

**T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**( DOKTORA TEZİ )**

**SIÇANLARDA OLUŞTURULAN DENEYSEL FEMORAL  
ARTER KANAMASI MODELİNDE, LOKAL ZEOLİT TOZ  
VE TRANEKSAMİK ASİT UYGULAMASININ HEMOSTAZ  
SÜRESİNE ETKİSİ VE HİSTOPATOLOJİK İNCELEMESİ**

**MÜZEYYEN SEDA ALTOP**

**DANIŞMAN  
PROF. DR. MERAL ÜNÜR**

**AĞIZ, DİŞ, ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI  
AĞIZ, DİŞ, ÇENE HASTALIKLARI PROGRAMI**






**İSTANBUL-2014**

## TEZ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi 1 Anabilim Dalı Ağız, Diş, Çene Hastalıkları Programında Müzeyyen Seda Altop tarafından hazırlanan SIÇANLARDA OLUŞTURULAN DENEYSEL FEMORAL ARTER KANAMASI MODELİNDE, LOKAL ZEOLİT TOZ VE TRANEKSAMİK ASİT UYGULAMASININ HEMOSTAZ SÜRESİNE ETKİSİ VE HİSTOPATOLOJİK İNCELEMES başlıklı Doktora tezi, yapılan tez sınavında Jürimiz tarafından başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

02 / 05 / 2014

### Tez Sınav Jürisi

Ünvanı Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı)	İmzası
1.Prof. Dr. Meral Ünür İ. Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Cerrahisi Anabilim Dalı	
2.Prof. Dr. Hakkı Tanyeri İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Cerrahisi Anabilim Dalı	
3.Prof. Dr. Gülsüm Ak İ. Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Cerrahisi Anabilim Dalı	
4.Prof. Dr. Kamil Göker Marmara Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Cerrahisi Anabilim Dalı	
5.Doç.Dr Vakur Olgaç İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Patoloji A.B.D	

**BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

M. Seda Altop



## İTHAF

Eğitim hayatında bugünlere gelmem için hep destek olan, iyi bir insan olarak yetişmem için hep örnek olan ve sonsuz emek harcayan biricik annem *İlknur Altop'a*, biricik babam *Bülent Altop'a* ve Doktora eğitimim boyunca bilgi birikimini, tecrübelerini ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, akademik ortamda ve hayatta yetişmeme ve gelişmeme katkıda bulunan hocam sayın Prof. Dr. *Meral Ünür'e* ithaf ediyorum.

## TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca, bilgisini ve desteğini esirgemeyen sayın hocam *Prof. Dr. Meral Ünür'e*

Zeolit konusunda araştırma yapmamı sağlayan ve çalışma boyunca destek veren *Dr. Sevgi Özyeğin'e*

Tezimin histopatolojik incelemesini gerçekleştiren *Doç. Dr. Vakur Olgaç'a*

Deneysel çalışma sürecinde bilgisini ve tecrübelerini paylaşan İstanbul Tıp Fakültesi Fizyoloji A.B.D öğretim üyesi *Prof. Dr Mehmet Kaya'ya*

Deneysel çalışma sırasında yardım eden Veteriner Hekim *Nurten Kılç Öcalan'a*

Doktoranın deneysel kısmında yardımcı olan *Dt. Özge Özdal'a, Dt. Can Berk Özer'e* ve *Dt. Merve Şirin'e*

Doktora eğitimim boyunca her alanda bilgisini, tecrübesini paylaşan yardım ve desteklerini esirgemeyen Bilim Dalımızdaki tüm hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca bana her zaman destek olan ve her konuda fedakarlık gösteren annem *İlknur Altop'a* babam *Bülent Altop'a* ve kardeşim *Ecem Altop'a*

Sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 27444

## İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI .....	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER .....	VI
TABLolar LİSTESİ.....	X
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	Xİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ .....	Xİİİ
ÖZET .....	XİV
ABSTRACT.....	XV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	4
2.1 Kanın Yapısı ve Fizyolojisi .....	4
2.1.1. Plazma.....	5
2.1.2. Şekli Elementler.....	6
2.1.2.1. Eritrositler (Alyuvarlar) .....	6
2.1.2.2. Lökositler (Akyuvarlar) .....	6
2.1.2.3. Trombositler .....	9
2.2. Kanama ve Pıhtılaşma Mekanizması .....	10
2.2.1. Kanama .....	10
2.2.2. Pıhtılaşma Mekanizması ve Hemostaz .....	10
2.2.2.1. Vazokonstriktif Faz (Vasküler Spazm) .....	11
2.2.2.2. Trombosit Faz (Trombosit Agregasyonu).....	11
2.2.2.3. Koagülasyon Faz (Kanın Pıhtılaşması) .....	12
2.2.2.4. Pıhtı Retraksiyonu.....	18
2.2.3. Kan Dolaşımında Pıhtılaşmanın Engellenmesi .....	18
2.2.3.1. Fibrinin Antitrombin Etkisi ve Antitrombin III .....	19
2.2.3.2. Heparin.....	19
2.2.3.3. Alfa-2 Makroglobulin .....	19
2.2.3.4. Fibrinolizis .....	20

2.3. Pıhtılaşma Fonksiyon Testleri.....	20
2.3.1. Trombosit Sayımı.....	20
2.3.2. Kanama Zamanı .....	21
2.3.3. Kapiller Geçirgenlik Testi (Lacet testi) .....	21
2.3.4. Pıhtılaşma Zamanı.....	21
2.3.5. Protrombin Zamanı (PT).....	22
2.3.6. Parsiyel Tromboplastin Zamanı (PTT) .....	22
2.3.7. International Normalized Ratio (INR) .....	22
2.3.8. Pıhtı Retraksiyonu.....	23
2.3.9. Trombin Zamanı .....	23
2.3.10. Otomatik Trombosit Fonksiyon Tarama Testleri.....	23
2.3.11. Kemik İliği İncelemesi.....	24
2.4. Lokal Hemostatik Ajanlar .....	24
2.4.1. Kitosan (Celox).....	25
2.4.2. Oksidize Selüloz (OC) .....	25
2.4.3. Jelatin Süngeri (Gel Foam) .....	26
2.4.4. Kemik mumu (Bone wax).....	26
2.4.5. Tromboplastik Maddeler .....	27
2.4.5.1. Trombin.....	27
2.4.5.2. Tromboplastin .....	27
2.4.6. Fibrin.....	27
2.4.7. Fibrin Yapıştırıcı .....	27
2.4.8. Ankaferd Bloodstopper (ABS).....	28
2.4.9. Monsel Solüsyonu.....	29
2.4.10. Mikroporöz Polisakkarit Hemosfer (MPH) .....	29
2.4.11. Siyanoakrilatlar .....	29
2.4.12. Gümüş Nitrat.....	29
2.4.13. Adrenalin (Epinefrin).....	30
2.4.14. Antifibrinolitik İlaçlar .....	30
2.4.14.1. Aminokaproik Asit.....	30
2.4.14.2. Aprotinin .....	30
2.4.14.3. Traneksamik Asit .....	31
2.4.15. Zeolit .....	33

2.4.15.1. Zeolitlerin Yapısı ve Özellikleri.....	33
2.4.15.2. Zeolitlerin Sınıflandırılması .....	34
2.4.15.3. Klinoptilolit.....	36
2.4.15.4. Zeolitlerin Kullanım Alanları.....	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
3.1. Deneysel Hayvanı Seçimi .....	38
3.2. Çalışma grupları.....	38
3.3. Kullanılan Araç ve Gereçler .....	40
3.4. Cerrahi Yöntem.....	41
3.5. Deneysel Hayvanlarının Sakrifikasyonu .....	45
3.6. Alınan Tedbirler.....	45
3.7. Histopatolojik Değerlendirme.....	45
3.8. İstatistiksel Değerlendirme Yöntemleri .....	48
4. BULGULAR.....	49
4.1. Histolojik Değerlendirme Bulguları .....	49
4.1.1. Kontrol Grubu .....	49
4.1.1.1. 7.Günde Sakrifiye Edilen Kontrol Grubunun Histopatolojik Bulguları .....	49
4.1.1.2. 14. Günde Sakrifiye Edilen Kontrol Grubunun Histopatolojik Bulguları .....	50
4.1.2. Zeolit Grubu.....	51
4.1.2.1. 7. Günde Sakrifiye Edilen Zeolit Grubunun Histopatolojik Bulguları .....	51
4.1.2.2. 14. Günde Sakrifiye Edilen Zeolit Grubunun Histopatolojik Bulguları .....	53
4.1.3. Zeolit + Traneksamik Asit Grubu .....	54
4.1.3.1. 7. Günde Sakrifiye Edilen Zeolit + Traneksamik Asit Grubunun Histopatolojik Bulguları.....	54
4.1.3.2. 14. Günde Sakrifiye Edilen Zeolit + Traneksamik Asit Grubunun Histopatolojik Bulguları.....	55
4.2. İstatistiksel Değerlendirme Bulguları .....	57
4.2.1. Histopatolojik Kriterlerin İstatistiksel Değerlendirmesi.....	57
4.2.2. Kanama Durma Zamanının İstatistiksel Değerlendirmesi .....	70
4.2.3. Dokuda Meydana Gelen Isı Değişiminin İstatistiksel Değerlendirmesi.....	72
5. TARTIŞMA.....	76
KAYNAKLAR .....	92
ETİK KURUL KARARI .....	105



ÖZGEÇMİŞ .....106

## TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Doğal zeolit türleri ve özellikleri .....	35
Tablo 2-2: Yapay zeolit türleri ve özellikleri.....	35
Tablo 3-1: Çalışma grupları.....	39
Tablo 4-1: Grupların 7. ve 14. günlerdeki iltihap düzeylerinin değerlendirilmesi .....	57
Tablo 4-2: Gruplarda ayrı ayrı 7. ve 14. günlerdeki iltihap düzeylerinin değerlendirilmesi .....	59
Tablo 4-3: Grupların 7. ve 14. günlerdeki nekroz düzeylerinin değerlendirilmesi .....	60
Tablo 4-4: Gruplarda ayrı ayrı 7. ve 14. günlerdeki nekroz düzeylerinin değerlendirilmesi .....	62
Tablo 4-5: Grupların 7. ve 14. günlerdeki fibrozis düzeylerinin değerlendirilmesi.....	63
Tablo 4-6: Gruplarda ayrı ayrı 7. ve 14. günlerdeki fibrozis düzeylerinin değerlendirilmesi .....	64
Tablo 4-7: Grupların 7. ve 14. günlerdeki yabancı cisim reaksiyonu görülme oranlarının değerlendirilmesi.....	65
Tablo 4-8: Gruplarda ayrı ayrı 7. ve 14. günlerdeki yabancı cisim reaksiyonu görülme oranlarının değerlendirilmesi.....	67
Tablo 4-9: Grupların 7. ve 14. günlerdeki trombus görülme oranlarının değerlendirilmesi .....	68
Tablo 4-10: Gruplarda ayrı ayrı 7. ve 14. günlerdeki trombus görülme oranlarının değerlendirilmesi .....	69
Tablo 4-11: Kanama durma zamanı değerlendirilmesi.....	70
Tablo 4-12: Deney süresince ısı değişimlerinin değerlendirilmesi .....	72

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Kanın yapısı. ....	5
Şekil 2-2: Lökosit tipleri. ....	7
Şekil 2-3: Kanda bulunan hücre tipleri. ....	9
Şekil 2-4: Pıhtılaşma mekanizması. ....	11
Şekil 2-5: Pıhtılaşma faktörleri ve eşanlamaları. ....	13
Şekil 2-6: Protrombinin trombine çevrilmesi ve fibrinojenin fibrin iplikçiklerini oluşturmak üzere polimerizasyonu. ....	14
Şekil 2-7: Sekonder hemostaz. ....	15
Şekil 2-8: Pıhtılaşma mekanizmasını başlatan ekstrinsik yol. ....	16
Şekil 2-9: Pıhtılaşma mekanizmasında intrinsik yol. ....	17
Şekil 2-10: Traneksamik asitin kimyasal yapısı (99). ....	31
Şekil 2-11: Etki mekanizması. ....	32
Şekil 2-12: Zeolit içindeki anyon ve katyonların şematik görünümü. ....	34
Şekil 2-13: Zeolitin yapısı. ....	34
Şekil 3-1: Deneysel çalışma alanı. ....	42
Şekil 3-2: Diseksiyon sonrası femoral arter ven görünümü. ....	42
Şekil 3-3: 24 branül gauge iğne ile perforasyon. ....	43
Şekil 3-4: Lokal zeolit+traneksamik asit uygulaması. ....	43
Şekil 3-5: 100gr ağırlık ile standart bası. ....	44
Şekil 3-6: Defekt bölgesinin kapatılması. ....	44
Şekil 3-7: Histopatolojik inceleme için çalışma alanı diseksiyonu. ....	46
Şekil 3-8: Histopatolojik inceleme için çıkarılan alan. ....	46
Şekil 4-1: 7. gün kontrol grubunda patent femoral arter ve ven (H&E x 100). ....	49
Şekil 4-2: 7. gün kontrol grubunda insizyon ve diseksiyon trajesi çevresinde dejenere kas grupları (beyaz ok ) (H&E x 200). ....	50
Şekil 4-3: 14. gün kontrol grubunda patent damarlar ve doğal yapıda sinir kesitleri içeren damar sinir paketi. (H&E x 100). ....	51
Şekil 4-4: 7. gün Zeolit grubunda materyal çevresinde akut iltihap alanı. (H&E x 400) .....	52
Şekil 4-5: 7. gün Zeolit grubunda diseksiyon trajesi çevresinde yabancı cisim reaksiyonu ve materyali fagosite etmiş makrofajlar (oklar) (H&E x 400). ....	52

Şekil 4-6: 14.gün Zeolit grubunda materyal çevresinde yabancı cisim reaksiyonu ve makrofaj toplulukları (H&E x 200). .....	53
Şekil 4-7: 14.gün zeolit grubunda yabancı cisim reaksiyonu içeren alan içinde distrofik kalsifikasyon odakları (oklar) (H&E x 200). .....	54
Şekil 4-8: 7. gün zeolit+traneksamik asit grubunda materyal çevresinde yabancı cisim reaksiyonu (H&E x 400) .....	55
Şekil 4-9: 14. gün zeolit + traneksamik asit grubunda materyal çevresinde yabancı cisim granülasyon dokusu oluşumu (H&E x 400). .....	56
Şekil 4-10: 14.gün zeolit + traneksamik asit grubunda patent femoral arter(siyah ok) ve ven(beyaz ok) (H&E x 200).....	56
Şekil 4-11: 7. gün iltihap düzeyi değerlendirmesi. ....	58
Şekil 4-12: 14. gün iltihap düzeyi değerlendirmesi. ....	59
Şekil 4-13: 7. gün nekroz düzeyi değerlendirmesi. ....	61
Şekil 4-14: 14. gün nekroz düzeyi değerlendirmesi. ....	61
Şekil 4-15: 7. gün fibrozis düzeyi değerlendirmesi. ....	63
Şekil 4-16: 14. gün fibrozis düzeylerinin değerlendirilmesi.....	64
Şekil 4-17: 7. gün yabancı cisim reaksiyonu düzeylerinin değerlendirilmesi. ....	66
Şekil 4-18: 14. gün yabancı cisim reaksiyonu düzeylerinin değerlendirilmesi. ....	67
Şekil 4-19: 7. gün trombus görülme oranlarının değerlendirilmesi.....	68
Şekil 4-20: Grupların ortalama kanama durma zamanı değerlendirilmesi. ....	71
Şekil 4-21: Gruplara göre kanama durma zamanı değerlendirilmesi. ....	72
Şekil 4-22: Gruplara göre doku ısı değişimi değerlendirilmesi. ....	73
Şekil 4-23: Gruplara göre doku ısı değişimi değerlendirilmesi. ....	74

**SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ**

<b>TXA2:</b>	Tromboksan A2
<b>ATIII:</b>	Antitrombin III
<b>VWD:</b>	Von Willebrand Hastalığı
<b>PT:</b>	Protrombin Zamanı
<b>PTT:</b>	Parsiyel Tromboplastin Zamanı
<b>INR:</b>	Interational Normalized Ratio
<b>WHO:</b>	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)
<b>PFA-100:</b>	Platelet Function Analyzer
<b>OC:</b>	Oksidize Selüloz
<b>ABS:</b>	Ankaferd Bloodstoper
<b>MPH:</b>	Mikroporöz Polisakkarit Hemosfer
<b>SKB:</b>	Sistolik Kan Basıncı
<b>DKB:</b>	Diastolik Kan Basıncı
<b>YVS:</b>	Yapay Vücut Sıvısı
<b>FDA:</b>	Amerikan Gıda İlaç Dairesi (Food and Drug Administration)
<b>QC/QCG:</b>	Quick Clot
<b>ACS<sup>+</sup>:</b>	Advanced Clotting Sponge
<b>CEL:</b>	Celox
<b>IC:</b>	Instaclot
<b>WS:</b>	Woundstat
<b>AB:</b>	Alpha Bandage
<b>XS:</b>	Xsponge
<b>CHI:</b>	Chitoflex
<b>HC:</b>	Hemcon

## ÖZET

Altop MS. Sıçanlarda oluşturulan deneysel femoral arter kanaması modelinde, lokal toz zeolit ve traneksamik asit uygulamasının hemostaz süresine etkisi ve histopatolojik incelemesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ağız, Diş, Çene Cerrahisi ABD, Doktora Tezi, İstanbul, 2014.

Oral cerrahi işlemler sırasında, kanama kontrolünün sağlanabilmesi amacı ile birçok topikal hemostatik ajan kullanılmaktadır. İdeal topikal bir hemostatik ajanın; yüksek hemostatik aktivite göstermesi, uygulanan alanda parçalanabilmesi, düşük maliyet, kolay sterilizasyon ve yara iyileşmesine olumlu katkıda bulunması beklenir. Tüm bu koşulları sağlayan, uygun ve ideal bir topikal hemostatik ajan seçeneği bulunmamaktadır ve bu amaçla birçok ajanın etkinliği araştırılmaktadır. Son yıllarda ülkemizde mineral zeolit farklı alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır.

Çalışmamızda ratlarda femoral arterin delinmesi ile oluşturulan deneysel kanama modelinde lokal zeolit ve traneksamik asit uygulamasının hemostaz süresi ve histopatolojik değişiklikler üzerine etkisini karşılaştırmalı olarak incelemeyi amaçladık. Çalışmada toplam 36 adet ortalama 240±20gr ağırlığında Sprague Dawley cinsi dişi sıçan kullanıldı. Herbirinde 12 sıçan olan 3 ana grup oluşturuldu; 1.grup: zeolit, 2.grup: zeolit+traneksamik asit, 3. grup: kontrol grubudur. Her grup histopatolojik inceleme için operasyondan sonraki 7. ve 14. günlerde sakrifiye edilerek alt gruplar oluşturuldu. Her sıçanda kanamayı başlatmak için femoral arter yaralanması gerçekleştirildi. Kanama sahasına 1 gram materyal döküldü. 100 gram standart bası 30 sn aralıklarla uygulandı. Her 30 sn'de bir yara alanı ısı ölçüldü. Aynı prosedür sadece standart bası ile kontrol grubunda da uygulandı.

Sonuç olarak traneksamik asit ile modifiye edilen zeolit formülünün kontrol grubuna göre aşırı yan etki ve ekzotermik reaksiyon göstermediği ve etkin şekilde kanama kontrolü sağladığı tespit edildi.

**Anahtar Kelimeler:** zeolit, traneksamik asit, kanama kontrolü, topikal hemostat, femoral arter yaralanması.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 27444

## ABSTRACT

Altop MS. Hemostatic and histopathological effects of local mineral zeolite and tranexamic acid in rats with experimental femoral artery bleeding model. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Ph.D Thesis, İstanbul. 2014.

Today; during the oral surgical procedures a variety of topical hemostatic agents are used for the control of bleeding. An ideal hemostatic agent should exhibit a sufficient amount of hemostatic activity, disintegrate at the area of application, have a low cost, be sterilized easily and have a favorable effect on wound healing. There is not an ideal topical hemostatic agent that involves all of these properties, and research on this area still goes on. Of late years, mineral zeolite is commonly used in our country with different usage. We aimed to investigate effects of zeolite and tranexamic acid on hemostasis time and histopathological changes in a rat model with severe femoral artery bleeding that we perforated experimentally rat femoral artery in our study.

In this study, a total of 36 Sprague-Dawley female rats weighing  $240\pm 20$ g were used. Three main experimental study groups were designed, as follows: Group 1: zeolite; Group 2: zeolite+tranexamic acid; Group 3: control group. Each group sacrificed 7th and 14th days with subgroups for histopathological findings. The femoral artery of each rat was pierced to initiate bleeding. Then 1gram material was poured into bleeding site. A 100-g scale weight was placed over the bleeding site for 30 sec intervals. And the wound temperature was determined in each 30 sec. The same sequence of procedures was repeated for the control group with only standard compression.

In conclusion, the modified zeolite with tranexamic acid did not exert adverse excessive exothermic reaction, and effectively controlled hemorrhage in comparison to control group.

**Key Words:** mineral zeolite, tranexamic acid, hemorrage control, topical hemostat, femoral arterial injury

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University. Project No. 27444

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Oral cerrahi işlemlerde doku bütünlüğünün bozulmasına bağlı olarak damar içinde dolaşan kanın damar dışına çıkmasıyla kanama meydana gelir. Kanama oral cerrahi müdahaleler arasında en zahmetsiz operasyonlardan biri olarak kabul edilen diş çekiminde komplikasyonları arasındadır. Kanamanın kontrol altına alınması vücudun hemostaz mekanizması sayesinde gerçekleşir. Hemostaz, travma sırasında veya sonrasında damar bütünlüğünün bozulmasıyla oluşan ve kanamayı durdurmak için organizmanın geliştirdiği bir dizi reaksiyondur. Normal hemostaz; vazokonstriktif faz, trombosit faz koagülasyon fazı ve pıhtı retraksiyonu olmak üzere 4 aşamada gerçekleşmektedir (1,2,3).

Kanama bozukluğu olan hastalarda ve çeşitli sistemik hastalıklar nedeniyle antikoagülan kullanan hastalarda, vücudun doğal mekanizmasıyla kanama kontrolü zorlaşmaktadır. Oral cerrahide antikoagülan kullanan hastalarda uygulanacak cerrahi işlemler öncesinde, antikoagülanların kesilmesi ile ilgili bir görüş birliğine varılamamıştır. Antikoagülan ilaç kullanan hastalara uygulanan oral cerrahi işlemler sonrası oluşabilecek olası kanama komplikasyonunun, lokal hemostatik ajanlarla önlenilebileceği ve ilaca ara verilmesi ile oluşabilecek tromboemboli riskinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle günümüzde cerrahi operasyonlar sırasında ve sonrasında ortaya çıkan kanamanın önüne geçilmesinde, lokal ve sistemik olarak uygulanan hemostatik maddeler ile ilgili araştırmalar hızlanmış ve önem kazanmıştır.

Kullanılacak olan ajanın, antijenik yapıda olmaması, yüksek hemostatik aktivite göstermesi, in vivo parçalanabilme özelliği, düşük maliyet, kolay sterilize edilebilme, kolay taşınabilme, uygulama ihtiyacına göre çeşitlilik gösterebilme ve temini kolay bir ajan olması gerekmektedir. Lokal hemostazı sağlamak amacıyla literatürde kullanılan yöntem ve ajanlar arasında; kanama yüzeyine direk bası, kitosan, oksidize selüloz, jelatin sünger, kemik mumu, tromboplastik maddeler, fibrin, fibrin yapıştırıcı, ankaferd bloodstoper, monsel solüsyonu, mikroporöz polisakkarit hemosfer, siyanoakrilatlar, gümüş nitrat, adrenalin, antifibrinolitik ilaçlar ve zeolit sayılabilir. Söz konusu ürünler ile ilgili bilgiler henüz az sayıda olgu sunumuna, çoğunluğu deneysel çalışmalardan elde edilen verilere dayanmaktadır. Kanamaya bağlı gelişen komplikasyonları ve



mortaliteyi azaltmaya yönelik, topikal hemostatik uygulamasına dair değerlendirmelerin yüksek kanıt düzeyli çalışmalar ile desteklenmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Zeolit, %60-65 oranında kalsiyum sodyum aluminosilikat, %25-35 oranında magnezyum aluminosilikat ve ölçülebilir sınırın altında kuartzdan oluşur, inerttir. Mineral zeolit volkanik taş küllerinde ilk keşiflerinden beri dünyanın birçok yerinde bulunmuştur. Türkiye'nin zeolit rezervi 45,8 milyar ton olup, Ankara, İzmir, Manisa, Balıkesir, Kütahya ve Kapadokya'da zeolit rezervleri bulunmaktadır. Çalışmamızda tercih ettiğimiz zeolit minerali moleküler bir elek gibi çalışmakta ve suyu absorbe etmektedir. Bu egzometrik reaksiyon kimyasal değil tamamıyla fizyolojik bir reaksiyon olarak gelişmektedir. Kan, plazma absorpsiyonu ile konsantre olur. Trombosit ve pıhtılaşma faktörlerinin çok daha hızlı bir şekilde pıhtı oluşturması sağlanır.

Zeolit minerallerinin en önemli özelliği; boşluklu yapısı ve bu boşluklarda sıvı ve gaz molekülleri ile toprak alkali iyonlarını tutabildiği için "moleküler elek" olmasıdır. Çok yüzlü ve ikincil yapı ünitelerinin farklı olması veya aynı yapı ünitelerinin üç boyutlu farklı 4 şekilde bağlanmaları değişik kristal yapısına sahip zeolit türlerinin ortaya çıkmasına neden olur. Bu şekilde aynı kimyasal bileşime sahip olan zeolit minerallerinin fizikokimyasal özellikleri farklı olabilmektedir. Günümüzde 40 çeşit doğal zeolit mineralinin varlığı bilinmektedir (4,5).

Zararlı olabilecek etkileri açısından incelendiğinde; ateşe atıldığında yanabileceği ve sıvı ile reaksiyona girdiğinde ısı oluşturabileceği bilinmektedir. Kullanımı sırasında 42-44 °C'nin çok üstüne çıkarak 30 sn içinde yara bölgesinde ısı artışına neden olmaktadır. Kullanımı sonrasında histolojik olarak minimal doku yaralanmaları saptanmıştır (4,5,6).

Zeolit birçok alanda başarı ile kullanım yeri bulmuştur. Tıp ve diş hekimliği alanında ise son yıllarda geniş bir kullanım alanı bulmaktadır. Diş hekimliğinde en çok kanallar içindeki anaerobik ortama etkisinden dolayı çeşitli zeolit tipleri (özellikle gümüş-zeolit) kanal dolum maddelerinin içine katılmış ve çok olumlu sonuçlar alınmıştır. Hareketli protezlerde akriliğin direncini arttırmak ve antibakteriyel, antimikotik özelliklerinden dolayı bu alanda çalışmalar devam etmektedir.

Traneksamik asit aminokaproik asidin siklobenzil analogudur. Antifibrinolitik etkinliği aminokaproik aside oranla daha güçlüdür ve daha uzun süre devam eder. Ağız

yolundan verildiğinde iyi absorbe edilir. Gastrointestinal bozukluklar ve alerji oluşturabilir. En ciddi yan etkisi tromboembolik olaylara neden olmasıdır (7).

Kanama durdurucu ajan arayışlarında çeşitli maddelerin karışımları, bitkisel formüller araştırılmaktadır. Bizim de çalışmamızda amaç, sıçanlarda femoral arterin delinmesi ile oluşturulan deneysel kanama modelinde lokal toz zeolit ve zeolit + traneksamik asit uygulamasının hemostaz süresine olan etkisinin, ısı değişikliğinin ve dokuda meydana getirdiği 7. ve 14. gündeki histopatolojik değişikliklerin karşılaştırılarak incelenmesidir.

## 2. GENEL BİLGİLER

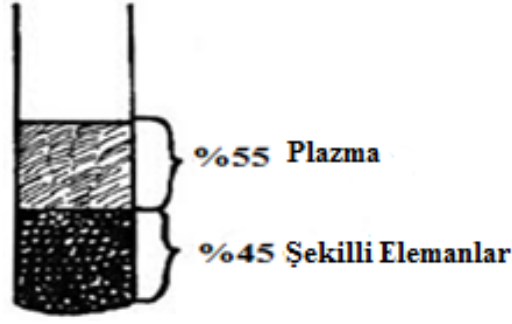
### 2.1 Kanın Yapısı ve Fizyolojisi

Plazma veya serum adı verilen sıvıda süspansiyon halinde hücresel elementleri içeren sıvıya ‘‘kan dokusu’’ denir (Şekil 2.1). İlk kez, W.B. CANNON (1871-1945) tarafından ortaya atılmış olan homeostazi kavramı, çok hassas biyolojik regülasyon mekanizmaları ile sağlanmaktadır. Hücrelerin içinde buldukları iç ortamın değişmez tutulması, vücudun normal fonksiyonları ve hayatın devamı için şarttır. Kan, homeostaziye sağlayan en önemli dokudur (8).

Kanın başlıca görevleri aşağıda belirtilmiştir.

- Farklı vücut bölgeleri arasında metabolik ve fonksiyonel bağlantı sağlar.
- Emilen besin maddeleri kanda erimiş halde olduğundan organizmayı besler.
- Hücre ve dokuların metabolik artıkları kan aracılığıyla canlının boşaltımına ilgili yapılarına ulaşır.
- Organların çalışmasında sinirler kadar önemli olan hormonlar da kanda erimiş olarak bulunduğu yerlerinden gerekli organlara kan yardımıyla taşınırlar.
- Canlı yapı için besin kadar hayati olan oksijen akciğerlerden tüm organizmaya dağılması ve metabolik ürün olan karbondioksitin atılmak üzere akciğerlere taşınması kan aracılığı ile sağlanır.
- Kan hücrelerinden fagositik olanlar aracılığıyla hücresel, bağışıklık maddeleri sentezleyenler aracılığıyla humoral bağışıklıkta rol alır.
- Canlı organizmanın belirli bir pH ve sıcaklıkta kalmasını düzenler.

Kan, doku olarak kabul edilmektedir ve sıvı bir doku oluşu sadece kana has bir özelliktir. Tüm vücut ağırlığının %8’ini oluşturur. Kanın %45’ini hücreler (şekilli elemanlar), %55’ini plazma oluşturur (Şekil 2.3). Kanın şekilli elementlerinin tüm kana oranına hematokrit denir. İnsandaki normal değeri % 44-46’dır (8,9).



**Şekil 2-1: Kanın yapısı.**

### 2.1.1. Plazma

Kan, damar içinde dolaştığı sürece pıhtılaşmaz. Herhangi bir nedenle damar dışına çıktığı zaman pıhtılaşır. Pıhtılaşan kandan ayrılan sarımtırak sıvıya serum adı verilir. Pıhtılaşması önlenmiş (atikoagülan madde eklenmiş) kan, santrifüj edildiğinde ortaya çıkan sıvıya ise plazma denir. İkisi arasındaki fark; plazmada fibrinojen bulunması, serumda bu maddelerin pıhtılaşmada kullanılmasından dolayı bulunmamasıdır (8,9).

Plazma, besinleri emildikleri ya da sentezlendikleri bölgelerden alarak organizmanın çeşitli bölgelerine dağıtır. Ayrıca, metabolik artıkları da kandan alarak temizleyen boşaltım organlarına taşır. Bunların yanı sıra, hormonların taşınması, vücut sıcaklığının ayarlanması, asit baz dengesinin sağlanması ve ozmotik dengenin düzenlenmesinde işlev görür (10,11).

Plazma, hacminin %10'luk kısmını oluşturan yüksek ve düşük molekül ağırlıklı maddeler içerir. Bunun %7'sini, plazma proteinleri %0,9'unu inorganik tuzlar oluşturur. Geriye kalan kısım ise amino asitler, vitaminler, hormonlar, lipoproteinler gibi değişik kökenli organik bileşikler içerir (12).

Plazma proteinleri ağırlık olarak plazma içindeki en fazla bulunan çözünmüş maddelerdir. Albümin, globülin, fibrinojen olmak üzere 3 gruba ayrılırlar (13).

Albumin: Plazma proteinlerinin %60'ını oluşturur. Plazma kolloid ozmotik basıncı sağlayan en önemli proteindir. Albumin aynı zamanda taşıyıcı görevi üstlenir. Serbest yağ asitleri, bilirubin, tiroksin, kortizol ve bazı ilaçlar albümine bağlı olarak taşınır.

Globulin: Total plazma proteinlerinden %1-1,5 kadarını oluşturur. Alfa ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ), beta ( $\beta$ ), gama ( $\gamma$ ) olarak üzere 3 çeşittir. Gama globülinleri immun sistemde antikor olarak yer alırlar. Antikorlar vücuda giren yabancı maddelerle (antijen) reaksiyona girerler.

Fibrinojen: Plazma proteinlerinin %0,3'ünü oluşturur. Pıhtılaşma mekanizmasında yer alır (13).

## **2.1.2. Şekilli Elementler**

### **2.1.2.1. Eritrositler (Alyuvarlar)**

Eritrositler yapılarında; çekirdek, ribozom ve mitokondri bulundurmayan, oksijen taşıyıcı proteini hemoglobin olan hücrelerdir. Sayıları; kadınlarda ortalama 4,5-5 milyon /  $\text{mm}^3$ , erkeklerde ortalama 5-5,5 milyon /  $\text{mm}^3$  tür.

Eritrosit sayısı; cinse, yaşa hatta kişinin yaşadığı yüksekliğe göre değişiklik gösterebilmektedir. Eritrositler, bikonkav disk şeklinde olup ortalama çapları yaklaşık 7,8 $\mu\text{m}$  ve kalınlıkları en kalın noktada 2,5 $\mu\text{m}$ , merkezde ise 1 $\mu\text{m}$  veya daha azdır. Eritrositlerin ortalama hacmi ise 90-95 $\mu\text{m}^3$  tür. Eritrositlerin şekli kapillerden geçerken belirgin olarak değişebilmektedir.

Eritrositler büyük miktarda karbonik anhidraz enzimi içerirler. Bu enzim karbondioksit ile su arasındaki reaksiyonu kataliz eder ve reaksiyon hızını yüksek oranda artırır. Bu hızlı reaksiyon kanda suyun, büyük miktarda karbondioksit ile birleşmesini ve böylece onun, bikarbonat iyonları şeklinde dokulardan akciğerlere taşınmasını sağlar. Bu yüzden, hücre içindeki hemoglobin mükemmel bir asit-baz tamponudur. Bütün kanın tampon gücünün %50'sinden fazlasından eritrositler sorumludur (14).

Eritrositlerin yaşam süreleri 120 gündür. Yaşlanan eritrositler başlıca kemik iliği ve dalaktaki makrofajlar tarafından ortadan kaldırılırlar (10,15,16,17,18,19).

### **2.1.2.2. Lökositler (Akyuvarlar)**

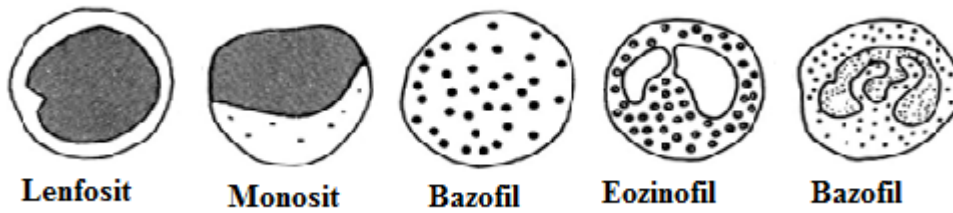
Lökositler, vücudun yabancı maddelere karşı hücrel ve hümorale savunmasından sorumlu hücrelerdir. Lökositlerin bir kısmı kemik iliğinde bir kısmı da lenf nodüllerinde yapılırlar. Dolaşımdaki kanda küre biçiminde ve hareketsiz hücrelerdir. Kandaki normal miktarı, 5.000-10.000 /  $\text{mm}^3$ , ortalama 7.000 /  $\text{mm}^3$  tür.

Vücutta bir enfeksiyon söz konusu olduğunda, sayıları kısa bir süre içerisinde bu rakamın birkaç katına çıkabilir. Normal değerlerin belli oranda yükselmesi, vücutta bir enfeksiyon bulunduğunu düşündürür. Tüm lökositlerin kandaki sayılarının normalden yüksek olmasına lökositoz (leucocytosis) az olmasına ise lökopeni (leucopeni) denir. Hacimleri eritrositlerin 2-3 katına çıkabilir ( 7-20  $\mu\text{m}$ ). Eritrositlerin tersine lökositlerde çekirdek bulunur.

Lökositler, vücudun savunma sisteminin hareketli birimleridir. Yapı ve şekilleri yaptıkları görevle özdeşleşmiştir (Şekil 2.3). Granül taşıyıp taşıyamalarına göre sınıflandırılırlar. Granül taşıyan lökositlere granülosit, taşımayanlara ise agranülosit adı verilir (10,20,8).

- Granülositler: Eozinofil, bazofil ve nötrofillerdir. Bunlar polimorfonükleositler olarak da bilinir. Tüm granülositler yaşam süresi birkaç gün olan ve bölünmeyen terminal hücrelerdir (20).

- Agranülositler: Lenfositler ve monositlerdir. Çekirdekleri yuvarlaktır (20).



**Şekil 2-2: Lökosit tipleri.**

### **Granülositler**

#### **Eozinofil**

Tüm lökositlerin %2-4 kadarını oluştururlar. Kemotaksis gösterirler. Vücuda yabancı bir proteinin girmesi, alerjik reaksiyonlar ve paraziter enfeksiyonlarda sayıları artar. Eozinofiller dokularda bronşlar, sindirim sistemi, uterus ve vajina gibi organların epitelleri altındaki bağ dokusunda bulunurlar. Eozinofillerin bir diğer görevi; diğer hücrelerden salgılanan lökotrienler ve histamini etkisiz bırakarak iltihabı kontrol altına almaktır (21,10,8).

### **Bazofil**

Kandaki lökositlerin %1'inden daha azını oluştururlar. Bazofillerin bünyelerinde, mast hücreleri gibi heparin, histamin ve serotonin gibi vazoaktif maddeler taşındıkları bilinmektedir. Uzun süren iltihabi hastalıklarda ve iltihabi hastalıkların iyileşme döneminde sayıları artar (8,10,22).

### **Nötrofil**

Tüm lökositlerin %50-70'ini oluştururlar. Yaşam süreleri oldukça kısadır; kan dolaşımındaki yarı ömürleri 6-7 saattir, apoptozis ile yaşamlarının sonlandığı bağ dokusunda ise 1-4 gün süreyle yaşamlarını sürdürürler.

Nötrofiller, fagositoz yapma yetenekleriyle vücut savunmasında rol alırlar. Nötrofiller bakteri, virüs ve diğer zararlı ajanlara saldırarak onları tahrip ederler. Kan dışında, özellikle bağ dokusunda da bulunurlar, kan akımını terk ettikten hemen sonra genişlerler. Ameboid hareket kazanarak aktif fagositler haline geçerler. Nötrofiller mitoz ile çoğalamazlar (22,10,8).

### **Agranüositler**

#### **Lenfosit**

Tüm lökositlerin %20-40'ını oluştururlar. Tek parçalı çekirdek ve yuvarlak bir şekle sahiptirler. Fagositoz yetenekleri yoktur. Lenfositlerin yaşam süreleri farklılık gösterir. Bazı lenfositler sadece birkaç gün bazıları ise birkaç yıl yaşar.

Bağışıklık sisteminde görev alarak vücudu hastalık yapıcı mikroorganizma, yabancı moleküller ve kanser hücrelerine karşı savunmada rol oynamaktadırlar. Lenfositler T lenfositler ve B lenfositler olmak üzere iki alt gruba ayrılırlar.

Bu hücrelerin olgunlaşmaları, işlevleri ve antijen yapıları birbirinden farklıdır. T lenfositler hücresel bağışıklıktan, B lenfositler ise humoral bağışıklıktan sorumludur. (10,23,8).

#### **Monositler**

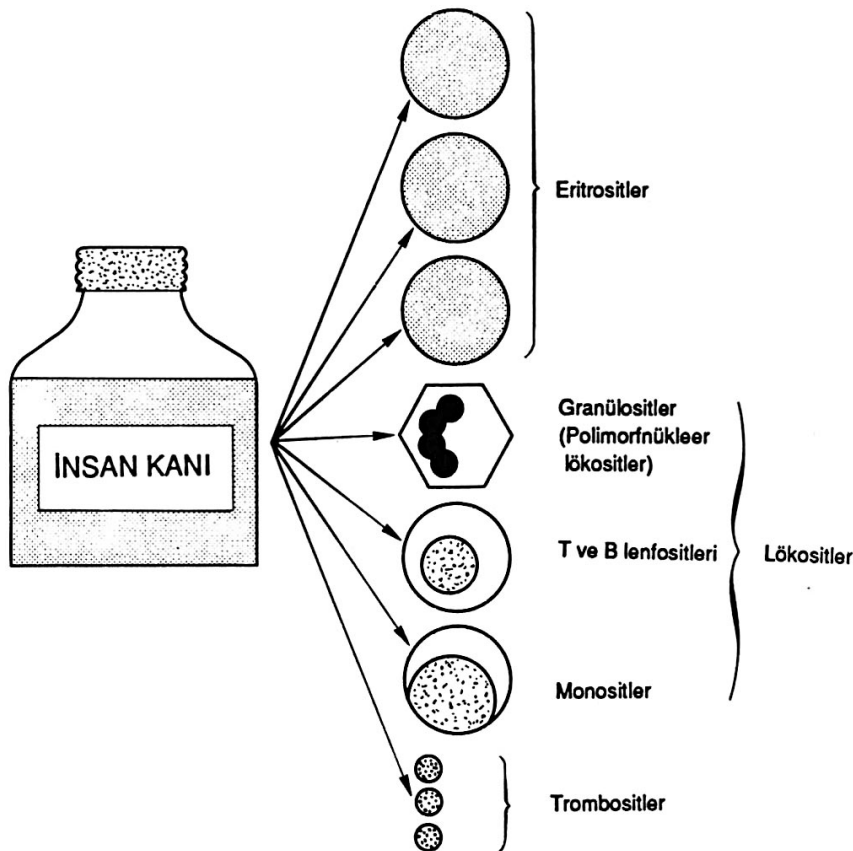
Çapları 12-20µm arasında değişmektedir. Kemik iliği kökenli agranüositlerdir. Yaklaşık birkaç saat içinde kan dolaşımından çıkıp dokulara girerler. Dokularda, monositler ayrı makrofaj türlerine olgunlaşırlar. Makrofaj dokularda bulunan monositlere verilen addır; her tür dokunun kendine özgü makrofajları vardır.

Mikroskopik incelemede normal şartlarda, tipik at nalı benzeri çekirdekli görünürler. Fagositoz yetenekleri mevcuttur. Bu özellikleri makrofajlara dönüştüklerinde daha güçlü olur (10,23).

### 2.1.2.3. Trombositler

Sayıları normalde  $150.000-400.000/mm^3$ 'tür. Sayılarının  $150.000$  altına düşmesine trombositopeni,  $450.000$  üzerine çıkmasına ise trombositoz denir. Çapları  $2-4 \mu m^3$ , yaşam süreleri yaklaşık olarak 10 gündür. Trombositler her 4 günde bir tamamen yenilenirler. Yani günde  $1mm^3$  kan için  $75.000$  hücre meydana gelmektedir. Trombositler, kemik iliğindeki polipoid dev hücreler olan megakaryositlerden köken alırlar.

Trombositlerin görevi; kanın pıhtılaşma mekanizmasını aktive etmek ve küçük damar yaralanmalarında kanamanın durdurulması için trombosit tıkaçı oluşturmaktır (24,8).



Şekil 2-3: Kanda bulunan hücre tipleri.



## 2.2. Kanama ve Pıhtılaşma Mekanizması

### 2.2.1. Kanama

Kanın herhangi bir nedenden dolayı bulunduğu damar sistemi (arter, ven, kapiller) dışına çıkmasına kanama (hemoraji) denir (8).

Damar dışına çıkmış olan kan vücut içinde kalabilir ya da vücut dışına çıkabilir. Kanama, içinden çıktığı damarın özelliklerine göre sınıflandırılabilir (25).

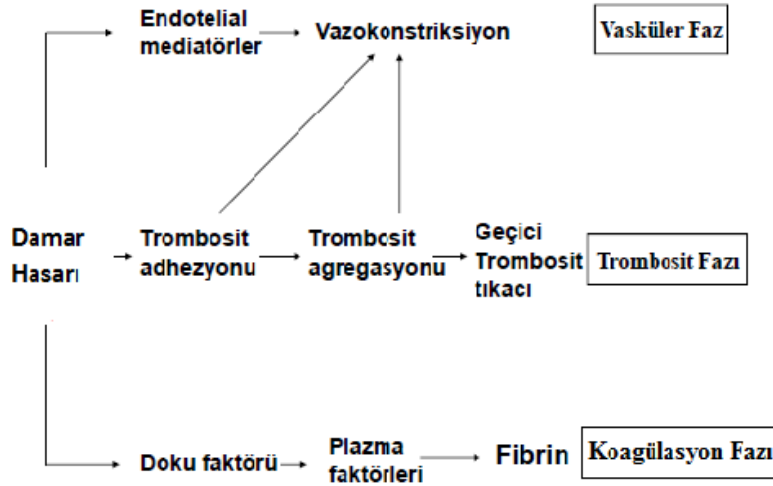
- Arteriyel Kanama: Parlak, açık kırmızı renktedir. Kalp atımı ile aynı zamanda ve fişkırır tarzdadır.
- Venöz Kanama: Koyu kırmızı renktedir. Kanamanın koyu olmasının nedeni oksijen saturasyonunun düşük olmasından dolayıdır. Fıskırma yoktur, devamlı akar.
- Kapiller kanama: Yavaş, devamlı ve sızıntı şeklinde olan açık renkli kanamalardır.

Kanama, kanamanın ne zaman gerçekleştiğine göre de sınıflandırılabilir.

- Primer kanama: Yaralanma anında veya operasyon sırasında olan kanamadır.
- Reaksiyonel kanama: Primer kanamadan sonraki ilk 24 saat içinde (genellikle 4-6 saat arası) gerçekleşen kanamadır.
- Sekonder kanama: Enfeksiyon sonucu ilk kanamadan 7-24 gün sonra oluşan kanamadır. Bu kanamanın nedeni bölgeye yerleştirilmiş drenaj tüpü, kemikteki kırık, enfekte alandaki ligatür veya kanser olabilir (8,25,22).

### 2.2.2. Pıhtılaşma Mekanizması ve Hemostaz

Damar bütünlüğünü bozan bir zedelenmeden sona organizmanın kan akımını sürdürebilme yeteneği yaşamsal bir öneme sahiptir. Hemostaz, damar duvarında bir zedelenme olduğunda kan akımını engellemeden kanamanın durdurulması ve damar bütünlüğünün sağlanması için gereken fizyolojik sistemlerin bütünüdür (Şekil 2.4). Hemostaz vazokonstriktif faz, trombosit faz, koagülasyon fazı ve pıhtı retraksiyonu olmak üzere dört aşamada meydana gelir (26).



Şekil 2-4: Pıhtılaşma mekanizması.

### 2.2.2.1. Vazokonstriktif Faz (Vasküler Spazm)

Kan damarı kesildikten veya yırtıldıktan hemen sonra, travmanın damar üzerindeki etkisiyle damar duvarı kasılır. Kasılma sinirsel refleksler, lokal miyojenik spazm ve hasarlanan dokular ile trombositlerden kaynaklanan lokal hümorale faktörler sonucu değişir. Sinirsel refleksler, hasarlanan damar ve çevre dokulardan kaynaklanan ağrı veya diğer duyuşsal uyarılar ile başlatılır. Vazokonstriksiyonun büyük kısmı travma sonucu vasküler düz kasların kasılmasıyla sağlanmasına rağmen, küçük damarlardan vasokonstriktör bir madde olan tromboksan A<sub>2</sub> (thromboxane A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>)) sorumludur (15,27,1,28,29,30).

### 2.2.2.2. Trombosit Faz (Trombosit Agregasyonu)

Trombositler yaralanmış damar bölgesiyle karşılaştıklarında bir dizi değişime uğrarlar. Yüzeylerinde çeşitli ışınal çıkıntılar oluşur ve yapışkanlaşırlar. Aynı anda kendi aralarında da kümeleşirler. Zedelenen damarda endotel tabakası, normalde olan düz yapısını kaybeder. Bunu sonucunda trombositler derhal damar duvarına yapışırlar. Adhezyon sırasında trombositler, birbirine sıkıca tutunma gibi bir özellik de kazanırlar. Bunun sonucunda adhezyon yapan ilk tabakanın üstüne ikinci tabaka kümeleşir. Daha sonra ikinci tabakanın üstüne üçüncü tabaka gelir. Bu olay küçük bir trombosit tıkaç oluşuncaya kadar devam eder (8,31,32).

### 2.2.2.3. Koagülasyon Faz (Kanın Pıhtılaşması)

Hemostazın üçüncü basamağıdır. Damar duvarı ağır biçimde hasarlanmışsa 15-20 saniye içinde pıhtı gelişmeye başlar. Hasarlanma hafifse pıhtılaşma 60-120 saniyeye kadar çıkabilir. Pıhtılaşma reaksiyonu plazmada çözünür plazma proteini fibrinojenin çözünmez hale (fibrin) dönüşmesidir (15,16,12).

Kan ve dokularda kan pıhtılaşmasını etkileyen maddelerin bir kısmı pıhtılaşmaya yardımcı olurken (prokoagülan), diğerleri ise (antikoagülan) pıhtılaşmayı inhibe etmektedir. Pıhtı mekanizmasının işlevini prokoagülan ve antikoagülan maddeler arasındaki denge belirler. Normal vasküler sistemde antikoagülanlar baskındır ve kan pıhtılaşmaz, ancak damar hasarlandığında bu bölgedeki prokoagülanlar aktiflenerek, antikoagülanlara baskın hale gelir ve pıhtıyı oluşturur (1).

Pıhtılaşma mekanizmasında etkili olan faktörlere kan-pıhtılaşma faktörleri adı verilir (Şekil 2.5). Çoğunlukla proteolitik enzimlerin inaktif formları olan bu faktörler, aktive edildiklerinde enzimatik etkileri ile pıhtılaşma mekanizmasında seri reaksiyonlara yol açarlar.

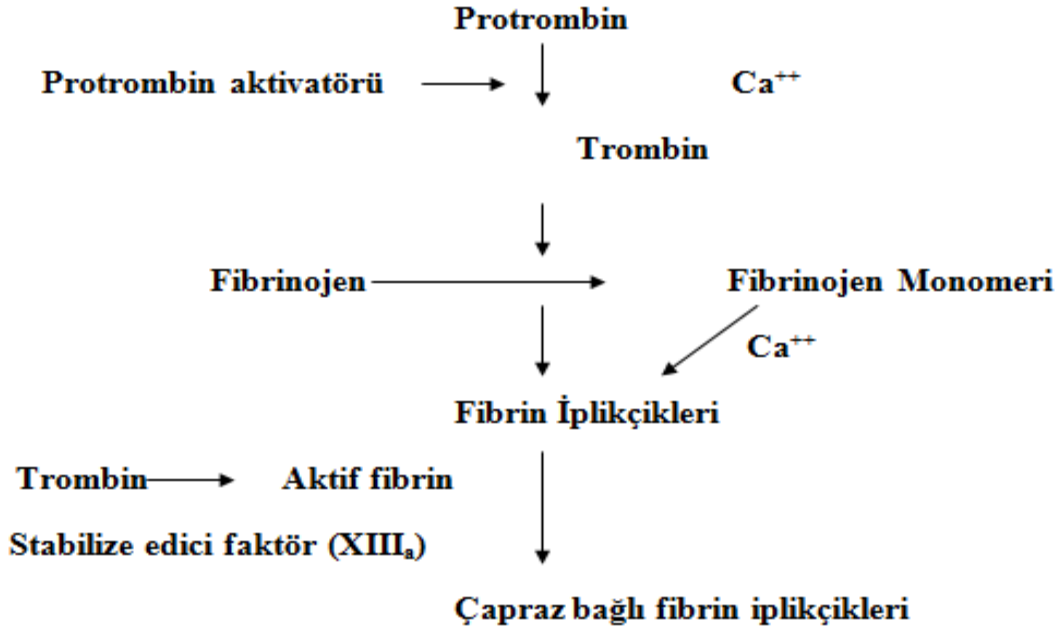
Pıhtılaşma faktörlerinin çoğu romen rakamıyla gösterilir, ve aktif formları için romen rakamının ardına ‘a’ harfi konulur; örneğin faktör VIII aktif formu, faktör VIIIa olarak gösterilir (1,33,30,34). Protrombin 68.700 molekül ağırlığında alfa2-globülin özellikte bir plazma proteindir ve normalde plazmada yaklaşık olarak 15mg/dl konsantrasyonda bulunur (1,35). Stabil olmayan bir proteindir ve kolaylıkla daha küçük bileşiklere parçalanabilir. Bu bileşiklerden biri 33.700 molekül ağırlığında olan trombindir. 340.000 molekül ağırlığında ve plazmada normal konsantrasyonu 100-700 mg/dl olan fibrinojen ise karaciğerde sentezlenir (36,1).

Pıhtılaşma Faktörü	Eşanımları
Fibrinojen	Faktör I
Protrombin	Faktör II
Doku faktörü	Faktör III; doku tromboplastini
Kalsiyum	Faktör IV
Faktör V	Proakselerin; labil faktör, Ac-globulin; (Ac-G)
Faktör VH	Serum protrombin konversiyon akseleratörü (SPCA) <u>prokonvertin; stabil</u>
Faktör VIII	Antihefiflik faktör (AHF); Antihefiflik globulin (AHG)
Faktör IX	Plazma tromboplastin komponenti (PTC); Christmas faktörü
Faktör X	Stuart faktörü; Stuart-Prover faktörü
Faktör XI	Plazma tromboplastin antisedanı (PTA); antihefiflik faktör C
Faktör XII	Hageman faktörü
Faktör XIII	Fibrin stabilize edici faktör
Prekallikrein	Fletcher faktörü
Yüksek molekül ağırlıklı kininojen	Fitzgerald faktörü; HMWK (high-molecular-weight-kininogen)

**Şekil 2-5: Pıhtılaşma faktörleri ve eşanımları.**

Koagülasyon üç ana basamakta gerçekleşir;

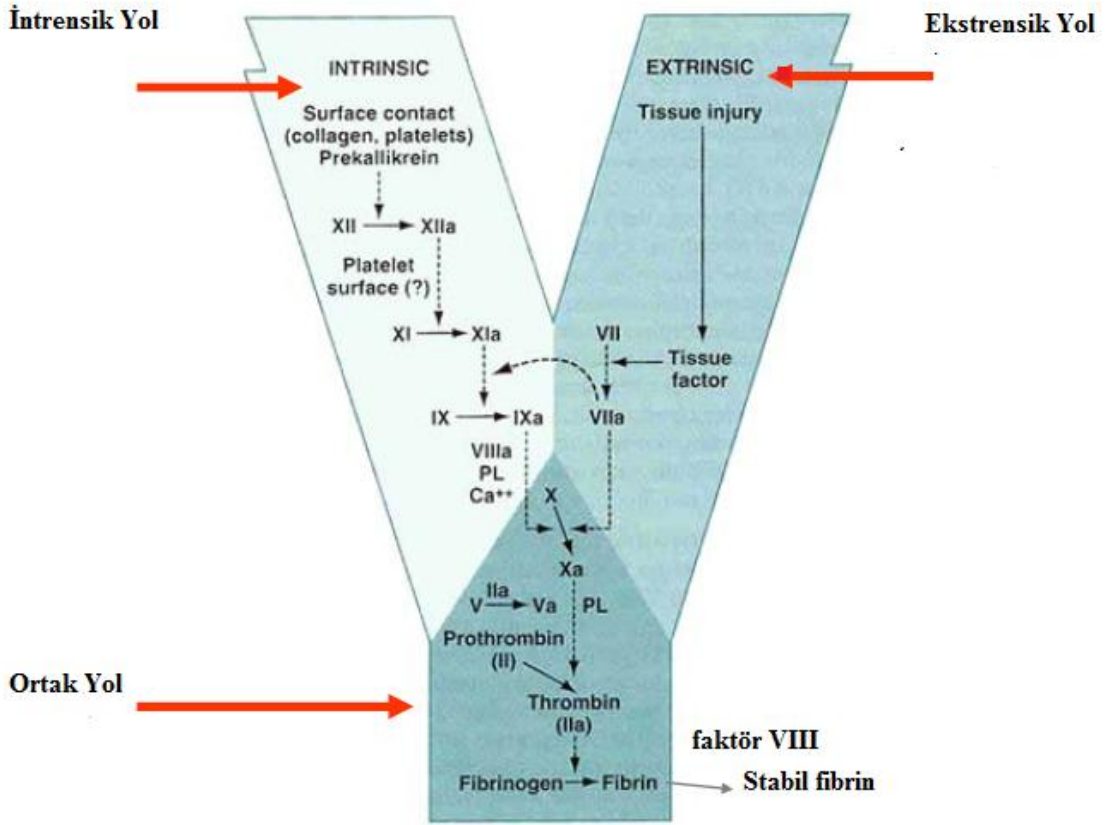
- Damarın yırtılması ya da kanın kendisinin hasarlanmasına cevap olarak kanda bir düzineden fazla pıhtılaşma faktörünün rol oynadığı bir dizi kimyasal reaksiyonlar kompleksi meydana gelir. Net sonuç, aktive olan tüm maddelerin protrombin aktivatörü denen bir kompleks oluşturmasıdır
- Protrombin aktivatörü protrombinin trombine dönüşümünü katalizler.
- Trombin bir enzim görevi yaparak fibrinojeni fibrin iplikçiklerine çevirir, daha sonra fibrin iplikçikleri trombositler, kan hücreleri ve plazmayı da içine alarak pıhtıyı oluşturur (1,33,30,37)(Şekil 2.6).



**Şekil 2-6: Protrombinin trombine çevrilmesi ve fibrinojenin fibrin iplikçiklerini oluşturmak üzere polimerizasyonu.**

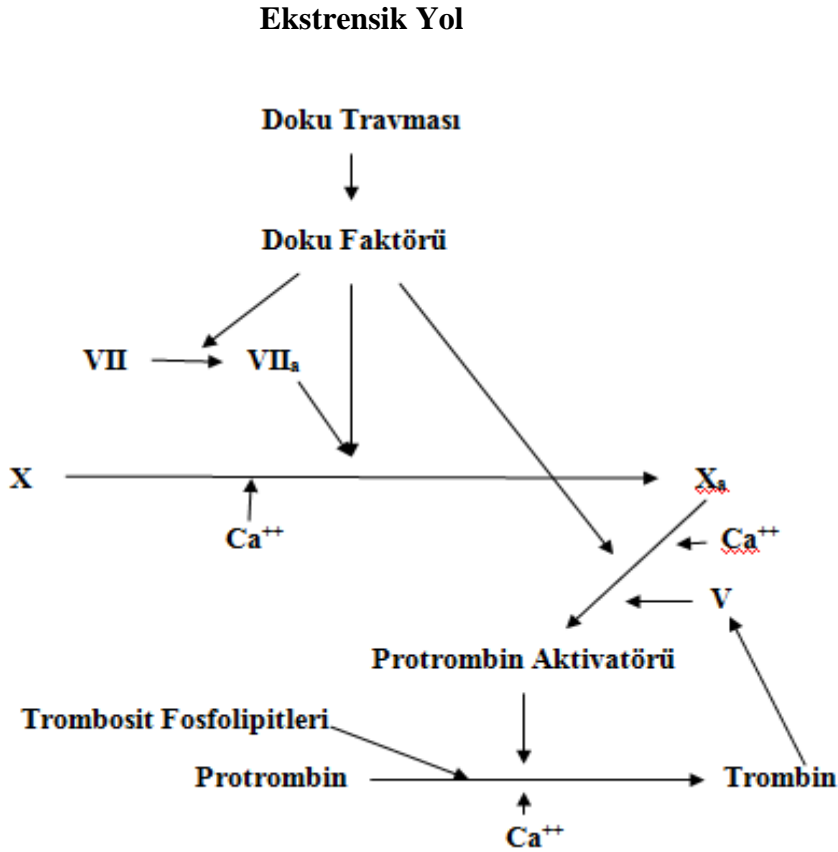
Damar duvarı ve\veya damar içi yapıların travmaya uğraması, hasarlanmış endotel hücrelerinin, damar endoteli dışında bulunan kollajene ve diğer doku elemanlarıyla teması pıhtılaşma mekanizmasını aktive eder. Bu aktivasyonda protrombin aktivatörü iki yol ile gerçekleşir (Şekil 2.7);

- Kanın kendi içinde başlayan intrensik yol
- Damar duvarı ve çevre dokuların travmaya uğraması sonucu gelişen ekstrensik yoldur (1,33,30,34,38).



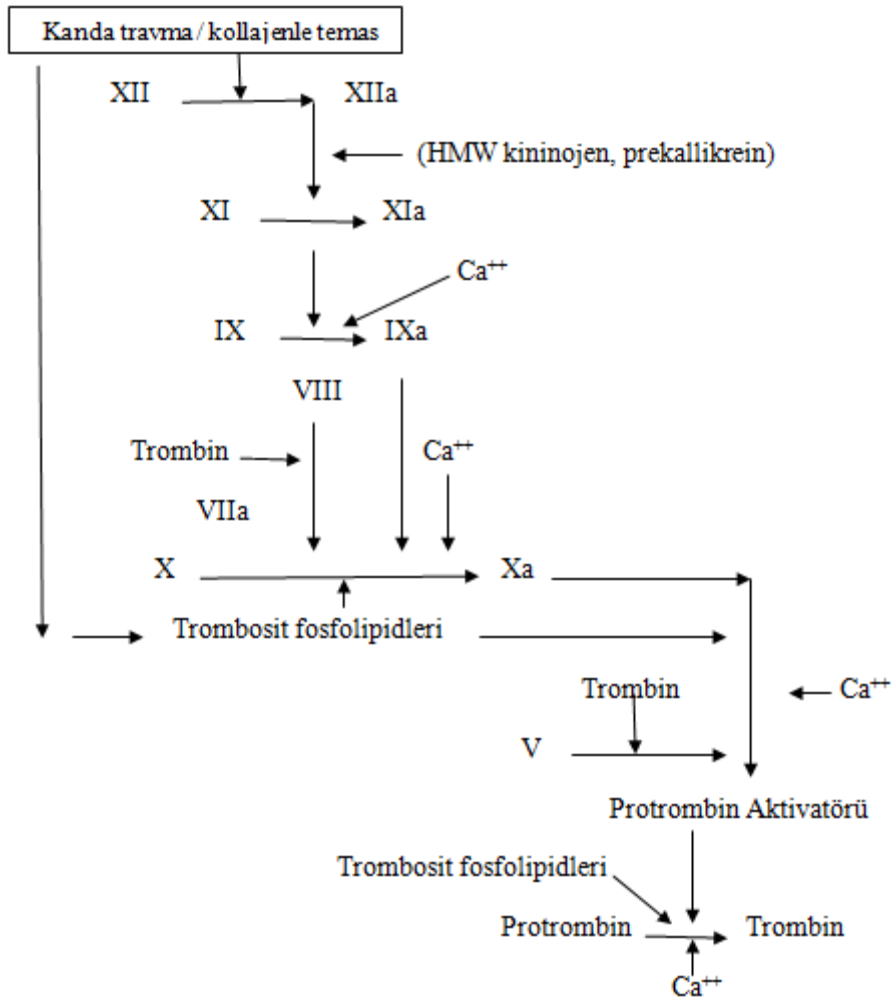
Şekil 2-7: Sekonder hemostaz.

Protrombin aktivatörü oluşumunu başlatan ekstrensik yol, damar duvarı ve ekstrasvasküler sıvıların travmaya uğraması ile başlar. Hasarlı dokudaki doku membranından gelen fosfolipidler ve proteolitik enzim içeren doku faktörü (doku tromboplastini) olarak adlandırılan çeşitli faktör kompleksi serbestlenir. Doku faktör kompleksi, faktör VII ile kompleks oluşturur ve ortamdaki Ca<sup>+2</sup> iyonları ile faktör X üzerine enzimatik etki göstererek faktör Xa'yı oluşturur. Faktör Xa doku faktöründeki fosfolipidler ve\veya trombositlerden serbestlenen fosfolipidlerle birlikte, faktör V ile birleşerek protrombin aktivatörü kompleksini oluşturur ve birkaç sn içinde protrombin trombine parçalanır (Şekil 2.8) (1).



**Şekil 2-8: Pıhtılaşma mekanizmasını başlatan ekstrensik yol.**

İntrensik yol, kan elemanlarının travmaya uğraması ve hasarlı damar duvarındaki kollajenle teması sonucu aktive olur. Bu aktivasyon, kanda bulunan faktör XII'yi ve trombositleri aktive eder. Faktör XII kollajenle temas ederek faktör XIIa olarak adlandırılan proteolitik bir enzime dönüşür. Bu aşamada, trombositlerde kollajene yapışarak trombosit faktör 3 olarak adlandırılan ve lipoprotein içeren trombosit fosfolipidleri ortama serbestlenir. Faktör XIIa faktör XI'i enzimatik olarak aktive edebilmesi için, ortamda yüksek molekül ağırlıklı kininojen ve prekallikreine gereksinim vardır. Faktör XIa enzimatik etki ile faktör IX'u aktive eder. Faktör XI, faktör VII, trombosit fosfolipidleri ve travmaya uğramış trombositlerden salınan faktör 3'ün aktivasyonu sonucu, faktör X aktive edilir (1,34,38). Faktör Xa, faktör V, trombosit ve doku fosfolipidlerinin birleşmesi ile oluşan protrombin aktivatörü kompleksi, protrombinin trombine parçalanmasını başlatır (Şekil 2.9)(36).



**Şekil 2-9: Pıhtılaşma mekanizmasında intrensik yol.**

Trombin fibrinojeni etkileyerek, her bir fibrinojen molekülünden dört düşük molekül ağırlıklı kendiliğinden bir peptid olan fibrin monomerini oluşturur. Bu her bir monomer birbirleriyle kendiliğinden polimerize olma yeteneğine sahiptir. Böylece fibrin monomer molekülleri, saniyeler içinde pıhtının retikulumunu meydana getiren uzun fibrin ağına polimerize olur. Polimerizasyonun ilk aşamasında fibrin monomer molekülleri zayıf kovalent olmayan hidrojen bağlarıyla bir arada tutunur ancak yeni oluşan her bir ağ, diğerleriyle çapraz bağlar yapmaz. Bu özelliğinden dolayı oluşan pıhtı zayıftır ve kolayca çözünebilir. Plazma globülinlerinde az miktarda bulunan ve pıhtı içindeki trombositlerden de salınan fibrin stabilize edici faktör, trombinle aktive edilir ve fibrin monomer molekülleri ve komşu fibrin ağları arasında çok sayıda çapraz bağların kurulmasına imkan sağlar (1,39,34,38,40).



#### 2.2.2.4. Pıhtı Retraksiyonu

Pıhtı oluştuktan sonra birkaç dk içinde kasılmaya başlar ve genellikle 20-60 dk içinde pıhtıdaki sıvının çoğu ayrılarak serumu oluşturur. Serumu plazmadan ayıran özelliği, içinde fibrinojen ve diğer birçok pıhtılaşma faktörlerinin bulunmamasıdır. Pıhtı retraksiyonunda trombositler önemli rol oynar ayrıca pıhtının kasılmaması dolaşımdaki trombosit sayısındaki azalmanın bir göstergesidir.

Elektron mikrografi çalışmalarında, trombositlerin farklı fibrin ağlarının bağlanmasında etkili olduğu bildirilmektedir. Trombositlerin yapısında bulunan kontraktıl proteinler (trombostenin), aktin ve miyozin moleküllerini aktive ederek, pıhtının kasılmasında etkili olur. İntrensik yolun ilk iki basamağı dışında, bütün reaksiyonların başlaması ve aktive olması için ortamda  $Ca^{+2}$  a ihtiyaç vardır (1).

Plazma proteinleri plazminojen (profibrinolizin) olarak adlandırılan bir globülin içerir ve bu proteinin aktivasyonu, plazminin (fibrinolizin) oluşumunu sağlar. Yaralanan dokular ve damar endoteli, doku plazminojen aktivatörünü (t-PA) yavaş olarak salgılar ve bu aktivatör plazminojeni plazmine çevirerek pıhtının ortadan kalkmasına neden olur. Çevre kanda bulunan fibrinojen, faktör V, faktör VII gibi maddelerde plazminle ortamdaki kaldırılır (36,41).

#### 2.2.3. Kan Dolaşımında Pıhtılaşmanın Engellenmesi

Endotel yüzey faktörleri, fibrin antitrombin etkinliği ve antitrombin III (ATIII), heparin normal vasküler sistemde pıhtılaşmanın önlenmesinde etkili doğal intravasküler antikoagülanlardır.

Normal damar sisteminde pıhtılaşmayı önleyen en önemli faktörler şunlardır:

Endotel yüzeyinin düzgünlüğü; intrensik pıhtılaşma sisteminin aktivasyonunu önler (27,22).

Glikokaliks tabakası; endotelin iç yüzüne absorbe olan pıhtılaşma faktörlerini ve trombositleri iterek pıhtılaşmanın aktivasyonunu engeller (27).

Trombomodülin; endotel membranına bağlı olan bir proteindir ve trombinin bağlar. Trombomodülin ile trombinin bağlanması pıhtılaşmayı yalnızca trombinin ortamdaki uzaklaştırmak suretiyle önlenemez. Fakat trombomodülin-trombin kompleksi bir plazma proteini olan Protein C' yi aktive eder ve Protein C, Faktör V ve Faktör VIII'i inaktive etmek yoluyla antikoagülan etkinlik gösterir (25,22).

Trombomodülin ile trombinin bağlanması pıhtılaşmayı yalnızca trombini ortamdan uzaklaştırmak suretiyle ile trombin kompleksi endotel yüzüne bağlı bulunur. Bu kompleksle trombin ortamdan uzaklaştırılır ve protein C, faktör V, faktör VIII inaktive olur (42).

### **2.2.3.1. Fibrinin Antitrombin Etkisi ve Antitrombin III**

Pıhtılaşma işlemi sırasında oluşan fibrin ağları ve ATIII (heparin kofaktörü) kanda bulunan en önemli antikoagülanlar olup, trombinin kandan uzaklaşmasını sağlar. Pıhtı oluşumu sırasında, protrombinden meydana gelen trombinin yaklaşık %85-90'ı oluşan fibrin iplikçiklerine absorbe olur. Bu olay, trombinin geriye kalan kana yayılmasını önler ve böylece pıhtının geniş alanlara yayılmasını engeller. Fibrin iplikçiklerine absorbe olmayan trombin ise Antitrombin III ile birleşir. Antitrombin III, trombinin fibrinojen üzerine olan etkisini bloke eder ve sonraki 12-20 dakika içinde bağlı durumdaki trombini inaktive eder (23,25).

### **2.2.3.2. Heparin**

Heparinin tek başına antikoagülan etkinliğinin olmaması ya da az olmasına rağmen, ATIII' le birleşerek ATIII'ün trombini uzaklaştırma etkinliğini yüz kattan bin kata kadar arttırmasıyla güçlü bir antikoagülasyon sağlar. (27).

Heparin ATIII kompleksi, diğer bazı aktif pıhtılaşma faktörlerininide (XIIa, XIa, IXa, Xa) ortamdan uzaklaştırarak antikoagülan aktiviteyi arttırır. Heparin vücutta birçok farklı hücrelerde üretilmesine rağmen, özellikle büyük bir kısmı perikapiller bağ dokusunda bulunan bazofilik mast hücreleri tarafından sürekli salgınır ancak az miktardaki heparin dolaşım sistemine geçer. Akciğer ve karaciğer kapillerinde farklı miktarlarda bulunan mast hücrelerinin ortama salgıladıkları heparin bu organların kapillerinde oluşan embolinin büyümesini önler (1,39,23,25).

### **2.2.3.3. Alfa-2 Makroglobulin**

Alfa-2 makroglobulin, molekül ağırlığı 360.000 olan büyük bir globülin molekülüdür ve proteolitik pıhtılaşma faktörleriyle birleşme özelliği ile antitrombin-heparin kompleksine benzer. Bununla birlikte etkinliği heparin ile arttırılmaz. Başlıca görevi bir çok pıhtılaşma faktörlerini bağlayarak proteolitik etkinliklerini önlemektir (22,43,44).

#### 2.2.3.4. Fibrinolizis

Fibrinin doku ve damar içinde eritilmesi ve uzaklaştırılmasına fibrinolizis denir (27).

Endojen fibrinolizis 2 yoldan gerçekleşir (25,22).

- Plazma fibrinolitik sistemi:

Bu sistemde plazminojeni plazmine ceviren aktivatörler, idrardan elde edilen ürokinaz damar duvarı endotelinden salgılanan vasküler plazminojen aktivatoru (PA) ve doku aktivatörleri yer alır. Fibrinolizisi sağlayan madde plazmindir (27). Plazmin vücutta plazminojen olarak bulunur. Doku plazminojen aktivatoru (t-PA) ve ürokinaz plazminojeni aktif bir proteinaz olan plazmine çevirir. Fibrinolizisi sınırlayan en etkin plazminojen aktivator inhibitörü trombositlerden salgılanan plazminojen aktivator inhibitör 1 (PAI-1)'dir. PAI-1, t-PA ve ürokinaz ile kompleks yapar ve fibrinolizin kontrolsüz bir şekilde oluşmasını engeller. PAI-1'den başka plasentada PAI-2 ve idrarda PAI-3 bulunmaktadır. PAI-1 plazminojen aktivasyonunu inhibe ederken oluşan plazmin ise alfa-2 antiplazmin tarafından inhibe edilir. Alfa 2 anti-plazmin karaciğerde sentez edilir. Plazmin ile kompleks yapar ve plazminin fibrine bağlanmasını engeller (27,22).

- Hücresel fibrinoliz:

Lökositlerden salgılanan proteolitik enzimlerden kaynaklanır (25).

### 2.3. Pıhtılaşma Fonksiyon Testleri

Kanama hikayesi olmayan hastalarda, minör cerrahi işlem öncesi rutin pıhtılaşma testlerinin yapılması gerekli değildir. Hemostaz bozukluğunun ortaya çıkarılması için laboratuvar incelemelerine gereksinim duyulmaktadır. Bu amaçla uygulanan hemostaz testleri şunlardır:

#### 2.3.1. Trombosit Sayımı

Trombositlerin kandaki normal konsantrasyonu,  $150.000-400.000/\text{mm}^3$ 'tür (45). Kandaki trombosit konsantrasyonu trombosit disfonksiyonunda önemli bir göstergedir. Normal konsantrasyondan yüksek değerler trombositoz, düşük değerler ise trombostopeninin göstergesidir (46). Trombosit sayısı  $50.000/\text{mm}^3$ 'ün altına düşerse peteşi ve purpuralarla belirti verir (14,47).

### 2.3.2. Kanama Zamanı

Primer hemostazın değerlendirilmesinde kullanılan bir testtir. İlk kez 1910 yılında kulak memesi veya parmak ucunun delinmesine dayanan, Duke yöntemi ile uygulanmaya başlanmıştır. Bu testle kanama zamanının trombositopeni varlığında uzadığı fakat hemofili hastalarında normal değerlerinde olduğu bildirilmiştir (48). Kanama zamanının tayininde en yaygın “Ivy” yöntem kullanılır. Bu test yapılırken kol tansiyon aletiyle 40mmHg’lik bir basınç altında tutulur ve ön kolun ön yüzünde damarsız bir alanda 1cm uzunluğunda küçük bir kesi yapılır. Bu yöntemin yerini de zaman içinde Mielke kanama zamanı (templete, simplate) almıştır. Ticari olarak sağlanan cihazlar belirli bir kalıp içinde yer alan kesicilerden oluşur. Kolda 40mmHg’lik sabit basınç sağlandıktan sonra kalıptaki bir yarık aracılığıyla cihaz içindeki sustalı kesicilerle ön kol derisinde derinliği ve boyu standart (2,5mm) bir kesi oluşturulur ve kanamanın devamı 30 sn’lik aralarla izlenir. Testin referans aralığı 1-9 dk’dır. Trombositopenilerde kalitatif trombosit hastalıklarında ve Von Willebrand hastalığında (VWD) kanama zamanı uzundur (47,49,50).

### 2.3.3. Kapiller Geçirgenlik Testi (Lacet testi)

Kapiller duvarın geçirgenlik durumunu yansıtan bir testtir. Kola tansiyon aleti takılarak distolik ve sistolik basıncın ortalaması olan değerde 5dk süreyle tutulur. Tansiyon aleti çıkarıldıktan sonra konjestiyonun kaybolması için 2-3dk beklenir ve ön kolun ön yüzünde çizilmiş olan 3cm çapındaki bir daire içinde ortaya çıkan peteşiler sayılır. 20’den fazla peteşi olması patolojik bir durumu gösterir. Trombositopenik durumlarda, hipertansiyonda ve diabette kapiller geçirgenlikte artma görülebilir. Ayrıca damar duvarındaki problemlerde de test pozitif görülebilir (1,10).

### 2.3.4. Pıhtılaşma Zamanı

Pıhtılaşma zamanı, intrinsek pıhtılaşma sistemini ölçer. Pıhtılaşma zamanı testi genel olarak heparin gibi antikoagülan tedavisi alan hastalarda kullanılır. Trombositopenide pıhtılaşma zamanı uzamaz. Sadece ciddi koagülasyon faktörleri eksikliklerinde pıhtılaşma zamanı uzar. Bu ölçüm için “Lee White” yöntemi uygulanır. Damara girildiği anda kronometre çalıştırılır ve 4 mL kan alınır. İki ayrı pıhtılaşma tüpüne 1 mL’lik miktarda konulur ve tüpler 37 C’lik su banyosuna yerleştirilir. Tüplerden biri 30 saniyede bir eğilerek pıhtılaşmanın olup olmadığına bakılır. Diğerine hiç dokunulmaz. Hareket ettirilen tüpte pıhtılaşma olduktan sonra duran tüpteki kan da

eğilerek kontrol edilmeye başlanır ve pıhtılaşana kadar devam edilir. Bu ikinci tüpteki pıhtılaşma süresi pıhtılaşma zamanını gösterir. Normal değer 4-10 dakikadır.

### **2.3.5. Protrombin Zamanı (PT)**

Koagülasyon mekanizmasındaki ekstrensik yolda gelişebilen bozuklukların göstergesidir. PT; kalsiyum, doku tromboplastini ve sitratlanmış plazmanın etkileşimi ile koagülasyonun gerçekleşmesi arasındaki zamanı ifade eder ve normal değeri 10-15sn'dir. Uzamış PT anormal postoparetif koagülasyon ve kanamanın göstergesidir (51,52,53,54). Faktörlerden üçü (faktör VII, X ve protrombin) K vitamini bağımlı faktörlerdir ve kumarin benzeri ilaçlarla baskılanabilirler. Böylece PT testi kumarin benzeri ilaçların yaptığı antikoagülasyonun düzeyini değerlendirmek için kullanılır (55,56).

Test, tek aşamalı Quick Metodu ile sitrat içeren plazma örneklerine tam doku tromboplastini (akciğer, beyin veya plasenta kaynaklı doku tromboplastini fosfolipid ekstraktı) ve kalsiyum eklenmesinden sonra, fibrin pıhtı oluşum süresinin ölçülmesi esasına dayanmaktadır (52,53,54).

### **2.3.6. Parsiyel Tromboplastin Zamanı (PTT)**

İntrensik pıhtılaşma sistemini yansıtan bir testtir. Normal PTT genellikle 30-40sn'dir. PTT'nin normalden uzun olması kanamaya eğilimin artışı olduğunun göstergesidir. PT ve PTT klinikte antikoagülan tedavisinin düzenlenmesinde kriter olarak kullanılan testlerdir. PTT yaygın olarak heparin tedavisinin takibinde kullanılır, bazen de hemofili A ve B'nin takibinde kullanılmaktadır. Bu testlerin normalden uzun olduğu durumlarda antikoagülan ilaçlar verilmez (47,57).

Bu testin modifiye şekli Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTT)'dir. Test intrinsik sistem ve ortak yolu gösterir, bu yollarda görevli faktörlerde eksiklik veya kalitatif bir defekt varlığında heparin tedavisinin izlenmesinde seçilmesi gerekli olan testtir. Bu yolda görevli olan faktörlerin düzey tayinlerinin de temelini oluşturur (57,58,59,60).

### **2.3.7. International Normalized Ratio (INR)**

1982 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) uluslararası normalize değeri tanımlamıştır. INR; hemostatik sistemin veya trombotik durumların başlangıç değerlendirilmesi için kullanılmaktadır. En önemli avantajı, bütün laboratuvarlar

arasında standart ve bütünlük sağlayarak hastalara daha iyi bir antikoagulan tedavisi uygulamasını sağlamasıdır. Normal INR değeri 1'dir. Oral antikoagulan kullanan hastalara uygulanacak protokol tartışmalı olsa da, yapılan literatür taramalarında cerrahi girişimler öncesi ilacın kesilmesi durumunda tromboemboli gelişimine bağlı ölümlerin rapor edilmesi, günümüzde cerrahi girişimler öncesi oral antikoagulan kullanımının değiştirilmemesi yönünde ağırlık kazanmıştır. Birçok araştırma oral antikoagulan kullanan hastalarda INR'nin 4'den küçük olması durumunda diş çekimi yapılması açısından kanama riskinin düşük seviyede olduğunu ortaya koymuştur (47,56,60).

### **2.3.8. Pıhtı Retraksiyonu**

Pıhtılaşma zamanının ölçüldüğü tüp 37 °C su banyosuna bırakılarak izlenir ve pıhtının retraksiyonu hakkında bilgi edinilir. Bu süre yaklaşık olarak 1-2 saattir. Trombostenopenilerde polistemia verada (PV) ve glanzmann trombastenisinde bu süre uzar. Pratikte çok kullanılmayan bir testtir (47).

### **2.3.9. Trombin Zamanı**

Fibrinojenin, trombin tarafından fibrine çevrilme reaksiyonunu yansıtan bir testtir. Bu testte sitratlı plazma örneğine trombin ilave edilerek pıhtı oluşma zamanı ölçülür. Referans aralığı kullanılan trombinin konsantrasyonuna göre 15-20sn, 20-25sn olabilir. Trombin zamanının uzadığı durumlar, hipofibrinojenemi (plazma fibrinojen düzeyi <100 mg/dL), heparin tedavisi, kanda fibrinojen/fibrin yıkım ürünlerinin varlığı, disfibrinojenemi ve paraproteinemi ile birlikte olan hastalıklardır (47).

### **2.3.10. Otomatik Trombosit Fonksiyon Tarama Testleri**

Platelet Function Analyzer (PFA-100), kanama zamanına göre trombosit fonksiyonlarını çok daha duyarlı ve tekrarlanabilir olarak değerlendirebilmektedir. Trombosit fonksiyon tarama testi olarak, kanama zamanının yerine kullanılmaya başlanmıştır. İki adet kullan-at kartuş kullanılarak çalışma yapılır. Kartuşların membranı agonist (kollajen-epinefrin veya kollajen-ADP) ile kaplıdır. Bu membranın ortasında ise bir delik bulunur. Trombositler bu delikten yüksek akım hızı ile geçerler. Cihaz trombositlerin bu membrana yapışıp, agrege olup ve daha sonra da açıklığın tıkanması için geçen kapanma zamanını ölçer. Bu cihaz antikoagulan ilaç kullanımına bağlı durumlar ile daha ağır fonksiyon bozukluklarının ayırımı yapabilmektedir. Normal sonuç daha pahalı olan trombosit fonksiyon testlerinin yapılmasına olan gereksinimi

ortadan kaldırmaktadır. Ancak PFA-100, in vivo bir test olan kanama zamanı gibi vasküler fonksiyonu değerlendirememektedir. PFA-100 standart agregasyon ile karşılaştırıldığında ilaçlara bağlı durumlar, von willebrand hastalığı ve glanzmann trombastenisi tanısında hassasiyeti yüksektir (47).

**Ultegra;** aktiflenmiş trombositlerin fibrinojene bağlanabilme yeteneklerinin ölçümüne dayanan trombosit agregasyon testidir (47).

**Plateletworks,** girişimsel kalp işlemleri sırasında taze tam kan örneklerinde trombosit agregasyonunun yüzdesini saptamak üzere hızlı trombosit agregasyon cihazı olarak planlanmıştır. Kan örneğinde fonksiyonel trombositlerin agregasyonuna bağlı olarak trombosit sayısında oluşan değişiklikleri saptar (47).

### 2.3.11. Kemik İliği İncelemesi

Trombositopeni ve trombositozun değerlendirilmesinde kullanılabilir. Trombositopenik hastada ise trombositopeni için neden saptanamadığında, megakaryosit varlığı veya yokluğunu göstermede yararlı olabilir. Megakaryositlerin olmaması disfonksiyonel bir kemik iliğini düşündürürken, megakaryosit sayısının artması periferik yıkımın karşılanmaya çalışıldığını düşündürür (47).

### 2.4. Lokal Hemostatik Ajanlar

Hemostatik ajanlar genel olarak vücut dışı yaralanmalar, travmatik kesiler, kopmalar ve parçalanmalar, diş operasyonları, spontan ya da cerrahi girişimler sonrası oluşan minör ve majör kanamaların durdurulmasında harici kullanılan tıbbi cihaz ve ilaçlara verilen isimdir. Aynı zamanda, hemostatik ajan hemostatik matriks, hemostatik tıkaç, hemostat, kan durdurucu ve kanama durdurucu olarak da tanımlayıcı isimler kullanılmaktadır (61).

İlk olarak Mısırlılar zamanında yaralarda kanama kontrolü için değişik yüksek ısılı dağlama aletleri, balmumu ve lapa kullanıldığı bildirilmiştir. Yunan bilgini Hipokrat tarafından yüksek ısılı dağlama kullanımı değişik topikal hemostatik yöntemler arasında iyi bir hemostaz yöntemi olarak tanımlanmıştır. Benzer amaçlarla Amerikan yerlileri de hayvan iç organlarını ayıklayarak yaralara uygulamışlardır. Dolor, rubor, color kavramlarını vermiş olan Romalı filozof ve hekim Celsus yüksek ısılı dağlama ve ligasyon gibi çeşitli kanama durdurucu yöntemleri kanama kontrolü sağlanmasında tanımlamıştır. Modern dünyada lokal hemostatik ajanların kullanımı

1900'lerin başlarına fibrinin kullanılmasıyla başlamıştır. Gray, 1915 yılında koyun kanından fibrin elde etmiş ve fibrin kullanımının pamuklu bez kullanımından daha iyi olduğunu bulmuştur. Harvey, 1916 yılında ilk kuru fibrin sargıyı yapmıştır. Fizyolojik emilebilen jelatin köpük ve süngerin yararlı olabileceği düşünülmüş ve 1945 yılında kullanıma sokulmuştur. Başlıca kullanılan hemostatik ajanlar aşağıda açıklanmıştır. (62,63,64).

#### **2.4.1. Kitosan (Celox)**

Son yıllarda deniz ürünleri üreticisi şirketler tarafından, yengeç ve karides kabuğu çürümeye bırakılmak yerine kimyasal ve biyolojik yöntemlerle yeniden değerlendirilmekte ve yeni ürünler elde edilmektedir. Bu ürünlerin başında kitin ve kitosan gelmektedir (65).

Dr. Edwim Lee Johnson sahil boyunca parçalanmış ve bacakları kopmuş yengeçlerin herhangi bir kanamaya maruz kalmadıklarını gözlemledikten sonra araştırmalarını bu konu üzerine yoğunlaştırmıştır. Yengeçlerin kanamalarının olmamasının yaraların hızlı ve sorunsuz iyileşmesinin nedeninin crustaceousların kabuklarındaki kitosan maddesinin olduğu belirlenmiştir. Nano teknoloji kullanılarak Celox kanama durdurucu geliştirilmiştir. 2006 tarihinde FDA onayı alınmıştır. Celox markasının anlamı hücre kitlemedir (66).

Celoxun etken maddesi kitosan, biyopolimer ( $\beta/\alpha$  Poli-N-asetil-D-glukozamin) esaslıdır. Nano teknoloji kullanılarak geliştirilmiştir. Sıvıyı emer, bakteriyostatik, antimikrobiyal, biyouyumlu yara iyileşmesini hızlandırıcı ve hemostaz özelliklerine sahiptir. (67). Hemostaz mekanizması klasik pıhtılaşmadan bağımsız olarak eritrosit hücre membranı ile kitosan arasındaki etkileşime bağlı gelişir (68,69,70).

#### **2.4.2. Oksidize Selüloz (OC)**

Kanama kontrolünü sağlama mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. Fibrinojenin polimerizasyonunu hızlandırdığı ve içerdiği  $Ca^{+2}$  nedeni ile pıhtılaşma mekanizmasında kofaktör olarak görev yaptığı düşünülmektedir. Sıvılarla temas ettikten sonra şişen ve yara bölgesini etkili bir biçimde dolduran, pıhtılaşma sistemine yardımcı olacak şekilde hareket eden bileşiklerdir. Ph'ı düşürerek albümin ve globülinin yapısını bozar ve hemostazı aktive eder (71).



Yeni kemik oluşumunu engellemesi sebebiyle kemik dokusu yüzeyinde sürekli olarak bırakılmamalıdır. Absorbe olma süresi miktara göre değişmekle birlikte 7 gün ile 6 hafta arasında değişmektedir (72). Sıçanlarda subkütan yerleştirildiğinde 30 günde, beyin dokusunda 36 günde tam olarak absorbe olmaktadır. Ancak 5 yıl 9 ay sonra koroner bypass greft yakınlarında histolojik olarak saptanmış OC lifleri bildirilmiştir (73).

Oksitlenmiş selülöz preparatları; dalak, böbrek, karaciğer ve pankreas gibi karın organlarının rezeksiyonu veya yaralanmaları, sindirim kanalı üzerinde yapılan rezeksiyonlar, meme, tiroid veya prostat rezeksiyonları, safra yolları ameliyatları, kulak burun boğaz cerrahisi, çene cerrahisi, beyin cerrahisi ve bazı ampütasyon türlerinde kullanılmaktadır (72).

#### **2.4.3. Jelatin Süngeri (Gel Foam)**

Jelatin süngeri, temel yapısı jelatin olan, steril absorbe olabilen, suda çözünmeyen bir maddedir. Dikiş atma zorluğu olan, damardan zengin yerlerdeki kapiller kanamayı kontrol altına almak için kullanılır. Steril izotonik, serum fizyolojik veya trombin solüsyonu ile ıslatıldıktan sonra kanayan bölgeye uygulanır. Basit kanamaların kontrolü için kullanılan en yaygın kullanılan hemostatik ajanlardan birisidir. Jelatin süngeri 4-6 hafta içerisinde tamamen rezorbe olur. Doku ile teması sonucunda yara izi yapmaz ve istenilmeyen reaksiyonlara neden olmaz. Jelatin süngerin hemostatik etkisi, uniform pöröz yapılarına yapışan trombositlerin oluşturduğu ağın yıkılıp, trombokinaz açığa çıkmasıyla sağlanır (74,75,76,77,78).

#### **2.4.4. Kemik mumu (Bone wax)**

Parafin ve izoprofil palmitat'ın steril bir karışımıdır. Hemostatik etkisi mekaniksel tampon tesirinde, basınçla vasküler ağzların tıkanması şeklindedir. Kemik mumu kavite içerisinde kaldığı müddetçe hemostatik etkisini korumaktadır. Kaviteden uzaklaştırıldığında postoperatif kanamaya yol açabilmektedir. Kemik içi kanamalar için kullanımı uygundur. Kemik mumu vasküler kanallara yerleştirilebilecek kadar bükülebilir ve vasküler kaynağı tamponlayabilir. Rezorbe olabilen bir materyal değildir. Bu nedenle yabancı cisim reaksiyonu geliştirebilir ve yara iyileşmesini geciktirir (79,80).

## **2.4.5. Tromboplastik Maddeler**

### **2.4.5.1. Trombin**

Sığır ve insan plazmasından elde edilen protrombine tromboplastin ve kalsiyum ilavesi sonucu hazırlanan preparattır. Solüsyon ve toz formu vardır. Solüsyon püskürtme veya gaz tamponu emdirilerek uygulanabilir. Uygulandığı bölgede fibrinojenin fibrine dönüşmesini hızlandırarak pıhtılaşmayı artırır. İntravenöz olarak sistemik kullanımı uygun değildir. İntravenöz kullanımında trombin yaygın trombozise ve ölüme neden olabilir. Heparin alan hastalarda enjeksiyon ya da diyaliz için batırılan iğnelerin yerlerinde oluşan kanamaların durdurulmasında kullanılmaktadır. Toz halinde buzdolabında uzun süre saklanabilmektedir. Solüsyon halinde oda sıcaklığında 24 saat ve buzdolabında 48 saat saklanabilir (11,72).

### **2.4.5.2. Tromboplastin**

Sığır ve koyun gibi hayvanların beyin ve akciğerlerinin aseton ile ekstre edilmesi sonucunda arıtılmış doku tromboplastini preparatları hazırlanır.

Hayvan ve insan plazma türevli bileşiklerde ciddi tansiyon düşüklüğüne, akut iltihaplı tepkilere ve nadir durumlarda anafilaksiye neden olan immünolojik reaksiyonlar ortaya çıkabilir. Ayrıca sığır ve insan türevli plazma bileşikleriyle viral etkenlerin bulaşma riski vardır (72,81,11).

### **2.4.6. Fibrin**

İnsan trombini ve fibrinojenden hazırlanan, katı, steril ve petek biçiminde preparatlardır. Fibrin sünger, istenilen büyüklükte kesilir trombin solüsyonunda ıslatılarak kanayan bölgeye uygulanır. Rezorbe olma süresi 1-4 haftadır (82).

### **2.4.7. Fibrin Yapıştırıcı**

Fibrin yapıştırıcılar son yıllarda lokal hemostazın sağlanmasında, dokuların yapıştırılmasında ve yara iyileşmesine katkı sağlamak amacıyla yaygın olarak kullanılmaya başlanılmıştır. Fibrin yapıştırıcı tıpkı doğal koagülasyon mekanizmasında olduğu gibi fibrinojen ve trombinin kalsiyum desteği ve uygun ortamda bir araya getirilerek fibrin elde edilmesi prensibi ile kullanılmaktadır.

Yan etkileri arasında, yanlış kullanımı ile ilgili anafilaktik reaksiyonlar, sekonder hemorajiler, postoperatif adezyon, hipotansiyon, trombo-embolik olaylar bildirilmektedir (83).

#### 2.4.8. Ankaferd Bloodstopper (ABS)

Ankaferd bloodstopper, çeşitli bitkilerin ekstrelerinden ülkemizde üretilen hemostatik bir ajandır. Bu bitkiler; *Thymus vulgaris*, *Glycyrrhiza glabra*, *Vitis vinifera*, *Alpinia officinarum* ve *Urtica dioica*'dır. Etki mekanizması tam olarak ortaya konulmamış olmakla birlikte ABS'nin kanla ya da serum ile teması sonrası çok hızlı şekilde protein ağ oluşturduğu görülmektedir. Bu ağın kan içindeki proteinler ve asıl olarak fibrinojenle kurduğu karşılıklı iletişim ile oluştuğu ve oluşan ağa eritrositlerin canlı olarak agrege olduğu bildirilmiştir (84,85).

ABS'ye maruz kalınması doku oksijenasyonu ile birlikte herhangi bir bireysel pıhtılaştırıcı faktörü devreye sokmadan fizyolojik hemostatik süreci sağlamaktadır.

*Thymus vulgaris*: Yapraklarının bilinen antioksidanlar olan alfa-tokoferol ve bütil hidrokstitoluene kıyaslanabilir düzeyde antioksidan etki gösterdiği bildirilmiştir (86).

*Glycyrrhiza glabra*: Bu bitki kökünün antiinflamatuvar, antitrombotik, antioksidan ve antiaterosklerotik etkileri çeşitli araştırmalarla gösterilmiştir. Aynı zamanda meyan kökünün, mineralokortikod etkisi nedeniyle kan basıncını yükselttiği bildirilmiştir.

*Alpinia officinarum*: Lipopolisakkaritle aktive edilmiş fare peritoneal makrofajında nitritoksit üretimini inhibe eder (87).

*Urtica dioica*: Sıçanda endotel kaynaklı hipotansif yanıt oluşturduğu, bunun endotelden nitritoksit salınması ve potasyum kanallarının açılması sonucu oluşan vazodilatasyona ve negatif inotropik etkiye bağlı olabileceği bildirilmiştir (88).

Bu bitkilerin tümünün tek başına endotel hücreleri, kan hücreleri, damar oluşumu, vasküler dinamikler ve mediatörler üzerinde hemostatik etkileri vardır (86).

Antimikrobiyal etkinliği özellikle gram-negatif ve gram-pozitif bakteriler üzerine gösterilmiştir. Türkiye'de dişhekimliği, gastroenteroloji ve acil servislerde kullanılmaktadır. ABS oda sıcaklığında saklanmalıdır. Raf ömrü 24 aydır (89,90).

#### **2.4.9. Monsel Solüsyonu**

Monsel solüsyonu %20 demir sübsülfat içerir ve küçük yaralarda kanama önleyici ajan olarak kullanılır. Sübsülfat grubun oksidasyon kapasitesi ve asidikliği nedeniyle protein presipitasyonu aracılığı ile damar oklüzyonuna yol açtığı düşünülür. Uygulama kolaylığı, düşük maliyeti ve asidik yapısı nedeniyle bakteriyel kontaminasyonu engellemesi olumlu özelliklerindedir. Yan etkileri arasında demir birikimi ile gri, kahverengi hiperpigmentasyon, eritem, dermal fibrozis, uzamış reepitelizasyon ve melanin aktivite artışı nedeniyle post inflamatuvar hiperpigmentasyon görülmektedir (91,92).

#### **2.4.10. Mikroporöz Polisakkarit Hemosfer (MPH)**

Mikroporöz polisakkarid partiküllerinden oluşmaktadır. Kanayan bölgeye direkt olarak dökülebilmektedir. Temelde bitkisel kökenli elde edilmiş steril biyolojik bir materyaldir. Partiküller plazmanın sulu kısmını absorbe ederek trombosit, eritrosit, albümin, trombin, ve fibrinojen gibi kan proteinlerini konsantre ederek jel kıvamında matris yaratır. Jelleşmiş hücreler ve bileşenler, saniyeler içinde bir fibrin pıhtısının meydana gelmesi için iskelet işlevini yerine getirerek, normal pıhtılaşma sürecini hızlandırır. Sonuçta ortaya çıkan pıhtı, son derece yapışkan olmakla birlikte, normalde MPH ile birlikte parçalanma yaşar. Yaklaşık 7 gün içerisinde yara bölgesinde herhangi bir iz veya madde kalmaz. "TravmaDex" ticari ismiyle piyasada bulunmaktadır. Açık göğüs yaraları, açık kafa travmaları, açık fraktürlerde kullanımı kontrendikedir (93).

#### **2.4.11. Siyanoakrilatlar**

Süper yapıştırıcı konseptini temel alan ürünlerdir. Son yıllarda önemli gelişme kaydederek yanma ve tahriş etkisi giderek azaltılmıştır. Bileşim yanyana gelen dokuyu yapıştırmak ve yarayı etkili bir biçimde kapatmak için kullanılmaktadır. Sıklıkla ameliyat sonrası yarayı topikal olarak kapatmada kullanılmaktadır. Yeni medikal kalitede siyanoakrilatların, oda sıcaklığındaki raf ömrü uzatılmıştır. İntraoperatif uygulamalarda sınırlı endikasyonları vardır. Biyoemilim özelliği iyi değildir. Doku hücreleri yenilenirken atılırlar (94).

#### **2.4.12. Gümüş Nitrat**

Uygulama kolaylığı, ucuz maliyeti ile kullanım alanı geniş bir ajandır. Skar oluşumu ile derin doku hasarı, yanma hissi ve boyama etkisi nedeniyle geniş yüzey

kullanımında kısıtlamalar vardır. Antibakteriyel etkisi gram-negatif ve gram-pozitif bakteriler üzerinedir ve enfeksiyon riskini azaltır (95).

#### **2.4.13. Adrenalin (Epinefrin)**

Adrenoreseptörleri seçici olmaksızın uyarır. Adrenalin, yumuşak dokudaki kapiller sızıntıları önlemek amacıyla 1:1000'lik solüsyon olarak kullanılır. Pamuk veya gazlı bez ile kanayan yere bastırılarak 1-2 dakika adrenalin uygulandığında hemostaz sağlanabilir. Ancak adrenalinin vazokonstriktör etkisini takiben vazodilatasyon meydana gelir (11).

Deri ve mukozal cerrahide etkili hemostatik bir ajandır. Uygun dozlarda uygulanırsa sistemik etkisi görülmez. Genellikle cerrahi işlem öncesi anestezi ile birlikte uygulanır (96).

#### **2.4.14. Antifibrinolitik İlaçlar**

Bu ilaçların profibrinolizin aktivatörlerini inhibe etmek suretiyle, fibrinolizin oluşumunu azaltarak ve ayrıca fibrinolizin etkisini antagonize ederek antifibrinolitik etki oluşturdukları gösterilmiştir (72).

Plazminojen aktivatörleri salınıp plazminojeni plazmin enzimine çevirdiklerinde fibrinoliz olur. Plazminojen ve plazmin, fibrin kan pıhtısına fibrinin üzerindeki lizin bağlanma bölgesine bağlanırlar. Bu bağlanma optimal aktivite ve enzim üretimi için gereklidir. Bu durum kanama düzensizliği olan hastalarda optimum düzeyden fazladır ve kanama görülür (80).

##### **2.4.14.1. Aminokaproik Asit**

Fibrinolizisi inhibe eden bir monoaminokarboksilik asittir. Aşırı fibrinoliz ile karakterize durumlarda meydana gelen kanamaları durdurmak için üretilmiştir. Profibrinolizin'in fibrinolizine aktive edilmesini inhibe eder; bu aktivasyonu yapan fibrinolizin aktivatörlerinin antagonistidir (72).

Sıklıkla intravenöz uygulanır. Günlük dozu 6-10 gramdır. Özellikle faktör VIII veya IX eksikliklerinde faktör replasmanına ek olarak kullanılmaktadır (80).

##### **2.4.14.2. Aprotinin**

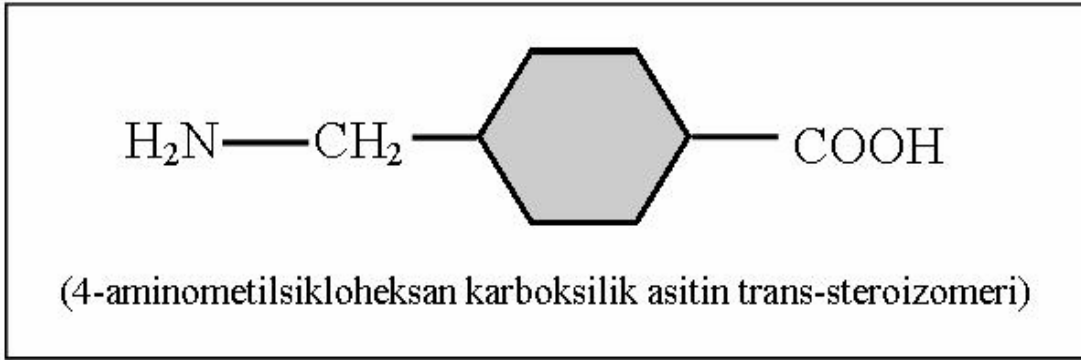
Doğal olarak meydana gelen bir proteolitik enzim inhibitörüdür. Sığır lenf nodlarından kallikrein inaktivatörü olarak bulunmuştur. Düşük aktivitede tiroid, böbrek

ve trake ile özefagus muköz membranlarında, keçi ve koyunların bazı organ ekstrelerinde de görülür (97).

Plazminojen aktivatörlerini ve plazminin etkisini inhibe eder. Faktör VIII ve Faktör IX'u antagonize ettiği için plazma tromboplastin oluşumunu ve protrombinin trombine dönüşümünü inhibe eder. Trombositlerin trombin tarafından agregasyonunu önler. Bu etki, moleküler düzeyde adezyon ve agregasyondan sorumlu olan von willebrand reseptörleri ile fibrinojen reseptörlerinin plazmin tarafından kaldırılmasını engellemesine bağlıdır (98).

#### 2.4.14.3. Traneksamik Asit

Traneksamik asitin (TA) antifibrinolitik etkisi 1964'te bulunmuştur. Sentetik antifibrinolitik ve farmakolojik özellikleri amino kaproik asite benzer (Şekil 2.10).

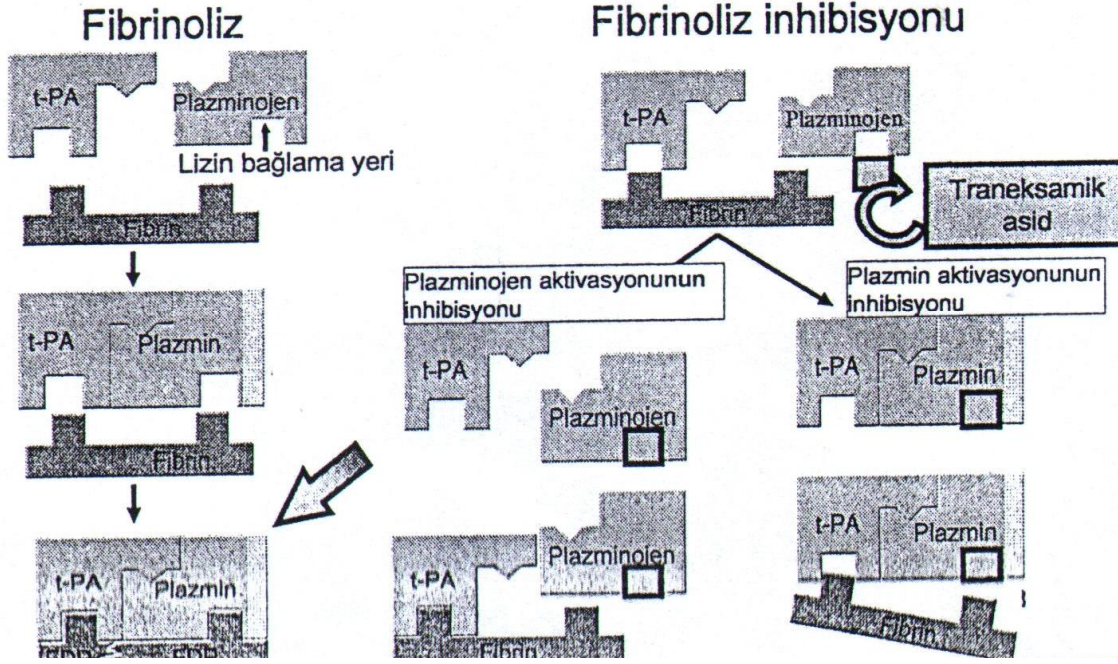


Şekil 2-10: Traneksamik asitin kimyasal yapısı (99).

Plazmin inhibitör etkisi aminokaproik asitten yaklaşık 10 kat daha güçlüdür. Fibrinolizi izleyen, kanamalı durumların koruyucu tedavilerinde kullanılır. Oral yolla alındığında (20mg/kg) hızlı absorbe olur ve 2-3 saat sonra kanda maksimum konsantrasyona ulaşır. İntravenöz uygulandığında hemen maksimum konsantrasyona ulaşır ve 6. saatten sonra düşmeye başlar. Yarı ömrü 3 saattir. Traneksamik asitin topikal olarakta kullanılmaktadır (80,100,101).

Plazminojen veya plazmin ile geri dönüşümlü kompleksler oluşturmaktadır. Plazminojenin lizin bağlanma alanına aminokaproik asit veya traneksamik asit ile birleşirse plazminojenin yeri değişir ve aktif formu olan plazmin de yer değiştirerek

fibrin yüzeyinden uzaklaşır (Şekil 2.11). Plazminojenin fibrine bağlanmasının bloke olması ile plazminojenin aktivasyonu da önlenir ve fibrinoliz bloke edilmiş olur (102,103).



Şekil 2-11: Etki mekanizması.

Traneksamik asit, yaygın damar içi pıhtılaşmadan şüpheleniliyorsa, mesanenin proksimalinde üriner kanama varsa, ağır böbrek yetmezliğinde kontrendikedir.

Erişkinlerde 24 saatte 2-4 gr, 2-3 enjeksiyonla uygulanır. Çocuklarda 20mg/kg/gün dozunda verilir ve i.v. enjeksiyonlar çok yavaş yapılmalıdır. İlacın biyoyararlanımı gıdalardan etkilenmez (100,101).

Dağılım hemen tümüyle ekstrasellülerdir. Plazma proteinlerine çok az bağlanır. Yaklaşık %3 oranında plazminojene bağlanır. Traneksamik asit kan- beyin bariyerini aşar, sinoviyal sıvıya, sinoviyal zara, plasentaya ve anne sütüne geçer. Çeşitli dokularda 17 saat, serumda ise 7-8 saat süreyle antifibrinolitik konsantrasyonlarda bulunur. İlaç idrar yolu ile atıldığından, böbrek fonksiyon bozukluğunda vücutta birikebilir. Bu nedenle böbrek yetersizliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekir (104,105).

Traneksamik asitin yan etkisi olarak bacakta kramp, bulantı, kusma, diyare gibi gastrointestinal şikayetler görülebilmektedir. Hızlı intravenöz uygulama yapıldığında

nadiren hipotansiyon ve baş dönmesi görülebilmektedir. Heparin, kumarin türevleri, salisilatlar veya antiagreganlarla birlikte kullanıldığında diğer antifibrinolitikler gibi traneksamik asitinin de etkisi azalabilmektedir (104,105).

#### 2.4.15. Zeolit

Zeolit, ilk kez 1756 yılında İsviçreli bilim adamı Cronstedt tarafından bir mineral grubu olarak tanımlanmıştır. Mineral ısıtıldığında kaynamaya benzer reaksiyon gösterdiği için Yunanca'da "kaynama" ve "taş" anlamına gelen "zeo" ve "lithos" kelimelerinden oluşan "zeolit" olarak adlandırılmıştır (106).

Doğada az miktarda bulunduğu düşünülen mineralin kristal yapısının çözümlenmesi 1930 yılında kimyager Weigel ve Steinhoff'un araştırmaları sonucu gerçekleşmiştir. Zeolitlerin küçük organik molekülleri emdikleri ancak büyük molekülleri içlerine almadıkları gözlemlenmiştir. Molekülleri boyutlarına göre ayırma özelliklerinden dolayı "moleküler elek" olarak adlandırılmışlardır. Zeolitlerin seçimli yüze soğurma ve gaz ayrımı özellikleri nedeniyle endüstriyel alanda geniş çaplı kullanımları planlanmıştır. Bu nedenle 1948 yılında yapay zeolitler üretilmeye başlanmıştır.

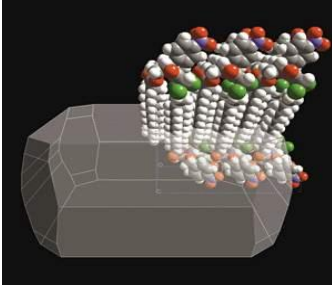
Zeolitler günümüzde geniş kullanım alanı ve kendine has özellikleriyle çok sayıda araştırmanın kaynağı olmuştur. Yapay zeolitlerin birden bu kadar geniş ve teknolojik olarak önemli kullanım alanlarının ortaya çıkmasına karşın üretim maliyetlerinin pahalı olması sebebiyle doğal yatakları arama çalışmaları hızlandırılmıştır (107,106).

##### 2.4.15.1. Zeolitlerin Yapısı ve Özellikleri

Zeolit minerali, %65-85 oranında kalsiyum sodyum aluminosilikat, %25-35 oranında magnezyum aluminosilikat ve ölçülebilir sınırn altında kuartz'dan (fibroz SiO<sub>2</sub>) oluşur; inerttir. Zeolitin genel yapı formülü; (M<sup>+</sup>, M<sup>++</sup>)<sub>d</sub> y/d [(Aly Six-y)x O<sub>2</sub>x].nH<sub>2</sub>O şeklindedir. Burada M<sup>+</sup> genellikle Na, K, Li, M<sup>++</sup> ise genellikle Ca, Fe, Mg, Ba, Sr'dir. Herhangi bir zeolit kristalinin en küçük yapı birimi SiO<sub>4</sub> veya AlO<sub>4</sub> dörtyüzlerindedir. Dörtyüzlerin merkezlerinde Si<sub>4</sub><sup>+</sup> veya Al<sub>3</sub><sup>+</sup> atomu ve köşelerinde oksijen atomu bulunmaktadır. Her O<sub>2</sub><sup>-</sup> atomu komşu iki dörtyüzlü tarafından paylaşılmaktadır. Dörtyüzlülerin birbirlerine bağlanmaları sonucu farklı geometrilere sahip çok köşeli boşlukları ve kanalları olan kristal yapıdaki zeolitler meydana gelmektedir (108,109).



Zeolitler kafese benzeyen, alkali katyonlar ve su ihtiva eden milyonlarca kanal ve boşluk içermektedir (Şekil 2.12). Bu boşluklara girebilen ve yer değiştirebilen sıvı ve gaz molekülleri ile toprak alkali iyonlar içeren bir ‘‘moleküler elek’’ yapısındadır (110,111).



**Şekil 2-12: Zeolit içindeki anyon ve katyonların şematik görünümü.**

Tekrarlanan yapı içindeki sonsuz boşluklar, su moleküllerini saklar. Bileşimdeki su molekülleri, yapı içinde boşluklara yerleşir (Şekil 2.13). Isıtma işlemi sırasında kristalin formatı değişmeden su ortamdan uzaklaşır. Sature ortamlarda, verdiği su molekülleri, yeniden yapıya bağlar.



**Şekil 2-13: Zeolitin yapısı.**

#### **2.4.15.2. Zeolitlerin Sınıflandırılması**

Aynı kimyasal yapıya sahip zeolitin farklı fizikokimyasal özelliklere sahip olması alt gruplarla açıklanabilir. Günümüzde en çok kullanılan zeolit türleri: şabazit, klinoptilolit, mordenittir. Zeolitin doğal ailesine ek olarak, sentetik zeolitler, geniş yer tutar. Ekonomik değeri olan 150 sentetik yapı bilinmektedir. Sayıları her geçen gün hızla artmakta olup sanayide geniş kullanım alanı bulmaktadır. Doğal ve yapay zeolit örnekleri Tablo 2.1 ve Tablo 2.2’de belirtilmiştir.

**Tablo 2-1: Doğal zeolit türleri ve özellikleri**

<b>Doğal Zeolitler</b>	<b>Gözenek Açıklığı</b>	<b>Si/Al Oranı</b>
<b>Klinoptilolit</b>	<b>4,4x7,2,4,1x4,7</b>	<b>4,25-5,25</b>
<b>Eriyonit</b>	<b>3,6x5,2</b>	<b>2,9-5,25</b>
<b>Şabazit</b>	<b>3,6x3,7</b>	<b>1,6-3</b>
<b>Modernit</b>	<b>6,7x7,0</b>	<b>4,1-5</b>

**Tablo 2-2: Yapay zeolit türleri ve özellikleri**

<b>Yapay Zeolitler</b>	<b>Gözenek Açıklığı</b>	<b>Si/Al Oranı</b>
<b>NaA</b>	<b>4,0</b>	<b>1</b>
<b>KA</b>	<b>3,0</b>	<b>1</b>
<b>CaA</b>	<b>5,0</b>	<b>1</b>
<b>X</b>	<b>7,4</b>	<b>1-1,5</b>
<b>Y</b>	<b>7,4</b>	<b>1,3-3</b>
<b>ZSM-5</b>	<b>5,4-5,6</b>	<b>15</b>

Dünyada zeolit üretiminde ilk sırada Japonya yer almaktadır. Diğer ülkeler ABD, Kanada, Avustralya ve Küba'dır. Ülkemizde en zengin yataklar Balıkesir- (Bigadiç), Manisa, (Gördes, Demirci) Kütahya (Simav, Şaphane) Ankara, (Beypazarı, Çayırhan, Kalecik, Hasayaz, Yenikent, Ayaş) Kütahya (Emet) çevresinde belirlenmiştir. Zeolit mineralinin dünyada ve ülkemizde en çok bulunan ve kullanılan türü klinoptilolittir (110,112).

### 2.4.15.3. Klinoptilolit

Klinoptilolit, doğada volkanik tüften zengin bölgelerde var olan  $AlO_4$  ve  $SiO_4$  içeren, hidrate, mikroporöz kristallerdir. Zeolitlerin çoğu volkanik küllerin çözülmesi ve ardından mikron boyutunda kristaller şeklinde çökmesiyle oluşur. Zeolitik tüf tortuları yumuşak, hafif, kolay dağılan bir yapıya sahiptirler ve genellikle tek tip zeolit içerirler (113).

Kimyasal formülü  $Na_6[(AlO_2).6(SiO_2)].30_{24}H_2O$  dur. Kristal sistemi monoklinikdir. Klinoptilolit 750 °C sıcaklığa, asit ve bazlara (pH:1,5-11) dayanabilen doğal bir mineraldir (114).

Si/Al mol oranı 0,425/5,25'dir. Kristal boşluğu %39 dur. Klinoptilolit, radyoaktif izotopların tutulmasında,  $SO_2$ ,  $H_2S$  ve  $CO_2$  gibi gazların tutulmasında, havanın oksijence zenginleştirilmesinde, kurutma ve saflaştırma teknolojisinde, yem ve dışkı kökenli hayvan atıklardan oluşan kirliliğin kontrolü ve hastalıkların önlenmesi gibi hayvancılık sektöründe yaygın şekilde kullanılmaktadır (114).

### 2.4.15.4. Zeolitlerin Kullanım Alanları

Zeolitler, iyon değiştirme kapasitesi, absorpsiyon özellikleri, kanalsı yapılarına bağlı elek özellikleri, silis ve aliminyum bileşenler ve renkleri ile endüstride geniş kullanım alanı bulmaktadır.

Radyoaktif atıkların temizlenmesi; Çernobil kazasında radyoaktif atıkların temizlenmesi klinoptilolit ile yapılmıştır. Santralin üstü klinoptilolit ve mordenit ile kaplanarak sızıntı önlenmiştir.  $Sr^{90}$ ,  $Cs^{137}$ ,  $Co^{60}$ ,  $Ca^{45}$  türü radyoizotoplar zeolitlerle tutulmaktadır (115).

Atık suların temizlenmesinde; Şehir ve endüstri atıklarının tutulmasında, toprakların ağır metalle kirlenmesinde (kurşun, civa v.s) kapalı göllerin, azot, metan artışına bağlı ölümlerin engellenmesinde kullanılmaktadır. Hayvan atıklarının temizlenmesi, hayvan gübrelerinden amonyumun uzaklaştırılmasında kullanılmaktadır (116). Klinoptilolite zeolit toprakta ve suda canlı *Salmonella typhymurium* sayısını azaltır (115).

Hayvancılıkta; Yemlerine klinoptilolit katılan küçük baş hayvanların doğurdukları yavruların doğum ağırlığının daha fazla olduğu ve sütlerindeki yağ oranının arttığı yönünde çalışmalar mevcuttur (117). Balıkların nakli ve yerleştirilmesinde azotu tutarak ortamın oksijence zenginleşmesini sağlamaktadır.

Zeolit, doğal gazların saflaştırılmasında, kağıt endüstrisinde dolgu olarak ve mürekkebin dağılmasını engellemek için kullanılmaktadır.

Zeolit birçok farklı alanda kullanım alanı bulmuştur. Tıp ve dişhekimliği alanında son yıllarda kullanımı artmış ve bu alanda araştırmalar hızlanmıştır.

Gastrointestinal sistemden emilme oranı çok düşük olan zeolitler organofosfat zehirlenmeleri gibi çeşitli madde intoksikasyonlarında bağlayıcı ajan olarak kullanılmaktadırlar. Zeolitler kolera ve E.coli toksinlerini absorbe edebildikleri için diyarede enterotoksin etkilerini azaltarak fayda sağlamaktadır (115).

Barsaklardaki glikozu absorbe ettiği bilinen zeolitlerin özellikle  $FeSO_4$  formu antihiperglisemik etkisi nedeniyle diabet tedavisine ek olarak kullanılabilceği belirtilmiştir (118).

Zeolitlerin kanser ve otoimmün hastalıkların tedavisinde immunmodülatör olarak kullanılabilirliği ve yara iyileşmesi üzerine etkisi araştırılmaktadır (119,120).

Son yıllarda özellikle Ag ile desteklenmiş zeolitik yapıların antibakteriyel etkisi nedeniyle, kanal dolum maddeleri içinde, protezlerde akriliğin direncini arttırmak amacıyla kullanılması üzerine çalışmalar mevcuttur. Antimikotik özelliği nedeniyle protez altındaki astar maddesi içerisinde ve çeşitli gargaraların içeriğinde kullanımı gündeme gelmiştir (121,122,123).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Deney Hayvanı Seçimi

Çalışmamızda deney hayvanları İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Deney Hayvanları Biyolojisi Anabilim Dalı laboratuvarında üretilmiş olup, cerrahi işlemleri ve bakımları aynı birimde yapılmıştır. Deney için 36 adet Sprague-Dawley cinsi  $240 \pm 20$ gr ağırlığında sağlıklı dişi sıçan seçilmiştir. Sıçan modellerinde deneysel femoral arter yaralanması çalışılması özellikle kısa dönemli ve çok sayıda hayvan katılımı ile yapılacak çalışmalar için uygun bir model olarak öngörülmüştür. Yapılan çalışmalarda fare modelleri de kullanılmış olsa da arterde kanama odağı hayvanın damarının çok ince olması açısından çok uygun değildir. Köpek modelleri de bazı çalışmalarda kullanılmıştır ancak uzun dönemli çalışmalarda ve az sayıda hayvanla yapılabilecek çalışmalar için daha uygun bir seçimdir. Çalışmamızda temin kolaylığı, uygun maliyet, kolay manipülasyon, fazla örnek alınabilme imkanı sunmaları, fizyolojileri hakkında yeterli kaynak bulunması ve enfeksiyona olan dirençleri gibi avantajları nedeniyle sıçan modeli kullanmayı tercih ettik. Hemostaz etkinliği, deney sırasındaki ölçümlere dayalı olduğu için dönemsel hormonal farklılıklardan etkilenmemektedir. Bu nedenle dişi memeli hayvan seçimimizin özel bir nedeni yoktur

Deney hayvanları,  $22 \pm 1^\circ$  sıcaklıkta, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ortamı sağlayacak şekilde otomatize edilmiş odada barındırılmıştır. Deney hayvanları, İstanbul Yem Sanayi tarafından üretilen % 21 oranında protein içeren standart sıçan yemi ve içme suyu ile beslenmişlerdir.

Bu proje kapsamındaki hayvan deneyleri için İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp ve Araştırma Enstitüsü Deney Hayvanları Etik Kurulu 27.09.2012 tarihli 2012/120 sayılı onayı alınmıştır.

#### 3.2. Çalışma grupları

Çalışmamızda denekler, kullanılan materyale göre 3 ana gruba ayrılmış olup, her ana grupta sıçanların sakrifiye edildiği güne göre 2 alt grup olacak şekilde sınıflandırılmıştır. Toplam 36 adet sıçanla gerçekleştirdiğimiz çalışma, her ana grupta 12, her alt grupta 6 adet sıçanı kapsamaktadır.

**Tablo 3-1: Çalışma grupları**

<b>Deney Grupları</b>	<b>Hayvan Adedi</b>
Deney Grubu 1: sadece 1gr mineral zeolit uygulanacak	
Alt grup1A) 7. Günde histopatolojik inceleme	6
Alt grup2B) 14. Günde histopatolojik inceleme	6
Deney Grubu 2:1gr mineral zeolit+traneksamik asit uygulanacak	
Alt grup1A) 7. Günde histopatolojik inceleme	6
Alt grup2B) 14. Günde histopatolojik inceleme	6
Kontrol Grubu : Serum Fizyolojik Uygulanacak	
Alt grup1A) 7. Günde histopatolojik inceleme	6
Alt grup2B) 14. Günde histopatolojik inceleme	6

1.Grup 1A: İzole edilen femoral arter üzerine 24 gauge branül iğnesi batırılarak perfore edildi. Kanayan deliğe 1gr toz zeolit uygulaması yapıldı. 100gr'lık standart ağırlık ile bası uygulandı. Belli aralıklarla ağırlık kaldırılarak kanama zamanı ve ısı değişimi tespiti yapıldı. İşlem sonrası flap eski konumuna getirilip insizyon dikiş materyali ile kapatıldı. Histolojik inceleme, 7. günde sakrifikasyon sonrası yapıldı.

Grup 1B: İzole edilen femoral arter üzerine 24 gauge branül iğnesi batırılarak perfore edildi. Kanayan deliğe 1gr toz zeolit uygulaması yapıldı. 100gr'lık standart ağırlık ile bası uygulandı. Belli aralıklarla ağırlık kaldırılarak kanama zamanı ve ısı değişimi tespiti yapıldı. İşlem sonrası flap eski konumuna getirilip insizyon dikiş materyali ile kapatıldı. Histolojik inceleme, 14. günde sakrifikasyon sonrası yapıldı.

2.Grup 2A: İzole edilen femoral arter üzerine 24 gauge branül iğnesi batırılarak perfore edildi. Kanayan deliğe 1gr toz zeolit + traneksamik asit karışımı uygulaması yapıldı. 100gr'lık standart ağırlık ile bası uygulandı. Belli aralıklarla ağırlık kaldırılarak kanama zamanı ve ısı değişimi tespiti yapıldı. İşlem sonrası flap eski konumuna getirilip insizyon dikiş materyali ile kapatıldı. Histolojik inceleme, 7. günde sakrifikasyon sonrası yapıldı.

Grup 2B: İzole edilen femoral arter üzerine 24 gauge branül iğnesi batırılarak perfore edildi. Kanayan deliğe 1gr toz zeolit + traneksamik asit karışımı uygulaması yapıldı. 100gr'lık standart ağırlık ile bası uygulandı. Belli aralıklarla ağırlık kaldırılarak kanama zamanı ve ısı değişimi tespiti yapıldı. İşlem sonrası flap eski konumuna getirilip

insizyon dikiş materyali ile kapatıldı. Histolojik inceleme, 14. günde sakrifikasyon sonrası yapıldı.

3.Grup 3A: İzole edilen femoral arter üzerine 24 gauge branül iğnesi batırılarak perfore edildi. Kanayan deliğe %0.9'luk sodyum klorür solüsyonu emdirilmiş tampon uygulaması yapıldı. 100gr'lık standart ağırlık ile bası uygulandı. Belli aralıklarla ağırlık kaldırılarak kanama zamanı ve ısı değişimi tespiti yapıldı. İşlem sonrası flap eski konumuna getirilip insizyon dikiş materyali ile kapatıldı. Histolojik inceleme, 7. günde sakrifikasyon sonrası yapıldı.

Grup 3B: İzole edilen femoral arter üzerine 24 gauge branül iğnesi batırılarak perfore edildi. Kanayan deliğe %0.9'luk sodyum klorür solüsyonu emdirilmiş tampon uygulaması yapıldı. 100gr'lık standart ağırlık ile bası uygulandı. Belli aralıklarla ağırlık kaldırılarak kanama zamanı ve ısı değişimi tespiti yapıldı. İşlem sonrası flap eski konumuna getirilip insizyon dikiş materyali ile kapatıldı. Histolojik inceleme, 14. günde sakrifikasyon sonrası yapıldı.

### 3.3. Kullanılan Araç ve Gereçler

Çalışmamızda:

- 36 adet 240±20gr Sprague-Dawley cinsi dişi sıçan
- Hassas Terazî
- Ameliyat Seti

3.0 yarım yuvarlak ipek dikiş (Doğsan Tibbi Malzeme Sanayi A.S.)

- Klinoptilolit
- Traneksamik asit
- Serum Fizyolojik (%9'luk NaCl )
- Ketalar® 50 mg/ml (Ketamin HCl, Parke Davis,Almanya)
- Formaldehit çözeltisi (%10)
- 100 gram ağırlık
- Kronometre
- Lazerli İnfrared (temassız) termometre

Çalışmamızda zeolitin klinoptilolit formu kullanılmıştır. Kullandığımız klinoptilolit İzmir yöresinden çıkarılmaktadır. Rota madenciliğin ürünüdür. Traneksamik asitin hammaddesi Actavis ilaç firması tarafından çalışmamız için, toz halinde ve katkı maddesiz olarak üretilmiştir. Traneksamik asit+ zeolit grubu hazırlanırken 0.5 g zeolit ve 0.5 g TA karıştırılmıştır. Ölçümler hassas terazi ile yapılmıştır. Ölçüm sonrası paketlenen maddelerin sterilizasyonu, Gamma-Pak Sterilizasyon San. Tic. A.Ş tarafından 25 gray gama ışını altında steril edilerek kullanıma hazır hale getirilmiştir.

### 3.4. Cerrahi Yöntem

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Deney Hayvanları Biyolojisi Anabilim Dalı laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

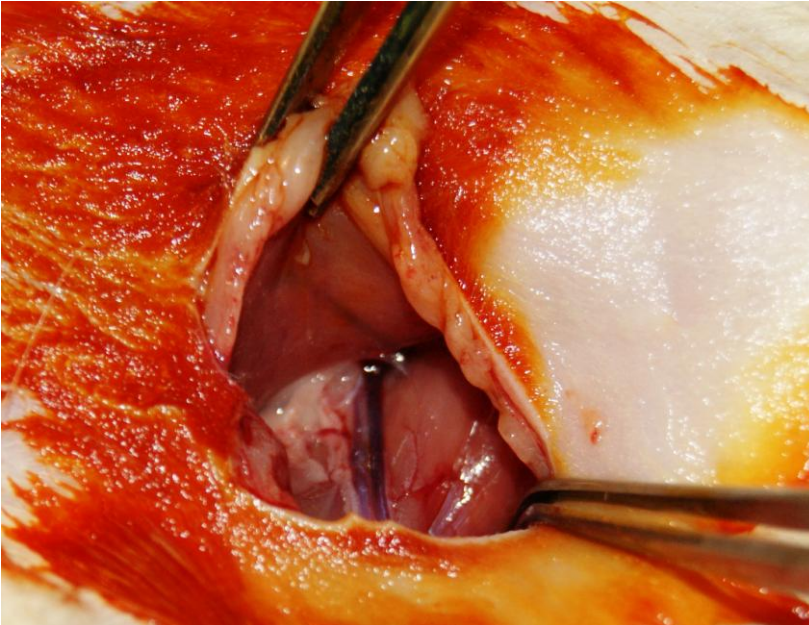
Tüm cerrahi işlemler intramusküler %10'luk ketamin HCl (50 mg/kg) ve ksilazin HCl (2.5 mg/kg) anestezisi altında, kornea refleksi ve ekstremitte çekme yanıtı kaybolduktan sonra başladı. Cerrahi işlem için sıçanlar sırtüstü olacak şekilde ön ve arka ayaklarından tespit edildi. Oluşturulan çalışma modelinde sıçanın sağ kasık bölgesi traşlanıp, iyot solüsyonu (Baticon, ADECA, Samsun) ile dezenfekte edildi (Şekil 3.1). Deri ve deri altı dokusu diseke edilerek katlar geçildi. Arteria ve vena femoralis kılıfı görünür hale getirildi (Şekil 3.2). Kılıf diseke edilerek arter ve ven birbirinden uzaklaştırıldı. İzole edilen femoral arter üzerine 24 gauge branül (B-CAT2 I.V. Cannula, Bıçakçılar, İstanbul/Türkiye) iğnesi batırılarak perfore edildi (Şekil 3.3). Perforasyon alanına, 1.grupta 1gr zeolit, 2.grupta 1gr zeolit+traneksamik asit, kontrol grubunda ise %9'luk sodyum klorür emdirilmiş tampon uygulandı (Şekil 3.4). Hemen arkasından bölgeye 100gr'lık sabit ağırlık koyarak standart bası sağlandı (Şekil 3.5). Bu andan itibaren kanama zamanını tespit etmek amacıyla kronometre çalıştırıldı. Deneyde 30. saniyenin sonunda ağırlık kaldırılarak kanama kontrolü yapıldı. Hemostaz sağlanmış ise hazırlanan kanama zamanı tablosunda + işaretlendi. Laserli termometre ile perforasyon bölgesinin ısı ölçüldü ve hazırlanan ısı değişim tablosuna not edildi. Kanama durana kadar her 30 saniyede bir aynı prosedür tekrarlandı. Kanama zamanı ve ısı değişimi ölçüldü. 120. sn'de kanama durmaz ise uygulamanın "başarısız" olarak değerlendirilmesi planlandı. Çalışmada 36 sıçanın tamamında hemostaz sağlandı.



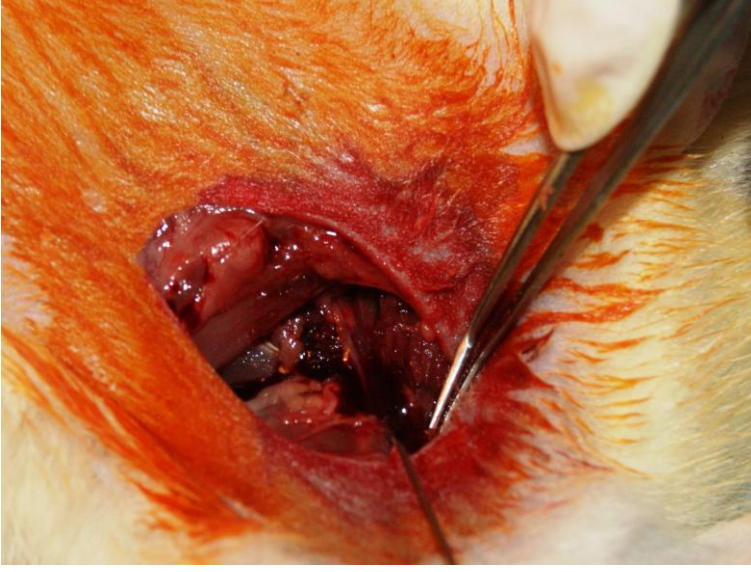
Ölçümler yapıldıktan sonra flap eski konumuna getirilerek insizyon 3.0 ipek dikiş ile kapatıldı (Şekil 3.6).



**Şekil 3-1: Deneysel çalışma alanı.**



**Şekil 3-2: Diseksiyon sonrası femoral arter ven görünümü.**



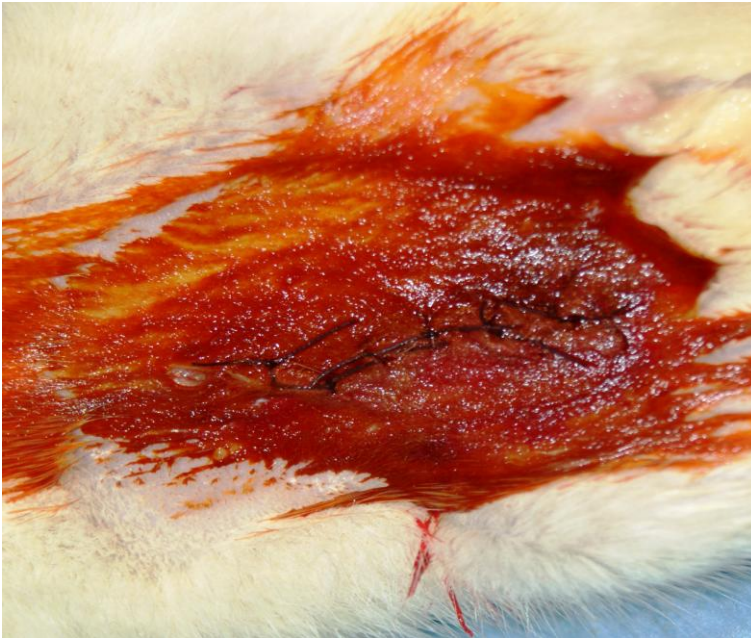
**Şekil 3-3: 24 branül gauge iğne ile perforasyon.**



**Şekil 3-4: Lokal zeolit+traneksamik asit uygulaması.**



**Şekil 3-5: 100gr ağırlık ile standart bası.**



**Şekil 3-6: Defekt bölgesinin kapatılması.**

### **3.5. Deney Hayvanlarının Sakrifikasyonu**

Deney hayvanları iki ana gruba ayrılarak 7. ve 14. günlerde 100 mg/kg dozdan Na Tiopental (Pental Sodyum R, İ.E Ulagay/İstanbul) intravenöz verilerek yüksek anestezi altında sakrifiye edildi. Deney sırasında ve takip döneminde herhangi bir hayvan kaybı olmadı.

### **3.6. Alınan Tedbirler**

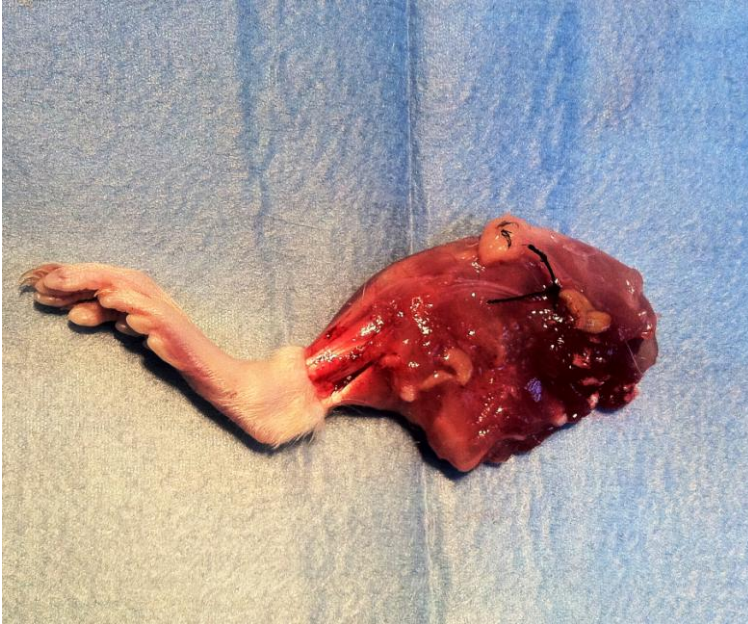
Çalışmada insan, hayvan ve çevre sağlığını bozacak herhangi bir materyal kullanılmadı. Sakrifiye edilen hayvanlar, özel torbalara konuldu ve diğer atık materyaller ile birlikte özel atıklar için belirlenmiş çöp tenekelerine atıldı.

### **3.7. Histopatolojik Değerlendirme**

Histopatolojik değerlendirme İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü Tümör Patolojisi Bilim Dalı laboratuvarlarında yapıldı. Sakrifiye edilen deney hayvanlarının sağ kasık bölgesi diseke edildi (Şekil 3.7). İnceleme için çalışma alanı çıkartıldı (Şekil 3.8). Doku %10'luk formol çözeltisinin içerisinde 1 hafta süre ile fikse edildi. Alınan materyal rutin doku takibinden geçirildikten sonra hazırlanan parafin bloklardan elde edilen 3 mikron kalınlığındaki kesitler hematoksilin – eozin yöntemiyle boyanıp ışık mikroskopunda incelendi.



**Şekil 3-7: Histopatolojik inceleme için çalışma alanı diseksiyonu.**



**Şekil 3-8: Histopatolojik inceleme için çıkarılan alan.**

Kesitler femoral arter ve ven içinde trombus olup olmadığı, iltihap, nekroz, fibrozis ve yabancı cisim reaksiyonu kriter alınarak incelendi.

### **İltihap**

% 0-%5 arası alanı kaplıyorsa (-)

% 5- %30 arası alanı kaplıyorsa (+)

% 30-%60 arası alanı kaplıyorsa (++)

%60'tan fazla alanı kaplıyorsa (+++)

### **Nekroz**

%0-%5 arası alanı kaplıyorsa (-)

%5-%30 arası alanı kaplıyorsa (+)

%30-%60 arası alanı kaplıyorsa (++)

%60'tan fazla alanı kaplıyorsa (+++)

### **Fibrozis**

%0-%5 arası alanı kaplıyorsa (-)

%5- %30 arası alanı kaplıyorsa (+)

%30-%60 arası alanı kaplıyorsa (++)

%60'tan fazla alanı kaplıyorsa (+++)

olarak değerlendirildi.

### **Trombus oluşumu**

yok (0) var (1)

### **Yabancı cisim reaksiyonu**

yok (0) var (1)

olarak derecelendirildi.

### **3.8. İstatistiksel Değerlendirme Yöntemleri**

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Tukey HDS testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher's Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

## 4. BULGULAR

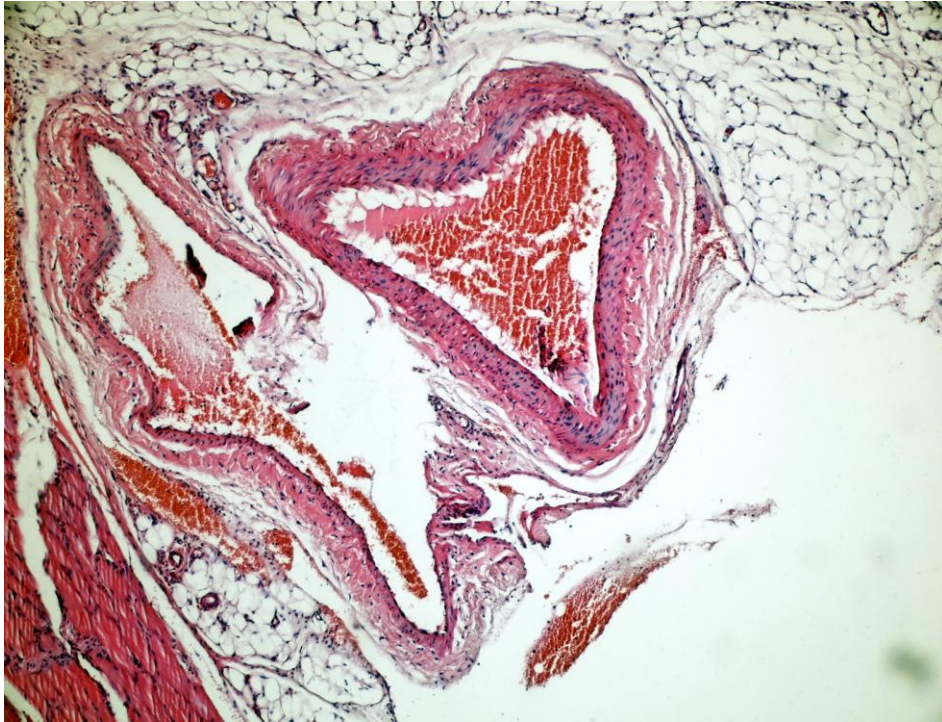
Çalışmamızda sıçanların sakrifikasyonu postoperatif 7. ve 14. günlerde gerçekleştirildi. Oluşturulan femoral arter kanama modelinde ve çevre dokularda iltihap hücrelerinin varlığı, fibrozis, trombus oluşumu, yabancı cisim reaksiyonu, nekroz gelişimi histopatolojik olarak incelendi. Cerrahi işlem sırasında kanama zamanı ölçümü ve ısı değişimi tespiti yapıldı. Elde edilen bulguların istatistiksel analizi gerçekleştirildi.

### 4.1. Histolojik Değerlendirme Bulguları

#### 4.1.1. Kontrol Grubu

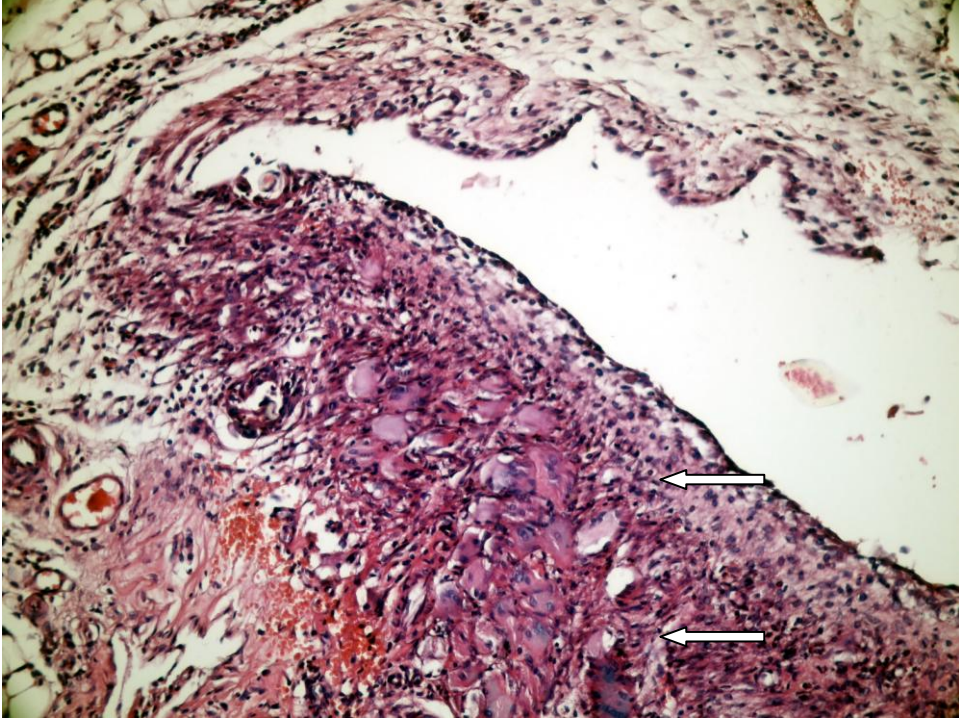
##### 4.1.1.1. 7.Günde Sakrifiye Edilen Kontrol Grubunun Histopatolojik Bulguları

7. gün kontrol grubunda hiçbir hayvanda nekroz, yabancı cisim reaksiyonu ve trombus gözlenmemiştir. Denek hayvanlarının 6'sında da iltihap alanı %5-30 oranında gözlemlenmiştir. 5 denek hayvanında fibrozis alanı %30-60 oranında iken 1 hayvanda ise bu oran %5-30'dur.



Şekil 4-1: 7. gün kontrol grubunda patent femoral arter ve ven (H&E x 100).

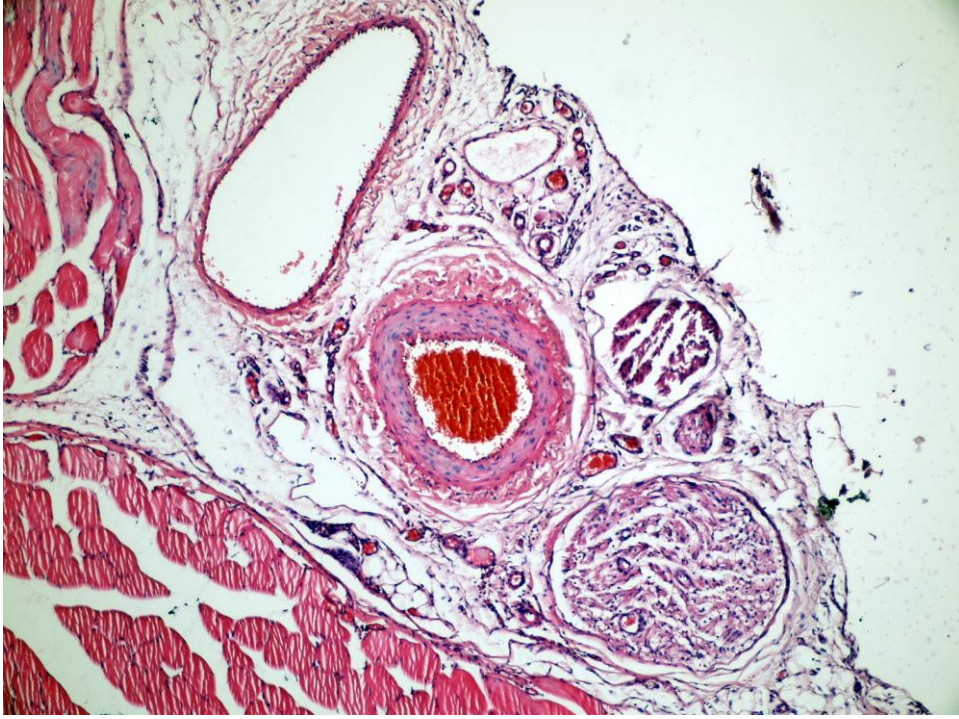




**Şekil 4-2: 7. gün kontrol grubunda insizyon ve diseksiyon trajesi çevresinde dejenere kas grupları (beyaz ok ) (H&E x 200).**

#### **4.1.1.2. 14. Günde Sakrifiye Edilen Kontrol Grubunun Histopatolojik Bulguları**

14. gün kontrol grubunda hiçbir hayvanda nekroz, yabancı cisim reaksiyonu ve trombus gözlenmemiştir. Denek hayvanlarının 6'sında da fibrozis alanı %30-60 oranında görülmüştür. 5 denek hayvanında iltihap alanı %5-30 oranında gözlenirken 1 hayvanda bu oran %60'ın üstüne çıkmıştır.

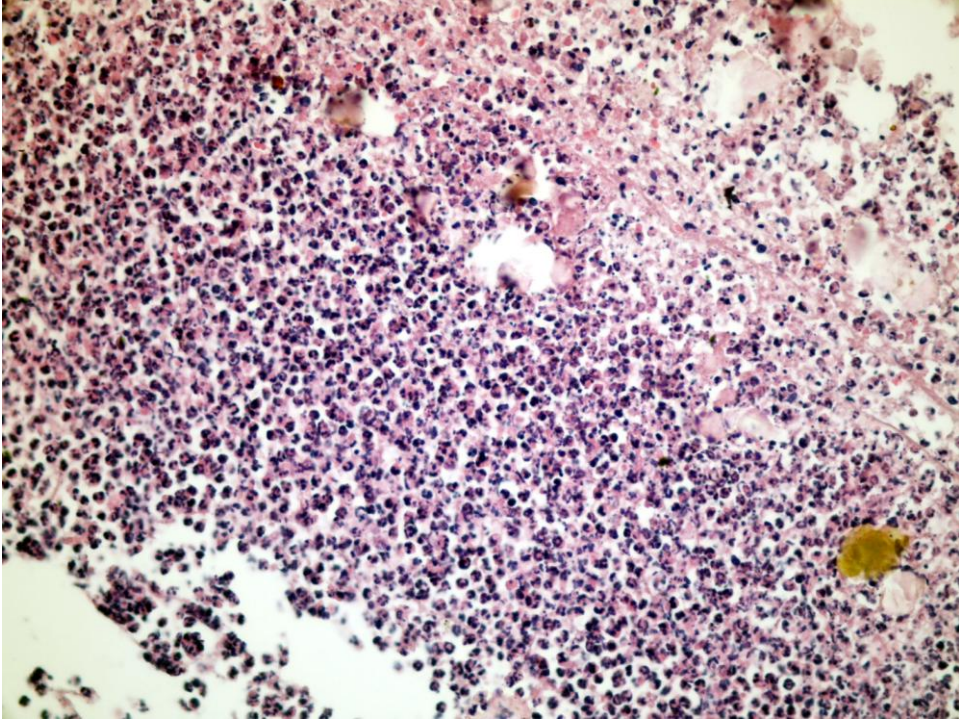


**Şekil 4-3: 14. gün kontrol grubunda patent damarlar ve doğal yapıda sinir kesitleri içeren damar sinir paketi. (H&E x 100)**

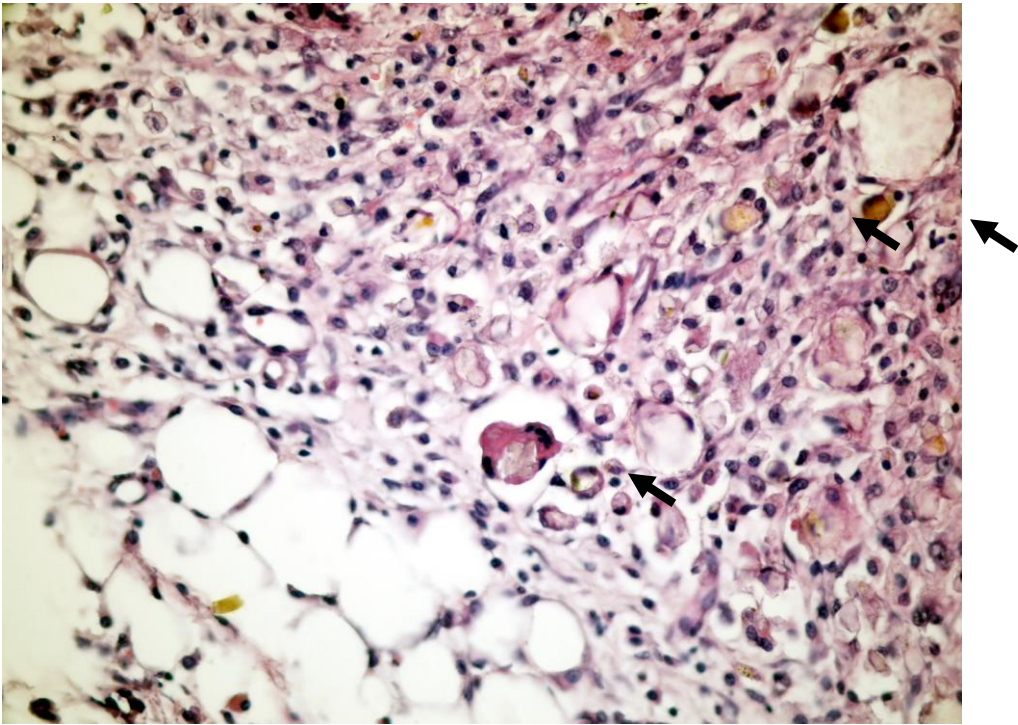
#### **4.1.2. Zeolit Grubu**

##### **4.1.2.1. 7. Günde Sakrifiye Edilen Zeolit Grubunun Histopatolojik Bulguları**

7. gün zeolit grubunda hiçbir hayvanda trombus gözlenmemiştir. Denek hayvanlarının 6'sında da yabancı cisim reaksiyonu gözlenmiştir. Grubun tamamında iltihap alanı %60'ın üstünde iken nekroz alanı %5-30 oranındadır. Denek hayvanlarının 5'inde fibrozis alanı %30-60 arasında iken 1'inde %60'ın üstüne çıkmıştır.



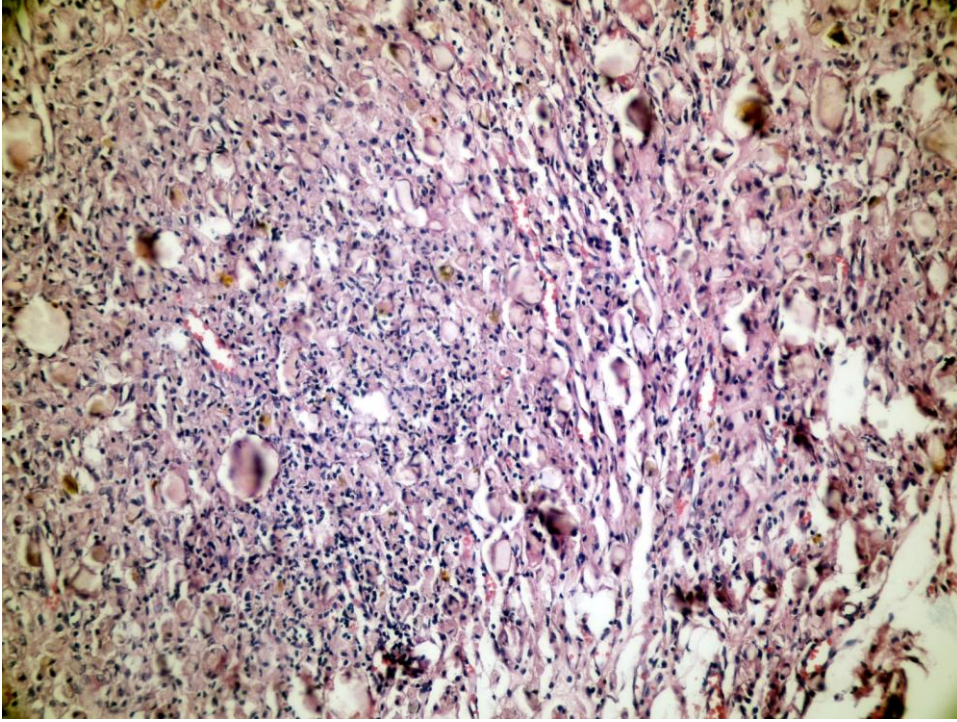
Şekil 4-4: 7. gün Zeolit grubunda materyal çevresinde akut iltihap alanı. (H&E x 400)



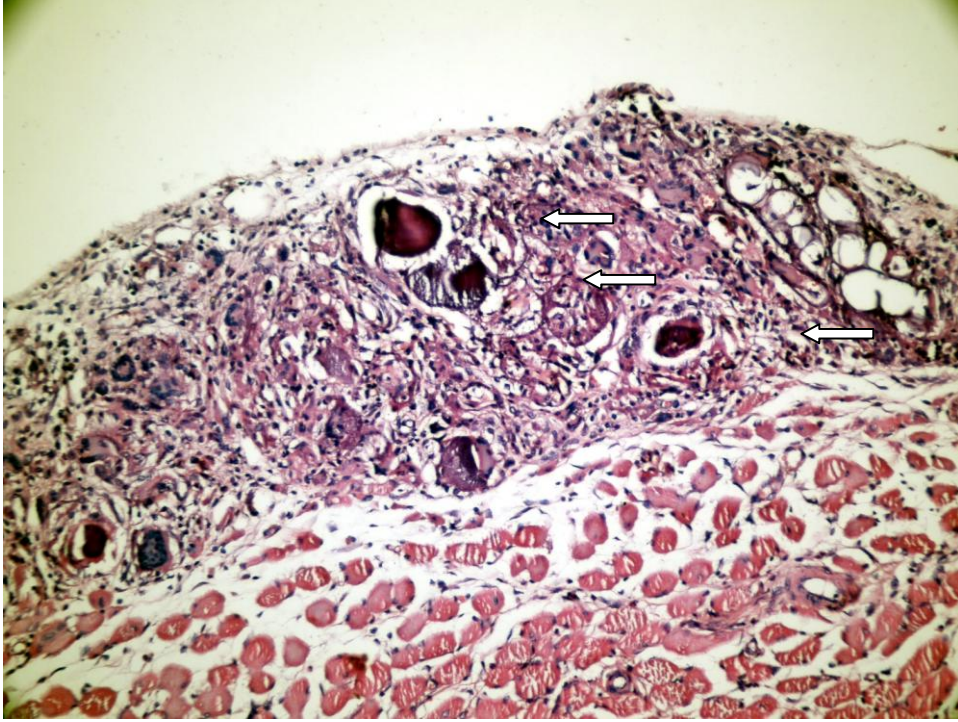
Şekil 4-5: 7. gün Zeolit grubunda diseksiyon trajesi çevresinde yabancı cisim reaksiyonu ve materyali fagosite etmiş makrofajlar (oklar) (H&E x 400).

#### 4.1.2.2. 14. Günde Sakrifiye Edilen Zeolit Grubunun Histopatolojik Bulguları

14. gün zeolit grubunda hiçbir hayvanda trombus ve nekroz gözlenmemiştir. Grubun tamamında iltihap ve fibrozis görülme alanı %30-60 iken yabancı cisim reaksiyonu gözlenmiştir.



Şekil 4-6: 14.gün Zeolit grubunda materyal çevresinde yabancı cisim reaksiyonu ve makrofaj toplulukları (H&E x 200).

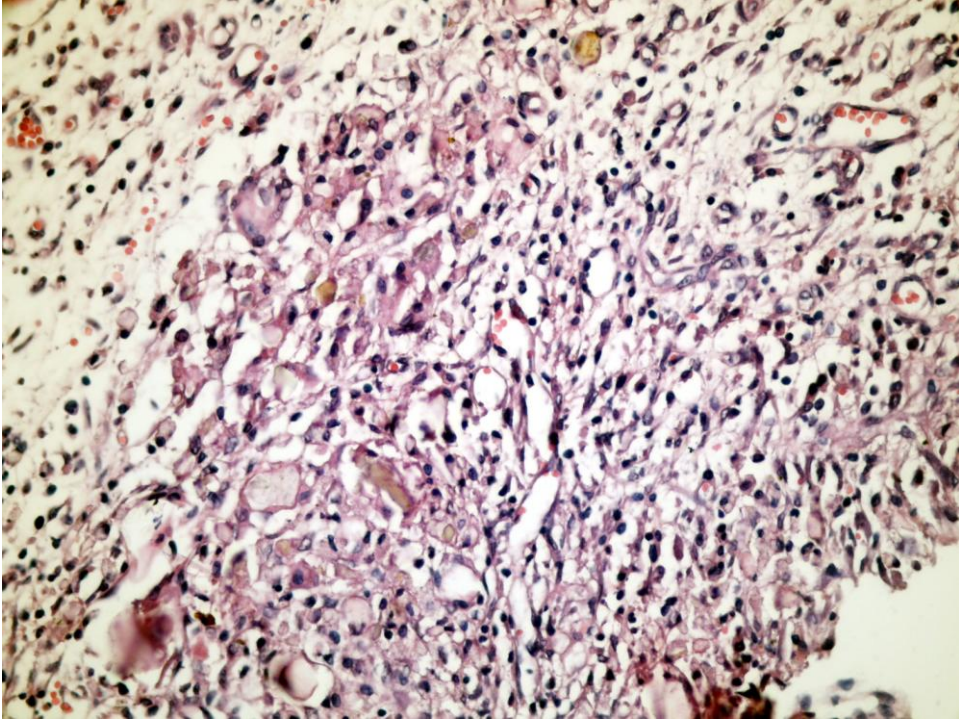


**Şekil 4-7: 14.gün zeolit grubunda yabancı cisim reaksiyonu içeren alan içinde distrofik kalsifikasyon odakları (oklar) (H&E x 200).**

#### **4.1.3. Zeolit + Traneksamik Asit Grubu**

##### **4.1.3.1. 7. Günde Sakrifiye Edilen Zeolit + Traneksamik Asit Grubunun Histopatolojik Bulguları**

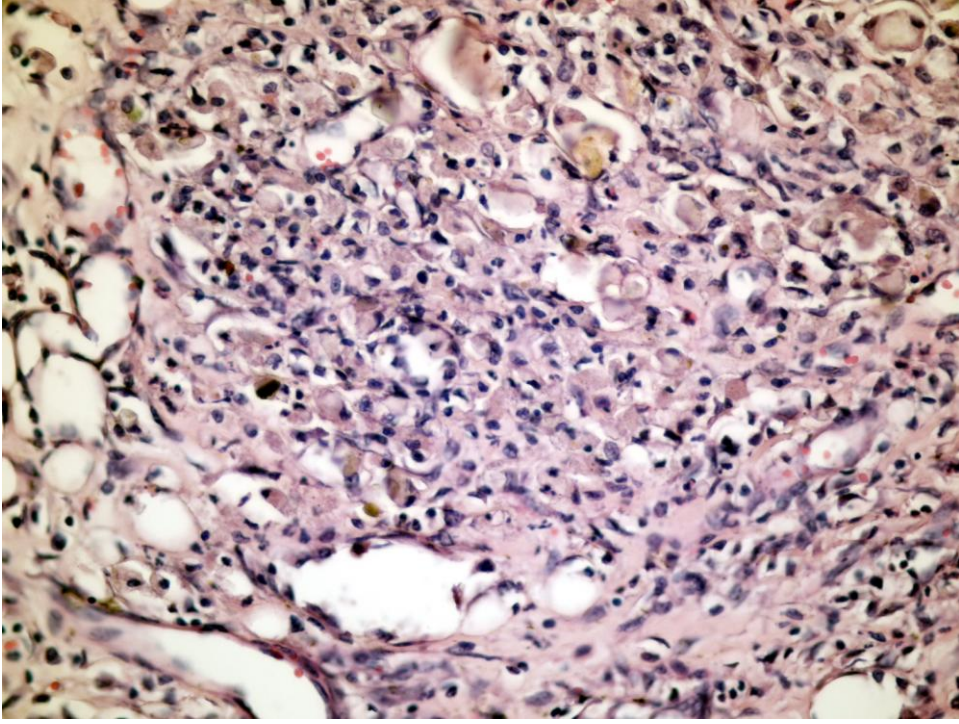
7. günde zeolit+traneksamik asit grubunda 2 hayvanda trombus gözlenmiştir. Grubun tamamında nekroz alanı %5-30'dur ve yabancı cisim reaksiyonu görülmüştür. 5 denek hayvanında fibrozis görülen alan %30-60 oranında iken 1 hayvanda bu oran %5-30'dur. 4 denek hayvanında iltihap alanı %60'ın üzerinde iken 2 hayvanda bu oran %30-60'dır.



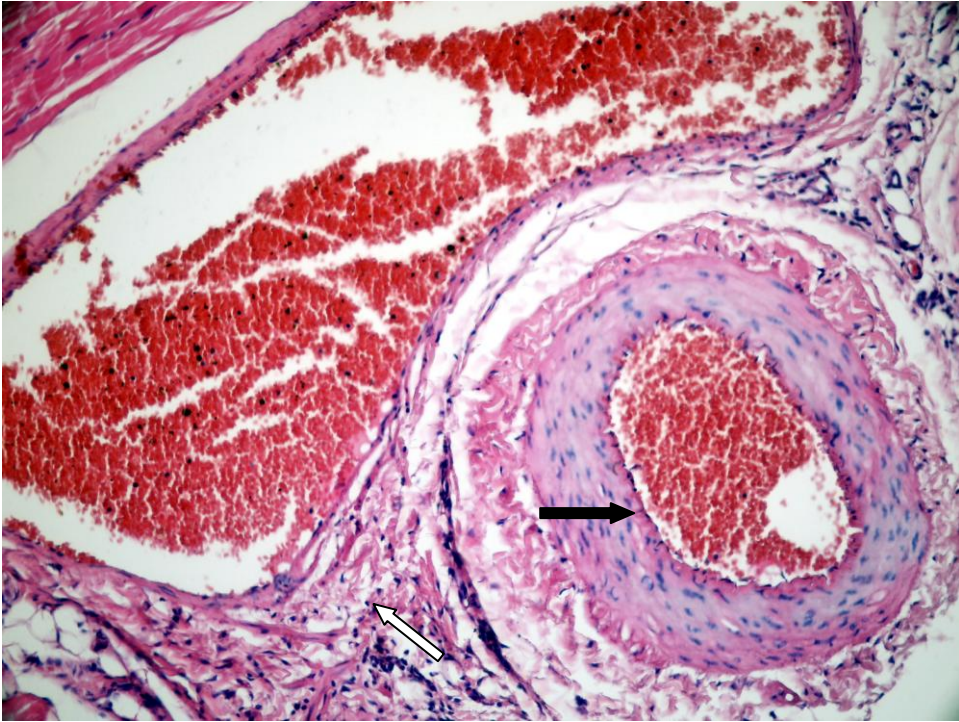
**Şekil 4-8: 7. gün zeolit+traneksamik asit grubunda materyal çevresinde yabancı cisim reaksiyonu (H&E x 400)**

#### **4.1.3.2. 14. Günde Sakrifiye Edilen Zeolit + Traneksamik Asit Grubunun Histopatolojik Bulguları**

14. günde zeolit+traneksamik grubunda hiçbir hayvanda trombus ve nekroz alanı gözlenmemiştir. Grubun tamamında yabancı cisim reaksiyonu görülmüştür. Denek hayvanlarının 5'inde iltihap görülen alan %5-30 iken 1'inde %60'ın üzerindedir. Gruptaki 4 hayvanda fibrozis alanı %60'ın üzerinde iken 2 hayvanda bu oran %30-60'dır.



**Şekil 4-9: 14. gün zeolit + traneksamik asit grubunda materyal çevresinde yabancı cisim granülasyon dokusu oluşumu (H&E x 400).**



**Şekil 4-10: 14.gün zeolit + traneksamik asit grubunda patent femoral arter(siyah ok) ve ven(beyaz ok) (H&E x 200).**

## 4.2. İstatistiksel Değerlendirme Bulguları

Çalışmamızda elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Tukey HSD testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher's Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

### 4.2.1. Histopatolojik Kriterlerin İstatistiksel Değerlendirmesi

**İltihap:** Gruplara göre iltihap düzeylerinin değerlendirilmesi Tablo 4.1, Tablo 4.2, Şekil 4.11, Şekil 4.12'de verilmiştir.

**Tablo 4-1: Grupların 7. ve 14. günlerdeki iltihap düzeylerinin değerlendirilmesi**

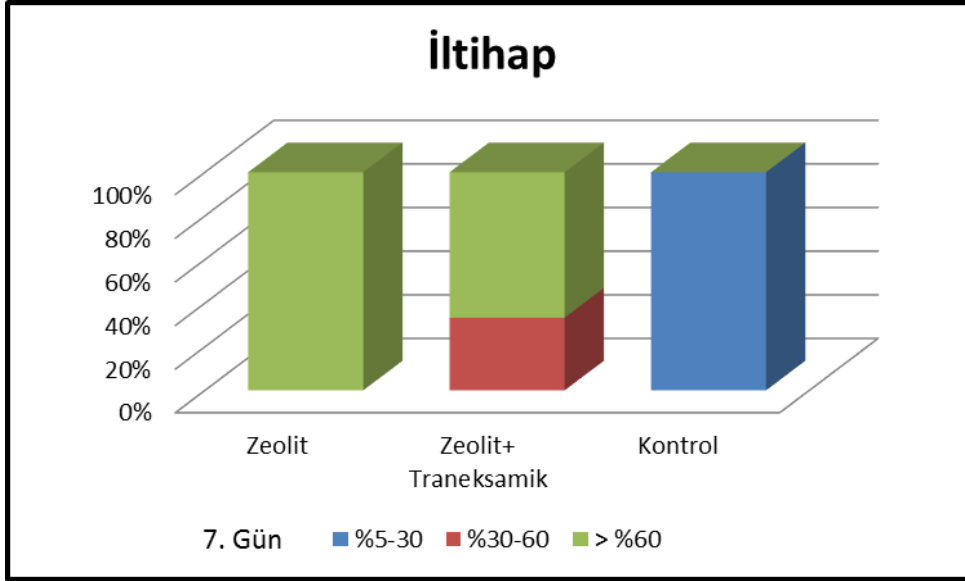
	İltihap	Zeolit	Zeolit+ Traneksamik	Kontrol	Total	p
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
<b>7. gün</b>	<b>%5-30</b>	0 (%0)	0 (%0)	6 (%100)	6 (%33,3)	<b>0,001**</b>
	<b>%30-60</b>	0 (%0)	2 (%33,3)	0 (%0)	2 (%11,1)	
	<b>&gt; %60</b>	6 (%100)	4 (%66,7)	0 (%0)	10 (%55,6)	
<b>14. gün</b>	<b>%5-30</b>	0 (%0)	5 (%83,3)	5 (%83,3)	10 (%55,6)	<b>0,001**</b>
	<b>%30-60</b>	6 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	6 (%33,3)	
	<b>&gt; %60</b>	0 (%0)	1 (%16,7)	1 (%16,7)	2 (%11,1)	

Pearson Ki-Kare test

\*\*  $p < 0.01$

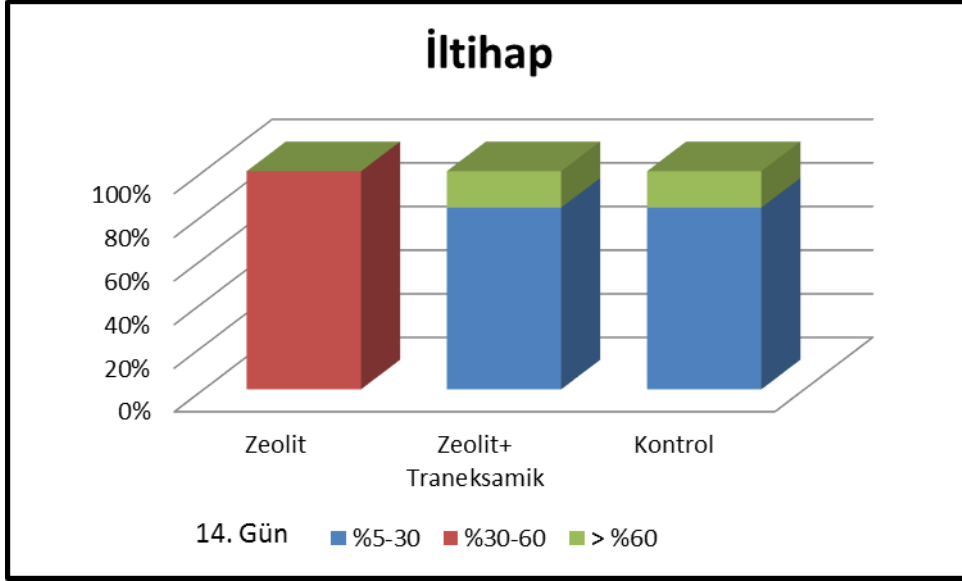
Grupların 7. gündeki iltihap düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p < 0.01$ ). Kontrol grubunun 7. gündeki iltihap düzeyi, zeolit ( $p:0.002$ ) ve zeolit+traneksamik ( $p:0.002$ ) gruplarından anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ( $p < 0.01$ ). Zeolit ve zeolit+traneksamik asit gruplarının 7. gündeki iltihap düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p:0.121$ ;  $p > 0.05$ ).





**Şekil 4-11: 7. gün iltihap düzeyi değerlendirilmesi.**

Grupların 14. gündeki iltihap düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p < 0.01$ ). Zeolit grubunun 14. gündeki iltihap düzeyi, zeolit+traneksamik asit ( $p:0.002$ ) ve kontrol gruplarından ( $p:0.002$ ) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p < 0.01$ ). Zeolit+traneksamik asit ve kontrol gruplarının 14. gündeki iltihap düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p:1.000$ ;  $p > 0.05$ ).



Şekil 4-12: 14. gün iltihap düzeyi değerlendirmesi.

Tablo 4-2: Gruplarda ayrı ayrı 7. ve 14. günlerdeki iltihap düzeylerinin değerlendirilmesi

Grup	İltihap	7. Gün	14. Gün	Total	p
		n (%)	n (%)	n (%)	
<sup>2</sup> Zeolit	%30-60	0 (%0)	6 (%100)	6 (%50)	<b>0,002**</b>
	> %60	6 (%100)	0 (%0)	6 (%50)	
Zeolit+	%5-30	0 (%0)	5 (%83,3)	5 (%41,7)	<b>0,012*</b>
	Traneksamik	%30-60	2 (%33,3)	0 (%0)	
<sup>2</sup> Kontrol	%5-30	6 (%100)	5 (%83,3)	11 (%91,7)	<b>1,000</b>
	> %60	0 (%0)	1 (%16,7)	1 (%8,3)	

<sup>1</sup>Pearson Ki-Kare test

<sup>2</sup>Fisher's Exact test

\* $p < 0.05$  \*\* $p < 0.01$

Zeolit grubunun 7. gün ve 14. gündeki iltihap düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p < 0.01$ ). Zeolit grubunda 7. günde tüm sıçanların iltihap düzeyi %60'ın üzerinde iken, 14. günde iltihap düzeyi tüm sıçanlarda %30-60 düzeyine inmiştir.

Zeolit+traneksamik grubunun 7. gün ve 14. gündeki iltihap düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p < 0.05$ ). Zeolit+traneksamik asit

grubunda 7. günde sıçanların %33.3'ünde iltihap düzeyi %30-60 arasında iken, %66.7'sinde iltihap düzeyi %60'ın üzerindedir. 14. günde sıçanların %83.3'ünde iltihap düzeyi %5-30 arasında iken, %16.7'sinde iltihap düzeyi %60'ın üzerindedir..

Kontrol grubunun 7. gün ve 14. gündeki iltihap düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ). 7. günde tüm sıçanların iltihap düzeyi %5-30 arasında iken, 14. günde bu oran %83.3'tür.

**Nekroz:** Gruplara göre nekroz düzeylerinin değerlendirilmesi Tablo 4.3, Tablo 4.4, Şekil 4.13, Şekil 4.14'de verilmiştir.

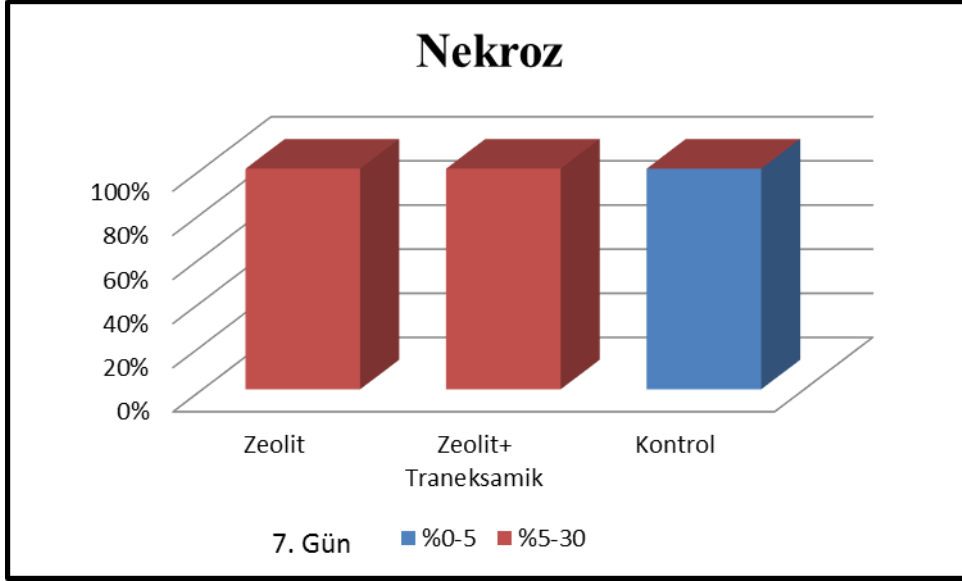
**Tablo 4-3: Grupların 7. ve 14. günlerdeki nekroz düzeylerinin değerlendirilmesi**

	Nekroz	Zeolit	Zeolit+	Kontrol	Total	p
		n (%)	Traneksamik n (%)	n (%)	n (%)	
<b>7. gün</b>	<b>%0-5</b>	0 (%0)	0 (%0)	6 (%100)	6 (%33,3)	<b>0,001**</b>
	<b>%5-30</b>	6 (%100)	6 (%100)	0 (%0)	12 (%66,7)	
<b>14. gün</b>	<b>%0-5</b>	6 (%100)	6 (%100)	6 (%100)	18 (%100)	<b>1,000</b>

Pearson Ki-Kare test

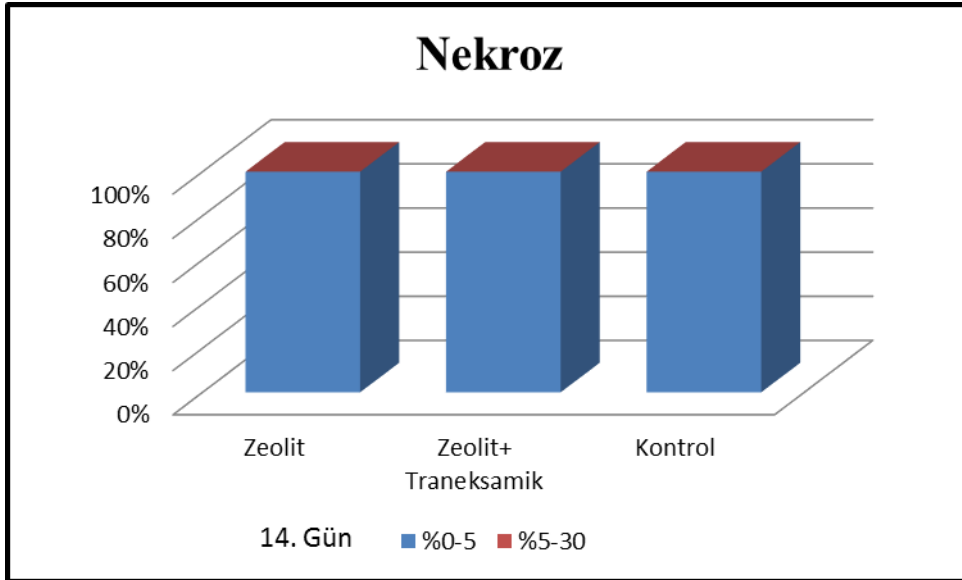
\*\*  $p<0.01$

Grupların 7. gündeki nekroz düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0.01$ ). Kontrol grubunun 7. gündeki nekroz düzeyi, zeolit ( $p:0.002$ ) ve zeolit+traneksamik asit ( $p:0.002$ ) gruplarından anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ( $p<0.01$ ). Zeolit ve zeolit+traneksamik gruplarının 7. gündeki nekroz düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p:1.000;p>0.05$ ).



**Şekil 4-13: 7. gün nekroz düzeyi değerlendirmesi.**

Grupların 14. gündeki nekroz düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ). Tüm grupların 14. gündeki nekroz düzeyleri %0-5 arasındadır.



**Şekil 4-14: 14. gün nekroz düzeyi değerlendirmesi.**

**Tablo 4-4: Gruplarda ayrı ayrı 7. ve 14. günlerdeki nekroz düzeylerinin değerlendirilmesi**

Grup	Nekroz	7. Gün	14. Gün	Total	p
		n (%)	n (%)	n (%)	
Zeolit	%0-5	0 (%0)	6 (%100)	6 (%50)	<b>0,002**</b>
	%5-30	6 (%100)	0 (%0)	6 (%50)	
Zeolit+	%0-5	0 (%0)	6 (%100)	6 (%50)	<b>0,002**</b>
Traneksamik	%5-30	6 (%100)	0 (%0)	6 (%50)	
Kontrol	%0-5	6 (%100)	6 (%100)	12 (%100)	<b>1,000</b>

*Fisher's Exact test*

**\*\***  $p < 0.01$

Zeolit grubunun 7. gün ve 14. gündeki nekroz düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p < 0.01$ ). Zeolit grubunda 7. günde tüm sıçanların nekroz düzeyi %5-30 arasında iken, 14. günde nekroz düzeyi tüm sıçanlarda %0-5 düzeyine inmiştir.

Zeolit+traneksamik grubunun 7. gün ve 14. gündeki nekroz düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p < 0.01$ ). Zeolit+traneksamik grubunda 7. günde tüm sıçanların nekroz düzeyi %5-30 arasında iken, 14. günde nekroz düzeyi tüm sıçanlarda %0-5 düzeyine inmiştir.

Kontrol grubunun 7. gün ve 14. gündeki nekroz düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ). 7. gün ve 14. günde tüm sıçanların nekroz düzeyi %0-5 arasındadır.

**Fibrozis:** Gruplara göre fibrozis düzeylerinin değerlendirilmesi Tablo 4.5, Tablo 4.6, Şekil 4.15, Şekil 4.16'da verilmiştir.

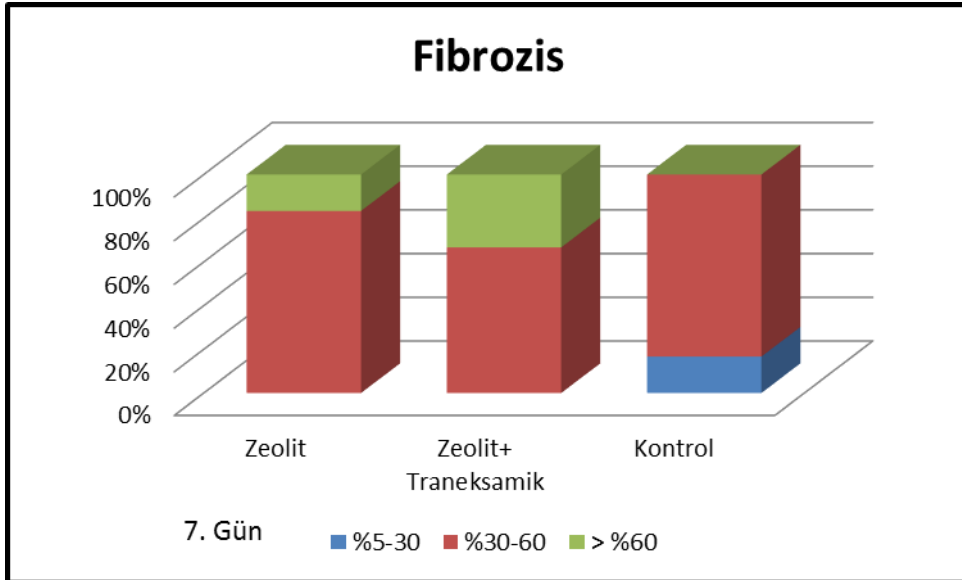
**Tablo 4-5: Grupların 7. ve 14. günlerdeki fibrozis düzeylerinin değerlendirilmesi**

	Fibrozis	Zeolit	Zeolit+ Traneksamik	Kontrol	Total	p
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
<b>7. gün</b>	<b>%5-30</b>	0 (%0)	0 (%0)	1 (%16,7)	1 (%5,6)	<b>0,387</b>
	<b>%30-60</b>	5 (%83,3)	4 (%66,7)	5 (%83,3)	14 (%77,8)	
	<b>&gt; %60</b>	1 (%16,7)	2 (%33,3)	0 (%0)	3 (%16,7)	
<b>14. gün</b>	<b>%30-60</b>	5 (%83,3)	2 (%33,3)	6 (%100)	13 (%72,2)	<b>0,027*</b>
	<b>&gt; %60</b>	1 (%16,7)	4 (%66,7)	0 (%0)	5 (%27,8)	

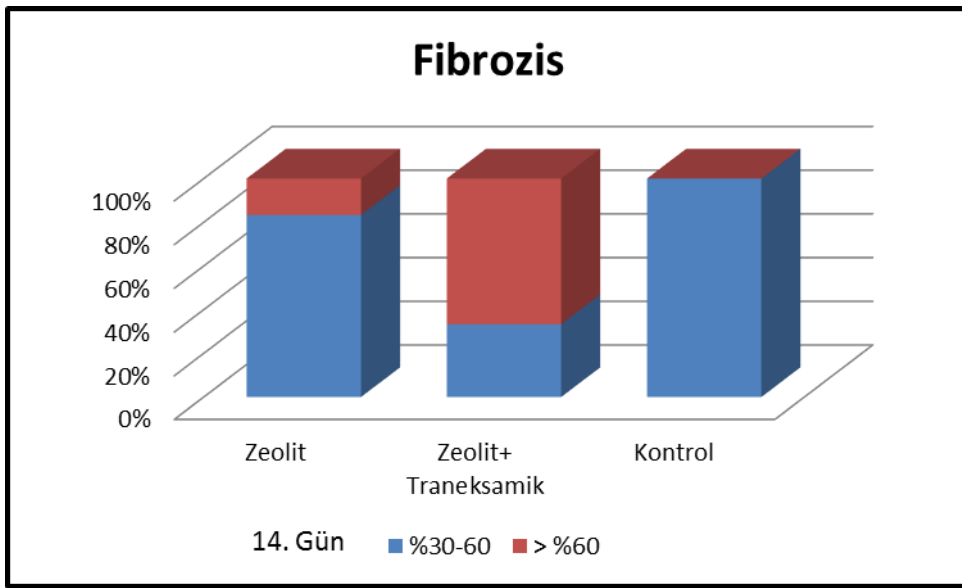
Pearson Ki-Kare test

\*  $p < 0.05$ 

Grupların 7. gündeki fibrozis düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ). Zeolit grubunun %83,3'ünün, Zeolit+traneksamik asit grubunun %66,7'sinin, kontrol grubunun da %83,3'ünün 7. gündeki fibrozis düzeyi %30-60 arasındadır.

**Şekil 4-15: 7. gün fibrozis düzeyi değerlendirilmesi.**

Grupların 14. gündeki fibrozis düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p < 0.05$ ). Zeolit+traneksamik grubunun 14. gündeki fibrozis düzeyi, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p:0.014$ ;  $p < 0.05$ ). Zeolit ve zeolit+traneksamik gruplarının 14. gündeki fibrozis düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p:0.242$ ;  $p > 0.05$ ). Zeolit ve kontrol gruplarının 14. gündeki fibrozis düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p:1.000$ ;  $p > 0.05$ ).



Şekil 4-16: 14. gün fibrozis düzeylerinin değerlendirilmesi.

Tablo 4-6: Gruplarda ayrı ayrı 7. ve 14. günlerdeki fibrozis düzeylerinin değerlendirilmesi

Grup	Fibrozis	7. Gün	14. Gün	Total	p
		n (%)	n (%)	n (%)	
Zeolit	%30-60	5 (%83,3)	5 (%83,3)	10 (%83,3)	1,000
	> %60	1 (%16,7)	1 (%16,7)	2 (%16,7)	
Zeolit+Traneksamik	%30-60	4 (%66,7)	2 (%33,3)	6 (%50)	0,567
	> %60	2 (%33,3)	4 (%66,7)	6 (%50)	
Kontrol	%5-30	1 (%16,7)	0 (%)	1 (%8,3)	1,000
	%30-60	5 (%83,3)	6 (%100)	11 (%91,7)	

Fisher's Exact test

Zeolit Grubunun 7. gün ve 14. gündeki fibrozis düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ). 7. gün ve 14. günde sıçanların %83,3'ünün fibrozis düzeyi %30-60 arasındadır.

Zeolit+traneksamik asit grubunun 7. gün ve 14. gündeki fibrozis düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ). 7. günde sıçanların %66,7'sinin fibrozis düzeyi %30-60 arasında iken %33,3'ünün fibrozis düzeyi %60'ın üzerindedir. 14. günde sıçanların %33,3'ünün fibrozis düzeyi %30-60 arasında iken %66,7'sinin fibrozis düzeyi %60'ın üzerindedir.

Kontrol grubunun 7. gün ve 14. gündeki fibrozis düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ). 7. günde sıçanların %83,3'ünün fibrozis düzeyi %30-60 arasında iken, 14. günde tamamının fibrozis düzeyi %30-60 arasındadır.

**Yabancı Cisim Reaksiyonu:** Gruplara göre yabancı cisim reaksiyonu düzeylerinin değerlendirilmesi Tablo 4.7, Tablo 4.8, Şekil 4.17, Şekil 4.18'de verilmiştir.

**Tablo 4-7: Grupların 7. ve 14. günlerdeki yabancı cisim reaksiyonu görülme oranlarının değerlendirilmesi**

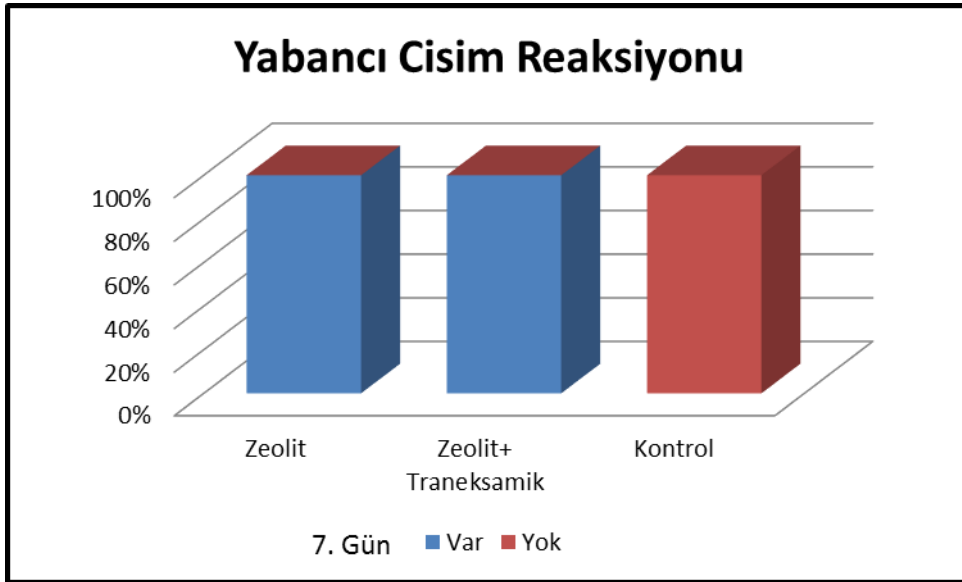
	Yabancı Cisim Reaksiyonu	Zeolit	Zeolit+	Kontrol	Total	p
		n (%)	Traneksamik n (%)	n (%)	n (%)	
7. gün	Var	6 (%100)	6 (%100)	0 (%0)	12 (%66,7)	0,001**
	Yok	0 (%0)	0 (%0)	6 (%100)	6 (%33,3)	
14. gün	Var	6 (%100)	6 (%100)	0 (%0)	12 (%66,7)	0,001**
	Yok	0 (%0)	0 (%0)	6 (%100)	6 (%33,3)	

Pearson Ki-Kare test

\*\*  $p<0.01$



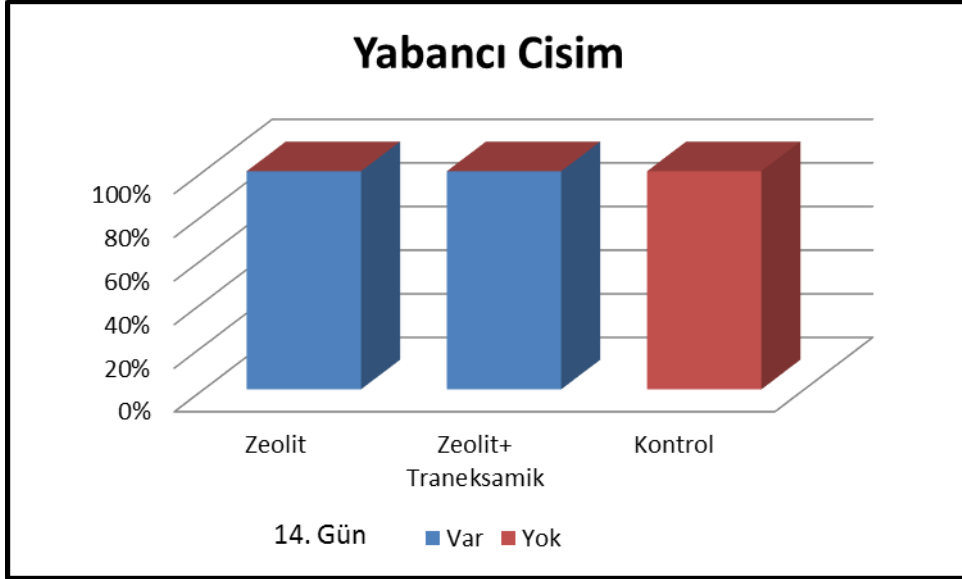
Gruplarda 7. günde yabancı cisim reaksiyonu görülme oranları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0.01$ ). Zeolit ve zeolit+traneksamik gruplarında 7. günde yabancı cisim görülme oranı %100 iken, kontrol grubunda 7. günde yabancı cisim reaksiyonu görülmemiştir. Kontrol grubunda 7. günde yabancı cisim reaksiyonu görülme oranı, zeolit ( $p:0.002$ ) ve zeolit+traneksamik asit ( $p:0.002$ ) gruplarından anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ( $p<0.01$ ). Zeolit ve zeolit+traneksamik asit gruplarının 7. günde yabancı cisim reaksiyonu görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p:1.000$ ;  $p>0.05$ ).



**Şekil 4-17: 7. gün yabancı cisim reaksiyonu düzeylerinin değerlendirilmesi.**

Gruplarda 14. günde yabancı cisim reaksiyonu görülme oranları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0.01$ ). Zeolit ve zeolit+traneksamik gruplarında 14. günde yabancı cisim görülme oranı %100 iken, kontrol grubunda 7. günde yabancı cisim reaksiyonu görülmemiştir. Kontrol grubunda 14. günde yabancı cisim reaksiyonu görülme oranı, zeolit ( $p:0.002$ ) ve zeolit+traneksamik ( $p:0.002$ ) gruplarından anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ( $p<0.01$ ).

zeolit ve zeolit+traneksamik gruplarının 14. günde yabancı cisim görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p:1.000; p>0.05).



Şekil 4-18: 14. gün yabancı cisim reaksiyonu düzeylerinin değerlendirilmesi.

Tablo 4-8: Gruplarda ayrı ayrı 7. ve 14. günlerdeki yabancı cisim reaksiyonu görülme oranlarının değerlendirilmesi

Grup	Yabancı Cisim Reaksiyonu	7. Gün	14. Gün	Total	p
		n (%)	n (%)	n (%)	
Zeolit	Var	6 (%100)	6 (%100)	12 (%100)	-
	Yok	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
Zeolit+Traneksamik	Var	6 (%100)	6 (%100)	12 (%100)	-
	Yok	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
Kontrol	Var	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	-
	Yok	6 (%100)	6 (%100)	12 (%100)	

Zeolit grubunda, 7. gün ve 14. günde tüm sıçanlarda yabancı cisim reaksiyonu görüldüğü için değerlendirme yapılamamıştır.

Zeolit+traneksamik grubunda, 7. gün ve 14. günde tüm sıçanlarda yabancı cisim reaksiyonu görüldüğü için değerlendirme yapılamamıştır.

Kontrol grubunda, 7. gün ve 14. günde hiçbir sıçanda yabancı cisim reaksiyonu görülmediği için değerlendirme yapılamamıştır.

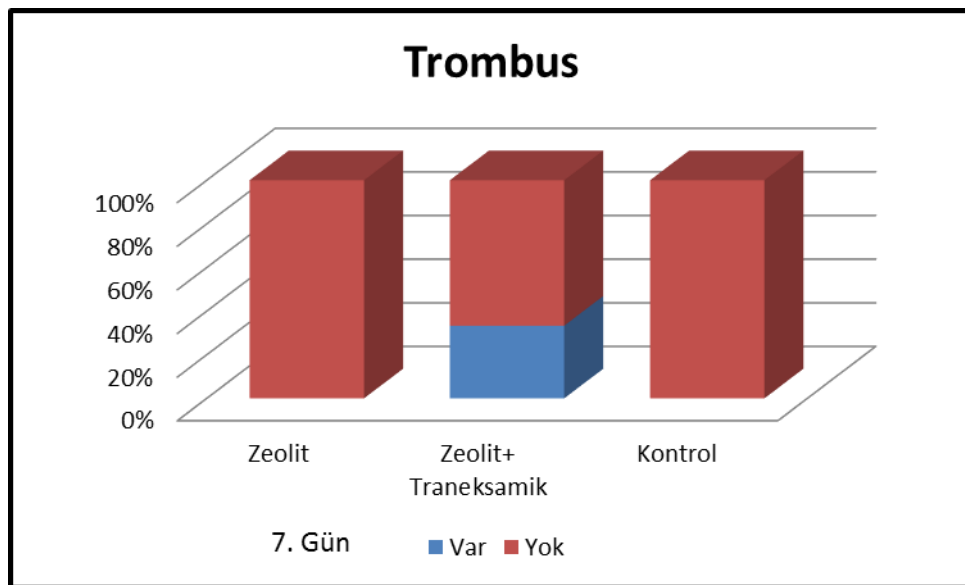
**Trombus:** Gruplara göre trombus görülme oranları Tablo 4.9, Tablo 4.10, Şekil 4.19'da verilmiştir.

**Tablo 4-9: Grupların 7. ve 14. günlerdeki trombus görülme oranlarının değerlendirilmesi**

	Trombus	Zeolit	Zeolit+	Kontrol	Total	p
		n (%)	Traneksamik n (%)	n (%)	n (%)	
7. gün	Var	0 (%0)	2 (%33,3)	0 (%0)	2 (%11,1)	0,105
	Yok	6 (%100)	4 (%66,7)	6 (%100)	16 (%88,9)	
14. gün	Var	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	-
	Yok	6 (%100)	6 (%100)	6 (%100)	18 (%100)	

*Pearson Ki-Kare test*

Grupların 7. günde trombus görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ). Zeolit ve kontrol grubunda 7. günde trombus görülmezken, Zeolit+traneksamik asit grubunda 7. günde trombus görülme oranı %33,3'tür.



**Şekil 4-19: 7. gün trombus görülme oranlarının değerlendirilmesi.**

14. günde hiçbir grupta trombus görülmediği için değerlendirme yapılamamıştır.

**Tablo 4-10: Gruplarda ayrı ayrı 7. ve 14. günlerdeki trombus görülme oranlarının değerlendirilmesi**

Grup	Trombus	7. Gün	14. Gün	Total	p
		n (%)	n (%)	n (%)	
Zeolit	Var	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	-
	Yok	6 (%100)	6 (%100)	12 (%100)	
Zeolit+	Var	2 (%33,3)	0 (%0)	2 (%16,7)	0,455
Traneksamik	Yok	4 (%66,7)	6 (%100)	10 (%83,3)	
Kontrol	Var	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	-
	Yok	6 (%100)	6 (%100)	12 (%100)	

*Fisher's Exact test*

Zeolit grubunda, 7. gün ve 14. günde hiçbir sıçanda trombus görülmediği için değerlendirme yapılamamıştır.

Zeolit+traneksamik grubunda, 7. gün ve 14. günlerde trombus görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Kontrol grubunda, 7. gün ve 14. günde hiçbir sıçanda trombus görülmediği için değerlendirme yapılamamıştır.

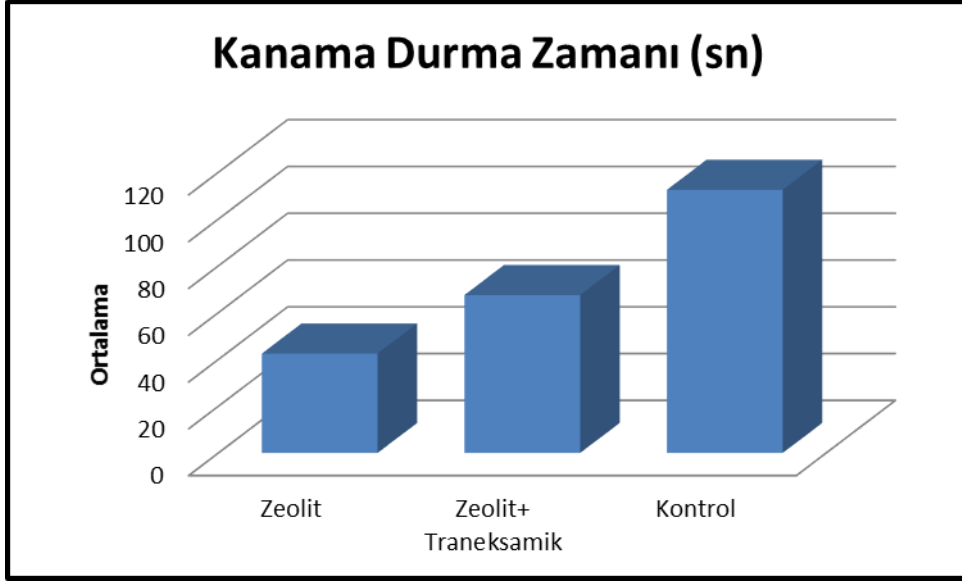
#### 4.2.2. Kanama Durma Zamanının İstatistiksel Değerlendirmesi

Gruplara göre kanama durma zamanı değerlendirilmesi Tablo 4.11, Şekil 4.20, Şekil 4.21’de verilmiştir.

**Tablo 4-11: Kanama durma zamanı değerlendirilmesi**

	<b>Zeolit</b>	<b>Zeolit+ Traneksamik</b>	<b>Kontrol</b>	<b>Toplam</b>	<b>p</b>
<sup>1</sup> <b>Kanama Durma Zamanı (sn); Ort±SS</b>	42,50±23,79	67,50±31,66	112,50±31,66	74,17±40,87	<b>0,001**</b>
<sup>2</sup> <b>30 saniyede durma; n (%)</b>	9 (%75)	4 (%33,3)	0 (%0)	13 (%36,1)	<b>0,001**</b>
<sup>2</sup> <b>60 saniyede durma; n (%)</b>	1 (%33,3)	2 (%25)	2 (%16,7)	5 (%21,7)	<b>0,791</b>
<sup>2</sup> <b>90 saniyede durma; n (%)</b>	2 (%100)	5 (%83,3)	2 (%20)	9 (%50)	<b>0,016*</b>
<sup>3</sup> <b>120 saniyede durma; n (%)</b>	-	1 (%100)	5 (%62,5)	6 (%66,7)	<b>1,000</b>
<b>150 saniyede durma; n (%)</b>	-	-	3 (%100)	3 (%100)	-
<sup>1</sup> <i>Oneway ANOVA test</i>		<sup>2</sup> <i>Pearson Ki-Kare test</i>		<sup>3</sup> <i>Fisher’s Exact test</i>	
** <i>p&lt;0.01</i>		* <i>p&lt;0.05</i>			

Grupların kanama durma zamanı ortalamaları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0.01$ ). Kontrol grubunun kanama durma zamanı, zeolit ( $p:0.001$ ) ve zeolit+traneksamik ( $p:0.002$ ) gruplarından anlamlı şekilde uzundur ( $p<0.01$ ). Zeolit ve zeolit+traneksamik gruplarının kanama durma zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p:0.107$ ;  $p>0.05$ ).



**Şekil 4-20: Grupların ortalama kanama durma zamanı değerlendirilmesi.**

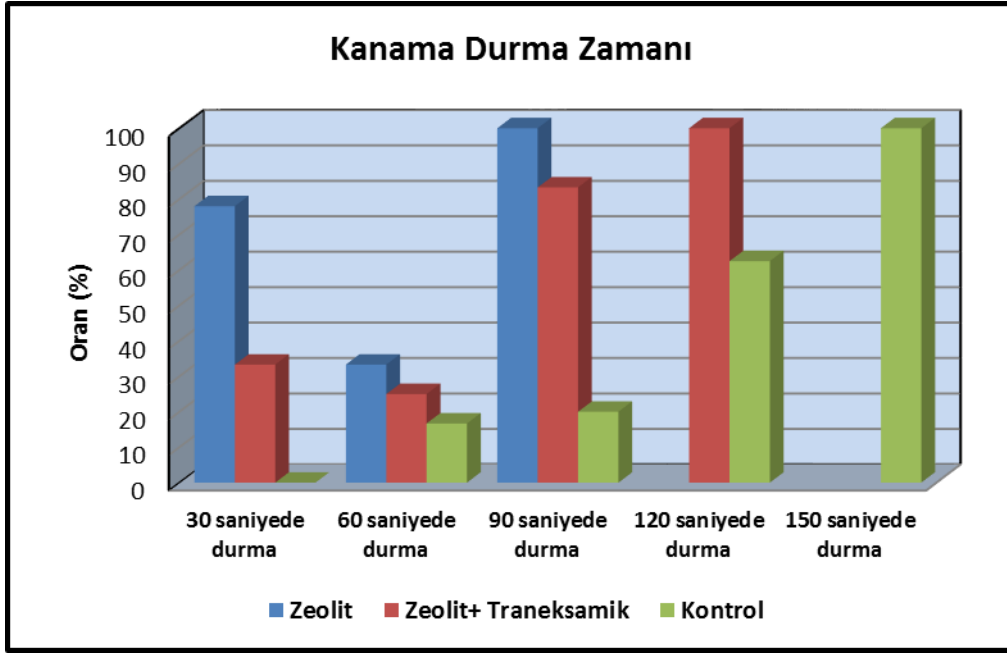
Kanama durma zamanı 30. saniye olan olguların dağılımları arasında gruplara göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p < 0.01$ ). 30. saniyede kanaması duran olguların oranı zeolit grubunda, diğer gruplara göre anlamlı şekilde yüksektir.

Kanama durma zamanı 60. saniye olan olguların dağılımları arasında gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ).

Kanama durma zamanı 90. saniye olan olguların dağılımları arasında gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p < 0.05$ ). 90. saniyede kanaması duran olguların oranı kontrol grubunda, diğer gruplara göre anlamlı şekilde yüksektir.

Kanama durma zamanı 120. saniye olan olguların dağılımları arasında gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ).

Kanama durma zamanı 150. saniye olan olguların tümü kontrol grubunda olduğundan dolayı gruplara göre değerlendirme yapılamamıştır.



Şekil 4-21: Gruplara göre kanama durma zamanı değerlendirilmesi.

#### 4.2.3. Dokuda Meydana Gelen Isı Değişiminin İstatistiksel Değerlendirmesi

Gruplara göre deney süresince dokuda meydana gelen ısı değişimi değerlendirilmesi Tablo 4.12, Şekil 4.22, Şekil 4.23'te verilmiştir.

Tablo 4-12: Deney süresince ısı değişimlerinin değerlendirilmesi

Vücut Isısı (°C)	Zeolit	Zeolit+ Traneksamik	Kontrol	Toplam	p
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
<sup>1</sup> Kanama Durduğunda	32,75±0,94	31,55±0,61	31,57±0,59	32,06±0,88	<b>0,001**</b>
<sup>1</sup> 30. saniyede ısı	33,05±1,02	32,0±0,65	31,92±1,23	32,32±1,09	<b>0,014*</b>
60. saniyede ısı	32,17±0,25	31,91±0,61	32,10±1,16	32,04±0,89	-
90. saniyede ısı	32,25±0,78	31,52±0,69	31,79±0,55	31,75±0,63	-
120. saniyede ısı	-	<sup>**</sup> 30,90	31,87±0,57	31,77±0,63	-
150. saniyede ısı	-	-	32,37±0,46	32,37±0,46	-

<sup>1</sup>Oneway ANOVA test

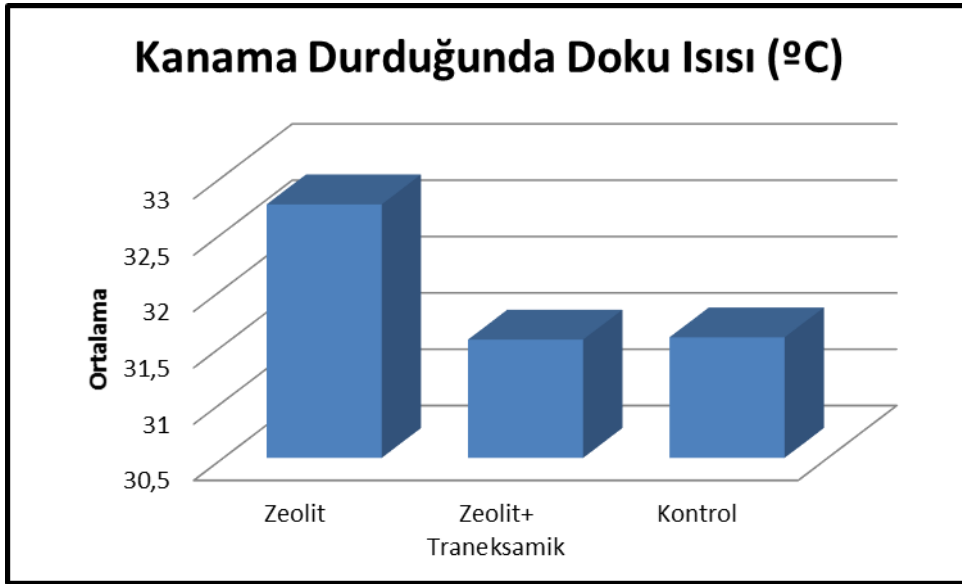
<sup>\*</sup>n<5

<sup>\*\*</sup>n=1

<sup>\*</sup>p<0.05

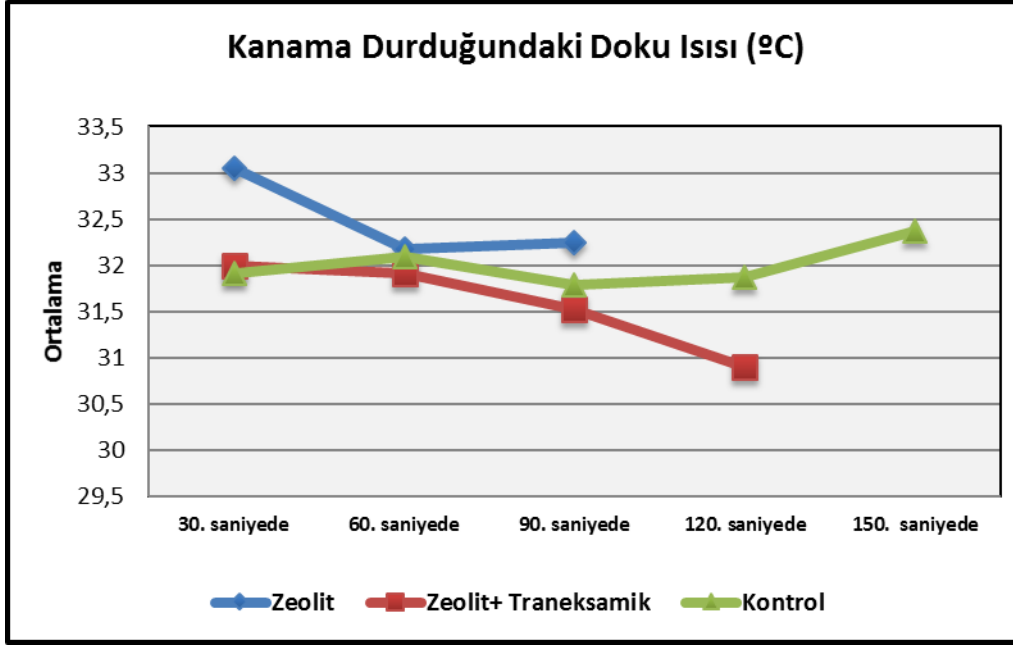
<sup>\*\*</sup>p<0.01

Gruplarda, kanama durduğu zaman deney alanındaki, ortalama doku ısıları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0.01$ ). Zeolit grubunun kanama durduğu zamanki ortalama doku ısı zeolit+traneksamik asit ( $p:0.001$ ) ve kontrol ( $p:0.017$ ) gruplarından anlamlı şekilde yüksektir ( $p<0.05$ ;  $p<0.01$ ). Kontrol ve zeolit+traneksamik asit gruplarının kanama durduğu zamanki ortalama doku ısıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p:0.530$ ;  $p>0.05$ ).



Şekil 4-22: Gruplara göre doku ısı değişimi değerlendirmesi.





**Şekil 4-23: Gruplara göre doku ısı değişimi değerlendirilmesi.**

30. saniyede kanaması duran olguların kanama durduğu zamanki ortalama doku ısıları arasında gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p < 0.05$ ). Zeolit grubunun kanama durduğu zamanki ortalama doku ısısı zeolit+traneksamik asit ( $p:0.037$ ) ve kontrol ( $p:0.023$ ) gruplarından anlamlı şekilde yüksektir ( $p < 0.05$ ). Kontrol ve zeolit+traneksamik asit gruplarının kanama durduğu zamanki ortalama doku ısıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p:0.977$ ;  $p > 0.05$ ).

Zeolit grubunda 60. saniyede kanaması duran 3 olgu ( $n < 5$ ) bulunduğundan dolayı, bu zamandaki doku ısılarıyla ilgili gruplara göre istatistiksel bir değerlendirme yapılamamıştır.

Zeolit grubunda 90. saniyede kanaması duran 2 olgu ( $n < 5$ ) bulunduğundan dolayı, bu zamandaki doku ısılarıyla ilgili gruplara göre istatistiksel bir değerlendirme yapılamamıştır.

Zeolit grubunda 120. saniyede kanamanın durması hiç görülmemekte olup, zeolit+traneksamik grubunda 120. saniyede kanaması duran 1 olgu ( $n < 5$ ) bulunduğundan dolayı, bu zamandaki doku ısılarıyla ilgili gruplara göre istatistiksel bir değerlendirme yapılamamıştır.

Zeolit ve zeolit+traneksamik gruplarında 150. saniyede kanamanın durması hiç görülmemekte olduğundan dolayı, bu zamandaki doku ısılarıyla ilgili gruplara göre istatistiksel bir değerlendirme yapılamamıştır

## 5. TARTIŞMA

Doku bütünlüğünün bozulmasına bağlı olarak damar içinde dolaşan kanın damar dışına çıkmasıyla kanama meydana gelir. Oral cerrahi işlemler sırasında çalışmayı engelleyen, cerrahinin uzun sürmesine ve postoperatif komplikasyonlara neden olabilen en büyük sorunlardan biri kanamadır. Kanamanın kontrol altına alınması vücudun hemostaz mekanizması sayesinde gerçekleşir. Kanama bozukluğu olan hastalarda ve çeşitli sistemik hastalıklar nedeniyle antikoagülan kullanan hastalarda, vücudun doğal mekanizmasıyla kanama kontrolü zorlaşmaktadır. Doğal mekanizma ile kanamanın kontrol altına alınmadığı durumda, hemostazın sağlanabilmesi için, mekanik yöntemler, termal teknikler ve lokal hemostatik ajanlar uygulanır. Lokal hemostatik ajanlar, oluşan pıhtıyı stabilize etmek, pıhtı oluşumunu hızlandırmak ve sekonder kanama riskini ortadan kaldırmak amacıyla günümüzde sıklıkla kullanılmaktadır. Son yıllarda kanama durdurucu ajan arayışlarında çeşitli maddelerin karışımları, bitkisel formüller araştırılmaktadır. Söz konusu ürünler ile ilgili bilgiler henüz az sayıda olgu sunumuna, çoğunluğu deneysel çalışmalardan elde edilen verilere dayanmaktadır (1,2,3).

Literatürde kullanılan ajanların, canlı organizmada meydana getirdiği etkiler incelenirken sıklıkla laboratuvar hayvanlarından yararlanılmıştır. Yapılan çalışmalarda koyun, domuz, köpek, tavşan modellerine rastlanmaktadır ancak büyük hayvan kullanımının yüksek maliyet ve bakım zorluğu gibi dezavantajları mevcuttur. Çalışmamızda temin kolaylığı, uygun maliyet, kolay manipülasyon, fazla örnek alınabilme imkanı sunmaları, fizyolojileri hakkında yeterli kaynak bulunması ve enfeksiyona olan dirençleri gibi avantajları nedeniyle, sıçan modeli kullanmayı tercih ettik. Araştırmamızda hemostaz etkinliği, deney sırasındaki ölçümlere dayalı olduğu için döneysel hormonal farklılıklardan etkilenmemektedir. Bu nedenle dişi memeli hayvan seçimimizin özel bir nedeni yoktur (124,125).

Hemostatik ajan olarak çalışmamızda, ülkemizde yaygın doğal yatakları bulunan ve son yıllarda pek çok alanda kullanılan aynı zamanda etkinliği tartışılan, zeolit mineralini kullanmayı tercih ettik. Zeolitin tek başına ve traneksamik asit hammaddesi ile fiziksel yapısının benzerliği nedeniyle birlikte kullanımlarının, oluşturduğu hemostatik etkinliği ve histopatolojik değişiklikleri incelemeyi amaçladık. Çalışmamız bu kapsamda yapılan ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır.

Oral cerrahide traneksamik asit postoperatif kanama miktarını azaltmak için klinikte en yaygın kullanılan ajanlardan biridir. Traneksamik asit antifibrinolitik etkisini plazminojen molekülleri üzerindeki lizin bağlanan bölgeleri geri dönüşümlü bloke ederek ortaya çıkarır. Traneksamik asit kullanım dozları ile ilgili literatürde halen fikir birliği yoktur ve değişik protokoller mevcuttur. Sistemik kullanımında yan etki profili açısından detaylı çalışmalar az sayıdadır. Özellikle son dönemlerde postoperatif nöbetlerin görülebildiği belirtilmiştir. Traneksamik asit ile ilgili diğer nadir bir yan etki ise hipersensitivitedir. Traneksamik asit ile tedavide antifibrinolitik etkiden dolayı artan pıhtılaşma riski mevcuttur. Bu durum serebro- vasküler olaylar, miyokard infarktüsü, derin ven trombozu gelişimi ihtimalini arttırır. Literatürde, intravenöz traneksamik asit verilmesinden sonra serebral, mezenterik, pulmoner ve retinal tromboz vakaları yayınlanmıştır (TK136). Traneksamik asitin bu yan etkilerinden korunmak için lokal kullanımları bir alternatif olabilir. Genellikle sistemik kullanılan traneksamik asitin lokal kullanımı, ihtiyaca bağlı olarak oral cerrahi işlemler sonrasında ortaya çıkmıştır. Özellikle traneksamik asitin burun ve diş eti kanamalarında topikal olarak kullanıldığı bildirilmektedir. Ancak literatürde traneksamik asitin topikal kullanımı ile ilgili yayınlar son derece kısıtlıdır. Lokal kullanım preparatı yoktur. Sıklıkla 500 mg tablet çözülerek yada %5'lik ve %10'luk 250 mg'lık ampul, lokal olarak uygulanmaktadır (126,127,128,129).

Araştırmacılar traneksamik asitin insanlarda daha çok sistemik kullanımının etkilerini incelemişlerdir. Konu ile ilgili kısıtlı sayıda hayvan çalışması rapor edilmiştir (126,127).

Kutluhan ve ark. yaptıkları çalışmada traneksamik asitin tonsillektomi operasyonlarında intraoperatif ve postoperatif kanama üzerine etkisini incelemişlerdir. Çalışmada 30 hastada operasyondan bir gün önce ve bir saat önce olmak üzere 250 mg traneksamik asit intramuskuler olarak iki defa verilmiştir. İntraoperatif kanama cerrah tarafından, postoperatif kanama hemşire tarafından gözlemlenmiştir. Çalışma sonunda traneksamik asitin hemostatik test sonuçlarının normal sınırlar içerisinde kalmak şartıyla kısmen de olsa olumlu yönde etkilediği bildirilmiştir (130).

Abbasi ve ark. çalışmalarında endoskopik sinüs cerrahisinde mukozanın fazla vaskülarizasyonu nedeniyle operasyon alanındaki kanamayı azaltmaya yönelik traneksamik asitin etkisini incelemişlerdir. Herhangi sistemik hastalığı olmayan 70 hastada 2 grup oluşturulmuştur. Genel anestezi sonrası 1. gruba 5mg/kg TA, 2. gruba

15mg/kg TA i.v verilmiştir. Çalışmada 30. 60. 90. 120. ve 180. dakikalarda sistolik kan basıncı (SKB), diastolik kan basıncı (DKB), nabız, ortalama arteriyel basınç ölçümü yapılmıştır. Operasyon alanındaki kanama ve görüş kolaylığı cerrah tarafından skorlanmıştır. Çalışmada 2. grupta daha kısa cerrahi süre ve çalışma kolaylığı tespit edilmiştir. Yan etkileri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (131).

Wong ve ark. yaptıkları araştırmada aprotinin ve traneksamik asiti, yüksek transfüzyon riski bulunan kalp cerrahisi hastalarına uygulamışlardır. Çalışmada hastalarda kan ürünü kullanımı ve kan kaybı açısından herhangi bir fark gözlemlenmemiştir. Çalışma sonucunda aprotinin, traneksamik asit ile aynı etkiyi göstermesine rağmen traneksamik asit uygulanan hastalara göre 4-10 kat daha fazla maliyet gerektirdiğini ifade etmişlerdir (132).

De Bonis ve ark. çalışmalarında, açık kalp cerrahisinde, traneksamik asitin lokal kullanımı ile kan kaybının anlamlı olarak azaldığı, ancak kan transfüzyonu miktarına etkisi olmadığını ifade etmişlerdir. Aynı zamanda ilaçların sistemik emilimi olup olmadığını araştırmışlar ve hastalarının kanlarında aprotinin ve traneksamik asit tespit etmemişlerdir. Bu yüzden bu ilaçların kanama üzerine olan etkisinin sistemik etkiden bağımsız lokal etkiye bağlı olabileceğini ifade etmişlerdir (133).

Bartley makalesinde traneksamik asit ve kitosanın kombine kullanımının endoskopik sinüs cerrahisinde hemostaz sağlamada başarılı olduğunu ve daha zor internal cerrahi vakalarda da kullanımının düşünülebileceğini belirtmiştir (134).

Noble ve ark. sundukları vaka raporunda, meme ucuna piercing taktıran genç hemofili hastasında 24 saat boyunca durmayan kanama şikayetinin, lokal traneksamik asit uygulaması ile kontrol altına alındığını bildirmişlerdir. Literatürde, 1 haftalık takip süresinde kanamanın tekrarlamadığı belirtilmiştir (135).

Costa ve ark. antikoagülan kullanan hastalardaki oral cerrahi işlemlerde lokal hemostazın sağlanmasına yönelik sistematize literatür derlemesi yapmışlardır. Çalışmada 3861 antikoagülan kullanana hastanın 171'inde oral cerrahi işlem sonrası kanama komplikasyonu görülmüştür. Lokal hemostazın sağlanmasında en sık traneksamik asitin kullanıldığını vurgulamışlardır (136).

Loomba ve ark. dentigeröz kisti bulunan uzun dönem düşük doz aspirin kullanan, 72 yaşındaki hastada, 3 gün ilaç kesimi sonrası enükleasyon yapmışlardır. Operasyon sonrası %10'luk traneksamik asit emdirilmiş tampon 30 dk süre ile

operasyon alanına uygulanmıştır. Herhangi bir kanama komplikasyonu yaşanmamıştır. Çalışma sonucunda, minör oral cerrahi işlemlerde, uzun dönem düşük doz aspirin kullanan hastalarda  $INR \leq 4$  ise ilaç kesilmesine gerek duyulmadan çekim yapılabileceğini bildirmişlerdir. Lokal hemostaz sağlamanın önemi vurgulanmıştır. Literatürde invaziv cerrahi işlemlerde bile 7-10 gün yerine 3 gün ilaç kesimi sonrası ameliyat yapılan vakalar mevcuttur (137).

Perdigao ve ark. yaptıkları çalışmada, karaciğer transplantasyonu planlanan hastalarda çekim sonrası kanama kontrolü ve traneksamik asitin etkisini incelemişlerdir. Araştırmada 23 hastada  $INR \leq 3$  ve eritrosit  $\geq 30,000/mm^3$  iken 84 çekim yapılmıştır. İşlem sonrası 1. grupta traneksamik asit emdirilmiş tampon, kontrol grubunda ise normal tampon uygulanmıştır. Sonuç olarak traneksamik asitin kontrol grubuna göre postoperatif kanamayı durdurmada etkinliği anlamlı bulunmamıştır. Çalışma sonucunda siroz hastalarında  $INR \leq 2.5$  ise çekim yapılabileceği bildirilmiştir (138). Biz ise farklı olarak çalışmamızda, hemostaz sağlamada traneksamik asitli grubu, kontrol grubuna göre etkin bulduk.

Carter ve ark. yaptıkları çalışmada oral antikoagülan kullanan hastalarda, tedavilerine ara verilmeden yapılan diş çekimleri sonrası, traneksamik asit gargarası ve fibrin yapıştırıcının lokal hemostatik etkisini incelemişlerdir. Araştırmanın sonucunda hastaların sadece % 4'ünde kayda değer postoperatif kanama ile karşılaşmış ve her iki materyalin de hemostazı sağladığını bildirmişlerdir (139).

Blinder ve ark. yaptıkları çalışmada uzun dönem antikoagülan kullanan hastalarda ilaç kesilmeden çekim yapılması sonrası, lokal hemostazın sağlanabilmesi ve  $INR$  değerinin ilişkisini incelemişlerdir. Toplam 249 hastada 543 çekim yapılmıştır. Hastalar 1. grup  $INR 1.5-1.99$ , 2. grup  $INR 2-2.49$ , 3. grup  $INR 2.5-2.99$ , 4. grup  $INR 3-3.49$  ve 5. grup  $INR > 3.5$  olmak üzere 5 ana gruba ayrılmıştır.  $INR$  değeri çekim günü ölçülmüştür. Hemostaz traneksamik asit emdirilmiş gaz tampon ve dikiş atılarak sağlanmıştır. 249 hastadan 30'unda (%12) postoperatif kanama görülmüştür. Grup 1'de 3 hasta (%5), grup 2'de 10 hastada (%12,8), grup 3'te 9 hastada (%15,2), grup 4'te 5 hastada (%16,6), grup 5'te 3 hastada (%13) postoperatif kanama görülmüştür. Çalışma sonucunda, antikoagülan kullanan hastalarda oral cerrahi girişimlerde,  $INR$  değerinin etkisinin anlamlı olmadığı ve ilaç kesilmesine gerek olmadan lokal hemostazın sağlanması gerektiği bildirilmiştir (140).

Borea ve ark.'ın yaptıkları çalışmada, oral cerrahi müdahale öncesi antikoagülan kullanan 30 hastanın 15'inin ilaç düzeyi azaltılmış 15'inin ise değiştirilmemiştir. İlaç kesilmeyen grupta diş çekimi sonrası alana %5'lik traneksamik asit solüsyonu ile irigasyon yapılmıştır. Diğer grupta ise irigasyon plasebo solüsyonu ile yapılmıştır. Gruplar %10'luk solüsyonu 2 dk süre ile günde 4 kez, 7 gün boyunca uygulamıştır. Sonuç olarak her 2 çalışma grubunda meydana gelen postoperatif kanama arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (141).

Pederson ve ark. yaptıkları çalışmada, antikoagülan tedavi gören 39 hastanın oral cerrahi işlem öncesi ve sonrasında ilaçlarının dozunda herhangi bir değişiklik yapmamışlardır. Operasyon sonrası alan, dikiş atılmadan önce 19 hastada 10 ml % 4,8'lik traneksamik asit solüsyonu ile, 20 hastada placebo solüsyonu ile irriye edilmiştir. Postoperatif 7 gün boyunca hastalar 2 dk süre ile günde 4 kez solüsyonlar ile gargara yapmıştır. Kontrol grubunda 8 hastada, traneksamik asit grubunda 1 hastada operasyon sonrası kanama görülmüştür. Sonuç olarak, bizim bulgularımızla paralel şekilde traneksamik asitin, hemostaz sağlamada lokal kullanımının etkinliği vurgulanmıştır (142).

Zanon ve ark. çalışmalarında, 250 antikoagülan kullanan ve 250 kullanmayan kontrol grubu hastasında diş çekimi sonrası kanama komplikasyonu insidansını ölçmüşlerdir. Hastaların işlem öncesi ilaçları kesilmemiştir ve INR 1,8-4 aralığındadır. Kanama kontrolü oksitlenmiş selüloz, traneksamik asitli gaz tampon ve suture ile sağlanmıştır. Postoperatif kanama açısından 2 grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Çalışma sonucunda lokal hemostazın antikoagülan kesilmeden sağlanmasının daha düşük maliyetli olduğu ve hastalara konfor sağladığı vurgusu yapılmıştır (143).

Ryan ve ark. yaptıkları deneysel hayvan modeli çalışmasında aprotinin, desmopressin, traneksamik asit ve epsilon-aminokaproik asitin sistemik kullanımı sonucu travmatik yaralanmalarda kanamayı azaltma etkinliğini araştırmışlardır. Sprague–Dawley cinsi erkek sıçanların kullanıldığı çalışmada 1. deneyde kuyruk kesisi yapılmış ve 4 doz ilaç verilmesi sürecinde kanama zamanı ve kan kaybı ölçülmüştür. Çalışmada 2. deneyde ise ölümcül karaciğer hasarı meydana getirilen sıçanlarda kan kaybı, yaşam süresi ve mortalite oranı hesaplanmıştır. Araştırmada ilaçların ayrı ayrı ve birlikte kullanımları değerlendirilmiştir. Sonuç olarak ilaçların kombine kullanımının yada tek başına kullanımının travmatik kanamalarda etkinlik sağlamadığı bildirilmiştir

(144). Biz ise çalışmamızda oluşturduğumuz deneysel yaralanma modelinde, traneksamik asitin lokal kullanımını hemostaz sağlamada etkin bulduk.

Wiseman ve ark. yaptıkları sıçanlar üzerindeki çalışmada, fibrine eklenen traneksamik asit ve aprotinin postoperatif peritoneal adhezyon oluşumuna olan etkisini incelemişlerdir. Çalışmada 228 erkek sıçanda peritonda parietal ve viseral defektler oluşturulmuştur. İşlemden 7 gün sonra kontrol grubu, traneksamik asit içeren fibrin ve aprotinin içeren fibrin grubunda adhezyon insidansı, ayırmak için gereken kuvvet ve enerji karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak özellikle traneksamik asit içeren formülün adhezyonların ciddiyetinin önlemede etkin olduğu bildirilmiştir (145).

Berstad ve ark. sıçanlarda oluşturdukları gastrik mukozal kanama sonrası traneksamik asitin etkisini kontrol grubu ile kıyaslayarak 2 saat boyunca değerlendirmişlerdir. Kanama, mide kanaması geçiren hastalarda olduğu gibi sürekli kanama veya spontan kanama atakları şeklinde görülmüştür. Çalışma sonucunda antifibrinolitik ajan olan traneksamik asitin toplam kanama miktarını ve görülen kanama atak sayısının anlamlı şekilde azalttığı bildirilmiştir. Bu durum plazmin kaynaklı fibrinolizin gastrik mukozal kanamayı şiddetlendirebileceğini düşündürmüştür (146).

Zeolit minerali, üç boyutlu kristal yapıya sahip, yüksek iyon alışverişi kapasiteli, absorban özelliğinin yanında pek çok önemli özelliği olan volkanik bir mineraldir. Kafesi andıran birbiriyle bağlantılı, hidrojen, oksijen, alüminyum ve silikon içermektedir. Klinoptilolit zeolit grubu içerisinde yeryüzünde en çok bulunan türdür. Ülkemiz, zengin klinoptilolit kaynağına sahiptir. Zeolitler, endüstride geniş kullanım alanı bulmaktadır. Son yıllarda zeolitin tıp ve diş hekimliği alanında kullanımına yönelik pek çok çalışma rapor edilmiştir.

Katsoulos ve ark. diyetine uzun dönem klinoptilolit eklenen 52 inekte, süt verimliliği, ketozis oranı ve karaciğer fonksiyonlarının değişimini incelemişlerdir. Yemlerine 1. grupta % 1,25, 2.grupta % 2,5 oranında klinoptilolit eklenmiş olup kontrol grubuna standart yem verilmiştir. Çalışma sonucunda, klinoptilolit oranının artmasına paralel olarak, süt verimliliğinin arttığını, laktasyon döneminin ilk aylarında ketozis oranının azaldığını bildirmişlerdir. Aynı zamanda karaciğer fonksiyonlarına dair herhangi bir yan etki gelişmediği belirtilmiştir (147).

Pavelic ve ark. yaptıkları *in vivo* çalışmada klinoptilolitin immunostimulan etkisi ve antimetasitatik özelliğini fareler üzerinde incelemişlerdir. Melanom hücresi enjekte



edilen deney hayvanlarının yemlerine, mikron haline getirilen klinoptilolit katılmış, gastrik tüplerle ve intraperitoneal olarak verilmiştir. 28 günlük beslenme programı sonucu melanom metastazında azalma görülmüştür. Çalışma sonucuna göre araştırmacılar, zeolitin antimetastatik ve immunostimülan etkisinin varlığını vurgulamışlardır (148).

Ceyhan ve ark. yaptıkları çalışmanın ilk aşamasında 5 farklı tip zeolitin yapay vücut sıvısı (yvs) ile etkileşimi sonrasında kendi kristal yapılarında ve sıvı içerisinde meydana gelen değişiklikleri, çeşitli analiz teknikleri ile incelemiştir. Çalışmanın 2. aşamasında 2 tip zeolitin kronik myelojenik lösemi ve swiss albino fibroblast hücreleri üzerine etkilerini araştırmışlardır. Sonuç olarak, zeolitin kristal yapısında 14 gün sonunda herhangi bir değişiklik gözlemlenmemiştir. Yvs içerisinde ise Si tespit edilmiştir. Aynı zamanda klinoptilolit grubunda yapay vücut sıvısı içerisinde %10'luk  $K^+$  artışı görülmüştür. Yapay vücut sıvısı içine en düşük ve en yüksek silikon transfer özelliği olan KA ve silikalit tip zeolitin, incelenen 2 farklı tip hücre kuşağı üzerine anlamlı bir biyolojik etkisi görülmemiştir (149).

Pavelic ve ark. çalışmalarında, deri kanseri olan köpeklerde tümör hücresi içerisine klinoptilolit lokal uygulamasının tümör oluşumu ve büyümesini etkin bir şekilde azalttığını belirtmişlerdir. Araştırmacılar, inceltirilmiş zeolitin *in vitro* doku kültürü çalışmalarında, protein kinaz B'nin oluşumunu inhibe ettiğini ve tümör baskılayıcı faktör p21WAF1/CIP1 ve p27KIP1'in etkinliğini indüklediğini bildirmişlerdir. Bu veriler klinoptilolit, tümör baskılayıcı genleri uyararak, kanser tedavisinde etkinlik sağlayabileceğini göstermektedir (120).

Wells ve ark. yaptıkları çalışmada, erkek sıçanları 50g/kg oranında klinoptilolit içerikli kekle beslemiştir. Zeolitin, *Nippistiongylius brasilians* ile enfekte olan sıçanlarda ince bağırsakta, a-d-glikosidaz ve aminopeptidaz enzim aktivitesini kolaylaştırarak iyileşme sürecini olumlu yönde etkilediği bildirilmiştir (150).

Zeolit minerali ile diş hekimliği alanında yapılan çalışmalar antibakteriyel özelliklerinden dolayı protetik restorasyonlarda, antibakteriyel doku düzenleyicisi olarak, periodontolojide derin dişeti ceplerinde ve endodontide kanal patı olarak kullanımı üzerine yoğunlaşmıştır.

Abe ve ark. gümüş zeolit içeren doku düzenleyiciler üzerine tükürüğün etkisini 28 günlük *in vitro* çalışma ile incelemiştir. Çalışma sonucunda gümüş zeolitin antibakteriyel özelliğe sahip olduğu, *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus* ve

*Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı etkisini 28 gün boyunca sürdürdüğü bildirilmiştir (151).

Çınar ve ark. kanal dolgu maddesi olarak gümüş zeolitin cam iyonomerle karıştırıldığında meydana gelen antibakteriyel etkideki değişimi *in vitro* olarak incelemişlerdir. Çalışmada 1. grupta cam iyonomerden oluşturulan disk %2'lik, 2. grupta %0,2'lik zeolit içermektedir. Kontrol grubunda zeolitsiz cam iyonomer siman mevcuttur. Diskler kanal içerisinde en sık görülen *Streptococcus miller*, *Staphylococcus aureus* ve *Enterococcus faecalis* bakterilerinin bulunduğu besiyerlerine yerleştirilmiştir. Ölçümler 10.dakikada 24. saatte ve 48. saatte yapılmıştır. Çalışma sonucunda gümüş zeolitin cam iyonomerle birlikte kullanıldığında, antibakteriyel özelliğinin arttığı bildirilmiştir (121).

Kawahara ve ark. yaptıkları çalışmada gümüş zeolitin anaerobik ortamdaki periodontal patojenlere karşı antibakteriyel özelliğini *in vitro* olarak incelemişlerdir. Çalışmada, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguis*, *Actinomyces viscosus*, *Staphylococcus aureus* bakterileri, 2 kat seri seyreltmeli beyin kalp sıvısı besiyerine gümüş zeolit eklenmesi sonrası, atomik absorpsiyon tekniği ile ölçülmüştür. Sıvı, anaerobik (%80 N<sub>2</sub>, %10 H<sub>2</sub>, %10 CO<sub>2</sub>) kutularda muhafaza edilmiştir. Sonuç olarak gümüş-zeolitin antibakteriyel özelliği nedeniyle kaide materyali olarak ve periodontal cep tedavisinde kullanımının başarılı olabileceği vurgulanmıştır (152).

Matsuura ve ark. gümüş zeolitin doku düzenleyicilerle karıştırılarak kullanımı sonrası *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa* üzerine antibakteriyel etkisini *in vitro* olarak incelemişlerdir. Piyasada bulunan 5 tip doku düzenleyici, gümüş zeolit içeren ve içermeyen olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Çalışmada 2 grupta 4 hafta boyunca mikrobiyal süspansiyon içerisinde canlı hücre yüzdesi (CFU) ölçümü yapılmıştır. Sonuç olarak gümüş zeolitin kontrol grubuna oranla antibakteriyel etkinlik sağladığı ifade edilmiştir (153).

Granüler mineral olan zeolitin hemostatik etkinliği yakın zamanlarda gösterilmiştir. FDA tarafından 2002 yılında kullanımı için onay alınmıştır. Afganistan ve Irak'taki yaralanmalar sonrası kullanıldığı bildirilmektedir. QuickClot (QCG) ismiyle piyasaya verilmiştir. Uygulandığı bölgede yüksek termal etki nedeniyle doku hasarına yol açabildiği ifade edilmiştir. Ahuja ve ark. pıhtı ve ısı arasında denge yakalayan yeni bir QuickClot<sup>TM</sup> Advances Clotting Sponge (ACS<sup>+</sup>) formu

bildirmişlerdir. Yaptıkları hayvan deneyinde etkin olduğu bilinen ancak ısı üretimini nedeniyle çekince duyulan yeni formülün ısı üretimini azalttığı ve histolojik hasara yol açmadığı ifade edilmiştir. Bu alanda kontrollü hayvan çalışmalarına ve randomize klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (5).

Arnaud ve ark. piyasada zeolit içeren hemostatik ajan QuickClot ve ısı oluşumunu engellemek amacıyla geliştirilen formülü ACS+®'nin ekzotermik reaksiyon geliştirmesini ve kanama üzerine etkinliğini incelemişlerdir. 15 domuzda yapılan çalışmada, femoral alanda oluşturulan kanama sonrası standart bası ile vital bulgular ve ısı değişimi ölçülmüştür. Sonuç olarak modifiye zeolitin, aşırı ısı oluşturma yan etkisinin daha az olduğu ve kanama durdurmada daha etkin olduğu bildirilmiştir (154). Biz de benzer şekilde çalışmamızda zeolitin traneksamik asitli formülünün daha düşük düzeyde ısı açığa çıkardığını tespit ettik.

Arnaud ve ark. yaptıkları çalışmada, aralarında zeolitinde bulunduğu 10 farklı hemostatik ajanının kontrol grubu ve birbirleri ile kanama durdurma etkinliğini karşılaştırmışlardır. Toplam 88 domuzda yapılan çalışmada femoral arter yaralanması 4mm'lik punch ile sağlanmıştır. Çalışmada ACS<sup>+</sup>, Celox (CEL), Instaclot (IC), WoundStat(WS), Alpha Bandage (AB), Bloodstop (BLS), X-Sponge (XS), Chitoflex (CHI), HemCon (HC), Polymem FP-21 (FP-21) ve kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak WS, CEL, XS, ve ACS<sup>+</sup> nin hemostaz sağlamada, birbirine benzer ve diğerlerinden anlamlı şekilde etkin olduğu bildirilmiştir (155). Biz de çalışmamızda kullandığımız ajanları, hemostaz sağlamada kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede etkin bulduk.

Carraway ve ark. yaptıkları çalışmada, WoundStat (WS) ismiyle bilinen minerali modifiye ederek polimersiz formülü ile zeolitin etkinliğini karşılaştırmışlardır. Çalışmada 14 domuzun femoral arterinde 6mm'lik kesi yapılmıştır. Kesi sonrası 45 sn serbest kanamanın ardından 3dk süre ile ajanlar uygulanmıştır. Hemostazın sağlanamadığı durumda uygulama tekrarlanmıştır. Domuzlarda, hayatta kalma oranı, hayatta kalma süresi, kaybedilen kan hacminin karşılaştırıldığı çalışmada WS'nin QCG ye oranla üstünlük sağladığı bildirilmiştir (156). Bizim çalışmamızda zeolitin hemostaz sağlama etkinliği, traneksamik asite göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak deney gözlemleri ve skorlar değerlendirildiğinde bu etkinin belirgin oranda fazla olduğu görülmüştür.

Johnson ve ark. 22 domuz üzerinde yaptıkları çalışmada zeolitin kanama durdurma etkinliğini kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Her grupta 11'er domuzda femoral arter ve ven yaralanması yaptıkları deneysel çalışmada, sekonder kanama ve hemoraji kontrolü değerlendirilmiştir. Kesi sonrası 1dk süren serbest kanamanın ardından çalışma grubunda yara alanına zeolit uygulanmış olup kontrol grubunda herhangi bir madde uygulanmamıştır. Çalışma alanına 5dk süren direk bası sonrasında standart bası uygulanmıştır. Çalışma alanında 30. dk'nın sonunda 5 dk süre ile sekonder kanama gözlemlenmiştir. Deney sonucunda bizim çalışmamızla benzer şekilde zeolitin kontrol grubuna göre kanama durdurmada, anlamlı ölçüde etkin olduğu bildirilmiştir (157).

Johnson ve ark. bir diğer prospektif deneysel hayvan çalışmasında, hemodilüsyon varlığında hemostaz etkinliğini kıyaslamışlardır. Çalışmada 30 domuz üzerinde 15 kontrol 15 zeolit grubu olmak üzere 2 ana grup oluşturulmuştur. Hayvanların kanının %30'u alındıktan sonra 3:1 oranında laktatlı ringer solüsyonu domuzlara damar yolundan verilmiştir. Femoral arter bölgesinde yapılan kesi sonrası 1dk süren serbest kanamanın ardından çalışma grubunda QCG uygulanmıştır. Kontrol grubunda ise herhangi bir ajan uygulanmamıştır. Her 2 grupta 5 dk süren direk bası sonrasında standart bası uygulanmıştır. Çalışmada 30.dk sonunda 5dk süre ile kaybedilen kan hacmi ölçülmüştür. Sonuç olarak zeolit, hemostaz sağlamada, bizim çalışmamızla paralel şekilde anlamlı derecede etkin bulunmuştur (158).

Gegel ve ark. 22 domuz üzerinde yaptıkları prospektif deneysel hayvan çalışmasında, QCG'yi kontrol grubuyla karşılaştırarak, hareket halindeki hemostaz etkinliğini incelemişlerdir. Gruplar arasında pıhtılaşma zamanı, kilo, vücut ısısı, arteriyel kan basıncı, total kan hacmi arasında standardizasyon sağlanmıştır. Sonuç olarak bizim çalışmamıza benzer şekilde, QCG'nin hareket halindeyken ve hareketsizken hemostazı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde sağladığı ve savaşlardaki yaralanmalarda etkin şekilde kullanılabileceği vurgusu yapılmıştır (159).

Wright ve ark. domuzlarda yaptıkları çalışmada zeolitin termal etkisini incelemişlerdir. Anestezi altındaki domuzlarda, deri, kas, karaciğer, dalak, arter ve veni kapsayan ölümcül ciddi yaralanma modeli oluşturulmuştur. Topikal QC uygulaması sonrası hemostaz sağlanmaya çalışılmıştır. Çalışmada 3mm derinlikteki doku içi sıcaklığın 50 C° ye çıktığı görülmüştür. Kas ve yağ dokusunda nekroz, deride kısmi ve

tam kalınlıklı yanık tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda deneysel domuz modelinde QC uygulaması sonrası, ısı, doku hasarı ve nekroz geliştiği vurgusu yapılmıştır. Yan etkilerinin azaltılması gerektiği görüşü öne sürülmüştür (160). Biz de çalışmamızda benzer şekilde zeolit grubunda ısı oluşumu, nekroz ve inflamasyon alanları tespit ettik.

Rhee ve ark. yaptıkları araştırmada anket yolu ile QC kullanılan vakaları tespit ederek incelemişlerdir. Çalışmada Irak'taki ABD ordusu tarafından 69, sivillerde görülen travmada cerrahlar tarafından kaydedilen 20, siviller tarafından yapılan acil ilk müdahalede 14 olmak üzere toplam 103 belgelenmiş QC kullanılan vaka incelenmiştir. QC, 83 vakada dışarıdan uygulanmış olup, 20 vakada intracorporal olarak sivil yada askeri cerrahlar tarafından uygulanmıştır. Hemoraji kontrolünde sadece 8 hastada etki sağlanamamış olup başarı etkinliği %92 olarak bildirilmiştir. Egzotermik reaksiyona bağlı ısı oluşumunun hastalarda şiddetli ağrı ve rahatsızlığa neden olduğu görülmüştür. Isı oluşumuna bağlı 3 hastada yanık gelişmiş olmakla birlikte 1 hastada tedavide deri grefti gerekmiştir. Intracorporal kullanımdaki komplikasyon olarak 1 vakada yabancı cisim reaksiyonuna bağlı skar oluşumu görülmüştür (161). Dokuda ısı oluşumu zeolit en sık görülen komplikasyondur. Çalışmamızda zeolit grubunun kanama durduğu zamanki ortalama doku ısısı, zeolit+traneksamik asit ve kontrol gruplarından anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda traneksamik asitli formülün ve kontrol grubunun kanama durduğu zamanki ortalama doku ısıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Bu sonuç zeolit formülünde yapılacak değişiklikler ile egzotermik reaksiyonun önüne geçilebileceği düşüncesini gündeme getirmiştir.

Li ve ark. çalışmalarında, kana zeolit bazlı hemostatik ajan olan QC nin ilavesi ile pıhtılaşma sürecinde meydana gelen elektrolit konsantrasyon değişikliğini, *in vitro* olarak incelemişlerdir. Taze kan sağlıklı yetişkin bireylerden ve koyundan alınmış olup elektrolit konsantrasyonları kan elektrolit analiz cihazı kullanılarak ölçülmüştür. Çalışmada insan kanına zeolit eklenmesiyle önemli ölçüde  $Ca^{+2}$  konsantrasyonunda artış ve  $Na^{+}$  ve  $K^{+}$  konsantrasyonunda azalma görülmüştür. Sonuç olarak zeolit kana  $Ca^{+2}$  serbestleyerek pıhtılaşma mekanizmasındaki intrensik yolu hızlandırdığı ve pıhtılaşma sürecini kısalttığı bildirilmiştir (162).

Devlin ve ark. yaptıkları çalışmada, ChitoFlex®, QuikClot®, ACS+™, CELOX™ ve kontrol grubunun kanama durdurma etkinliğini karşılaştırmışlardır. Çalışmada 4 gruba ayrılan 48 domuzda sınırlı damarı kapsayan, kasık yaralanması

oluşturulmuştur. Domuzlarda toplam kan kaybı, sekonder kanama, sağ kalım oranı, meydana gelen hematoma alanı 180 dakikalık periyotta değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda herhangi bir ajanın birbirine ve kontrol grubuna göre kanama durdurmada üstünlüğü gözlemlenmemiştir. Biz ise çalışmamızda farklı olarak zeoliti hemostaz sağlamada kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde etkin bulduk (163).

Domuzlarda yapılan femoral arter yaralanma modelinde, sıklıkla punch yada dikey kesi yapılmıştır. Punch kullanıldığında başlangıç kan kaybının fazla olduğu ancak özellikle bandaj uygulanan durumlarda daha konforlu çalışma sağladığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda sıçanların damarları çok ince olduğu için ve daha hassas çalışma gerektirdiği için punch tercih etmedik. Literatürde çalışmamıza benzer metod ile çeşitli ajanların hemostatik etkinliklerinin karşılaştırıldığı çalışmalar rapor edilmiştir.

Köksal ve ark. yaptıkları çalışmada, hipotermi altında ve varfarin tedavisi alan sıçanlarda femoral arter yaralanması modeli ile kitosanın hemostatik etkinliğini incelemişlerdir. Deney hayvanı olarak bizim çalışmamıza benzer şekilde, 48 adet dişi Spargue-Dawley sıçan tercih edilmiştir. Deney modelinde yine bizim çalışma modelimize benzer şekilde femoral arter yaralanması yapılmış ve 100 gram'lık standart bası ile 30 sn aralıklarla hemostaz kontrol edilmiştir. Sonuç olarak Celox®'un, sadece normotermide değil hipotermide ve oral antikoagülan ajan olan varfarin kullanımında etkin kanama kontrolü sağladığı bildirilmiştir (164).

Gustafson ve ark.'ın yaptıkları çalışmada 14 domuzda çift taraflı femoral arterde 2,7 mm'lik punch ile çapraz kanama odakları oluşturulmuştur. Çalışma grubunda kitosan sargı ve kontrol grubunda gaz tampon ile 3dk boyunca standart bası uygulanmıştır. Çalışmada 30 dk sonunda hemostazın sağlanmadığı durumda prosedür tekrarlanmıştır Domuzlarda. 240. dk sonunda hemostaz sağlanmadı ise başarısız olarak sayılıp dikilerek kapatılmıştır. Çalışma sonucunda kitosanın kontrol grubuna oranla hemostatik etkinliğinin fazla olduğu bildirilmiştir (165).

Haasch ve ark. yaptıkları çalışmada, 42 erkek sıçanın tibiasında, selüloz ve kolajen içerikli 2 hemostatik ajanın kemik üzerine etkisini histolojik açıdan değerlendirmişlerdir. Çalışmada 7. günde inflamasyon selüloz içerikli ajanda fazla görülmesine rağmen kolajen esaslı maddenin kontrol grubu ile arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Postoperatif 14. günde selüloz esaslı maddenin büyük kısmının kavitede olduğu ve doku iyileşmesinin daha az olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda kontrol grubunun 7. gündeki iltihap düzeyi, zeolit ve zeolit+traneksamik

gruplarından anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Zeolit grubunun 14. gündeki iltihap düzeyi ise zeolit+traneksamik asit ve kontrol gruplarından anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (166).

Ersoy ve ark. bizim çalışma modelimize benzer şekilde, sıçanlarda oluşturdukları deneysel femoral arter kanaması modelinde mikroporöz polisakkarit hemosferin hemostatik etkinliğini incelemiştir. Çalışma grubu ve kontrol grubunda 6'şar sıçanla yapılan deneyde 24'lük gauge ile perforasyon yapılmıştır. Perforasyon alanına 0.25gr MPH uygulamasının ardından 200 gr standart bası uygulanmıştır. Perforasyon alanında 30 sn aralıklar ile hemostaz etkinliği skorlanmıştır. Kanamanın durmadığı durumda ajan uygulaması maksimum 3 kez olmak üzere tekrarlanmıştır. Çalışmada 90.sn'de kanama durmaz ise işlem başarısız sayılmıştır. Çalışma sonucunda MPH grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı şekilde hemostaz sağlamada etkin olduğu ifade edilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer olarak sıçanlarda femoral arter üzerine 24 gauge branül iğnesi batırılarak perforasyon sağlanmıştır. Hemostaz kontrolü 30 sn ara ile skorlanmıştır. Ancak çalışmamızda farklı olarak 30 sn aralıklarla ajan uygulaması tekrarlanmamıştır. Bunun nedeni zeolit molekül ele özelliği sebebiyle absorbe etme süresinin tanınması ve akut dönemde gelişen ısı takibinin yapılmasıdır (2).

Jackson ve ark. çalışmalarında fibrin yapıştırıcının femoral arter yaralanmasında kanama durdurma etkinliğini kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Çalışmada 6 domuzda çift taraflı femoral arterde uzunlamasına 4 mm boyutunda kesi yapılmıştır. Aynı hayvan üzerinde çalışma grubunda fibrinojen, trombin ve kalsiyum klorür karışımı içeriğindeki fibrin yapıştırıcı, kontrol grubunda ise IgG uygulanmıştır. Kesi alanına 15 dk aralıklarla 5 dk süre ile bası uygulanmıştır. Deneyde çalışma grubunda 15. dakikada 6 domuzdan 5'inde hemostaz sağlandığı, kontrol grubunda hiçbir domuzda hemostazın sağlanamadığı bildirilmiştir. Sonuç olarak fibrin yapıştırıcı hemostaz sağlamada kontrol grubuna oranla anlamlı şekilde etkin bulunmuştur (167). Bu çalışmada da femoral arter yaralanması tercih edilmekle birlikte domuzlar üzerinde çalışıldığı için dikey kesi ile perforasyon yapılmıştır.

Kılıç ve ark. ABS' nin hemostaz sağlama etkinliğini ve histopatolojik etkilerini incelemek üzere 20 sıçan üzerinde deneysel çalışma yapmıştır. Çalışma grubunda ABS, kontrol grubunda ise % 0,9'luk NaCl, mesanede 1cm<sup>2</sup>'lik mukoza perforasyonu sonrası enjektör ile kanama durana kadar uygulanmıştır. Durma süresi not edilmiştir. 14. Günde histopatolojik inceleme için sakrifikasyon yapılmıştır. Çalışma sonucunda kanama

durma zamanı ABS grubunda ortalama 65 sn iken kontrol grubunda 147 sn olarak tespit edilmiştir. Histopatolojik incelemede ABS ve kontrol grubu arasında fibrozis oluşumu ve diğer kriterler bakımından anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Bizim çalışmamızda zeolit grubunun 14. gündeki iltihap düzeyi, zeolit+traneksamik asit ve kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Zeolit ve zeolit+traneksamik gruplarının 14. gündeki fibrozis ve yabancı cisim reaksiyonu düzeyleri ise kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (168).

Kandemir ve ark. ABS'nin hemostaz etkinliği ve histopatolojik etkilerini kontrol grubu ile karşılaştırarak incelemek üzere 44 sıçan üzerinde araştırma yapmışlardır. Karın bölgesinde yapılan aortik yaralanma modelinde kanama durana kadar ABS emdirilmiş tampon, kontrol grubunda ise ajansız tampon uygulanmıştır. Kanama durma zamanı tespit edilmiştir. Histopatolojik incelemede 7. günde ABS grubu ve kontrol grubu arasında inflamasyon ve nekroz açısından anlamlı bir farklılık görülmemiştir. ABS kontrol grubuna göre hemostaz sağlamada etkin bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise 7. günde kontrol grubunun iltihap ve nekroz düzeyi zeolit ve zeolit+traneksamik gruplarından anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (169).

Littlejohn ve ark.yaptıkları çalışmada Celox-A, ChitoFlex, WoundStat, Combat Gauze ve kontrol grubunun kanama durdurma etkinliğini karşılaştırmışlardır. Çalışmada 5 grupta 16'şar domuzda femoral damar alanında yapılan kesi sonrası 45sn serbest kanama beklenmiştir. Kullanılan ajanlar uygulandıktan sonra 5dk bası yapılmıştır. Başlangıç kanaması, sekonder kanama ve hayatta kalma oranının incelendiği çalışmada, hemostaz sağlamada kontrol grubu ve çalışma grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Araştırmacılar vasküler travmalarda hemostaz sağlanmasında, basıncın hemostatik ajan kullanımından daha önemli olduğu vurgusunu yapmışlardır. Bizim çalışmamızda ise farklı olarak zeolit ve zeolit+traneksamik asit grubu kontrol grubuna oranla bası altında standart hemostaz sağlamada etkin bulunmuştur (170).



## SONUÇ

Araştırmamızda; zeolit, zeolit+traneksamik asit ve kontrol grubunda yumuşak dokuda görülen iltihap skorlarında, kontrol grubunun iltihap düzeyi, zeolit ve zeolit+traneksamik gruplarından anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. İltihap, uygulanan materyallerin oluşturduğu normal doku reaksiyonuna bağlıdır. Ancak zeolit grubunun iltihap düzeyi, zeolit+traneksamik asit grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Benzer şekilde yabancı cisim reaksiyonu kontrol grubunda, çalışma gruplarına göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur. Yabancı cisim reaksiyonu yara iyileşmesinin gecikebileceğini göstermektedir. Ancak özellikle travma sonrası, acil durumlarda ve antikoagülan kullanan hastalarda kanama komplikasyonunun önlenmesi yara iyileşmesine göre hayati önem taşımaktadır.

Çalışmamızda, nekroz ve trombus değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır.

Araştırmamızda yumuşak dokuda görülen fibrozis skorları 14. günde zeolit+traneksamik asit grubunda, kontrol ve zeolit grubuna göre fazla bulunmuştur. Bu durum iyileşmenin bir aşaması olarak değerlendirilmiştir. Fibrozis, dokuda yabancı cisim reaksiyonuna bağlı kronik proliferatif iltihap kaynaklı olabilir. Bu konuda net kaniye varabilmek için uzun dönem takip sonrası, fibrozis düzeyindeki gerilemenin değerlendirilmesi gerekmektedir.

Gruplarda, kanama durduğu zaman deney alanındaki, ortalama doku ısıları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır. Zeolit grubunun kanama durduğu zamanki ortalama doku ısı zeolit+traneksamik asit ve kontrol gruplarından anlamlı şekilde yüksektir. Kontrol ve zeolit+traneksamik asit gruplarının, kanama durduğu zamanki ortalama doku ısıları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Bu sonuç zeolitin en çok bilinen yan etkisi egzotermik reaksiyonun, formülünde yapılacak değişiklikler ile önüne geçilebileceği düşüncesini gündeme getirmiştir.

Zeolit ve zeolit+traneksamik asit grubunda kanama durma zamanı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa bulunmuştur. Zeolit ve zeolit+traneksamik gruplarının kanama durma zamanları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Ancak deney gözlemleri ve skorlar

değerlendirildiğinde zeolitin hemostaz sağlamadaki etkinliğinin traneksamik asite göre belirgin oranda fazla olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda kullandığımız klinoptilolit bir zeolit çeşididir ve mineral yapılı bir oluşumdur. Hemostatik ajan olarak kullanımı düşünülen zeolitin ekonomik olması, kolay sterilize edilebilir ve saklanabilir olması ve antibakteriyel özellikleri olumludur. Aynı zamanda zeolit+traneksamik asit formülünün dokuya verdiği daha az zarar, daha az ısı oluşumu ve hemostaz sağlamadaki etkinliği nedeniyle zeolit içeren bu yeni formülün geliştirilmesine yönelik çalışmaların yapılması gerektiği kanısındayız.

Çalışmamız zeolit ve traneksamik asitin birlikte kullanıldığı ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Yeni formülün ileride yapılacak çalışmalarla çok yönlü araştırılabileceğini ve daha başarılı sonuçlara ulaşılabileceğini düşünmekteyiz

## KAYNAKLAR

1. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology (10th ed.)*. Philadelphia: WB Saunders; 2001. pp. 419-29.
2. Sculluy C, Wolf A. Oral surgery in patients on anticoagulant therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2002; **94**: 57-4.
3. Ersoy G, Kaynak MF, Yilmaz O et al. N. Hemostatic effects of microporous polysaccharide hemosphere in a rat model with severe femoral artery bleeding. *Adv Ther* 2007; **24**: 485-92.
4. Alam HB, Burris D, DaCorta JA et al. Hemorrhage control in the battlefield: role of new hemostatic agents. *Mil Med* 2005; **170**: 63-9.
5. Ahuja N, Ostomel TA, Rhee P et al. Testing of modified zeolite hemostatic dressings in a large animal model of lethal groin injury. *J Trauma* 2006; **61**: 1312-20.
6. Alam HB, Uy GB, Miller D et al. Comparative analysis of hemostatic agents in a swine model of lethal groin injury. *J Trauma* 2003; **54**: 1077-82.
7. Kirkpatrick AW, Holcomb JB, Stephens MH et al. Tranexamic Acid effects in trauma patients with significant hemorrhage. *J Am Coll Surg* 2012; **215**: 438-40.
8. Yakar, K. *Fizyoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2000. pp. 77-91.
9. Butenas S, Mann KG. Blood coagulation. *Biochemistry* 2002; **67**: 3-12.
10. Junqueira, L.C., Carnerio, J. *Basic Histology*. New York: Mc Graw-Hill Companies; 2003.
11. Kenichi A. Tanaka et al. Blood Coagulation: Hemostasis and Thrombin Regulation. *Anesthesia & Analgesia* 2009; 1433-46.
12. Haznedaroğlu İC. Hemostaz mekanizmaları. *Türkiye Klinikleri* 2005; **2**: 1-5.
13. Çağlayan Ş. *Yaşam Bilimi Fizyoloji*. İstanbul: Panel Matbacılık; 1999. pp. 96-100.
14. Lieberman BL. Control of Life- Threatening Head and Neck hemorrhage After Dental Extractions: A case report. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery* 2010; 2311-19.
15. Geddings JE, Mackman N. New players in haemostasis and thrombosis. *Thromb Haemost* 2014; **4**: 570-4.
16. Kern WF. *Hematoloji*. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2005. pp. 1-16.

17. Hoffman M, Monroe DM. A cell based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 2001; **85**: 958-965.
18. Ganong WF. *Tıbbi Fizyoloji*. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002. pp. 499-522.
19. Büyüköztürk K. *İç Hastalıkları cilt-1*. İstanbul: Nobel Tıp kitabevleri; 2007. pp. 743-68.
20. Carranza FA. *Clinical Periodontology 8th edition*. London: WB Saunders; 1996. pp. 416-18.
21. Yücesat S. *Ağız ve Çevre Dokusu Hastalıkları*. Ankara: Atlas Kitapçılık; 2005. pp 220-301.
22. Walter JB, Hamilton MC, Israel MS. *Principles of Pathology for Dental Students*. Edinburgh: Churchill & Livingstone; 1974. pp. 353-58.
23. Archer WH. *Oral and Maxillofacial Surgery*. Philadelphia: WB Saunders; 1975. pp.100-155.
24. Rains AJ, Capper WM. *Short Practice of Surgery*. London: H. K. Lewis & Co. Ltd; 1965. pp. 71-73.
25. Walter JB, Israel MS. *General Pathology 4th edition*. Edinburgh: Churchill & Livingstone; 1974. pp. 613-16.
26. Wise A, Clark V. Challenges of major obstetric haemorrhage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2010;**24**:353–65.
27. Butenas S. Blood coagulation. *Biochemistry* 2002; **67**: 3-12.
28. Pawlak DF, Itkin AB, Lapeyrolerie FM, Zweig B. Clinical effects of aspirin and acetaminophen on hemostasis after exodontics. *J Oral Surg* 1978; **36**: 944-7.
29. Weksler BB, Goldstein IM. Prostaglandins: interactions with platelets and polymorphonuclear leukocytes in hemostasis and inflammation. *Am J Med* 1980; **68**: 419-28.
30. Wynsberghe DV, Noback CR, Carola R. *Human Anatomy and Physiology (3rd ed)*. St Louis: McGraw-Hill; 1995. pp. 595-603.
31. Mann, KG. Thrombin generation in hemorrhage control and vascular occlusion. *Journal of American Heart Association* 2012; 224-36.
32. Dahlback B. Blood coagulation. *Lancet* 2000; **355**: 1627-32.
33. Johnson BS, Mardirossian G. *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry (4th ed.)*. St Louis: Mosby; 1998. pp. 420-36.

34. Scoop IW, Frederics F. Dental extraction in patients undergoing anticoagulant therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1958; **11**: 470-74.
35. Björnses K, Holst J. Various local hemostatic agents with different modes of action; an in vivo comparative randomized vascular surgical experimental study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; **33**: 363-70.
36. Duygu G. Minör oral cerrahi işlemlerde antitrombosit ilaçların kanama üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi, Master Tezi, Yeditepe Üniversitesi 2007.
37. Benoliel R, Leviner E, Katz J, Tzukert A. Dental treatment for the patient on anticoagulant therapy: prothrombin time value what difference does it make? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986; **62**: 149-51.
38. Roller L, Thompson JM. Evidence for rebound hypercoagulability after stopping anticoagulants. *Lancet* 1964; **2**: 62.
39. Scoop IW, Frederics F. Dental extraction in patients undergoing anticoagulant therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1958; **11**: 470-74.
40. Meisenberg G, Simmons WH. *Principles of Medical Biochemistry*. St Louis: Mosby; 1998. pp. 511-45.
41. Rajiv S, Harding M, Bassiouni A, Jardeleza C, Drilling A, James C. The efficacy and safety of chitosan dextran gel in a burr hole neurosurgical sheep model. *Acta Neurochirurgica* 2013; **155**: 1361-66.
42. Johnson BS, Mardirossian G. *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry (4th ed)*. St Louis: Mosby; 1998. pp. 420-36.
43. Butenas S, Veer C, Mann KG. "Normal" thrombin generation. *Blood* 1999; **94**: 2169-2178.
44. Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevov F, Greer JP, Rodgers GM. *Textbook of Wintrobe's Clinical Hematology. 10th ed*. Philadelphia: Mass Publishing; 2001. pp. 108-13.
45. Cobos E, Cruz JC, Day M. Etiology and management of coagulation abnormalities in the pain management patient. *Curr Rev Pain* 2000; **4**: 413-9.
46. Daniel NG, Goulet J, Bergeron M, Paquin R, Landry PE. Antiplatelet drugs : is there a surgical risk? *J Can Dent Assoc* 2002; **68**: 683-7.
47. AH Kamal, A Tefferi, RK Pruthi. How to interpret and pursue an abnormal prothrombin time, activated partial thromboplastin time and bleeding time in adults. *Mayo Clin Proc* 2007; **82**: 864- 873.

48. Quick AJ. Salicylates and bleeding: the aspirin tolerance test. *Am J Med Sci* 1966; **252**: 265-9.
49. Kottke-Marchant K, Corcoran G. The laboratory diagnosis of platelet disorders. *Arch Pathol Lab Med* 2002; **126**:133-146.
50. Gökhan N, Çavuşoğlu H, Kayserlioğlu A. *İnsan Fizyolojisi. 2. Baskı*. Kırklareli: Sermet Matbaası; 1986. pp. 710-20.
51. Hirsh J, Poller L, Deykin D, Levine M, Dalen JE. Optimal therapeutic range for oral anticoagulants. *Chest* 1989; **95**: 5-11.
52. Raj PP, Shah RV, Kaye AD et al. Bleeding risk in interventional pain practice: assesment and review of the literature. *Pain Physician* 2004; **7**: 3-51.
53. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness and optimal therapeutic range. *Chest* 1998; **114**: 445-69.
54. Hirsh J. Oral anticoagulant drugs. *N Engl J Med* 1991; **324**: 1865-75.
55. Micheal J. Wahl, D. Dental surgery in anticoagulated patients. *Arch Intern Med* 1998; 1610-3.
56. Parıldar, Z. Protrombin zamanı/inr sonuçlarını etkileyen faktörler. *T. Klinik Tıp Bilimleri* 2002; **22**: 597-601.
57. Bowie EJW, Owen CA. The clinical and laboratory diagnosis of hemorrhagic disorders. *Disorders of hemostasis*. Orlando: Grune & Stratton; 1984. pp. 43–72.
58. Poller L. Progress in standardization in anticoagulant control. *Hematol Rev* 1987; **1**: 225-41.
59. Biemer JJ. Controls of anticoagulant therapy. *Ann Clin Lab Sci* 1988; **18**: 421-8.
60. Suchman AL, Mushlin AI. How well does the activated partial thromboplastin time predict postoperative hemorrhage? *Jama* 1968; **256**:750-3.
61. Gürsel T. Von Willebrand hastalığı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; **1**: 48-56.
62. Frantz VK. Absorbable cotton, paper and gauze: (Oxidized cellulose) *Ann Surg* 1943; **118**: 116-26.
63. Pekcan M, Eryılmaz M. Travma olgularında güncel hemostaz seçenekleri. *GESDAV Bilimsel Yayınları* 2006; **1**: 34-5.

64. Pusateri AE, Holcomb JB, Kheirabadi BS, Alam HB, Wade CE, Ryan KL. Making sense of the preclinical literature on advanced hemostatic products. *J Trauma* 2006; **60**: 674-82.
65. Demir A, Seventekin N. Kitin, Kitosan ve Genel Kullanım Alanları. *Tekstil Teknolojileri Elektronik Dergisi* 2009; **3**: 92-103.
66. Anthony E. Making sense of the Preclinical Literature on Advanced Hemostatic Products. *J Trauma* 2006; **60**: 674-82.
67. Gu R, Sun W, Zhou H et al. The performance of a fly-larva shell-derived chitosan sponge as an absorbable surgical hemostatic agent. *Biomaterials* 2010; **31**: 1270-7.
68. Duman S, Şenel S. Kitosan ve Veteriner Alandaki Uygulamaları. *Veteriner Cerrahi Dergisi* 2004; **10**: 62-72.
69. Wollina U, Heide M, Müller-Litz W, Obenauf D, Ash J. Functional textiles in prevention of chronic wounds, wound healing and tissue engineering. *Curr Probl Dermatol* 2003; **31**: 82-97.
70. Ernesto L. Modeling and stimulation of ion-conductivity in chitosan membranes. *Polymer* 2005; **46**: 7519-27.
71. Wagner WR, Pachence JM, Ristich J, Johnson PC. Comparative in vitro analysis of topical hemostatic agents. *J Surg Res* 1996; **66**: 100-8.
72. Kayaalp O. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. İstanbul: Pelikan Tıp Tek Yay; 1982. pp.1055-69.
73. Tomizawa Y. Clinical benefits and risk analysis of topical hemostats: a review. *J Artif Organs* 2005; **8**: 137-42.
74. Bona R. Hemorrhage and Bleeding disorders. *Medical Emergencies in Dentistry*. Philadelphia: WB Saunders; 2002. pp. 283-91.
75. Cawson RA. *Essentials of dental surgery and pathology*. 2nd ed. Edinburg: Churchill Livingstone; 1968. pp. 140-4.
76. Cincu R, Asis Lorente F, David Rivero D et al. Spontaneous subdural hematoma of the thoracolumbar region with massive recurrent bleed. *Indian J Orthop* 2009; **43**: 412-415.
77. Kruger GO. *Textbook of Oral Surgery*. 2nd ed. St Louis: Mosby; 1964. pp. 43-6.
78. Moore JR. *Surgery of the mouth and jaws*. 1st ed. Oxford: Butler and Tanner; 1985. pp. 403-4.

79. Howard S. Bone wax as an effective hemostatin periapical surgery. *Oral Surgery* 1970; **29**: 262-4.
80. Dural EAO. *Farmakoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. pp. 347-61.
81. Barnard J, Millner R. A review of topical hemostatic agents for use in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2009; **88**: 1377-83.
82. Rakocz M, Mazar A, Varon D, Spierer S, Blinder D, Martinowitz U. Dental extractions in patients with bleeding disorders. The use of fibrin glue. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; **75**: 280-2.
83. Çetingül E, Kavaklı K. *Hemofili hastaları, yakınları ve hekimler için hemofili rehberi*. İstanbul: 2001. pp. 223-8.
84. Aktas A, Er N, Kiris S, Haznedaroğlu İC. Hemorajik diatezi bulunan iki hastada Ankaferd Bloodstopper'in etkisi: Bir olgu raporu. *Ankara Dis Hekimleri Odası Klinik Bilimler Dergisi* 2010; 505-510.
85. Erçetin S, Haznedaroğlu I, & Kurt, M. Safety and Efficacy of Ankaferd Blood Stopper in Dental Surgery. *Uluslararası Hematoloji-Onkoloji Dergisi* 2010; 1-5.
86. Lee S-J, Umamo K, Shibimato T, Lee K-G. Identification of volatile components in basil (*Ocimum basilicum* L.) and thyme leaves (*Thymus vulgaris* L.) and their antioxidant properties. *Food Chem* 2005; **91**: 131-7.
87. Matsuda H, Ando S, Kato T, Morikawa T, Yoshikawa M. Inhibitors from the rhizomes of *Alpinia officinarum* on production of nitric oxide in lipopolysaccharide-activated macrophages and the structural requirements of diarylheptanoids for the activity. *Bioorg Med Chem* 2006; **14**: 138-42.
88. Testai L, Chericoni S, Calderone V et al. Cardiovascular effects of *Urtica dioica* L. (*Urticaceae*) roots extracts: in vitro and in vivo pharmacological studies. *J Ethnopharmacol* 2002; **81**: 105-9.
89. Palm MD, Altman JS. Topical hemostatic agents: a review. *Dermatol Surg* 2008; **34**: 431-45.
90. Uçar Albayrak C, Calişkan U, Haznedaroglu IC, Goker H. Haemostatic actions of the folkloric medicinal plant extract Ankaferd Blood Stopper. *J Int Med Res* 2008; **36**: 163-70.
91. Agus GB, Bono AV, Mira E et al. Efficacy and safety of TachoComb in surgery. Ready to use and rapid hemostatic agent. *Int Surg* 1996; **81**: 316-9.



92. Kuwahara RT, Craig SR, Amonette R. More on Monsel's solution. *Dermatol Surg* 2000; **26**: 979-80.
93. Rego AC, Araújo FI, Damasceno BP et al. Simvastatin improves the healing of infected skin wounds of rats. *Acta Cir Bras* 2007; **1**: 57-63.
94. Walia SS, Sachdeva A, Kim JJ, Portocarrero DJ, Lewis TD, Zhao YS. Cyanoacrylate spray for treatment of difficult-to-control GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2013; **78**: 536-9.
95. Tanweer F, Hanif J. Silver nitrate cauterisation, does concentration matter? *Clin Otolaryngol* 2008; **33**: 503-4.
96. Larson PO. Topical hemostatic agents for dermatologic surgery. *J Dermatol Surg Oncol* 1988; **14**: 623-32.
97. Sirlak M, Eryilmaz S, Yazicioglu L, Kiziltepe U, Eyiletten Z, Durdu MS. Comparative study of microfibrillar collagen hemostat (Colgel) and oxidized cellulose (Surgicel) in high transfusion-risk cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; **126**: 666-70.
98. Duran E. *Kardiyovasküler farmakoloji*. İstanbul: Çapa Tıp Kitabevi ve Yayıncılık; 2004. pp. 126-8.
99. Müftüoğlu E. *Klinik Hematoloji*. Diyarbakır: Şahin Yayıncılık; 1994. pp. 495-503.
100. Sindeth-Peterson S, Ramstrom G, Bernvil S, Blomback M. Hemostatic effect of tranexamic acid mouthwash in anticoagulant treated patients undergoing oral surgery. *N Engl J Med* 1989; **53**: 1259-68.
101. Royston D. Effect of aprotinin on need for blood transfusion after repeat open heart surgery. *Cardiac Surgery*. 1987; **2**: 1289-96.
102. Verstraete M. Clinical application of inhibitors of fibrinolysis. *Drugs* 1985; **29**: 236-61.
103. Marin HM. Hemostatic mechanism in extracorporeal circulation. *Arch Surg* 1964; **88**: 988-9.
104. Fernandez LM, Liano F, Navarro JF. Acute renal failure secondary to antifibrinolytic therapy. *Nephron* 1995; **69**: 478-9.
105. Robblee J. Graft occlusion following administration of tranexamic acid. *Anesth Analg* 1995; **80**: 141.
106. Breck DW. *Zeolite Molecular Sieves*. New York: John Wiley; 1974. p. 771.

107. Danabas D. Farklı oranlardaki zeolit (Klinoptilolit)'in bazı su parametreleri ile gökkusağı alabalığı (*Oncorhynchus mykiss* WALBAUM, 1792)'nin gelişimi ve vücut kompozisyonuna etkileri. Doktora tezi. Çukurova Üniversitesi. Fen Bilimleri Enstitüsü. Su Ürünleri ABD. Adana; 2009.
108. Yücel H. Zeolitler ve Uygulama Alanları. 3. Ulusal Kil Sempozyumu, Ankara, 1987:391-402.
109. Chon, H. Woo H. *Recent Advances And New Horizons Gn Zeolite, Science and Technology*. Amsterdam: Elsevier Science; 1996. pp. 191-227.
110. Sentürk DD, Demirel R, Doran I. Doğal Zeolitlerin Hayvancılıkta Kullanım Olanakları. *HR.Ü.Z.F. Dergisi* 2010; **14**: 13-20.
111. Mihaly-Cozmuta L, Mihaly-Cozmuta A, Peter A, Nicula C, Tutu H, Silipas D, Indrea E. Adsorption of heavy metal cations by Na-clinoptilolite: Equilibrium and selectivity studies. *J Environ Manage* 2014; **137**: 69-80.
112. Sarıoğlu M. Removal of Ammonium From Municipal Wastewater using Natural Turkish (Dogantepe) Zeolite. *Separation and Purification Technology* 2005; **41**: 1-11.
113. Mumpton FA. La roca magica: uses of natural zeolites in agriculture and industry. *Proc Natl Acad Sci* 1999; **96**: 3463-70.
114. İ. Özkırım, E. Yörükoğulları. Manisa-Gördes doğal zeolitinin (klinoptilolit) bet izoterm karakteristikleri. *D.P.Ü. Fen Bil Ens Derg* 2005; **9**: 65-70.
115. Pavelic K, Medical applications of zeolites, in *Handbook of Zeolite Science and Technology*. New York: Dekker; 2003. pp. 1143-74.
116. Haidouti C. Inactivation of mercury in contaminated soils using natural zeolites. *Science of the Total Environment* 1997; **208**: 105-109.
117. Katsoulos PD. Effect of long-term dietary supplementation with clinoptilolite on performance and selected serum biochemical values in dairy goats. *Am J Vet Res* 2009; **70**: 346-52.
118. Concepcion-Rosabal B, Balmaceda-Era J, Rodriguez-Fuentes G. Characterization of Fe<sup>+2</sup> containing natural clinoptilolite and its interaction with saccharides. *Microporous and Mesoporous Materials* 2000; **38**: 161-6.
119. Ivkovic S, Deutsch U, Silberbach A et al. Dietary supplementation with the tribomechanically activated zeolite clinoptilolite in immunodeficiency: effects on the immune system. *Adv Ther* 2004; **21**: 135-47.

120. Pavelić K, Hadzija M, Bedrica L et al. Natural zeolite clinoptilolite: new adjuvant in anticancer therapy. *J Mol Med* 2001; **78**: 708-20.
121. Cinar C, Ulusu T, Ozçelik B, Karamüftüoğlu N, Yücel H. Antibacterial effect of silver-zeolite containing root-canal filling material. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2009; **90**: 592-5.
122. Casemiro LA, Gomes Martins CH, Pires-de-Souza Fde C et al. Antimicrobial and mechanical properties of acrylic resins with incorporated silver-zinc zeolite. *Gerodontology* 2008; **25**: 187-94.
123. Kawahara K, Tsuruda K, Morishita M et al. Antibacterial effect of silver-zeolite on oral bacteria under anaerobic conditions. *Dent Mater* 2000; **16**: 452-5.
124. Tomizawa Y. Clinical benefits and risk analysis of topical hemostats: a review. *J Artif Organs* 2005; **8**: 137-42.
125. Schmitz JP, Hollinger JO. The critical size defect as an experimental model for craniomandibulofacial nonunions. *Clin Orthop Relat Res* 1986; **205**: 299-308.
126. Abul-Azm A, Abdullah KM. Effect of topical tranexamic acid in open heart surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2006; **23**: 380.
127. Andreasen JJ, Nielsen C. Prophylactic tranexamic acid in elective, primary coronary artery “bypass” surgery using cardiopulmonary “bypass”. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; **26**: 311-7.
128. Pleym H, Stenseth R, Wahba A et al. Single-dose tranexamic acid reduces postoperative bleeding after coronary surgery in patients treated with aspirin until surgery. *Anesth Analg* 2003; **96**: 923-8.
129. Gürbüz HA, Durukan AB, Tavlaşoğlu M, Salman N, Durukan E, Serter FT, Uçar Hİ, Yorgancıoğlu C. Evaluation of routine tranexamic acid use in cardiac surgery. *Gulhane Med J* 2013; **55**: 111-6.
130. Kutluhan A, Egeli E, Kırış M, İnalkaç E, Akkaya S. İntraopeatif ve postoperatif tonsillektomi kanamaları azaltılabilir mi? *Van Tıp Dergisi* 1997; **4**: 161-3.
131. Abbasi H, Behdad S, Ayatollahi V et al. Comparison of two doses of tranexamic acid on bleeding and surgery site quality during sinus endoscopy surgery. *Adv Clin Exp Med* 2012; **21**: 773-80.
132. Wong BI, McLean RF, Fremes SE et al. Aprotinin and tranexamic acid for high transfusion risk cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2000; **69**: 808-16.

133. De Bonis M, Cavaliere F, Allessandrini F. Topical use of tranexamic acid in coronary by pass operations: a double blind, prospective, randomized, placebo controlled study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; **119**: 575-80.
134. Bartley J. Should chitosan and tranexamic acid be combined for improved hemostasis after sinus surgery? *Medical Hypotheses* 2013; **(81)** 1036-8.
135. Noble S, Chitnis J. Case report: use of topical tranexamic acid to stop localised bleeding. *Emerg Med J* 2013; **30**: 509-10.
136. Costa FW, Rodrigues RR, Sousa LH et al. Local hemostatic measures in anticoagulated patients undergoing oral surgery: a systematized literature review. *Acta Cir Bras* 2013; **28**: 78-83.
137. Loomba A, Loomba K, Bains R et al. Management of a dentigerous cyst in a medically compromised geriatric patient: a case report. *Gerodontology* 2012; **29**: 1190-4.
138. Perdigião JP, Almeida PC, Rocha TD et al. Postoperative bleeding after dental extraction in liver pretransplant patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2012; **70**: 177-84.
139. Carter G, Goss A, Lloyd J, Tocchetti R. Tranexamic acid mouthwash versus autologous fibrin glue in patients taking warfarin undergoing dental extractions: a randomized prospective clinical study. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; **61**: 1432-5.
140. Blinder D, Manor Y, Martinowitz U et al. Dental extractions in patients maintained on oral anticoagulant therapy: comparison of INR value with occurrence of postoperative bleeding. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001; **30**: 518-21.
141. Borea G, Montebugnoli L, Capuzzi P et al. Tranexamic acid as a mouthwash in anticoagulant-treated patients undergoing oral surgery. An alternative method to discontinuing anticoagulant therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; **75**: 29-31.
142. Sindet-Pedersen S, Ramström G, Bernvil S et al. Hemostatic effect of tranexamic acid mouthwash in anticoagulant-treated patients undergoing oral surgery. *N Engl J Med* 1989; **320**: 840-3.

143. Zanon E, Martinelli F, Bacci C et al. Safety of dental extraction among consecutive patients on oral anticoagulant treatment managed using a specific dental management protocol. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; **14**: 27-30.
144. Ryan KL, Cortez DS, Dick EJ Jr et al. Efficacy of FDA-approved hemostatic drugs to improve survival and reduce bleeding in rat models of uncontrolled hemorrhage. *Resuscitation* 2006; **70**: 133-44.
145. Wiseman D, Lyachovetsky Y, Keidan I et al. The effect of tranexamic acid in fibrin sealant on adhesion formation in the rat. *Scand J Gastroenterol* 1988; **23**: 402-6.
146. Berstad A, Almodovar K, Berstad K et al. Effect of tranexamic acid on gastric bleeding in rats. *Thromb Haemost* 1983; **49**: 106-8.
147. Katsoulos PD, Panousis N, Roubies N et al. Effects of long-term feeding of a diet supplemented with clinoptilolite to 85 dairy cows on the incidence of ketosis, milk yield and liver function. *Vet Rec.* 2006 ; **159**: 415-8.
148. Pavelic K, Katic M, Sverko V et al. Immunostimulatory effect of natural clinoptilolite as a possible mechanism of its antimetastaticability. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2002; **128**: 37-44.
149. Ceyhan T, Tatlier M, Akçakaya H. In vitro evaluation of the use of zeolites as biomaterials: effects on simulated body fluid and two types of cells. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* 2007; **18(8)**: 1557-62.
150. Wells PD, Killdud P.  $\alpha$ -Amylase,  $\alpha$ -d-glucosidase and aminopeptidase activity in zeolite fed male rats infected with the nematode, *Nippostrongylus brasiliensis*. *Zeolites* 1985; **(5)3**: 145-52.
151. Abe Y, Ishii M, Takeuchi M. Y. Effect of saliva on an antimicrobial tissue conditioner containing silver-zeolite. *J. Oral Rehab.* 2004; **31**: 568-73.
152. Kawahara K, Tsuruda K, Morishita M. Antibacterial effect of silver-zeolite on oral bacteria under anaerobic conditions. *Dent Mater* 2000; **16**: 452-5.
153. Matsuura T et al. Prolonged antimicrobial effect of tissue conditioners containing silver-zeolite. *J Dent* 1997; **25**: 337-77.
154. Arnaud F, Tomori T, Carr W et al. Exothermic reaction in zeolite hemostatic dressings: QuikClot ACS and ACS+. *Ann Biomed Eng* 2008; **36**: 1708-13.
155. Arnaud F, Teranishi K, Tomori T et al. Comparison of 10 hemostatic dressings in a groin puncture model in swine. *J Vasc Surg* 2009; **50**: 632-9.

156. Carraway JW, Kent D, Young K et al. Comparison of a new mineral based hemostatic agent to a commercially available granular zeolite agent for hemostasis in a swine model of lethal extremity arterial hemorrhage. *Resuscitation* 2008; **78**: 230-5.
157. Johnson D, Gegel B, Burgert J et al. The Effects of QuikClot Combat Gauze, Fluid Resuscitation, and Movement on Hemorrhage Control in a Porcine Model. *ISRN Emergency Medicine* Volume 2012, Article ID 927678, 6 pages
158. Johnson D, Agee S, Reed A. The effects of QuikClot Combat Gauze on hemorrhage control in the presence of hemodilution. *US Army Med Dep J* 2012; **(16)** :36-9.
159. Gegel B, Burgert J, Gasko J. The effects of QuikClot Combat Gauze and movement on hemorrhage control in a porcine model. *Mil Med* 2012; **177**: 1543-7.
160. Wright JK, Kalns J, Wolf EA, Traweek F, Schwarz S, Loeffler CK, Snyder W, Yantis LD Jr, Eggers J. Thermal injury resulting from application of a granular mineral hemostatic agent. *J Trauma* 2004; **57**: 224-30.
161. Rhee P, Brown C, Martin M et al. QuikClot use in trauma for hemorrhage control: case series of 103 documented uses. *J Trauma* 2008; **64**: 1093-9.
162. Li J, Cao W, Lv XX et al. Zeolite-based hemostat QuikClot releases calcium into blood and promotes blood coagulation in vitro. *Acta Pharmacol Sin* 2013; **34**: 367-72.
163. Devlin JJ, Kircher S, Kozen BG et al. Comparison of ChitoFlex®, CELOX™, and QuikClot® in control of hemorrhage. *J Emerg Med* 2011; **41**: 237-45.
164. Köksal O, Ozdemir F, Cam Etöz B et al. Hemostatic effect of a chitosan linear polymer (Celox®) in a severe femoral artery bleeding rat model under hypothermia or warfarin therapy. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2011; **17**: 199-204.
165. Gustafson SB, Fulkerson P, Bildfell R et al. Chitosan dressing provides hemostasis in swine femoral arterial injury model. *Prehosp Emerg Care* 2007; **11**: 172-8.
166. Haasch GC, Gerstein H, Austin BP. Effects of two hemostatic agents on osseous healing. *J Endod* 1989; **15**: 310-4.

167. Jackson MR, Friedman SA, Carter AJ et al. Hemostatic efficacy of a fibrin sealant-based topical agent in a femoral artery injury model: a randomized, blinded, placebo-controlled study. *J Vasc Surg* 1997; **26**: 274-80.
168. Kilic O, Gonen M, Acar K et al. Haemostatic role and histopathological effects of a new haemostatic agent in a rat bladder haemorrhage model: an experimental trial. *BJU Int* 2010; **105**: 1722-5.
169. Kandemir Ö, Buyukates M, Kandemir N et al. Demonstration of the histopathological and immunohistochemical effects of a novel hemostatic agent ankaferd blood stopper, on vascular tissue in a rat aortic bleeding model. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2010; **5**: 110-7.
170. Littlejohn LF, Devlin JJ, Kircher SS et al. Comparison of Celox-A, ChitoFlex, WoundStat, and combat gauze hemostatic agents versus standard gauze dressing in control of hemorrhage in a swine model of penetrating trauma. *Acad Emerg Med* 2011; **18**: 340-50.

## ETİK KURUL KARARI



T.C  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU



Sayı: 2012/120

27/09/2012

Sn: Prof.Dr. Meral ÜNÜR  
İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Karar No :2012/ 120

Başvuru :19.09.2012

Sorumluluğunu üstlendiğiniz, aşağıda çalışma materyali belirtilen Dt. Müzeyyen Seda ALTOP'a ait "Sıçanlarda Oluşturulan Deneysel Femoral Arter Kanaması Modelinde, Lokal Zeolit Toz Ve Traneksamik Asit Uygulamasının Hemostaz Süresine Etkisi Ve Histopatolojik İncelemesi." isimli projeniz Kurulumuz tarafından incelenmiş ve Etik Kurul ilkelerine uygun bulunmuştur.

Çalışılacak Hayvanın	Türü	Sıçan
	Cinsiyeti	Dişi
	Sayısı	36
Proje Başlangıç/Bitiş Tarihi		Ekim 2012/Ekim 2013

Prof. Dr. Alev AKDOĞAN KAYMAZ  
İ.Ü.HADYEK Başkanı

Prof. Dr. Mehmet Y. ALTIRIK  
İ.Ü.HADYEK Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. Pınar YAMANTÜRK ÇELİK  
Üye

Doç.Dr.Ufuk ÇAKATAY  
Üye

Doç.Dr.Alper OKYAR  
Üye

Yard.Doç.Dr. Altan ARMUTPAK  
Üye

Uzm.Vet.Hek.Fatma TEKELİ  
Üye

Mak.Yük.Müh. Dr.Burak OLGUN  
Üye

Avukat Selma DEMİR  
Üye



## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>	Müzeyyen Seda	<b>Soyadı</b>	Altop
<b>Doğ.Yeri</b>	Ankara	<b>Doğ.Tar.</b>	27.08.1984
<b>Uyruğu</b>	T.C.	<b>TC Kim No</b>	41170015616
<b>Email</b>	Sedaaltop84@hotmail.com	<b>Tel</b>	

### Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
<b>Doktora</b>	İstanbul Üniversitesi Diş Hek. Fak. Ağız Diş Çene Cerrahisi ABD.	2014
<b>Yük.Lis.</b>	İstanbul Üniversitesi Diş Hek. Fak.	2007
<b>Lisans</b>		
<b>Lise</b>	Çorum Anadolu Lisesi	2002

### İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.			-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
<b>İngilizce</b>	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi	87.5	
<b>Almanca</b>	Orta	Orta	Orta		

\*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
<b>LES Puanı</b>			
<b>(Diğer) Puanı</b>			

### Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft office word	orta
Microsoft office excel	orta
Microsoft office powerpoint	orta

### Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

**Özel İlgi Alanları (Hobileri):** Kayak, Piyano, Felsefe