Grup V (n=6) (NAC (ip)-7): Travma sonrası intraperitoneal olarak yedi gün 200mg/kg NAC verildi.

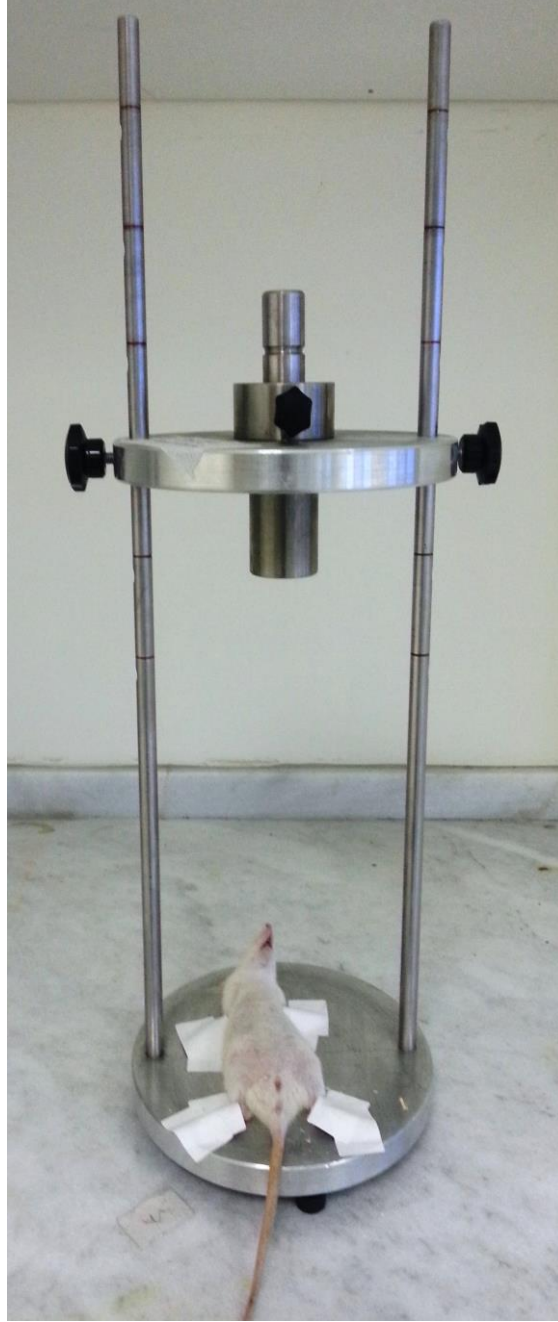
Grup VI (n=6) (NAC (im)-7): Travma sonrası intramusküler olarak yedi gün 50mg/kg NAC verildi.

Grup I, II, III'e künt batın travmasını takiben üç gün sonra, Grup IV, V, VI'ya ise yedi gün sonra laparotomi yapıldı.

Anestezi ve Travmanın Uygulanması

Ratlarda genel anestezi oluşturmak amacıyla 40 mg/kg dozda Ketamin HCl (Ketalar 50 mg/ml, Eczacıbaşı, İstanbul) intramusküler ve 5 mg/kg dozunda Xylazine (Rompun 20 mg/ml, Bayer, İstanbul) intramusküler uygulandı. Özel imal edilen platform ile kinetik enerjisi 0.784 joule olacak şekilde 200gr lık sabit ağırlık, 40 cm lik sabit yükseklikten masaya tespit edilen ratların sağ lateral batın duvarına düşürüldü (Resim 1) (77).

Resim 1 : Özel imal edilen platform



Ratlara travma yapılarak üç gün veya yedi gün boyunca her grup kendi kafesinde olacak şekilde oniki saatlik aydınlık ve karanlık periyotlarda takip edildi. Travma yapılan tüm gruplar standart yem ve su ile beslendi. Grup II ve Grup V'e intraperitoneal sırayla üç ve yedi gün 200 mg/kg NAC, Grup III ve Grup VI'ya intramuskuler olarak sırayla üç ve yedi gün 50 mg/kg NAC verildi. Süre sonunda ratlara genel anestezi uygulandıktan sonra supine pozisyonunda masaya tespit edilip

karın traşı ve sterilizasyonu takiben yaklaşık 2,5 cm lik orta hat insizyonu ile laparotomi yapıldı. Deneklerden intrakardiyak AST, ALT, LDH, düzeyleri için 2cc kan alındı. Biyokimya laboratuvarına teslim edildi. Ardından tüm denekler sakrifiye edilip karaciğer dokusu total olarak rezeke edildi, %10 formol içinde tespit edilerek Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji laboratuvarına teslim edildi.

Biyokimyasal değerlendirme

Alınan serum örnekleri Abant İzzet Baysal Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında Olympus cihazı kullanılarak tüm grupların ALT, AST, LDH düzeyleri çalışıldı.

Histolojik değerlendirme

Sakrifikasyon sonrası alınan %10 luk formolle tamponlanmış karaciğer doku örnekleri Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilimdalına teslim edildi. Ki-67 belirlemek amacı ile parafin bloklardan 5 mikrometre kalınlığında hazırlanan kesitler Ki-67 (SP6) (Neomarkers, USA) kullanıma hazır rabbit monoklonal antikoru ile immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulandı. Ki-67 boyanma paterni değerlendirilirken Wintzer ve arkadaşlarının yöntemi esas alındı (76). Değerlendirmeye alınan lamalar üzerinde 400 büyütme alanında 150 ile 500 hücre sayıldı. Apoptotik cisimcikler terminal deoxytransferase-mediated dUTP-biotin nick end labeling (TUNEL) yöntemi ile boyanan kesitlerde ışık mikroskopunda değerlendirildi. Kesitlerde boyanmanın en çok olduğu alandan başlanıp X 400 büyütmede (Olympos CX 41) 10 ardışık alanda apoptotik hücre sayıldı. Ki-67, apoptotik boyanma gösteren hücrelerin sayısının toplam hücre sayısına oranı yüzde olarak hesaplandı. Dokulardaki yapılan 5 mikrometre kalınlığındaki kesitlerde H&E ile boyanarak örneklerdeki inflamasyon değerlendirildi (Tablo-7).

Tablo 7: İnflamasyon Sınıflandırılması

İnflamasyon	Derece
İnflamasyon yok	0
Minimal inflamasyon	1
Orta derecede inflamasyon	2
Yoğun derecede inflamasyon	3

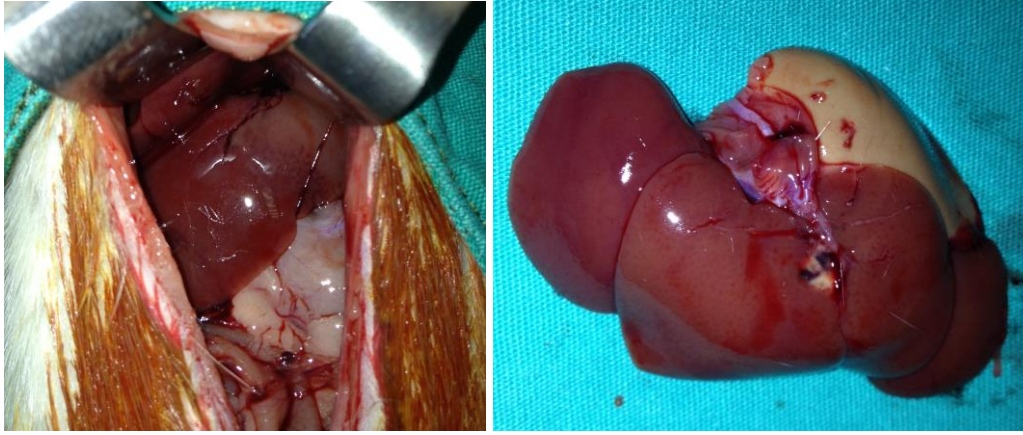
İstatiksel Değerlendirme

Veriler Ortalama \pm Standart Sapma (SD) Şeklinde verildi. Verilerin analizi Windows için SPSS ver. 16.0 programı kullanılarak yapıldı. Çalışma elde edilen her grubun AST, ALT, LDH, düzeyleri arasındaki farklar Mann-Whitney U testi ile Ki-67, Apoptozis ve inflamasyon düzeyleri arasındaki farklar Ki kare testi ile değerlendirildi, $p < 0,05$ değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

5. BULGULAR

Grup I'de travmanın şiddetini belirlemek amacı ile yapılan laparotomilerde ratların karaciğerinde grade II yaralanma olduğu gözlemlendi (Resim-2). Gruplardan yalnızca Grup V 'de bir adet rat exitus oldu diğer gruplarda olmadı.

Resim 2: Travma uygulanan ratlardaki Grade II karaciğer laserasyonu (a), Travma sonrası yedinci gün laparotomi yapılan Grup V'de iyileşmiş karaciğer (b)



a

b

Travma sonrası üçüncü günde laparotomi yapılan gruplar içinde Grup I (sham-3)'in AST, ALT ve LDH düzeylerinin ortalaması en yüksekti. Grup II (İP-3) ve Grup III(İM-3)'ün AST düzeyinin Grup I (Sham-3)'e oranla düşük olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (sırasıyla, $P=0.004$, $P=0.010$). Grup II ve Grup III kendi aralarındaki AST düzeyinin farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P=0.522$). Grup II (İP-3) ve Grup III(İM-3)'ün ALT düzeylerinin Grup I (Sham-3)'e oranla düşük olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (sırasıyla, $P=0.004$, $P=0.004$). Grup II ve Grup III kendi aralarındaki ALT düzeylerinin farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P=0.522$). Grup II (İP-3) ve Grup III(İM-3) 'ün LDH düzeylerinin Grup I (Sham-3)'na oranla düşük olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (sırasıyla, $P=0.004$, $P=0.004$). Grup II ve Grup III kendi aralarındaki LDH düzeylerinin farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P=0.337$) (Tablo 8)(Grafik 1).

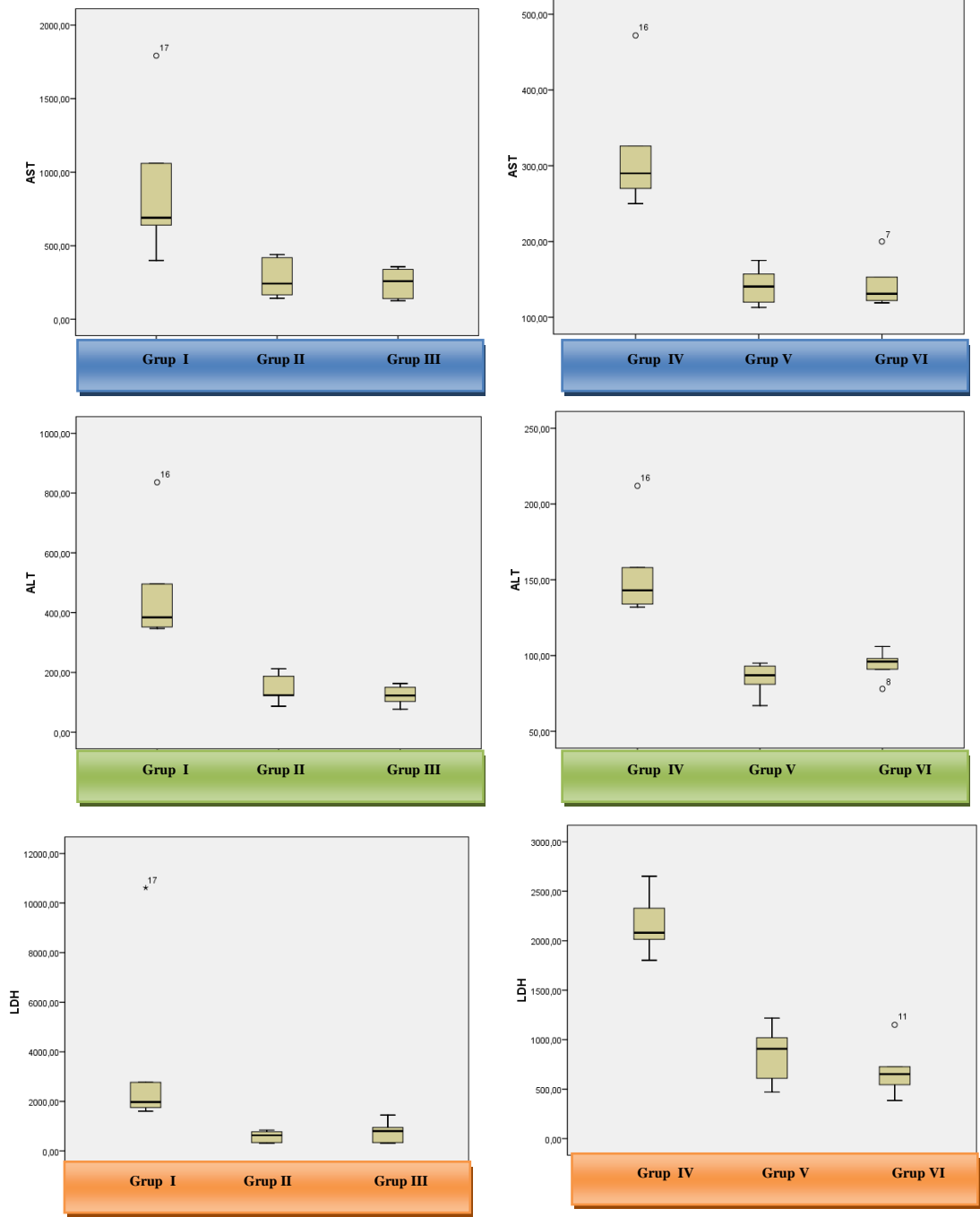
Tablo 8. Tüm Grupların laparotomi sonrası AST,ALT,LDH, düzeyleri, ortalama ve standart sapması

	AST(Ort±SD)	ALT(Ort±SD)	LDH(Ort±SD)
Grup I (Sham-3)	878,6±495,8	466,5±189,9	3449±3534,6
Grup II (İP-3) ^a	246,8±97,4	123,1±32,7	774,8±424,1
Grup III (İM-3) ^{b c}	275,5±131,8	142,6±46,8	588±234,5
Grup IV (Sham-7)	316,3±80,6	153,6±30,0	2159,6±294,1
Grup V (İP-7) ^d	145±33,5	93,8±10,3	691,8±286,5
Grup VI (İM-7) ^{e f}	141±23,0	85±10,1	855,5±273,3

^{a b d e} Grup II ve Grup III'ün nin Grup I ile Grup V ; VI'nın Grup IV ile AST,ALT,LDH düzeylerinin karşılaştırılması anlamlı iken $P < 0,05$

^{c f} Grup II ile Grup III ve Grup V ile VI AST,ALT,LDH düzeylerinin karşılaştırılması anlamlı değil $P > 0,05$

Grafik 1 : Tüm Grupların laparotomi sonrası AST,ALT,LDH düzeylerinin box plot grafikleri



Üçüncü gün laparotomi yapılan
Grup I-II-III

Yedinci gün laparotomi yapılan
Gruplar IV-V-VI

Travma sonrası yedinci günde laparotomi yapılan gruplar içinde Grup IV(sham-7) grubunun AST, ALT ve LDH düzeylerinin ortalaması en yüksekti. Grup V (İP-7) ve Grup VI (İM-7) 'ün AST düzeyinin Grup IV (Sham-7)'e oranla düşük olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (P=0.006, P=0.006). Grup V ve Grup VI kendi aralarındaki AST düzeyinin farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi (P=1,000). Grup V (İP-7) ve Grup VI (İM-7) 'ün ALT düzeylerinin Grup IV (Sham-7)'e oranla düşük olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (P=0.006, P=0.004). Grup V ve Grup VI kendi aralarındaki ALT düzeylerinin farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi (P=0.144). Grup V (İP-7) ve Grup VI (İM-7) 'ün LDH düzeylerinin Grup IV (Sham-7)'e oranla düşük olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (P=0.006, P=0.004). Grup V ve Grup VI kendi aralarındaki LDH düzeylerinin farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi (P=0.361) (Tablo 8)(Grafik 1).

İntraperitoneal ve intramuskuler NAC verilen gruplar kendi aralarında değerlendirildiğinde GrupII (İP-3) ve Grup V (İP-7) AST, ALT ve LDH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık yoktu (sırasıyla, P=0.068, P=0.100, P=0.855). GrupIII (İM-3) ve Grup VI (İM-7) karşılaştırıldığında AST ve ALT düzeylerinde anlamlılık tespit edilirken LDH düzeyleri anlamlı değildi (P=0.020, P=0.16, P=0.78).

Histopatolojik Değerlendirme

Travmadan üçgün sonra sakrifiye edilen gruplardaki ratların karaciğer dokusundaki inflamasyon şiddeti incelendiğinde Grup I (sham-3)'deki ratların 6 (%100)'sında yoğun derecede inflamasyon olduğu, Grup II (İP-3)'deki ratlarda 3 (%50)'nün orta derecede, 3(%50)'nün yoğun derecede inflamasyon olduğu gözlemlendi. Grup I ve II birbirleri ile karşılaştırıldığında anlamlı olduğu gözlemlendi (p=0,046). Grup III (İM-3)'deki ratların karaciğer dokusundaki inflamasyon şiddeti incelendiğinde 4 (%66,6)'nün orta derecede, 2(% 33,3)'nün yoğun derecede inflamasyon olduğu gözlemlendi. Grup I ve III birbirleri ile karşılaştırıldığında anlamlı olduğu gözlemlendi (p=0,014). İki tedavi grubu olan grup II ve III kendi aralarında karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktu (P=0,558) (Tablo 9)(Resim 3).

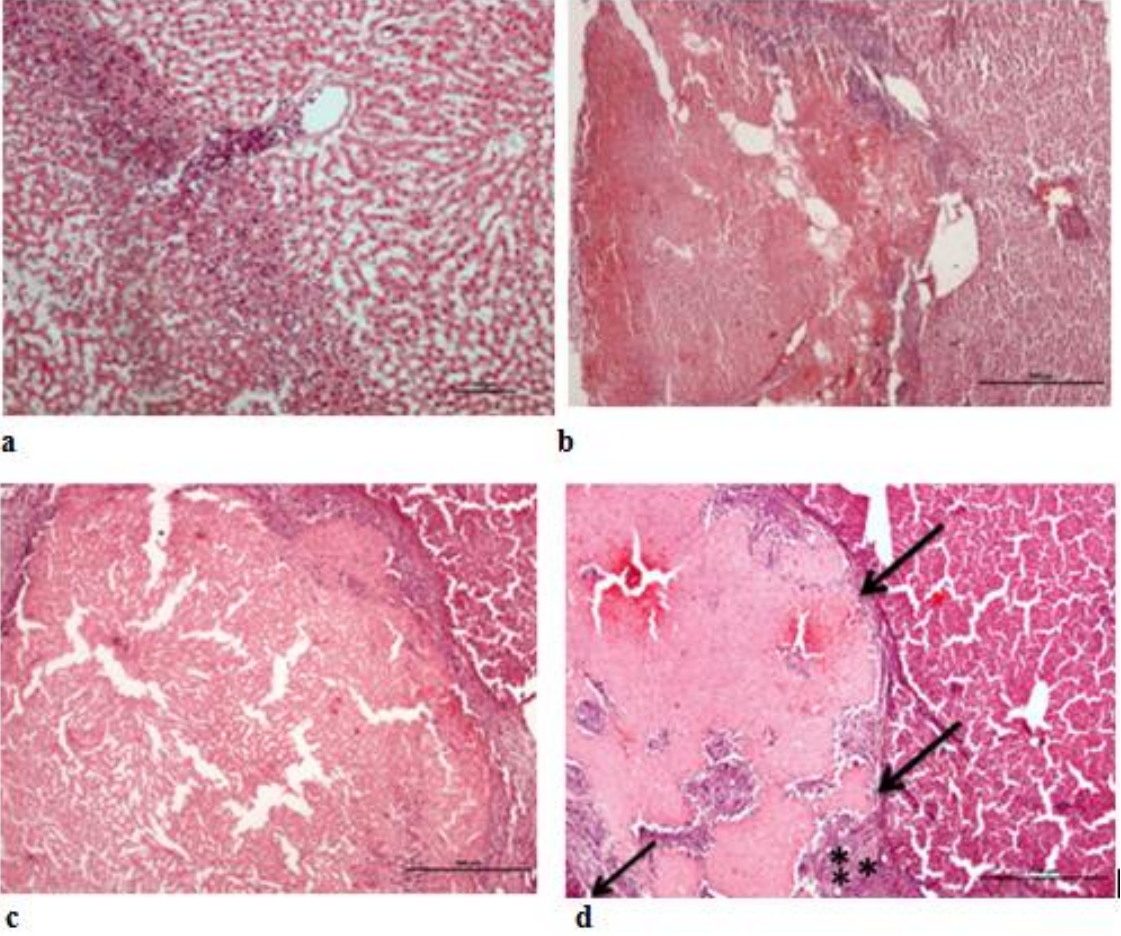
Travmadan yedigün sonra sakrifiye edilen gruplardaki ratların karaciğer dokusundaki inflamasyon şiddeti incelendiğinde Grup IV (sham-7)'deki ratların 4 (%66,6)'nün

orta derecede, 2(% 33,3)'nin yoğun derecede inflamasyon olduğu, Grup V (İP-7)'deki ratların 5 (%100)'ninde orta derecede inflamasyon olduğu gözlemlendi. Grup IV ve V birbirleri ile karşılaştırıldığında anlamlı olduğu gözlemlendi (p=0,001). Grup VI (İM-7)'deki ratların karaciğer dokusundaki inflamasyon şiddeti incelendiğinde 6 (%100)'sında orta derecede inflamasyon olduğu gözlemlendi. Grup IV ve VI birbirleri ile karşılaştırıldığında anlamlı olduğu gözlemlendi (p=0,001). İki tedavi grubu olan grup V ve VI kendi aralarında karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktu (P=1,00) (Tablo 9)(Resim3).

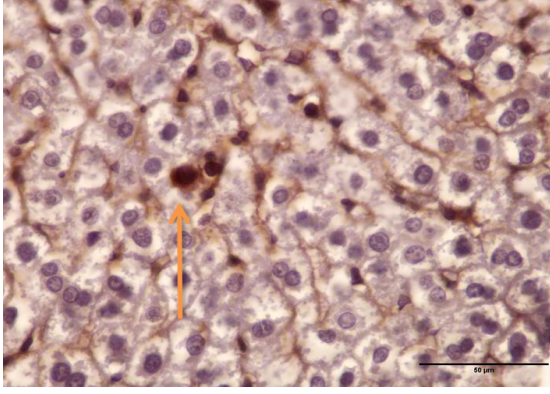
Tablo 9: Tüm grupların karaciğer dokusundaki inflamasyon şiddetinin değerlendirilmesi

İnflamasyon Şiddeti	0	1	2	3
Grup I (Sham-3)	0	0	0	6 (%100)
Grup II (İP- 3)	0	0	3 (%50)	3 (%50)
Grup III (İM- 3)	0	0	4 (%66,6)	2 (%33,3)
Grup IV (Sham- 7)	0	0	4 (%66,6)	2 (%33,3)
Grup V (İP- 7)	0	0	5 (%100)	0
Grup VI (İM- 7)	0	0	6 (%100)	0

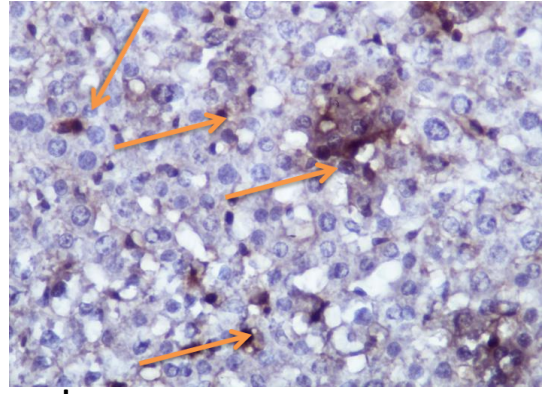
Resim 3. Travma yapılan Grup II'de karaciğer dokusunda çok sayıda inflamatuvar hücrelerinin damarlardan parankim dokuya dağılışı görülmekte (a), Grup III'de nekroza giden hücresel alanın kontrole göre daha küçük olduğu görülmektedir(b).Grup V'de, Grup III'e benzer bir şekilde zedeli alan çevresinde fibrotik dokunun artışı bulunmaktadır (c). Grup VI'da nekrotik alanı sınırlayan fibrotik dokunun belirgin olduğu (oklar), safra kanalı proliferasyonu (*) olduğu görülmektedir(d). HE boyaması



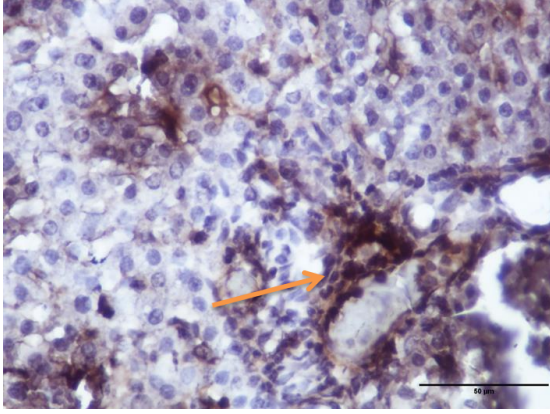
Resim 4. Grup I,II,III deney gruplarında Ki-67 immünboyaması. Grup I Ki-67 (+) boyanmış hepatosit (ok) (a), Grup III Ki-67 (+) boyanmış hepatositler (oklar) (b), Grup III'de portal alanda safra kanalında Ki-67 (+) boyalı epitel hücreleri(c), Grup II'de Ki-67 (4) boyanmış hepatositler (oklar) (d) görülmektedir



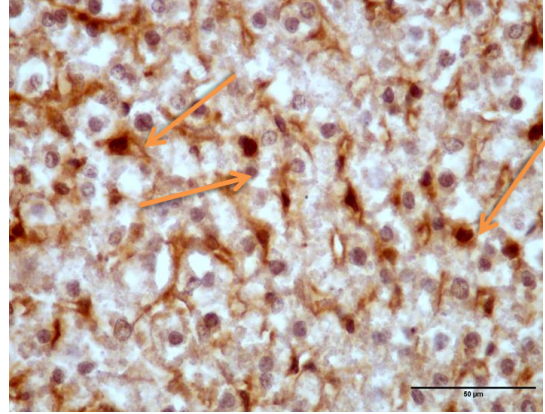
a



b



c



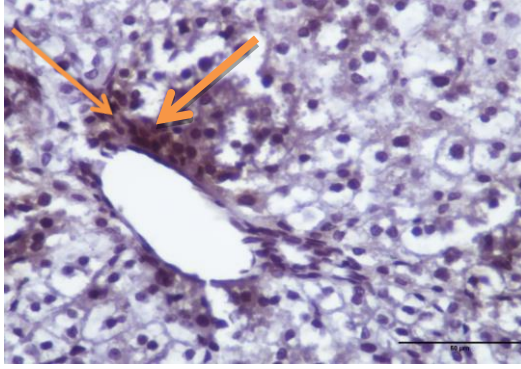
d

Tablo 10 : Tüm Grupların Ki-67 değerleri

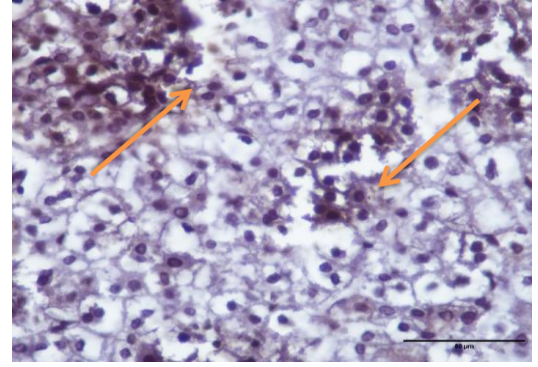
Ki-67	1	2	3	4	5
Grup I (Sham-3)	3 (%50)	3 (%50)	0	0	0
Grup II (İP- 3)	0	5 (%83,4)	1 (%16,6)	0	0
Grup III (İM- 3)	0	0	3 (%50)	1 (%16,6)	2(%33,3)
Grup IV (Sham- 7)	3 (%50)	3 (%50)	0	0	0
Grup V (İP- 7)	4 (%80)	1 (%20)	0	0	0
Grup VI (İM- 7)	4 (%66,6)	2 (%33,3)	0	0	0

Travmadan üçgün sonra sakrifiye edilen gruplardaki ratların karaciğer dokusundaki Ki-67 incelendiğinde Grup I ve II birbirleri ile karşılaştırıldığında anlamlı olmadığı gözlemlendi ($p=0,105$). Grup I ve III birbirleri ile karşılaştırıldığında anlamlı olduğu gözlemlendi ($p=0,017$). İki tedavi grubu olan Grup II ve III kendi aralarında karşılaştırıldığında anlamlı fark mevcuttu ($P=0,029$). Travmadan yedigün sonra sakrifiye edilen gruplardaki ratların karaciğer dokusundaki Ki-67 incelendiğinde Grup IV, V ve VI birbirleri ile karşılaştırıldığında anlamlı olmadığı gözlemlendi ($p=0,621$, $p=1$, $p=0,621$) (Tablo10)(Resim4,5).

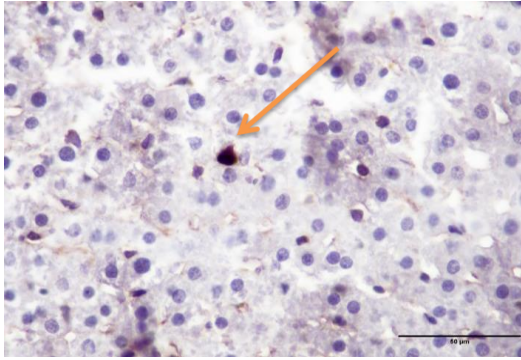
Resim 5. Grup II,V NAC intraperitoneal gruplarında Ki-67 immünboyaması. Grup II'de portal alan çevresindeki hepatositlerde Ki-67 (+) boyanma (oklar)(a), Grup II hepatositlerde Ki-67 (+) boyanma (oklar)(b), Grup V'de Ki-67 (+) boyanmış hepatositler (oklar)(c), Grup V'de portal alandaki safra kanal epitel hücrelerinde Ki-67 (+) boyanma (ok)(d) görülmektedir



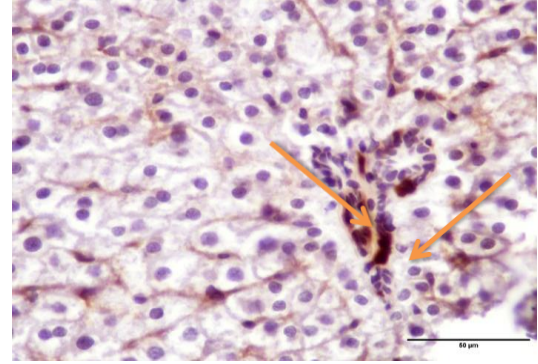
a



b



c



d

Tablo 11 : Tüm Grupların apopitozis indexleri

Apopitozis index	1	2	3
Grup I (Sham-3)	6 (%100)	0	0
Grup II (İP- 3) ^a	0	2 (%33,3)	4 (%66,6)
Grup III (İM- 3) ^{bc}	0	0	6 (%100)
Grup IV (Sham- 7)	5 (%83,4)	1 (%16,6)	
Grup V (İP- 7) ^d	0	3 (%60)	2 (%40)
Grup VI (İM- 7) ^{ef}	0	1 (%16,6)	5 (%83,4)

^aP >0,05 grup I veII karşılaştırıldığında; ^bP <0,05 grup I ve III karşılaştırıldığında

^cP >0,05 grup II ve III karşılaştırıldığında; ^dP >0,05 grup I veII karşılaştırıldığında

^eP <0,05 grup I ve III karşılaştırıldığında; ^fP >0,05 grup II ve III karşılaştırıldığında

6. TARTIŞMA

Künt karın travmaları, travmaya maruz kalan genç nüfus öncelikli olmak üzere tüm yaş gruplarında morbititeye, mortalitiye ve ciddi sosyoekonomik sorunlara yol açmaktadır. Travmada birden fazla sistem etkilenebilir. Baş, boyun ve göğüs travmalarından sonra 3. sırada karın travmaları gelmektedir. Karın travmaları genç nüfusun en sık ölüm nedeni olup tüm dünyadaki travmaların %20'sini, travmaya bağlı ölümlerinde %10'unu oluşturur (1,21,24).

Karın travmaları künt bir darbe sonucu oluşabileceği gibi kesici delici aletler ve ateşli silahla oluşan penetran travma şeklinde de olabilir (21). Künt karın travmalarında en sık karaciğer yaralanması gözlenmekte bunu dalak ve pankreas yaralanmaları takip etmektedir. Karaciğer yaralanmalarının % 70-90'i basit yaralanmalar, %10-30 parçalanmaların eşlik ettiği kompleks yaralanmalardır. Son yıllarda gelişen tanı yöntemleri, karaciğer yaralanmalarının çoğunun basit yaralanma olması nonoperatif takiple ile tedavi edilmesini ve karaciğer yaralanmasına bağlı mortalitenin % 10'a inmesine sebep olmuştur (2,37)

Karaciğerin doku iyileşmesi ve rejenerasyon yeteneği yıllardır araştırmacıların merak konusu olmuş hatta mitotik dönemde Zeus kendisini dinlemeyen Prothmeus'u cezalandırmak için Kafkas dağlarına zincirlemiş başına kartal koyup Prothmeus'un karaciğerini yedirtmiş. Karaciğerin yenildikten sonra tekrar oluştuğunu tekrar yenilip tekrar oluştuğu görülmüş; fakat karaciğerin rejenerasyon fikrini ilk kez 1833 yılında Cruveilhier ortaya atmıştır (43,78).

Karaciğer rejenerasyonu için gerekli uyarılar, pankreas diğer ekstrahepatik organlar, rejenere olan karaciğerin bizzat kendisinden kaynaklanan humoral faktörler (hepatosit büyüme faktörü (HGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), transforming büyüme faktörü alfa (TGF- α), glukagon, insülin ve epinefrin gibi kimotojenlerdir (46,47).

Karaciğerin rezeksiyon sonrası günümüzde kullanılan ileri yöntemler sayesinde yetişkinlerde 3-6 ay, çocuklarda 3 aydan daha kısa sürede eski halini aldığı gösterilmiştir (49).

Karaciğerin bu iyileşme süresine katkıda bulunacak maddeleri araştırma fikri araştırmacıların sürekli ilgisini çekmiş ve bu konu ile ilgili bir çok çalışma yapılmıştır. Lisinopril gibi anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, büyüme

faktörleri, sitokinler, prostoglandinler, vitaminler, insülin ve glukagon bunlardan birkaçıdır (9,45,79).

Künt karın travmalarına bağlı yaralanmaların tedavisinde kullanılacak maddelerin araştırılmasında deneysel hayvanlar üzerinde yapılacak künt karın travma modeli (KKTM) önemlidir. Uygun model mutlaka hedeflenen amaçlara karşılıyan, yaralanmayı tam olarak temsil eden, derecesi ölçülebilen ve en önemlisi tekrarlanabilen olmalıdır. Çok farklı sayıda KKTM oluşturulabilir (80).

Jaffin ve ark. tarafından geliştirilen lokalize travma modelinde kısa süreli yüksek yoğunluktaki basınç dalgalarıyla blast etkinin karın üzerine etkileri araştırılmış ve karın duvarına cisimlerin çarpması ile oluşan travma etkisi ile uyuşmadığı gözlenmiştir (81).

Ranghavendran ve ark. künt göğüs travma modelinde yerleştirilen düzeneğe 0,3 kg'lık alüminyum içeren ağırlığı farklı yükseklikten ratların göğüs üzerine bırakılarak değişik enerjilerle künt göğüs travması oluşturmuşlardır (82).

Künt göğüs travma modelini KKTM'inde de oluşturmak mümkündür. KKTM'de tüm koşullar, aynı doğrultu, aynı enerji sabit tutulduğunda bile hayvanın kendine ait özelliklerinden dolayı (vücut doku miktarları ve bütünlüğü gibi) meydana gelen yaralanmalarda farklı olabilmektedir. KKTM'nin bu zayıflığını gidermek amacıyla, karın travmasının şiddetine göre gruplama yapılarak deney oluşturulabilir (80).

KKTM'inde letal ve subletal çarpma enerjileri hesaplanarak uygun subletal çarpma enerjisi belirlenmelidir. Ranghavendran ve ark. künt göğüs travma modelinde $E=(m)X(g)X(h)$ eşitliğine göre letal çarpma enerjisini 2,7 J, subletal çarpma enerjisini 2,45 J olarak belirlemişlerdir (82).

Toraksın göğüs kafesiyle korunuyor olmasından dolayı karın travmalarındaki letal ve subletal çarpma enerjisi hesaplanırken göğüs travma modelindeki değerlerden daha düşük olması gerektiği öngörülmüş ve bu nedenle Karamercan ve ark. oluşturdukları KKTM'de letal çarpma enerjisini 1,6 J, subletal çarpma enerjisini 1,4 J olarak belirlemişlerdir. Yaptıkları çalışmada hayvanları rastgele ayırarak dağıtmışlar, kontrol grubu 0,6J, 0,8J, 1,0J, 1,2J, 1,4J çarpma enerjisi uygulanacak 6 gruba bölmüşlerdir. Laparotomi sonrasında 1,0 J ve üzeri çarpma

enerjisi uyguladığında major yaralanma olduğu 0,6 J ve 0,8 J uygulandığında solid organ yaralanmasının daha minör bir yaralanma olduğu tespit etmişlerdir (2).

Bizde çalışmamızda KKTM’inde 0,8 J çarpma enerjisi uygulanan Grup I de travmadan üç gün sonra yapılan laparotomide ratların karaciğerlerinde grade II yaralanma olduğu gözlemlendi. Kamercan ve ark. çalışması ile uyumlu olarak bulundu.

Bir thiol bileşiği mukolitik ajan olan NAC, %80’ni karaciğerde metabolize olurken %20’si idrarla değişmeden atılmaktadır. Yaralanma ömrü iki ile altı saat olan NAC’in aktif metabolitleri sistin, sistein, methionin, disülfidler ve indirgenmiş glutatyondur. NAC, glutasyon biyosentezini arttırması ve glutasyon prekürsörü olması nedeniyle H_2O_2 ’nin düzeyini azaltarak toksik etkilerine karşı hücreyi koruyucu etki yapar (3–6).

Asetoaminofen ve alkol toksisitesinde ilk 18 saat içerisinde verildiğinde muhtemel antitoksik etkisindeki mekanizmalar (serbest radikalleri temizleme, karaciğer kan akımını ve glutasyonu arttırma) sayesinde karaciğer hasarını ve mortaliteyi azaltmaktadır (4).

Karaciğer dokusu normal bir zamanda mitozun G_0 fazında durmaktadır. Yaralanma ve rezeksiyon sonucu artan mitotik ajanlarla hücre döngüye girer ve bölünmeye yol açan olayları başlatır. G_0 fazından sonraki faz G_1 fazı DNA sentezi için gerekli proteinlerin yapıldığı dönemdir. Bu fazın arkasında gelen S fazında DNA replikasyonu gerçekleşir. Bu fazı PCNA (proliferating cell nuclear antigen) ve Ki-67 gibi proteinlerin ekspresyonlarını göstererek tanımlamak mümkündür (50).

Ki-67 antijenine karşı tanımlanan monoklonal antikor ise hücre siklusunun G_0 evresi hariç diğer tüm evrelerinde gösterilmiştir. Ki-67’nin diğer kullanılan yöntem ve maddelerden farkı sadece S evresinden ziyade hücredeki siklusun tüm büyüme evrelerinin sınıflandırılabilmesidir. Bu sınıflandırma, hücresel proliferasyon aktivitesinin bir göstergesi olarak kullanılabilir (53,54).

Çalışmamızda travmadan sonra üçüncü günde ve yedinci günde laparotomi yapılan grupların Ki-67 proliferasyon oranlarını incelersek; Grup I, IV, V ve IV da endüşük Grup II ve Grup III'de de en yüksek olduğu saptadı. Grupları kendi aralarında karşılaştırdığımızda; Grup III ile Grup I arasında istatikselsel olarak anlamlıdır. Grup II ile Grup I ile arasında istatikselsel olarak anlam yoktur. Grup IV,V,VI kendi aralarında Ki-67 oranları karşılaştırıldığında istatikselsel olarak anlamlı

değildir ($P>0,05$). Grup II ve III kendi aralarında karşılaştırıldığında anlamlı fark mevcuttu.

Uzun ve ark. non-alkolik yağlı karaciğerde yapılan parsiyel hepatektomi sonrasında NAC tedavisi ile karaciğer rejenerasyonu arttırdığı sonucuna ulaşmışlardır (83).

Silva ve ark. da hepatektomi sonrası iskemi reperfüzyon yapılan farelerde NAC tedavisi ile karaciğer rejenerasyonun arttığı sonucuna ulaşmışlardır (84).

Yang ve ark. ise asetoaminofen ile yapılan hepatotoksiteli farelerde uzun süreli NAC ile tedavi sonrası karaciğer rejenerasyonun gerilediğini tespit etmişlerdir (85).

Bizim çalışmamızda Grup II ve III ile Grup I karşılaştırıldığında Ki-67 rejenerasyon oranları (RO) istatistiksel olarak anlamlı (sırasıyla $P=0,017$, $P=0,029$) olup Uzun ve ark. ile Silva ve ark.'nın yaptığı çalışmalarla uyumlu iken Yang ve ark.'nın yaptıkları çalışma ile uyumlu değildir. İP gruplarının kontrol grupları ile karşılaştırıldığında RO fark olmaması Yang ve ark.'nın çalışmasını desteklemektedir. İM grubun Yang ve ark. ile uyumlu olmamasına NAC'in uygulama yönteminin sebep olduğunu düşünmekteyiz (85). Grup V,VI'nın Grup IV ile karşılaştırıldığında RO arasında istatistiksel fark olmayıp Yang ve ark.'nın çalışması ile uyumluyken Uzun ve ark.'nın çalışması ile uyumlu değildir (85). Bu fark Yang ve ark.'nın bildirdiği gibi NAC uzun süreli kullanımının karaciğer rejenerasyonu geciktirmesine bağlamaktayız.

Hepatoselüler zedelenmenin değerlendirilmesinde en çok kullanılan testler ALT(Alanin amino transferaz), AST(Aspartat amino transferaz) ve LDH(laktat dehidrogenaz)'dır (55). AST karaciğer dışında çeşitli organların zedelenmesinde artabilirken ALT ise karaciğere daha spesifik enzimdir. ALT sitozolde yer alırken, AST hem sitozolde hemde mitokondride yer almaktadır (56). Laktat dehidrogenaz normal dokuda da bulunan sitoplazmik bir enzimdir. LDH'ın beş izoenzimi bulunmaktadır, elektroforetik olarak en yavaşı (LDH-5) karaciğerde bulunan bir izoenzimidir. Karaciğer enzimlerinin hepatosit hasarını göstermede duyarlılığı çok yüksektir. Zedelenmenin sürdüğü her durumda yüksekliği devam eder (57).

Çalışmamızda travmadan sonra üçüncü günde ve yedinci günde laparotomi yapılan grupların biyokimyasal testlerini incelersek; AST, ALT, LDH düzeylerinin

Grup II ve Grup III'ün Grup I ile kıyaslandığında istatistiksel fark olduğu aynı şekilde Grup V ve VI'nın da Grup IV ile kıyaslandığında istatistiksel anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir. İP tedavi grupları Grup II ile Grup V karşılaştırıldığında ALT, AST, LDH düzeyleri arasında azalma mevcut olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Fakat İM tedavi grupları Grup III ile Grup VI karşılaştırıldığında ALT, AST, LDH düzeyleri arasında azalma mevcut olup fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Bunun yanında hem İP hemde İM tedavi gruplarının yedinci gündeki ALT ve AST düzeylerinin üçüncü gündeki ALT ve AST düzeylerine göre belirgin azalmasına rağmen yedinci gündeki ALT / AST oranında artış gözlemlendi. Bu durum kontrol grubunda ise tam tersi olarak saptandı.

Tian ve ark.'nın karaciğer enzim yüksekliğinin künt karın travma sonrası karaciğer yaralanmasının tanıdaki rolünü araştırdıkları çalışmalarında karaciğer yaralanması ile ALT, AST ve LDH düzeylerinin yükselmesinin tanıda önemli olduğunu ALT>100 U/L, AST>113 U/L, LDH>595 U/L yüksekliğinde ciddi karaciğer hasarı düşünülmesini ALT>57 U/L ve AST >113 U/L üzerinde de karaciğer yaralanması ile şiddetli bir ilişki olduğunu tespit etmişlerdir (86). Tian ve ark.'nın yaptığı çalışmadaki gibi karaciğer yaralanması ile karaciğer enzimleri arasında ilişkinin olması bizim çalışmamızda tespit ettiğimiz bulgular ile aynı olup, karaciğer enzimleri yüksek olduğunda karaciğer yaralanmasından kesinlikle şüphelinerek ek tanısal işlemlerden faydanılmasını önermekteyiz.

Yang ve ark. ise asetoaminofen ile yapılan hepatotoksiteli farelerde uzun süreli NAC tedavi sonrası karaciğer enzimlerinin NAC tedavi öncesine göre tedavi sonrası ALT ve AST anlamlı düşmesine rağmen ALT/ AST oranının tedavi sonrasında arttığını bildirmişleridir. Bizim çalışmamızda Grup II ve Grup III'ün ALT /AST oranı ortalama 0,5 iken Grup V ve Grup VI'nın ALT ve AST değerleri Grup II ve Grup III'e oranla azaldığı gözlenmesi rağmen Grup V ve Grup VI'nın ALT/AST oranları ortalama 0,6'ya yükselmiş. Bu oran Grup I ve Grup IV ile karşılaştırıldıklarında ise ALT/AST oranının 0,5 den 0,4 gerilediği gözlenmiştir. Bu sonuçlar Yang ve ark.'nın çalışması ile uyumlu olup ALT/AST oranının artmasının NAC 'nin uzun dönem etkisi olduğunu düşünmekteyiz.

Furuta ve ark. %70 hepatektomiyle beraber % 50 pankreotektomi yaparak karaciğer rejenerasyonu inceledikleri bir çalışmalarında 0. günde yüksek olan AST

ve ALT düzeylerinin, üçüncü günde %50 azaldıklarını, yedinci günde ise normal değerlere geldiğini bildirmişlerdir (87).

Leed EJS ve ark. %30 hepatektomi yapıp hepatic iskemi reperfüzyon yapılan farelerde NAC kullanmışlar AST ve ALT düzeylerinin hepatektomi iskemi reperfüzyon yapılan grubunda sırası ile 1259 ± 304 U/L ve $636\pm39,1$ U/L iken hepatektomi iskemi reperfüzyon yapıp NAC verilen grupta AST ve ALT düzeyleri sırası ile 985 ± 347 U/L ve $376\pm127,3$ U/L olarak tespit etmişler. AST düzeylerinde NAC grubunda azalma olmasına karşın istatistiksel bir anlam yokken ALT düzeyleri arasında anlamlı fark olduğunu tespit etmişlerdir ($P<0,05$) (88).

Fukuzawa ve ark.'nın hepatic iskemi-reperfüzyon NAC ile reperfüzyon hasarını azalttığını bildirdikleri çalışmada iskemi-reperfüzyon yapılmadan NAC verilen grup ile iskemi reperfüzyon yapıldıktan sonra verilen NAC gruplarının her ikisinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında AST ve LDH düzeylerinin oranlarında anlamlı fark olduğunu bildirmişlerdir (89).

Araştırmamızın sonuçları literatür ile karşılaştırıldığında; Furuta ve ark.'nın %70 hepatektomiyle beraber % 50 pankreatektomi yaptıkları çalışmasında ölçülen AST ve ALT düzeyleri çalışmamızı desteklemeyen; Fukuzawa ve ark.'nın hepatic iskemi-reperfüzyon NAC ile reperfüzyon hasarını azalttığını bildirdikleri çalışmadaki biyokimyasal değerlerle örtüşmektedir. Bu farklılığın %70 hepatektominin extrahepatik ve kimotojenik ajanları artırarak rejenerasyon ve iyileşmeyi daha fazla hızlandırdığı kanatındayız. Leed EJS ve ark.'nın %30 hepatektomi ile beraber hepatic iskemi reperfüzyon yapılan ve NAC'le tedavi edilen çalışması bizim çalışmamızı desteklemektedir.

Künt karın travması sonrası izole karaciğer yaralanması yapılan deneysel çalışmamız, literatürü incelediğimizde ilk çalışmalardan olması, deneysel modelde izole karaciğer yaralanması oluşturmanın zorluğu, deneysel izole karaciğer yaralanması yapılan başka çalışmanın olmaması çalışmamızdaki kısıtlılıklarımızdandır.

Apopitozis, hücrenin kendi ölümüne aktif bir şekilde katılımı ile karakterize programlanmış karmaşık bir durumdur (58). Bir başka hücre ölümü olan nekrozdan en önemli ayırım nedeni hiç şüphesizki programlanmış bir şekilde ölüme hücrenin

katılımıdır. Apoptozis genetik olarak kontrol edilen fizyolojik mekanizmalarla düzenlenir (59).

Apoptozis, nekroze farklı bir hücre ölümü yoludur; nekroze olan hücrede membran bütünlüğünün kaybolmasını izleyerek, hücre içeriğinin bozulması ve eksudatif inflamasyon gelişmesi söz konusudur. Apoptozis ve nekroz, aynı uyarılarla aktive olabilmektedir; hücre içi ATP miktarı yeterliyse Apoptozis, yetersizse nekroz geliştiği gösterilmiştir (61). Kaspaz, apoptozisin kimyasal belirteçlerinden olup proenzim halindedir. Apoptozis uyarısı geldiğinde çözünerek aktif enzime dönüşürler ve birbirlerini aktive ederler (61). Hücre apoptozisinde, kaspaza bağımlı olmayan yollar da bulunmakla beraber, karakteristik olarak apoptozis, kaspaz aktivasyonu ve bunun sonucunda oluşan hücre içi özgün proteinler yoluyla meydana gelmektedir (61).

Antiapoptotik proteinler (*Bcl-2* ve *Bcl-xl*) ölüme karşı hücrelere direnç sağlarlar. Farklı hücre toplulukları hem proapoptotik hem de antiapoptotik molekülleri bir denge içinde sunarlar. *Bcl-2* güçlü bir ölüm inhibitörüdür. Mitokondri membranı dışında endoplazmik retikulum ve nükleer membranda bulunurken Proapoptotik proteinleri (*Bax* ve *Bak*) inhibi eden *Bcl-xl* mitokondri membran dışında bulunur (62).

Hücre içi ve hücre dışı sinyallerin her ikisi de hücre ölümünün aktif formu olan apoptozis tarafından başlatılır ve hücre içinde biyokimyasal reaksiyonlar ve moleküler kompleks kaskadları içerir. Kaskadın bütün basamakları tam olarak açıklanmamasına rağmen bazı maddeler önemlidir. *Bcl-2* protein ailesi, kontrolde en önemli gruptur ve bir düzineden fazla üyesi vardır (63).

Apoptozisi saptamak için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. DNA kırıklarının oluştuğunun ortaya çıkarılmasıyla bu kırıkların saptanmasına yönelik morfolojik kriterlere göre belirlenen apoptozis, kaspazın aktifleştiği tanımlandıktan sonra aktivasyonunun belirlenmesine yönelik metodlarla tespit edilmeye başlandı. Daha sonra apoptotik epitelyal hücrelerde olmak üzere kaspaz aktivitesiyle kırılan bir proteini tespit eden antikörlerin kullanılarak daha spesifik olarak saptanması takip etti. İmmunohistokimyasal yöntemlerden olan tunel yöntemi DNA kırıklarının in situ olarak tanınmasını sağlar. Apoptozise giden hücreler, proteazlar tarafından

otosindirime uğrayarak fagosite olmasını sağlar. İnflamatuar olay gerçekleşmeksizin ortaya çıkar (67).

Toydemir ve ark.'nın Zerdeçal (*Curcuma longa*) bitkisinin parsiyel hepatektomi yapılan ratlarda karaciğer regenerasyonu üzerine antioxidan, antiapopitotik ve proliferatif etkilerini araştırdıkları çalışmalarında apopitozis en yüksek oranda hepatektomi grubunda en az apopitozis oranının sham grubunda olduğunu hepatektomi grubunun apopitotik yüzdesinin zerdeçal ile tedavi edilen hepatektomi grubuna oranla daha yüksek olduğunu ve gruplar karşılaştırıldığında istatikselsel anlamlı olduğunu bildirmişlerdir (90).

Zhou ve ark.'nın gastrik mukozal iskemi reperfüzyon üzerine NAC koruyucu etkilerini inceledikleri bir çalışmada gastrik mukozal hücre apopitozisinin NAC ile tedavi edilen grubun kontrol grubuna göre azaldığını tespit etmişlerdir (91).

Çalışmamızda tüm grupların apopitozis indeks (AI)'lerini incelersek; endüşük AI'in Grup I ve Grup IV de iken en yüksek AI'de Grup III ve Grup VI'da tespit edilmiştir. Gruplar arasında AI açısından istatikselsel fark mevcuttu. Grup II ve Grup III'ün Grup I ile karşılaştırırsak arasında istatikselsel olarak Grup III ile Grup I aradında mevcuttu. Grup V ve VI Grup IV ile AI açısından karşılaştırıldığında Grup VI ile Grup IV arasında istatikselsel olarak anlamlılık saptandı. Araştırmamız literatürdeki Zhou ve ark.'nın çalışmasını desteklemezen, Toydemir ark.'nın yaptığı çalışma ile benzerlik göstermektedir.

7. SONUÇ

Tüm sonuçlarımız incelendiğinde NAC'ın künt karaciğer travmasından sonra karaciğer doku iyileşmesi ve rejenerasyonunda etkili olduğu, bunun yanında kısa süreli tedavinin, uzun süreli tedaviye göre başarısının yüksek olduğu, tedavinin intramusküler ve intraperitoneal uygulama açısından belirgin fark olmadığı tespit edilmiştir. NAC'in bu etkilerinin insanlarda da olumlu etki göstereceğini ummaktayız. Künt karaciğer travmalarından sonra nonoperatif takip edilen hastalarda kısa süreli tedavi tercih edilebilir bir seçenek olup erken taburculuk ve tedavi maliyeti açısından fayda sağlanabilir. Ancak geniş kapsamlı klinik ve deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. KAYNAKLAR

1. Shao Y, Zou D, Li Z, Wan L, Qin Z, Liu N, et al. Blunt liver injury with intact ribs under impacts on the abdomen: a biomechanical investigation. *Plos One*. 2013;8(1):e52366.
2. Karamercan A ve ark. Künt karın travması: Tanı yöntemlerinin değerlendirilmesi ve cerrahi sonuçlar. *Ulus Travma Acil Derg*. 2008;14(3):205-210
3. Zafarullah M, Li WQ, Sylvester J, Ahmad M. Molecular mechanisms of N-acetylcysteine actions. *Cell Mol Life Sci Cmls*. 2003;60(1):6–20.
4. Jones AL. Mechanism of action and value of N-acetylcysteine in the treatment of early and late acetaminophen poisoning: a critical review. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1998;36(4):277–285.
5. Ziment I. Acetylcysteine: a drug that is much more than a mucokinetic. *Biomed. Pharmacother. Biomédecine Pharmacothérapie*. 1988;42(8):513–519.
6. Holdiness MR. Clinical pharmacokinetics of N-acetylcysteine. *Clin Pharmacokinet*. 1991;20(2):123–134.
7. Foresti R, Sarathchandra P, Clark JE, Green CJ, Motterlini R. Peroxynitrite induces haem oxygenase-1 in vascular endothelial cells: a link to apoptosis. *Biochem J*. 1999;1(1):729–736.
8. Cywes S, Rode H, Millar AJ. Blunt liver trauma in children: nonoperative management. *J Pediatr Surg*. 1985;20(1):14–18.
9. Ramalho FS, Ramalho LN, Castro-E-Silva Júnior O, Zucoloto S, Corrêa FM. Angiotensin-converting enzyme inhibition by lisinopril enhances liver regeneration in rats. *Braz J Med Biol Res Rev Bras Pesqui Médicas E Biológicas Soc Bras Biofísica Al*. 2001;34(1):125–127.

10. Taviloğlu K. Travmaya genel yaklaşım. Kalaycı G AK, Demirkol K, Ertekin C, Mercan S, Özmen V, Sökücü N, Editör. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd; 2002;297-312
11. www.tdk.gov.tr.
12. Ong CL, Png DJ, Chan ST. Abdominal trauma--a review. Singapore Med J. 1994;35(3):269–270.
13. Davis JH, Baker TA, Sauer RT. Small-molecule control of protein degradation using split adaptors. Acs Chem. Biol. 2011;18(11):1205–1213.
14. Baksan S. Cerrahi alan enfeksiyonlarında risk faktörleri. Hastane Enfeksiyonları Dergisi. 2000;4:233-239
15. Çakmakçı M. Travmaya genel yaklaşım. 3 Basım. Sayek İ, Editör: Güneş Kitabevi;2004. 351-358
16. Türk Asker Hekimliği Tarihi ve Asker Hastaneleri. İstanbul: Yörük basımevi;1976
17. Fingerhut LA, Pokras R, Greenspan A. Comment on “Injury hospitalizations: using the nationwide inpatient sample.” J Trauma. 2007;63(1):247–278.
18. Çoklu Travmalı Hastaya Yaklaşım ve Son Gelişmeler. Acil Tıp Dergisi III. Acil Tıp Sempozyumu Özel Sayısı Ekim 2000
19. Trafik Kaza İstatistikleri Karayolu 2010. TUİK, Ankara Türkiye İstatistik Kurumu;2011:1-10
20. www.trafik.gov.tr
21. Clinical policy: Critical issues in the evaluation of adult patients presenting to the emergency department with acute blunt trauma. Annals of emergency medicine. 2004;43(2):278-290

22. Ozmen F. Response letter regarding the interpretation of gene expression data. *World J Gastroenterol Wjg.* 2013;19(10):1669–1670.
23. Søreide K. Three decades (1978-2008) of Advanced Trauma Life Support (ATLS) practice revised and evidence revisited. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2008;16:19.
24. Ertekin C. Çoklu travmalı hastaya yaklaşım. *Yoğun Bakım Dergisi.* 2002;2(2): 77-87
25. Celiker V, Basgul E. Travmada olay yerinde hava yolu sağlanması. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2005;11(2):89-95
26. Ersan Ö, Tüzüner MM, Ateş Y. Politravmatize hastalarda kas iskelet sistemi travmalarına genel yaklaşım. *TOTBİD Dergisi.* 2002;1(1):1-9
27. Yücel T. Travmatik şokta resüsitasyon. *Türkiye Klinikleri Cerrahi.* 2004;9:181-187
28. Açıklın A ve ark. Travmalı olgularda sıvı resüsitasyonu. *Arşiv* 2011;20:89
29. Kelly CA, Upex A, Bateman DN. Comparison of consciousness level assessment in the poisoned patient using the alert/verbal/painful/unresponsive scale and the Glasgow Coma Scale *Ann Emerg Med.* 2004;44(2):108–113.
30. Baydın Et.al. Approach to the pediatric trauma patients: An updated review *Journal of experimental and clinical medicine.* 2010;27:127-136.
31. DeRoss AL, Vane DW. Early evaluation and resuscitation of the pediatric trauma patient. *Semin Pediatr Surg.* 2004;13(2):74–79.
32. Değerli U, Bozfakioğlu Y, Ertekin C, ve ark: Karın Travmaları Cerrahi Gastroenteroloji. 282-304, 2000
33. Moore LK, Dalley AF. Clinically oriented anatomy 4. ed. Lippincott Williams and Wilkins 270-279,1999

34. Schwartz's Principles of Surgery,(8.th ed) McGraw-Hill, Philadelphia 2005: 1139-1142.
35. Hiatt JR, Gabbay J, Busuttil RW. Surgical anatomy of the hepatic arteries in 1000 cases. *Ann Surg.* 1994;220(1):50–52.
36. Günay K. Karın yaralanmaları. Acarlı K, Demirkol K, Ertekin C ve ark (Editörler).Genel Cerrahi Cilt 1. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 327-344, 2002
37. Pachter HL, Spencer FC, Hofstetter SR, Liang HG, Coppa GF. Significant trends in the treatment of hepatic trauma. Experience with 411 injuries. *Ann Surg.* 1992;215(5):492–500
38. Cuff RF, Cogbill TH, Lambert PJ. Nonoperative management of blunt liver trauma: the value of follow-up abdominal computed tomography scans. *Am Surg.* 2000;66(4):332–336.
39. Meyer AA, Crass RA, Lim RC Jr, Jeffrey RB, Federle MP, Trunkey DD. Selective nonoperative management of blunt liver injury using computed tomography. *Arch Surg Chic.* 1985;120(5):550–554.
40. Gates JD. Delayed hemorrhage with free rupture complicating the nonsurgical management of blunt hepatic trauma: a case report and review of the literature. *J Trauma.* 1994;36(4):572–575.
41. Tacyıldız.İH, Baç B, Keleş C. Künt karaciğer yaralanmalarında cerrahi tedavi yöntemleri. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 1997; 3(3):207-212.
42. Temel Cerrahi, İskender Sayek 4. Baskı. 371-374, 2012
43. Van Noord PA, Maas MJ, van der Tweel I, Collette C. Selenium and the risk of postmenopausal breast cancer in the DOM cohort. *Breast Cancer Res Treat* 1993;25(1):11–19.
44. Hardell L, Danell M, Angqvist CA, Marklund SL, Fredriksson M, Zakari AL, et al. Levels of selenium in plasma and glutathione peroxidase in erythrocytes and

- the risk of breast cancer. A case-control study. *Biol Trace Elem Res.* 1993 ;36(2):99–108.
45. Fausto N, Campbell JS, Riehle KJ. Liver regeneration. *J Hepatol.* 2012;57(3):692–694.
 46. Ethier C, Kestekian R, Beaulieu C, Dubé C, Havrankova J, Gascon-Barré M. Vitamin D depletion retards the normal regeneration process after partial hepatectomy in the rat. *Endocrinology.* 1990;126(6):2947–2959.
 47. Horiguchi N, Takayama H, Toyoda M, Otsuka T, Fukusato T, Merlino G, et al. Hepatocyte growth factor promotes hepatocarcinogenesis through c-Met autocrine activation and enhanced angiogenesis in transgenic mice treated with diethylnitrosamine. *Oncogene.* 2002;21(12):1791–1799.
 48. Komurasaki T, Toyoda H, Uchida D, Nemoto N. Mechanism of growth promoting activity of epiregulin in primary cultures of rat hepatocytes. *Growth Factors Chur Switz.* 2002;20(2):61–69.
 49. Renz BM, Feliciano DV. Unnecessary laparotomies for trauma: a prospective study of morbidity. *J Trauma.* 1995;38(3):350–356.
 50. Gerdes J, Lemke H, Baisch H, Wacker HH, Schwab U, Stein H. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. *J Immunol Baltim Md.* 1984;133(4):1710–1715.
 51. Nishizaki T, Takenaka K, Yoshizumi T, Yanaga K, Soejima Y, Shirabe K. Alteration in levels of human hepatocyte growth factor following hepatectomy. *J Am Coll Surg.* 1995;181(1):6–10.
 52. Şaylı BS. *Medikal Genetik. Sodeman's Pathologic Physiology. Türkçe 1. Baskı. Türkiye Klinikleri Yayınevi.* 1991:73-77.
 53. Hopf NJ, Bremm J, Bohl J, Perneczky A. Image analysis of proliferating cells in tumors of the human nervous system: an immunohistological study with the monoclonal antibody Ki-67. *Neurosurgery.* 1994;35(5):917–923.

54. Hall PA, Levison DA. Review: assessment of cell proliferation in histological material. *J Clin Pathol.* 1990;43(3):184–192.
55. Michalopoulos GK, DeFrances MC. Liver regeneration. *Science.* 1997;276(5309):60–66.
56. Navarro-Gonzálvez JA, García-Benayas C, Arenas J. Semiautomated measurement of nitrate in biological fluids. *Clin Chem.* 1998;44(3):679–681.
57. Batman F, Aydın M, Sayek İ. Karaciğer Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi. *Temel Cerrahi.4.baskı Cilt II*, Ankara: Güneş Kitapevi, 2012: 1295-1301.
58. Osborne BA. Induction of genes during apoptosis: examples from the immune system. *Semin Cancer Biol.* 1995;6(1):27–33.
59. Fadeel B, Orrenius S. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in human disease. *J Intern Med.* 2005;258(6):479–517.
60. Bonfoco E, Krainc D, Ankarcrona M, Nicotera P, Lipton SA. Apoptosis and necrosis: two distinct events induced, respectively, by mild and intense insults with N-methyl-D-aspartate or nitric oxide/superoxide in cortical cell cultures. *Proc Natl Acad Sci U. S. A.* 1995;92(16):7162–7166.
61. Lavrik IN, Golks A, Krammer PH. Caspases: pharmacological manipulation of cell death. *J Clin Invest.* 2005;115(10):2665–2672.
62. Evan GI, Wyllie AH, Gilbert CS, Littlewood TD, Land H, Brooks M, et al. Induction of apoptosis in fibroblasts by c-myc protein. *Cell.* 1992;69(1):119–128.
63. Korsmeyer SJ. Bcl-2 initiates a new category of oncogenes: regulators of cell death. *Blood.* 1992;80(4):879–886.
64. Hopwood D, Levison DA. Atrophy and apoptosis in the cyclical human endometrium. *J Pathol.* 1976;119(3):159–166.

65. Schwartzman RA, Cidlowski JA. Apoptosis: the biochemistry and molecular biology of programmed cell death. *Endocr Rev.* 1993;14(2):133–151.
66. Amar AP, Levy ML. Pathogenesis and pharmacological strategies for mitigating secondary damage in acute spinal cord injury. *Neurosurgery.* 1999;44(5):1027–1039
67. Coates PJ, Hales SA, Hall PA. The association between cell proliferation and apoptosis: studies using the cell cycle-associated proteins Ki67 and DNA polymerase alpha. *J Pathol.* 1996;178(1):71–77.
68. Choi WS, Lee EH, Chung CW, Jung YK, Jin BK, Kim SU, et al. Cleavage of Bax is mediated by caspase-dependent or -independent calpain activation in dopaminergic neuronal cells: protective role of Bcl-2. *J Neurochem.* 2001;77(6):1531–1541.
69. Spencer SJ, Cataldo NA, Jaffe RB. Apoptosis in the human female reproductive tract. *Obstet Gynecol Surv.* 1996;51(5):314–323.
70. Wyllie AH. Glucocorticoid-induced thymocyte apoptosis is associated with endogenous endonuclease activation. *Nature.* 1980;284(5756):555–556.
71. Eastman A. Survival factors, intracellular signal transduction, and the activation of endonucleases in apoptosis. *Semin Cancer Biol.* 1995;6(1):45–52.
72. Bellamy CO, Malcomson RD, Harrison DJ, Wyllie AH. Cell death in health and disease: the biology and regulation of apoptosis. *Semin Cancer Biol.* 1995;6(1):3–16.
73. Cummings MC, Winterford CM, Walker NI. Apoptosis. *Am J Surg Pathol.* 1997;21(1):88–101.
74. Majno G, Joris I. Apoptosis, oncosis, and necrosis. An overview of cell death. *Am J Pathol.* 1995;146(1):3–15.

75. Cohen JJ. Apoptosis: the physiologic pathway of cell death. *Hosp Pr Off Ed.* 1993;28(12):35–43.
76. Wintzer HO, Zipfel I, Schulte-Mönting J, Hellerich U, von Kleist S. Ki-67 immunostaining in human breast tumors and its relationship to prognosis. *Cancer.* 1991;67(2):421–428.
77. Karamercan MA, Sevgili AM, Karamercan A, Atilla P, Balkanci ZD, Karamercan G, et al. Microscopic hematuria as a marker of blunt abdominal trauma in rats: description of an experimental model. *J Trauma.* 2011;71(3):687–693.
78. De Grimal P, Goudonnet H, Truchot R. [Effects of methy-2[(chloro-4'-benzoyl)-4-phenoxy]-2 propionic acid on the respiratory activity of isolated rat liver mitochondria]. *Comptes Rendus Séances Société Biol Ses Fil.* 1977;171(1):93–99.
79. Ramalho LNZ, Zucoloto S, Ramalho FS, Castro-e-Silva O de Jr, Corrêa FMA. Effect of antihypertensive agents on stellate cells during liver regeneration in rats. *Arq Gastroenterol.* 2003;40(1):40–44.
80. Reed RL 2nd. Recurrent ventilator-associated pneumonias: the gift that keeps on giving or the guest who won't leave? *Surg Infect.* 2010;11(3):319–324.
81. Jaffin JH, McKinney L, Kinney RC, Cunningham JA, Moritz DM, Kraimer JM, et al. A laboratory model for studying blast overpressure injury. *J Trauma.* 1987;27(4):349–356.
82. Raghavendran K, Davidson BA, Helinski JD, Marschke CJ, Manderscheid P, Woytash JA, et al. A rat model for isolated bilateral lung contusion from blunt chest trauma. *Anesth Analg.* 2005;101(5):1482–1489.
83. Uzun MA, Koksall N, Kadioglu H, Gunerhan Y, Aktas S, Dursun N, et al. Effects of N-acetylcysteine on regeneration following partial hepatectomy in rats with nonalcoholic fatty liver disease. *Surg Today.* 2009;39(7):592–597.

84. Silva SM, Carbonel AAF, Taha MO, Simões MJ, Montero EFS. Proliferative activity in ischemia/reperfusion injury in hepatectomized mice: effect of N-acetylcysteine. *Transplant Proc.* 2012;44(8):2321–2325.
85. Yang R, Miki K, He X, Killeen ME, Fink MP. Prolonged treatment with N-acetylcysteine delays liver recovery from acetaminophen hepatotoxicity. *Crit Care Lond. Engl.* 2009;13(2):55.
86. Tian Z, Liu H, Su X, Fang Z, Dong Z, Yu C, et al. Role of elevated liver transaminase levels in the diagnosis of liver injury after blunt abdominal trauma. *Exp Ther Med.* 2012;4(2):255–260.
87. Furuta, Kakita, Takahashi, Tomiya, Fujiwara. Experimental study on liver regeneration after simultaneous partial hepatectomy and pancreatectomy. *Hepatol Res Off J Jpn Soc Hepatol.* 2000;17(3):223–236.
88. Lee EJS, Silva SM da, Simões M de J, Montero EF de S. Effect of N-acetylcysteine in liver ischemia-reperfusion injury after 30% hepatectomy in mice. *Acta Cirúrgica Bras Soc Bras Para Desenvolv Pesqui Em Cir.* 2012 ;27(4):346–349.
89. Fukuzawa K, Emre S, Senyuz O, Acarli K, Schwartz ME, Miller CM. N-acetylcysteine ameliorates reperfusion injury after warm hepatic ischemia. *Transplantation.* 1995;59(1):6–9.
90. Toydemir T, Kanter M, Erboga M, Oguz S, Erenoglu C. Antioxidative, antiapoptotic, and proliferative effect of curcumin on liver regeneration after partial hepatectomy in rats. *Toxicol Ind Health.* 2013;52(1): 75-79
91. Zhou X-Y, DU D-S, Ma X-B, Zhang J-F. [The protective mechanism of N-acetylcysteine against ischemia/reperfusion induced gastric injury in rats]. *Sheng Li Xue Bao.* 2010;62(1):69–72.