

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**MEME HİPERTROFİSİ VEYA JİNEKOMASTİYE
YÖNELİK MEME AMELİYATLARI
VE
ORTOGNATİK CERRAHİDE
TOPIKAL ANKAFERD BLOOD STOPPER®
KULLANIMININ ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Selman Hakkı ALTUNTAŞ

Uzmanlık Tezi

Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi A.D.

**Danışman:
Doç. Dr. Mustafa Asım AYDIN**

2010

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**MEME HİPERTROFİSİ VEYA JİNEKOMASTİYE
YÖNELİK MEME AMELİYATLARI
VE
ORTOGNATİK CERRAHİDE
TOPIKAL ANKAFERD BLOOD STOPPER®
KULLANIMININ ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Selman Hakkı ALTUNTAŞ

Uzmanlık Tezi

Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi A.D.

**Danışman:
Doç. Dr. Mustafa Asım AYDIN**

2010

ÖNSÖZ

Ankaferd Blood Stopper (ABS), kanama durdurucu özelliği bulunan ve 2007 tarihinde T.C. Sağlık Bakanlığı'nca ilaç olarak ruhsatlandırılan bir bitki ekstresidir. Faz I klinik çalışmaları tamamlanmış olan bu ilacın Faz 2 klinik çalışmaları devam etmektedir. Biz de bu randomize kontrollü çalışma ile bu sürece katkıda bulunmayı amaçladık. Umarız bilimsel titizlikle yürüttüğümüz bu çalışmanın sonuçları bu bitki ekstresinin ilaç olarak geliştirilme sürecine yardımcı olur.

Çalışmanın planlanmasından sonuna kadar her safhasında en önemli paya sahip tez danışmanı Dr. M. Asım Aydın'a, bu projeyi uzmanlık tezi olarak çalışmaya değer bulan anabilim dalımız akademik kuruluna, bu çalışmaya gönüllü olarak katılmakla çalışma için en büyük desteği sağlamış olan hastalarımıza, etik kurul onayıyla ilgili destekleri nedeniyle Dr. Güçhan Alanoğlu, Dr. Ekrem Çiçek ve Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na, ABS ile ilgili bilimsel literatür konusunda ve topikal sprey formu ve plaseboların steril olarak hazırlanması konusunda yardımları için Şerafettin Kirazlı, Bülent Erdüvenci ve Ankaferd İlaç A.Ş.'ye, çalışmada randomizasyonu sağlayan ve çalışma protokolüne yardımcı olan Dr. Oktay Özdemir ve diğer Yorum Sağlık Danışmanlık Yayıncılık Hizmetleri çalışanlarına, bilimsel destekleri nedeniyle Dr. İbrahim C. Haznedaroğlu'na, hastaların takibi, verilerin kaydedilmesi ve dosyalanmasında emeği geçen Dr. Fuat Uslusoy ve Dr. Gülşah Uslu'ya, ayrıca tüm yaşamım boyunca her konuda desteklerini esirgemeyen anneme, babama ve eşime teşekkür ederim.

Dr. Selman Hakkı Altuntaş

İÇİNDEKİLER

Önsöz	II
İçindekiler	III
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	IV
Şekiller ve Resimler Dizini	V
Çizelgeler Dizini	VI
1. Giriş	1
2. Genel Bilgiler	3
2.1. Ortognatik Cerrahi ve Kanama	3
2.2. Redüksiyon Mamoplasti ve Kanama	5
2.3. Jinekomastiye Yönelik Subkutan Mastektomi ve Kanama	6
2.4. Cerrahi Hemostaz Yöntemleri	7
2.5. Organizmanın Hemostaz Mekanizmaları	11
2.5.1. Primer Hemostaz	11
2.5.2. Sekonder Hemostaz	12
2.5.3. Tersiyer Hemostaz	15
2.6. Cerrahi Kanama Riskini Artıran Durumlar	15
2.7. Ankaferd Blood Stopper (ABS) nedir?	17
2.8. ABS ile Yapılan İnvitro Çalışmalar	18
2.9. ABS ile Yapılan İnvivo Çalışmalar	20
2.10. ABS ile Yapılan Klinik Çalışmalar	20
3. Materyal ve Metod	25
3.1. Çalışma Tasarımı	25
3.2. Cerrahi işlemler	26
3.3. İlaç ve Plasebo Hazırlanması ve Uygulanması	28
3.4. Postoperatif Takip	31
3.5. İstatistiksel Değerlendirme	32
4. Bulgular	33
5. Tartışma ve Sonuç	39
5.1. Ortonatik Cerrahi Bulgularının Tartışılması	39
5.2. Redüksiyon Mamoplasti ve Subkutan Mastektomi Bulgularının Tartışılması	41
5.3. Bulgularımızın ABS ile Yapılan Diğer Çalışmalarla Karşılaştırılarak Tartışılması	45
5.4. Sonuç	49
Özet	50
Summary	51
Kaynaklar	52
Ekler	61

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABS : Ankaferd Blood Stopper

Hb: Hemoglobin

Htc: Hematokrit

ADH: Anti-diüretik Hormon

BSSO: Bilateral Sagittal Split Osteotomi

DDAVP: 1-deamino-8-D-arginine vasopressin (Desmopressin)

Nd-Yag: Neodymium-doped Yttrium aluminium garnet

FDA: (U.S) Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)

ADP: Adenozin Difosfat

PT: Protrombin Time (Protrombin zamanı)

aPTT: Aktive Parsiyel Tromboplastin Time (Aktive Parsiyel Tromboplastin zamanı)

TT: Trombin Time (Trombin zamanı)

BPH: Benign Prostat Hiperplazisi

AVM: Arteriovenöz Malformasyon

RM: Redüksiyon Mammoplasti

SKM: Subkutan Mastektomi

ŞEKİLLER VE RESİMLER

- Şekil 1: Primer hemostaz. Trombositlerin damar duvarına adhezyonu ve agregasyonunun şematik görünümü. 12
- Şekil 2: Koagülasyon kaskadı. Koagülasyon, ekstrinsek yolla başlar, doku faktörü-faktör VII kompleksi ve trombin aracılığıyla intrinsek yol katkısıyla da etki genişletilerek devam ettirilir. Daha sonra ortak yol başlar. Fibrin oluşumuyla sonuçlanır. 14
- Resim 1: Ortognatik cerrahide madde uygulamasına ait olgular. Le forte I maksilla osteotomisi sonrası maksillanın aşağı doğru hareketlendirilmesi ve plasebo uygulaması (a). Ara splint uygulaması ve ABS'nin kan ve dokularla teması sonrası oluşan siyah renklenme (b). 27
- Resim 2: Bilateral meme hipertrofisine (a) yönelik planlanan meme küçültme ameliyatında madde kullanımı (b). ABS'nin dokularda oluşturduğu kahverengi-siyah renk değişimi görülüyor. Cerrahi sahaya plasebo uygulaması sonrası normal doku renkleri korunmuş (c). 28
- Resim 3: Bilateral jinekomasti nedeniyle yapılan subkutan mastektomi sonrası pektoral fasiya görülmekte (a). Madde uygulaması(b). Plasebo ve ABS uygulaması sonrası doku renklerinin farkı görülüyor(c,d). Yine başka bir olguda;her iki taraf birden ve ayrı ayrı plasebo, ABS uygulamaları sonrası bariz değişim görülmekte (e,f,g). 29
- Resim 4: Ortognatik cerrahi (çene) ameliyatları için hazırlanmış paket (a), her pakette bir adet olmak üzere hazırlanmış steril paketler (b), ameliyat masasına steril olarak açılmış sprej aparatı ile birlikte şişeler görülüyor (c). 30
- Resim 5: Bilateral meme ameliyatları için hazırlanmış paket (a). Naylon paketin açılmasından sonra içinde firma tarafından sağ ve sol diyerek belirtilmiş maddelere ait şişelerin steril olarak ambalajlandığı paketler (b). Şişelerin steril olarak ameliyat masasına açılması ve paketteki tasnife göre sağ ve sol olarak işaretlenmesi (c). Şişeler ve içerikleri ABS veya plaseboyu birbirinden ayırtedilebilecek herhangi bir özellik taşımamaktadır. 30
- Resim 6: Nüks SCC (a) nedeniyle totale yakın alt ve üst dudak rezeksiyonu (b). Yoğun kanamaya cerrahi hemostazla birlikte ABS ile müdahale sonrası akut kanama kontrolünün çok iyi sağlandığı görülüyor. 49

TABLOLAR

Tablo 1: Kanama riskini artıran başlıca hastalıklar.	16
Tablo 2: Hemostaza etkili ilaçlar, bitkisel ürünler ve gıdalar.	17
Tablo 3: Sprey formunda Ankaferd BloodStopper® içerikleri.	18
Tablo 4: ABS bileşenlerinin içerikleri.	19
Tablo 5: ABS ile yapılan deneysel hayvan çalışmaları.	21
Tablo 6: ABS ile yapılan klinik çalışmalar.	22
Tablo 7: Ortognatik cerrahi yapılan hastaların genel demografik özellikleri ve çalışmada değerlendirilen parametrelerin ABS ve plasebo grupları arasında karşılaştırılması.	34
Tablo 8: Tek değişkenli lineer regresyon analizi ile Hb ve Htc düşüş oranlarıyla ilgili elde edilen β ve p değerleri.	35
Tablo 9: Çok değişkenli regresyon analizinde Hb ve Htc düşüş oranlarında elde edilen β ve p değerleri.	35
Tablo 10: Redüksiyon Mamoplasti (RM) ve Subkutan Mastektomi (SKM) yapılan hastaların genel demografik özellikleri ve çalışmada değerlendirilen parametrelerin ABS ve plasebo grupları arasında karşılaştırılması.	37
Tablo 11: Redüksiyon Mamoplasti ve Subkutan Mastektomi olgu serilerine ait hematoma, seroma, enfeksiyon ve yara iyileşme problemi komplikasyonlarının dağılımı.	43

1. GİRİŞ

Ameliyat sahasında cilt kapatıldıktan sonra devam eden kanama az ya da çok tüm ameliyatlarda görülen ve istenmeyen bir durumdur. Cerrahi hemostaz yöntemlerinin uygun şekilde kullanılması ile ameliyattan sonra devam eden kanamanın sınırlı düzeyde tutulması sağlanabilirse de tahliye edilmediği takdirde sorun oluşturacak kanama bir çok ameliyatta beklenen bir durumdur (1,2,3). Mümkün olan durumlarda biriken kanı ameliyat sahasından uzaklaştırmak için drenler kullanılır (4). Dren kullanılmayan durumlarda ameliyat sahasında oluşan basıncın kanamayı sınırlaması beklenir. Vücudun normal hemostaz ve yara iyileşme mekanizmaları kanama ve bunu takip eden açık damarsal yapılardan seröz sızıntıların giderek azalmasını sağlar. Ameliyat sahasında biriken kanın sorun oluşturacak düzeyde olmasına hematoma komplikasyonu denir. Hematom kendini ağrı, şişlik, deride renk değişikliği ve ameliyat yerine bağlı olarak akut kitle etkisine ait diğer belirtilerle gösterir (5). Hematom doku perfüzyonunu bozucu, yara iyileşmesini engelleyici ve enfeksiyon riskini artırıcı etkileri nedeniyle çok önemli bir komplikasyondur (6,7). Rutin kullanılan cerrahi hemostaz yöntemlerine rağmen devam eden sızıntıları azaltacak ya da ortadan kaldıracak bir yöntemin daha az ağrı, şişlik, ekimoz, daha iyi doku perfüzyonu ve daha hızlı yara iyileşmesi ile sonuçlanacağı ve dren kullanma ihtiyacını ve kullanma süresini azaltacağı beklenir (8).

Akut travmatik kanamalara acil müdahalelerde kullanmaya yönelik olarak ruhsatlandırılan ve piyasaya sunulan Ankaferd Blood Stopper® (ABS) adlı ilacı bir cerrahi hemostaz ajanı olarak kullanmaya yönelik deneysel ve klinik çalışmalar bulunmaktadır. Meme küçültme ve subkutan mastektomi olgularında çoğunlukla her iki meme simetrik görünümde olmakta ve aynı müdahaleyi gerektirmektedir. Her iki ameliyatta da kullanılan drenler aracılığı ile ameliyat sonrası sızıntıyı ölçmek mümkündür. Ortognatik cerrahi ameliyatları genellikle hemoglobin düzeyini değiştirecek düzeyde kanama ile seyreden ameliyatlardır (9). Bu ameliyatlarda ameliyat ve sonrasındaki

kanamayı hastanın ameliyat öncesi ve sonrası hemoglobin düzeylerini karşılaştırarak ölçmek mümkündür. Meme hastalarında hastanın bir memesi deney grubu diğer memesi kontrol grubu içinde eşlendirilmiş olarak karşılaştırılabilir. Ortognatik cerrahide ameliyat ve hastaya ait diğer değişkenlerin etkisini dikkate alan bir analiz ile ABS'nin etkisi gösterilebilir.

Çalışmamızın amacı, simetrik redüksiyon mammoplasti ve subkutan mastektomi olgularında rutin cerrahi hemostaza rağmen devam eden kanama ile ortognatik cerrahide kemik kırma işlemi tamamlanıp segmentler hareketli hale geldikten sonraki kanamanın topikal ABS uygulaması ile azaltılıp azaltılamayacağını araştırılmasıdır. Burada birbirinden bağımsız iki farklı grup tercih edilmesinin sebebi, ABS'nin etkisinin; yumuşak dokulardan olan kanamalar yanında hemostazı diğer dokulardan farklılık arzeden kemik dokudaki kanamalarda da araştırılmasının hedeflenmiş olmasındandır. Bu amaçla randomize plasebo kontrollü çift kör bir çalışma tasarımı tercih edildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ortognatik Cerrahi ve Kanama

Maksilla ve mandibula osteotomilerinde ameliyat sırasında veya ameliyat sonrası ağır kanamalar bildirilmiştir (10,11). Maksiller osteotomilerde ağır kanama olasılığı mandibuler osteotomilere göre daha yüksektir, ancak kanama sorunlarının yaşamı tehdit edici boyutta olması nadirdir (12).

Maksiller osteotomilerde ağır kanamaların en sık nedeni major palatin arter yaralanmalarıdır. Bu nedenle maksillayı pterigoid çıkıntılardan ayırmak için yapılan olan osteotomilerin olabildiğince alt seviyeden yapılması önerilir. Ayrıca major palatin arter dalını veren desendan palatin damarlar lateral nazal duvarın posteriorunda kırılması sırasında yaralanıp kanama nedeni olabilir (13,14). İnternal maksiller arter, ve posterior süperior alveoler arter yaralanmasına bağlı ağır kanamalar da görülebilir (15,16,17). Nadir olarak internal karotid arter ve internal juguler ven yaralanmasına bağlı ağır kanamalar da bildirilmiştir (15,18,19).

Le forte I osteotomi sırasında, hızlı kanama ile karşılaşıldığı zaman, osteotomi hızla tamamlanmalı ve maksilla aşağı doğru kırılarak ameliyat sahasında kanama odağı araştırılmalıdır. Eğer bu mümkün görünmüyorsa bölgenin, kanama kontrolü için tamponlayıcı malzeme ile doldurulması ve sonrasında osteotominin tamamlanması gerekir. İdeal olan, damara ilk kesildiği anda doğrudan müdahale etmek ve bağlama veya elektrokoterizasyon ile kanamayı durdurmaktır (15). Eğer kanama hızlı bir şekilde kontrol altına alınmazsa önemli derecede yumuşak doku şişliği, havayolu sorunları, flep sorunları ve önemli miktarda kan kaybı ile sonuçlanır. Operasyon sırasında hasta başının yukarıda olması ve kan basıncının kontrolü basit fakat kan kaybını önemli miktarda azaltan yöntemlerdendir (14). Bazen ağır kanamalar, submandibuler insizyon yoluyla eksternal karotid arterin bağlanmasını veya ameliyat sonrası embolizasyon işlemini gerektirebilir (17,20).

Bahsedilen damar yaralanmalarına bağlı ağır kanamalar olmasa da Maksiller osteotomilerde nazopalatin, nazoseptal ve sfenopalatin arter yaralanmalarına bağlı ameliyat sonrası devam eden ve burundan da gelebilen kanamalar nadir değildir. Böyle durumlarda kanama nazal tamponla kontrol altına alınabilir (17,21). Nazal tampon bu hastalarda zaten var olan ameliyat sonrası havayolu sorununu arttırabilir.

Hayatı tehdit eden kanama, bilateral sagittal split osteotomi (BSSO) sırasında nadir görülen bir komplikasyondur. BSSO ile ağırı kanama olan vakalar bildirilmiştir (22). Yaralanan damarlar genellikle internal maksiller, fasiyal, inferior alveoler ve masseterik arter ile retromandibuler vendir (23). Bu damarların ya da dallarının yaralanmasına bağlı kanamalarda damara doğrudan müdahale edilemese de kanama maksiller osteotomilere göre genellikle daha sınırlı olur.

Operasyon sırasında, kontrollü hipotansiyonun kanama miktarını önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir. Ayrıca, osteotominin, bunun için kullanılan konvansiyonel testere ve osteotom yerine piezoelektrik yöntemi ile yapılmasının, kan kaybını ve alveoler sinir hasarını azalttığı bildirilmiştir (24,25,26).

Bir serin proteaz inhibitörü olan Aprotinin (27), ADH sentetik analogu olan Desmopressin (DDAVP) (28,29) ve antifibrinolitik ajan olan Tranexamic Asit (29,30) sistemik olarak verildiklerinde ortognatik cerrahide kanamanın azaldığı rapor edilmiştir. Bimaksiller ortognatik cerrahide kanamayı azaltmak için kullanılan diğer bir ürün in'de yaygın bir bitkisel ilaç olan Yunnan Baiyao kapslleridir (31). Ameliyattan hemen önce nazal olarak kokain/adrenalin uygulamasının da kanamayı önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (32).

Ortognatik cerrahide, perioperatif dönemde önemli miktarda kan kaybı ve bunun sonucunda, önemli postoperatif hemoglobin (Hb) düşüşü olduğunu bildiren seriler mevcuttur (9,33,34,35,36,37,38,39). Kretschmer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, bimaksiller cerrahi uygulanan ve ilave osteotomi yapılmayan 132 hastada preoperatif ortalama Hb değeri 14.3 g/dl iken postoperatif ortalama Hb değeri 11.0 g/dl olarak bulunmuştur (34). Panula ve ark. tarafından yapılan çalışmada, Hb dşş, Le forte I osteotomi,

BSSO ve çift çene ameliyatları arasında karşılaştırılmış ve en fazla Hb düşüşü çift çene ameliyatlarında gözlenmiştir (17). Aynı şekilde, Hb düşüşüne bağlı olarak ortaya çıkan transfüzyon ihtiyacını değerlendiren çalışmalar yapılmıştır (9,35,36,37,38,39). Hatta kan transfüzyonuna bağlı bulaşı önlemek amacıyla otolog kan transfüzyonları gündeme getirilmiştir (40,41,42,43,44). Fenner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 11 ayrı serideki transfüzyon ihtiyacı incelenmiş ve operasyon öncesi otolog transfüzyon için kan verenlerde % 3 ile % 82, vermeyenlerde ise % 0 ile % 34 arasında değişen transfüzyon oranları bildirilmiştir (39).

2.2. Redüksiyon Mammoplasti ve Kanama

Bilateral redüksiyon mammoplastilerde, kanama nedeniyle gelişen hematoma, genellikle postoperatif ilk birkaç saat içinde görülmektedir (45). Yetersiz intraoperatif hemostaz, kanamaya eğilim ve postoperatif hipertansiyon başlıca nedenleri arasındadır (46). Hematom komplikasyonu olgu serilerinin hemen hepsinde değişik oranlarda bildirilmiş, bunların bir kısmına, hematoma boşaltılması amacıyla tekrar ameliyathanede müdahale edilmiştir (45,47,48,49). Bu serilerde; yara iyileşmesi, nipple areola kompleks nekrozları, daha nadir olarak da flep nekrozu bildirilmiş fakat bu komplikasyonların hematoma ile ilişkisinden açık bir şekilde bahsedilmemiştir. Yayınlanan bir seride; hematoma gelişen gruptaki intraoperatif ortalama kan basıncının, hematoma bulunmayan gruba göre anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir. Hematom olmayan grupta, ortalama intraoperatif kan basıncı 100.6 mmHg iken, hematoma olan grupta 90.2 mmHg olarak bulunmuştur. Ayrıca bu seride, hematoma gelişen olguların dört tanesi tekrar ameliyata alınmıştır (50). Seroma komplikasyonu da birçok olgu serisinde minör komplikasyon olarak bildirilmiş ve bunların hemen hepsinde seroma, tek seferde veya tekrarlayan iğne aspirasyonlarıyla tedavi edilmiştir (51,52).

Kanamaya bağlı komplikasyonlardan korunmak için dren kullanımı hiçbir zaman iyi bir hemostazın yerini tutamaz (46). Drenden kanama miktarı

ile hastanın yaşı ve rezeke edilen doku miktarı arasında anlamlı ilişki, bulunmuştur (4,53,54,55). Yapılan bir çalışmada; redüksiyon mammoplasti yapılan olgularda, dren konulmasının hastanede kalış süresinin önemli bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (54). Bu çalışmada, dren konulan 55 olgu ile dren konulmayan 52 olgu komplikasyonlar ve hastanede kalış süreleri açısından karşılaştırılmış ve komplikasyon oranlarında istatistiksel bir fark olmamasına karşın, hastanede kalış süresi, dren bulunan grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (54). Son zamanlarda, özellikle gecelik hastane maliyetinin yüksek olduğu ülkelerde ayaktan cerrahi girişimler popüler hale gelmiştir. Bununla ilgili olarak yayınlanan bir redüksiyon mammoplasti serisinde postoperatif hastanede kalış süresinin 5 saate kadar düşürüldüğü bildirilmiştir (47).

İntraoperatif kanamayı ve dolayısıyla postoperatif hematom riskini azaltmak amacıyla rezeksiyon sahasında adrenalini solüsyonlar kullanılmaktadır. Tümesans yöntemi ile doku içine sıvı infiltrasyonunun hem redüksiyon mammoplastide hem de jinekomasti nedeniyle yapılan subkutan mastektomilerde kanamayı önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (56,57,58). Tümesans yönteminin ameliyat sırasında kanamayı azaltmasına rağmen, postoperatif dönemde gelişen hematom komplikasyonunu arttırdığı bazı yazarlar tarafından bir izlenim olarak bildirilmiştir (59).

Bir redüksiyon mammoplasti serisinde transfüzyon gerektiren hastaların, birlikte başka estetik prosedürler uygulanan hastalar olduğu bildirilmiştir (51). Tek başına redüksiyon mammoplasti yapılan olgularda, transfüzyon gereğinden çok nadir olarak bahsedilmektedir (60).

2.3. Jinekomastiye Yönelik Subkutan Mastektomi ve Kanama

Jinekomasti tedavisinde, liposuction ile birlikte eksizyonun sadece eksizyona göre, daha yüksek bir estetik sonuç ve başta hematom başta olmak üzere komplikasyon oranlarında azalma sağladığı bildirilmiştir (57,61). Tümesans yöntemi ile sıvı infiltrasyonu yaparak liposuction ve eksizyonun birlikte kullanıldığı 21 olgudan sadece birinde hematom komplikasyonu

görülmüş ve hasta memnuniyeti de % 86 olarak bildirilmiştir (57). Yine % 0 ile % 12 arasında değişen oranlarda bildirilen hematoma olgularının (62,63,64,65) bir kısmında, hematoma boşaltılması amacıyla tekrar ameliyata gerek duyulmuştur (62,63,64). Seroma komplikasyonları genellikle minör komplikasyon olarak kabul edilmiş ve iğne aspirasyonları ile müdahale edilmiştir (64,66).

2.4. Cerrahi Hemostaz Yöntemleri

Ameliyat sahasında kanamayı kontrol altına almak için mekanik ve termal teknikler ve araçların yanı sıra çeşitli farmakolojik ajanlar sistemik ve topikal olarak kullanılabilir.

Kanama bölgesine doğrudan basınç ve kompresyon uygulaması, sıklıkla cerrahın başvurduğu ilk yöntemlerdendir. Diğer mekanik yöntemler; sutureler, zımbalar ve bağlayıcı kliplerdir. Eğer kanayan damar görülebiliyorsa bu yöntemler kullanışlıdır (67). Elektrocerrahi dokuda kesme, koagülasyon, desikasyon ve fulgurasyon amaçlı olarak yüksek frekanslı elektrik akımı kullanmayı içeren bir teknolojidir (68). Günümüzde değişik modalitelerde uygulamalara ve hem unipolar hem de bipolar elektrodlarla kullanıma olanak sağlayan üniteler ameliyathanelerin vazgeçilmez araçlarıdır. Yeni geliştirilen bipolar sistemlerde enerji, yüksek akım düşük voltajla gönderilerek karbonizasyon, dokuya yapışma, duman çıkması, damarsal bütünlüğün bozulması ve çevre dokulardaki termal etki gibi istenmeyen etkiler önemli ölçüde azaltılmıştır (69,70,71). Aynı avantajları elde etmeye yönelik olarak son yıllarda cerrahi hemostaz ve diseksiyonu birlikte gerçekleştiren ultrason, radyofrekans, lazer ve plazma teknolojileri de kullanıma girmişlerdir (67). Radyofrekans koterler 2 MHz 'den yüksek frekansta radyo dalgalarını dokudan geçirerek suyun buharlaştırılması prensibi ile çalışırlar (68). Plazma koterler yüksek frekanslı elektrik akımı uygulanarak iyonlaştırılan argon jeli ile kanayan odakların koagülasyonunu sağlar (72). Ultrasonik koagülasyon makası diye tanımlanan cihaz ile, yüksek frekanslı titreşim (55.5kHz) dokuya

aktarılır (73). Titreşim, dokudaki hidrojen bağlarını denatüre eder, damardaki proteinler pıhtılaşır ve oluşan pıhtı damar yüzeylerini birbirine yapıştırır (73,74). Karbondioksit (CO₂) lazerler, uzun bir süredir çok değişik cerrahi prosedürlerde doku kesme, ablyasyon ve koagülasyon için kullanılan cerrahi teknikler arasında yerini almıştır (75). CO₂ lazer biyolojik dokulardaki su tarafından güçlü bir şekilde absorbe edilir ve oldukça yüzeysel (≈10-15 µm) bir penetrasyon gösterir. Böylece minimal bir termal hasarla birlikte kesme ve ablyasyon derinliğinin tamamıyla kontrollü olmasını sağlar (76,77). Dalgaboyu daha uzun olan Nd-Yag lazer penetrasyon derinliğinin fazla olması sayesinde daha etkin bir hemostaz sağlar (78).

Kemik yüzeyler, parankimal dokular, inflame veya frajil yapıdaki damarlar, çok sayıda ve yaygın kapiller içeren dokular gibi, mekanik veya termal hemostatik teknikler yoluyla etkili bir şekilde kanamayı durdurmanın mümkün olmadığı durumlar söz konusu olabilir (67,79,80,81). Bu durumlarda, sistemik etki oluşturan farmakolojik metodlar (hipotansif anestezi, Vitamin K, Protamin, Desmopressin, Traneksamik Asit, Aminokaproik Asit) veya topikal hemostatik ajanlar (bone wax, kollajen, sellüloz, jelatin, trombin, fibrin yapıştırıcıları, akrilatlar, kostik ajanlar, epinefrin, kokain vs.) kullanılabilir (67,82).

Kemik mumu (bone wax), % 88 balmumu ve % 12 izopropil palmitat karışımından oluşmaktadır (83). Özellikle kemik yüzeylerden görülen kanamalarda kullanılır (84,85). Komplikasyonlar; yabancı cisim granülatöz reaksiyonu (86,87,88) lokal enfeksiyon (89,90) ve yeni doku gelişiminin inhibisyonudur (91,92). Akrilatlar, hızla polimerize olabilen likid yapıda ajanlardır. Dokuların birbirine yapışmasını sağlayarak, kanama için fiziksel blok oluşturur (93). Siyanoakrilatlar kalem çubuk, damla ve sprey formlarında, genellikle acil servislerde küçük cilt laserasyonlarında kullanılır (94).

Kostik ajanlardan çinko, Mohs cerrahisinde kullanılmıştır (95). Monsel solüsyonu, % 20'lik ferrik subsülfat solüsyonu (96) olup, küçük cerrahi girişimler sonrası uygulanan (97) bu ajanın dezavantajı, ciltte hiperpigmentasyon oluşturmaktır (98). Gümüş nitrat, küçük yaralarda

hemostaz için uygulanmakta olup, uygulama sonrasında siyah ince bir eskar tabakası oluşturur. Serbest gümüş iyonları doku proteinlerine bağlanarak, küçük damarlardan kanamaları durduracak bir çökelti oluştururlar (82). Alüminyum klorid, sıklıkla tatuaj riski olmaması nedeniyle Monsel solüsyonunun yerine kullanılmıştır. Genellikle shave, punch biyopsiler ve küretaj sonrası kullanılmaktadır. Zeolit minerali topikal uygulama için 2002 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Zeolit; silikon, alüminyum, sodyum ve magnezyumdan oluşan granüler bir mineral karışımdır (82). Termal hasar riski olan bu hemostatik ajan, Afganistan ve Irak savaşı sırasında Amerikan ordusunda yaygın olarak kullanılmıştır (99).

Jelatin, Selüloz, Poli-N-Asetil Glukozamin, Mikrofibriler kollajen ve Pro QR pudra, biyolojik doğal hemostatik ajanlardan olup; pıhtılaşma için üç boyutlu bir ağ örgüsü sağlayarak agregasyon ve koagülasyonu başlatırlar (82). Jelatin; toz, köpük veya film tabaka formlarında hazırlanmıştır ve ağırlığının birkaç katı kadar suyu tutabilir. Selüloz (Surgicel), nitrojen dioksit varlığında selülozik aside dönüşen okside edilmiş bitki liflerinden yapılır (100). Periyost ve perikondriyum üzerine direkt olarak uygulanması veya greft yatağında kullanılması önerilmemektedir (94). İnce tabaka veya likid olarak kullanılan Poli-N-Asetil Glukozamin (p-GlcNAc), maksillofasiyal, genel, travma ve beyin cerrahi gibi alanlarda uygulamaları kullanılmıştır (82). p-GlcNAc, yosun kültürlerinin fermantasyonuyla üretilen kompleks yapıda bir polisakkariddir (99). Ürün, kanla temas eder etmez yapışkan bir hal alır ve önemli arteryel kanamaları bile kontrol edebilir (101). Bir sıgır kollajeni ürünü olan mikrofibriler kollajen, intrinsik yol üzerinden koagülasyonu kolaylaştırarak selüloz ve jelatinden daha etkili bir hemostaz sağlar (102). Özellikle de aspirin ve heparin gibi antikoagülan ajanlar kullanan hastalarda kullanışlıdır. Pro QR pudrası, hidrofilik polimer ve demir potasyum oksalat kombinasyonundan oluşan bir üründür. Küçük çaplı ve anterior burun kanamalarında kullanılır. Polimer, akan kanı absorbe ederek, doğal pıhtı oluşumunu başlatır (103). Uzun süreli antikoagülan kullanan veya kanama bozukluğu olan hastalarda etkilidir (82).

Fizyolojik hemostatik ajanlar, güçlü vazokonstrüksiyon cevabını artırarak veya koagülasyon kaskadının son aşamalarını taklit ederek güçlü bir hemostaz sağlarlar. Epinefrin, cilt ve mukozada uygulanan cerrahilerde oldukça etkilidir. Postoperatif olarak kan kaybını da artırabilen geri tepen (rebound) hiperemi görülebilir (104). 1:1,000 ve 1:1,000,000 arasında değişen konsantrasyonlarda topical hemostatik ajan olarak direk yaraya uygulanabilir (105). Kokain, güçlü vazokonstrüksiyon ve aynı zamanda hızlı topikal anestezi özelliği nedeniyle, burun mukozası ve gözde sıklıkla kullanılır (106). Düşük dozlarda bile, taşikardi, hipotansiyon, MI ve ölüme varabilen ciddi yan etkileri bulunduğu için, kokain uygulandığında hasta iyi monitörize edilmelidir (106). Trombin, kuru dondurulmuş sığır ürünü olan Thrombastat veya Trombin-JMI ismi altında kullanılmaktadır (82). Daha yeni ürünler (FloSeal) sığır veya domuz jelatini ve trombin kombinasyonunu içermektedir. Bunlar kullanım anına kadar ayrı bölümlerde bulunur, kullanım anında karıştırılarak uygulanır (107). Özellikle trombosit disfonksiyonlarında kullanışlıdır ve yara yatağına sıkıca yapışır. Baş boyun bölgesinde başarı ile kullanılmıştır (108). Günümüzde fibrin yapıştırıcılar; otolog, homolog veya sentetik olarak hazırlanabilmektedir. Sentetik olanlar, iki bölmeli olarak hazırlanmakta ve çift bölmeli enjektörün bir haznesinde fibrinojen, faktör XIII, fibronektin ve fibrinoliz inhibitörleri, diğer haznede ise; trombin ve kalsiyum klorid bulunmaktadır (109). Fibrin yapıştırıcılar, kardiyotorasik cerrahide çok sık kullanılmaktadır (110). Ayrıca cilt greftleri için, özellikle zor greftlenen ve sıyrılma ihtimali yüksek olan bölgelerde, bir doku yapıştırıcı olarak kullanılmıştır (111). Özellikle heparinize ve Hemofili gibi koagülasyon defekti bulunan hastaların hemostazında yardımcıdır (112,113). Trombosit jeller, fibrin yapıştırıcılarının bir varyasyonu (114) olmakla beraber, trombosit içermesi nedeniyle pıhtı dayanıklılığını artırır ve multipl büyüme faktörleri ve ek proteinler doku rejenerasyonunu kolaylaştırır (109). Trombosit jelleri yağ grefti uygulamalarında ve laser resurfacing sonrası cilde destek amacıyla kullanılmıştır (109).

Hidrojen peroksit hafif dereceli intraoperatif kanamalarda düşük konsantrasyonlarda kullanılabilir. Geraniaceae pelargonium zonale, sardunya

olarak bilinen ve And dağlarında cilt yaralarında ve burun kanamalarında kullanılan bir bitki türüdür. Bu bitkiyle yapılan bir deneysel çalışmada, kanamayı kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir (115). Çin'de bulunan notoginseng adlı bitki kökünün de kanamayı, plasebo ve kontrol grubuna göre önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (116).

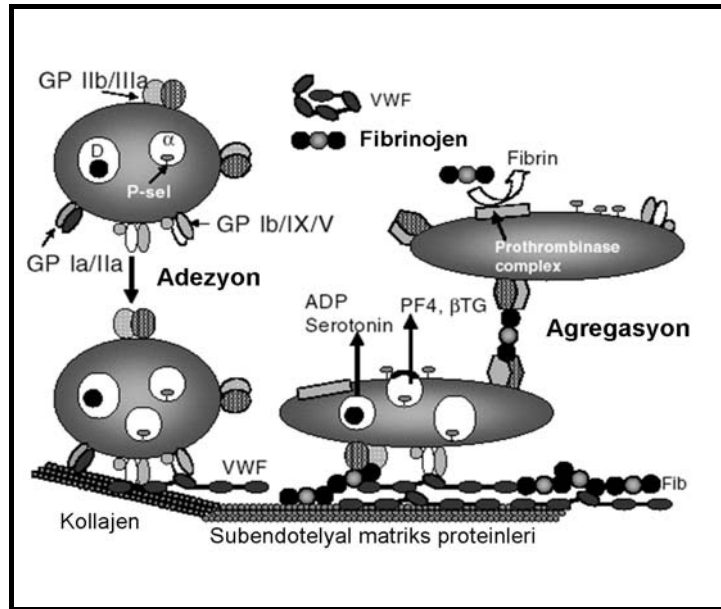
2.5. Organizmanın Hemostaz Mekanizmaları

2.5.1. Primer hemostaz:

Primer hemostaz; trombosit, damar duvarı ve von Willebrand faktörünün rol oynadığı bir işlem olup, primer trombosit tıkaçı oluşumunu amaçlar. Primer tıkaçla ilgili bozukluk durumlarında mukozal kanamalar (epistaksis, melena ve hematüri vb), peteşi ve ekimozlar ile intravenöz uygulamalar ve yaralanmayı takiben kanamanın uzaması görülür. Eğer bozukluk ileri boyutlarda ise, sekonder hemostazda görülen derin dokular içerisine kanamalar oluşabilir. Klinik olarak primer hemostaz sorunu gibi gözükken kanama bozuklukları, trombosit sayı ve işlevsel bozukluklarının yanı sıra, damar duvarı sorunları ve von Willebrand faktör eksikliğini düşündürmelidir (117).

Normal koşullarda endotel, fiziksel bir bariyer oluşturarak ve trombositleri inhibe eden prostoglandin I₂ ve nitrik oksit sentezleyerek, hemostazın dengede olmasını sağlar. Bir zedelenmeyi takiben ilk oluşan mekanizma, vasküler daralmadır. Bu şekilde kaybedilen kan azaltılmaya çalışılır. Bu durum geçici ve lokal bir olaydır. Vazokonstrüksiyon sadece kan kaybını azaltmaz, aynı zamanda; lokal kan akımını yavaşlatarak trombositlerin endotel altı yapılarla yapışmasını kolaylaştırır. Ancak kemik dokudan olan kanamaların hemostazı bu noktada farklılık arz etmektedir. Çünkü kemikte kan dolaşımı sinüzoidal boşluklarda olmakta ve bunlarda da kollaps veya vazokonstrüksiyon yeteneği bulunmamaktadır. Kanamanın durdurulması ancak, bu boşlukların mekanik olarak kapatılması veya tıkaçıcı

bir pıhtı oluşumunun güçlü bir şekilde uyarılmasıyla mümkün olabilir. Primer trombosit tıkaçının oluşumu için önce trombositlerin endotel altındaki kollajene yapışması (adhezyon) gerekir. Daha sonra birbirlerine yapışarak (agregasyon) damarı geçici olarak tıkayacak mekanik bir bariyer oluştururlar (Şekil1). Trombositler, kollajene membranlarında bulunan glikoprotein 1b-IX ile bağlanır. Bu işleme von Willebrand faktörü aracılık eder. Damar duvarına yapışan trombositler aktive olarak şekil değişikliğine uğrarlar. Glikoprotein IIb/IIIa reseptörleri uyarılır ve tromboksan A₂, platelet aktive edici faktör (PAF), ADP ve serotonin gibi vazokonstrüktif ve agregasyon yapıcı çeşitli faktörler salgılanır. Bu aktivasyon, koagülasyon kaskadında oluşan trombin aracılığı ile artırılır. Trombosit agregasyonu, özellikle trombosit yüzeyindeki Glikoprotein IIb/IIIa'yı bağlayan fibrinojen aracılığı ile gerçekleşir. Bu agregasyon ile primer trombosit tıkaçı oluşur ve daha sonraki adımlarda fibrin oluşumuyla da tıkaç sağlamlaştırılır. Trombositler aynı zamanda, bir fosfolipid yüzeyi (PF3) ve koagülasyon faktörlerinin bağlanacağı reseptörleri oluşturarak sekonder hemostaza katkıda bulunurlar (117).



Şekil 1: Primer hemostaz. Trombositlerin damar duvarına adhezyonu ve agregasyonunu sağlayan mekanizmaların şematik görünümü.

2.5.2. Sekonder Hemostaz:

Koagülasyon kaskadı yoluyla fibrin oluşumu anlamına gelir. Kaskat içinde enzim görevi yapan dolaşımdaki koagülasyon faktörleri, kofaktörler, trombositler ve kalsiyum bulunur. Koagülasyon kaskadındaki eksiklikler primer hemostaza göre daha ciddi kanamalara neden olurlar. Bu tip kanamalar, peteşi şeklinden ziyade genellikle vücut boşlukları içine olan kanamalardır (117).

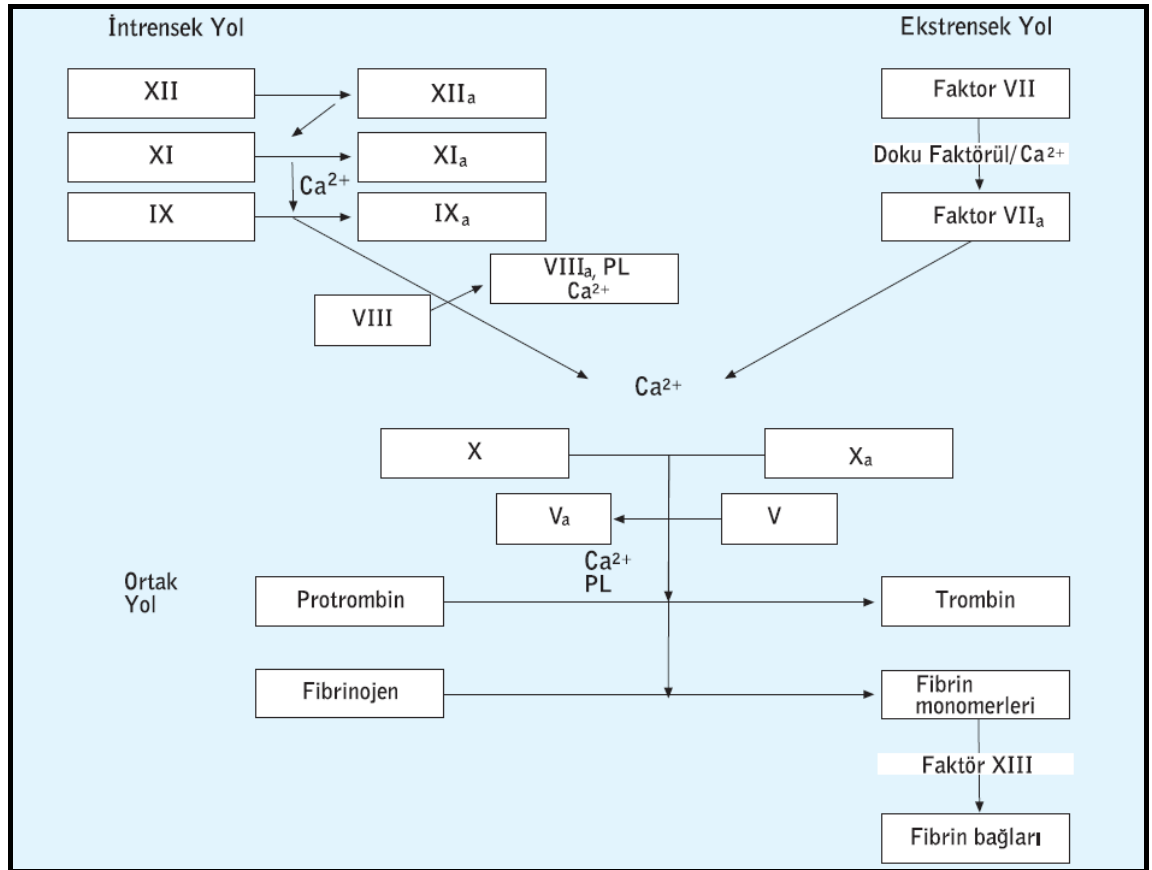
Geleneksel olarak koagülasyon kaskadı; intrinsek, ekstrinsek ve ortak yol olarak üç bölümde incelenir (Şekil2). Ekstresek yol faktör X'u aktive eden doku faktörü ve faktör VII kompleksini kapsar. İntrensek yol, yüksek molekül ağırlıklı kininojen, prekallikrein ve faktör XII, XI, IX ve VIII' i kapsar. Faktör VIII kalsiyum ve trombosit fosfolipid ile birlikte faktör IX aracılığıyla faktör X'un aktivasyonu için kofaktör olarak rol alır. Her iki yol faktör X'u ortak olarak aktive edebilir. Ortak yol, faktör X aracılığıyla protrombinden trombin oluşumunu sağlar. Bu olay faktör V, kalsiyum ve trombosit fosfolipidi tarafından kolaylaştırılır. Ortak yolun son ürünü fibrinojenden oluşan fibrindir.

Eskiden her iki yolun da koagülasyonu başlatabileceği ileri sürülürdü. Bugünkü anlayışa göre, esas başlatıcı olan ekstrinsek yoldur. İntrensek yol ise amplifiye edici bir rol almaktadır. Faktör XII daha çok bradikinin oluşumunda rol almakta ve fibrinolizisin uyarılmasında etkili olmaktadır. Gerçekte faktör XII eksikliği olan koşullarda kanama bozukluğu olmamaktadır. Bununla beraber mekanizmanın daha iyi anlaşılması ve pıhtılaşmayı ölçen testlerin arkasındaki düşünceyi anlamak için iki yolak şeklinde bir değerlendirme halen yararlıdır.

Koagülasyon kaskadı, yaralanmayı müteakip monosit, endotel hücreler ve endotel altından açığa çıkan doku faktörü ile başlamaktadır. Doku faktörü faktör VII'ye bağlanarak bir kompleks oluşturur. Bu kompleks faktör X'u aktive eder. Faktör X, faktör V, kalsiyum ve trombosit fosfolipidi ile birlikte "protrombinaz kompleksi" oluşturarak protrombini trombine çevirir. Bu yol doku faktörü yolak inhibitörü (TFPI) ile hızla inhibe edilebilir. Ortaya çıkan az miktarda trombin, intrinsek yoldaki faktör XI'i aktive edebilir, bu da

koagülasyonu artırır. Koagülasyon, ekstrinsek yoldan elde edilen az miktarda trombin yoluyla amplifiye edilebilir. Bu, trombinin faktör XI, V ve VIII'i aktive etmesiyle olur. Trombin fibrinojeni parçalayarak çözünür fibrin monomerleri meydana getirir, onlar daha sonra spontan olarak polimerize olur. Trombin kalsiyum ile birlikte faktör XIII'ü aktive eder. Faktör XIII fibrin polimerlerinin arasında çapraz bağların oluşmasını sağlayarak daha sağlam ve kalıcı fibrin ağının meydana gelmesini sağlar (117).

Prekallikrein dolaşımında yüksek molekül ağırlıklı kininojenle birlikte bir kompleks olarak bulunur. Bu kompleks, faktör XII ile birlikte hücre membranları üstünde yerleşir. Faktör XII'nin trombosit, endotel ve granülosit yüzeyinde bu birliktelik içinde aktivasyonu, prekallikreini kallikreine dönüştürür. Kallikrein faktör XIII aktivasyonunu artırır ve yüksek molekül ağır-



Şekil 2: Koagülasyon kaskadı. Koagülasyon, ekstrinsek yolla başlar, doku faktörü-faktör VII kompleksi ve trombin aracılığıyla intrinsek yol katkısıyla da etki genişletilerek devam ettirilir. Daha sonra ortak yol başlar. Kaskat fibrin oluşumuyla sonuçlanır.

lıklılı kininojeni, bradikinine çevirir. Bradikinin vazodilatatör, permeabilite artırıcı, nötrofil kemotaktik etkili, vasküler düz adale prolifer edici özelliklere sahiptir. Bu özellikleri ile damar tamirini uyarır. Trombinin uyardığı agregasyonu inhibe ettiği için antitrombotiktir. Aynı zamanda fibrinolizi de güçlü bir şekilde uyarır. Kallikrein ve faktör XIIa, plazminojeni doğrudan plazmine çevirir, bradikinin ise endotel hücrelerinden doku plazminojen aktivatör salınımı için en güçlü ve özgü uyarıcıdır. Buradan da anlaşılacağı gibi, kontakt (intrensek) yol, hemostazdan çok fibrinoliz, inflamasyon ve damar biyolojisinin ayarlanmasıyla ilgili görünmektedir (117).

2.5.3. Tersiyer hemostaz:

Plazmin oluşumunu ifade eden bir deyimdir. Plazmin, oluşan fibrinin yıkılmasından sorumlu temel enzimdir. Koagülasyon kaskadının aktive olduğu zamana eşdeğer zamanlamayla endotelden doku plazminojen aktivatörü (tPA) salınır. Hipoksi ve bradikinin salınım uyarıcı olarak rol oynarlar. tPA plazminojene bağlanarak, onu plazmine dönüştürür. Plazmin pıhtı içinde bulunan fibrin ve fibrinojeni parçalar ve fibrin yıkım ürünlerini ortaya çıkarır. Plazminojenin tPA ile aktive edilmesi fibrine gereksinim gösterir. Bu durum, sadece trombüs bölgesinde plazmin oluşumunu sağlar ve olayı sınırlar. Plazmin sadece fibrini değil fibrinojen, faktör V ve VIII'i de yıktığı için bu sınırlanma önemlidir (117).

2.6. Cerrahi Kanama Riskini Artıran Durumlar

Cerrahi gereken hastalarda, preoperatif değerlendirme operasyonun aciliyetine ve tipine göre değişiklik arz etmektedir. Tüm hastalar için, eksiksiz alınan bir hikaye, klinik olarak önemli kanama durumlarını ortaya çıkarmada en iyi metoddur. Kanama ile ilişkili olarak, önceki küçük travma, cerrahi ve dental girişimler sonrası kolaylıkla oluşan morarma, eklem veya kas şişlikleri

sorgulanmalıdır. Verilen pozitif cevaplar, muhtemel herediter veya kazanılmış koagülasyon defektlerini, spesifik koagülasyon proteinlerine karşı oluşan antikoları, von Willebrand hastalığı veya trombosit bozukluklarını ortaya çıkarır (Tablo 1) (118). Hastanın kullandığı ilaçlar da sorgulanmalı ve aspirin, aspirin içeren bileşikler, antikoagülanlar, trombosit inhibitörleri, diğer kanama riskini artıracak ilaçlar, bitkisel ürünler ve gıdalar (119) önemle kaydedilmeli ve cerrahi planlamada gözönünde bulundurulmalıdır (Tablo 2).

Purpura, peteşi, splenomegali, hepatomegali, lenfadenopati, eklem deformiteleri ve hareket kısıtlılığı, derin hematomlarda palpabl kolleksiyon, hikayeyi destekleyici fizik muayene bulguları olabilir. Hikaye, fizik muayene ve yapılacak operasyona göre koagülasyon bozuklukları için gerekli laboratuvar testleri belirlenir (120). Yapılacak işlem küçük bir cerrahi işlemse ve hikaye ve fizik muayenede kanama eğilimini destekleyen bir bulgu yoksa herhangi bir teste gerek yoktur. Major cerrahi işlem planlanıyorsa, kanama bozukluğu ile ilgili bir bulgu yoksa, trombosit sayımı ve aPTT yeterli olabilir. Eğer bulgu varsa, bu testlere ek olarak protrombin zamanı (PT) ve trombin pıhtılaşma zamanı (TT) da istenmelidir (118).

Tablo 1: Hemostazi bozan başlıca hastalıklar.

Damarsal Hastalıklar	Trombositopenik Hastalıklar	Trombosit Disfonksiyonları
Ehler Danlos H. Hereditör hemorajik telenjektazi Henoch-Schönlein Purpurası Pseudoxanthoma Elasticum Mixed Kryoglobulinemi Multipl Myelom Waldenström Makroglobulinemisi Amiloidoz	-Non-immun: Trombotik Trombositopenik Purpura Hemolitik Üremik Sendrom Hellp Sendromu DIC Kasabach-Merrit Sendromu -Otoimmun: Neonatal Trombositopeni Postviral Trombositopeni (çocukta) Trombositopenik Purpura (erişkinde) İdiopatik Trombositopenik Purpura	-Kazanılmış: Myeloproliferatif Hastalıklar Disproteinemi Kardiyopulmoner bypass Üremi KC Hastalıkları -Konjenital: Bernard Soulier Sendromu Glanzman Trombastenisi Von Willebrand Hastalığı
İntrensek Yol Defektleri	Ekstrensek ve Ortak Yol Defektleri	Diğer
Hemofili A (Faktör VIII eks.) Hemofili B (Faktör IX eks.) Kazanılmış Faktör VIII ve IX İnhibitörleri Faktör XI Eksikliği	Faktör VII'nin Hereditör Eksikliği Faktör X, V ve Protrombinin Konjenital Defektleri Disfibrinojenemi Faktör XIII Eksikliği Vitamin K Eksikliği Protein-Kalori Malnütrisyonu Hepatosellüler Hastalık Nefrotik Sendrom Homosistinüri	Hipertansiyon Hipotiroidizm Koagülasyon faktör inhibitörleri Paraproteinemi Massif kan transfüzyonu Zehirlenmeler Prostat Ca Akut Promyelositik Lösemi Senil Purpura Steroidle İndüklenen Purpura Konnektif Doku Hastalıkları

Tablo 2: Kanamayı artırdığı bildirilmiş ilaç, bitkisel ürün ve gıdalar.

İlaçlar			Bitkisel Ürünler ve Gıdalar
Antitrombosit İlaçlar	Antikoagülanlar	Trombolitikler	
Aspirin Dipiridamol Clopidogrel Abciximab Eptifibatide Tirofiban Tiklopidin Orbofiban Xemilofiban Sibrafiaban Roxifiban NSAID	-Oral Antikoagülanlar: Warfarin(Coumadin) Dikumarol -Heparin: Unfraksiyone Heparin Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin(Fondaparinux) -Diğer Trombin İnhibitörleri: Ximelagatran Hirudin Bivalirudin Argatroban Danaparoid Rekombinant Tissue Faktör Pathway İnhi.(TFPI) Aktive Protein C (APC) Nematod Antikoagülan Peptid NAPc2	Streptokinaz Ürokinaz Rekombinan t-PA Anistreplaz Rekombinan Plazminojen Aktivatörü Tenecteplaz Stafilokinaz Lanoteplaz	-Coumarin derivelere içerenler: Melek otu Anason Arnica Öküz gözü Papatya Çemen Ginseng At kestanesi Kırmızı yonca -Trombosit agregasyonu inhibitörleri: Karanfil Sarımsak Zencefil Japon eriği Meyan kökü Zerdeçal Yaban mersini -Salisilat içerenler: Gümüş düğme Surezenesi Söğüt -Uzun zincirli doymamış yağ asidi içeren yağlar: Üzüm çekirdeği yağı Keten tohumu yağı Balık yağları

2.7. Ankaferd Blood Stopper® (ABS) nedir?

ABS folklorik olarak kan durdurucu özelliği olduğu bilinen aşağıdaki bitki ekstrelerinin tablo 3 'te gösterilen konsantrasyonlarda bir araya getirilmesi ile oluşturulan bir preparattır. Ayrıca her bir bitkinin de içeriklerine ait bilgiler tablo 4'te gösterilmiştir.

- *Thymus vulgaris* (kekik) yapraklarının, bilinen antioksidanlar olan alfa-tokoferol ve bütile hidroksitoluenle kıyaslanabilir düzeyde antioksidan etki gösterdiği bildirilmiştir (121).
- *Glycyrrhiza glabra* (meyan) köklerinden elde edilen ekstrenin *in vitro* hücre dizilerinde antianjiyojenik aktivite gösterdiği bildirilmiştir (122). Bu bitki kökünün antiinflamatuvar (123,124),

antitrombotik (125), antioksidan (126) ve antiaterosklerotik (127) etkileri çeşitli araştırmalarla gösterilmiştir.

- *Alpinia officinarum* (*havlican*), lipopolisakkaridle (LPS) aktive edilmiş fare peritoneal makrofajında nitrik oksit (NO) üretimini inhibe eder (128).
- *Urtica dioica* (*ısırgan*)'nın sıçanda endotel kaynaklı hipotansif yanıt oluşturduğu, bunun endotelden NO saliverilmesi ve potasyum kanallarının açılması sonucu oluşan vasodilatasyona ve negatif inotropik etkiye bağlı olabileceği bildirilmiştir (129). Anti-inflamatuar (130), antiromatizmal etkileri (131), eritrosit deformabilitesi (132) ve BPH (133) üzerindeki etkileri ile ilgili çalışmalar mevcuttur.
- *Vitis vinifera* (*koruk*) ile ilgili yapılan çalışmalarda, çeşitli vasküler etkiler (134,135,136), anti-aterosklerotik etkiler (137,138), sitoprotektif (139) ve iskemi önleyici etkileri (140) gösterilmiştir.

Tablo.3: Sprey formunda Ankaferd Blood Stopper® içerikleri.

Etkin madde adı	Etkin madde miktarı (mg/mL)
<i>Urtica dioica</i> ¹	0.06
<i>Vitis vinifera</i> ²	0.08
<i>Glycrrhiza glabra</i> ²	0.09
<i>Alpinia officinarum</i> ²	0.14
<i>Thymus vulgaris</i> ³	0.10

(¹ kurutulmuş kök ekstresi, ² kurutulmuş yaprak ekstresi, ³ kurutulmuş ot ekstresi).

2.8. ABS ile Yapılan İn Vitro Çalışmalar

Göker ve ark. (2008) tarafından yapılan çalışmalarda Ankaferd Blood Stopper®'in (ABS) *in vitro* hemostatik etkisi araştırılmıştır. ABS'nin deney tüpünde bulunan normal tam kan, normal plazma ve normal seruma eklenme

Tablo 4: ABS bileşenlerinin içerikleri.

<i>Alpinia officinarum</i>	<i>Glycyrrhiza glabra</i>		<i>Thymus vulgaris</i>	<i>Urtica dioica</i>		<i>Vitis vinifera</i>
	Bitki ekstresi	Kök ekstresi		Çiçekli bitki kısımları	Kök	
<p>Uçucu yağ: Ana içeriksükterpen hidrokarbonlar ve seskiterpen alkoller</p> <p>Diarilheptanoidler: Karışık diye tanımlanan galangol, bazıları keskin kokulu maddeler</p> <p>Gingerol: Fenil alkanonlar, keskin kokulu maddeler</p> <p>Nişasta</p> <p>Tanen</p> <p>Flavonoidler: Galangin, galangin-3-metileter, kaemferid</p>	<p>Triterpen saponinler (%3-15): majör bileşik glisiretik asittir.</p> <p>Flavonoidler: Aglikonlar (likiritigenin, izolikiritigenin, izolikoflavonol)</p> <p>İzoflavonoidler: Aglikonlar (formononetin, glabren, glabridin, glabrol, 3-hidroksiglabrol, glisirizoflavon)</p> <p>Kümeştan türevleri: Glisirol, zioglisirol, likokumarin</p> <p>Hidroksikumarinler: Herniarin, Umbelliferone, Glisikumarin, likopiranokumarin</p> <p>Steroidler: Steroller (beta-sitosterol, stigmasterol)</p>	<p>Triterpen saponinler (%3-15): Majör bileşikler glisiretik asit, 18 alfa-glisiretik asit, glisiretik asit metil ester, glabrik asit, glabrolid, uralenik asit</p> <p>Flavonoidler: Aglikonlar (likiritigenin, izolikiritigenin, izolikoflavonol, izolikuritidin, likorisidin)</p> <p>İzoflavonoidler: Aglikonlar (formononetin, glabren, glabridin, glabrol, 3-hidroksiglabrol, glisirizoflavon)</p> <p>Kümeştan türevleri: Glisirol, zioglisirol, Likokumarin</p> <p>Hidroksikumarinler: Herniarin, umbelliferone, umbelliferon glisikumarin, likopiranokumarin</p> <p>Steroidler: Steroller (beta-sitosterol, stigmasterol)</p> <p>Uçucu yağ (çok az): Anetol, estragol, ögen, heksanoik asit</p>	<p>Uçucu yağ (% 1-2.5): Majör bileşikler timol (%20-55), p-simen (%14-45), karvakrol (%1-10), gammaterpinen (%5-10), borneol (%8), linalool (% 8)</p> <p>Kafeik asit derivelere: Rosmarinik asit (%0.15-1.35)</p> <p>Flavonoidler: Luteolin, apigenin, naringenin, eriodiktiyol, sirsilineol, salvigenin, sirsimaritin, timonin, timusin</p> <p>Triterpenler: Ursolik asit (%1.9), oleanolik asit (%0.6)</p>	<p>Histamin, serotonin, asetilkolin, formik asit, lökotrienler</p> <p>Flavonoidler (%0.7-1.8) Rutin, izokuersitrin (%0.02), astragalın, kamferol-3-O-rutinozid</p> <p>Silisik asit (%1-4)</p> <p>Uçucu yağlar: Esas bileşenleri arasında 2-metilhept-2-en-6-on'un da bulunduğu ketonlar</p> <p>Potasyum iyonları (%0.6, taze yapraklarda)</p> <p>Nitratlar (%1.5-3)</p>	<p>Steroidler: Beta-sitosterol içeren steroller (%0.03-0.06) beta-sitosterol-3-O-beta-glukozit (%0.03-0.5) (6'-Palmitol)-sitosterol-3-O-beta-D-glukozit (%0.003), 7-alfahidroksitosterol (%0.001), 7-betahidroksitosterol (%0.001), stigmasterol, kampesterol, stigmast-4-en-3-on</p> <p>Lektinler (%0.1): UDA (Urtica dioica aglutininizolektin karışımı)</p> <p>Polisakkaritler: Glukanlar, glukogalakuronanlar, immunostimulan etkili suda-çözünen asidik arabinogalakatanlar</p> <p>Hidroksikumarinler: Skopoletin</p> <p>Lignanlar: Sekoisolarisiresinol-9-O-glukozit (%0.004), neo-olivil (%0.003), neo-olivil-4-O-glukozit (%0.004)</p> <p>Seramidler</p>	<p>Flavonoidler (%4-5): Kaemferol-3-Oglukozitler, kuarsetin-3-O-glikozidleri</p> <p>Tanenler: Prosiyanidolik oligomerler (proantosiyanidinler), kateşin epikateşin monomerlerinin bileşimi</p> <p>Non-flavonoidler (stilbenler): Resveratrol ve viniferinler</p> <p>Meyve asitleri: Tartarik asit, malik asit, süksinik asit, sitrik asit ve oksalik asit</p> <p>Fenilakrilik asit türevleri: p-kumaroil asit, kafeoil asit, feruloilsüksinik asit</p>

siyle her üçünde de saniyeden daha kısa bir süre içinde bir ağ oluşumu gözlenmiştir. Genel hemostatik ve biyokimyasal testler, oluşan ağın, temel olarak, başta fibrinojen olmak üzere kan proteinleri ile etkileşmeye bağlı olduğunu göstermektedir. Plazmaya ABS eklenmesi, pıhtılaşma faktörlerinin (koagülasyon faktör II, V, VII, VIII, IX,X, XI ve XIII) düzeylerini etkilememiştir (141).

Akar ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen proteomik analiz ABS'nin fonksiyonel proteomik analizi ile koagülasyon üzerine etki mekanizmasını aydınlatmak amacı ile yapılmıştır. Proteomik analiz sonucunda 8 çeşit bitkisel protein yanında 40'a yakın insan proteini benzeri protein tanımlanmıştır (142).

Yılmaz ve ark. tarafından yapılan çalışmada ABS'nin insan umbilikal ven endotelinde transkripsiyon faktörleri ve eritrosit protein profili üzerine etkisi incelenmiştir. Eritrosit süspansiyonuna ABS uygulaması sırasında yine doz-bağımlı olarak hücrelerin birbirlerine yapıştıkları gözlemlenmiş, değişik dozlarda oluşan hücre birlikteliklerinin (pellet) büyüklükleri de farklı olmuştur. Eritrosit membran izolasyonundan sonra, denatüre edilmesine rağmen protein komplekslerinin dağılmadan kaldığı gözlenmiştir. Oluşan protein kompleksinin ısı ve deterjanlara dayanıklı olduğu gösterilmiştir (143).

2.9. ABS ile Yapılan İn vivo Çalışmalar

ABS ile yapılan deneysel hayvan çalışmaları tablo 5'te kronolojik bir sıra özetlenmiştir.

2.10. ABS ile Yapılan Klinik Çalışmalar

ABS ile yapılan klinik çalışmalar kronolojik sıra ile tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 5: ABS ile yapılan deneysel hayvan çalışmaları.

Yazarlar	Başlık	Sonuç	Yorum
Akgül ve ark. (2008) (144)	Siçanda penil fraktür modelinde ABS'nin hemostatik etkisi	Kontrol grubuna göre daha iyi hemostatik ve anti-inflamatuar özellik göstermiş.	Anlamli fark (p < 0,05)
Yavaş ve Yılmaz (145)	Radikal mastektomi ve aksiller lenf nodu diseksiyonu uygulanan ratlarda ankaferd adli hemostatik ajanin postoperatif seroma oluşumuna etkisi	Postoperatif 7. günde ölçülen seroma miktarları; Kontrol grubu: 1,05±0,4 , Ankaferd 1,5 cc uygulanan grup: 0,6±0,6 , Ankaferd 3 cc uygulanan grup: 1,2±0,7	Gruplar arasında anlamli fark yok. (p > 0,05)
Karakaya ve ark. (2009) (146)	Yeni hemostatik ajan olan ABS'nin deneysel KC laserasyonunda değerlendirilmesi	ABS, deneysel rat modelinde kısmi KC eksizyonunu takiben hemostazın sağlanmasında cerrical kadar etkili bulunmuş.	Surgical ile ABS arasında anlamli fark yok
Kılıç ve ark. (2009) (147)	Rat mesane hemoraji modelinde yeni hemostatik ajan (ABS)'in histopatolojik ve hematolojik rolü	ABS, kanama zamanını kontrol grubuna göre önemli ölçüde azaltırken, rat mesane dokusunda herhangi bir fibrotik etki oluşturmadığı bildirilmiş.	Anlamli fark (p < 0,05)
Bilgili ve ark. (2009) (148)	Domuz kanama modelinde ABS'nin hemostatik etkinliği	ABS, yüzeysel ve derin ve derin cilt laserasyonlarında ve küçük ve orta travmalara bağlı yaralanmalarda hemostazda etkili bulunmuş.	İstatistiksel analiz yok
Huri ve ark. (2009) (149)	Rat parsiyel nefrektomi modelinde geleneksel tıbbi bitki ekstresinin hemostatik rolü	ABS, sıcak iskemi süresini azaltmış ve hemostaz sağlamış.	Anlamli fark (p < 0,05)
Çipil ve ark. (2009) (150)	Warfarin verilen ratlarda ABS'nin invivo hemostatik etkisi	ABS, warfarin verilen grupta ratlarda bacak amputasyonu sonrası kanama süresini %53 oranında azaltmış.	Anlamli fark (p < 0,05)
Bilgili ve ark. (2009) (151)	İnvivo tavşan deneysel modelinde ABS'nin oral sistemik verilmesi kısa süreli toksisiteye sahip değil	Oral ABS verilmesi ile kısa süreçte herhangi bir toksisite belirtisi görülmemiş.	Hematotoksosite, nefrotoksosite, hepatotoksosite, biyokimyasal ve mukozal toksisite açısından değerlendirilmiş.
Tokgöz ve ark. (2009) (152)	Hayati tehdit eden renal travma modelinde hemoraji ve mortaliteye karşı geleneksel tıbbi bitki ekstresinin koruyucu değeri	ABS'nin kontrol grubuna göre yaşam süresini uzattığı ve hemostazı sağladığı bildirilmiş.	Anlamli fark (p < 0,05)

Tablo 5: (Devam...)ABS ile yapılan deneysel hayvan çalışmaları.

Yazarlar	Başlık	Sonuç	Yorum
Koşar ve ark. (2009) (153)	Antitrombotik ilaçla indüklenen primer ve sekonder hemostatik anormalliklere sahip sıçan kanama modelinde ABS'nin etkinliği	ABS kontrol grubuna göre kanama süresini ve miktarını azaltmış.	Anlamlı fark (p < 0,05)
Kalaycı ve ark. (2010) (154)	Deneysel KC yaralanmasında ABS'nin hemostaz ve histopatolojik skor üzerine etkisi	ABS, kontrol grubuna göre daha kısa hemostaz süresi ve yüksek hidroksiprolin seviyelerinin elde edilmesini sağlamış.	Anlamlı fark (p < 0,05)

Tablo 6: ABS ile yapılan klinik çalışmalar.

Yazarlar	Başlık	Sonuç	Yorum
Kurt ve ark. (2008) (155)	Üst GIS kanamasında yeni bir tedavi metodu olarak endoskopik ABS uygulaması	Endoskopik girişim sırasında topikal ABS uygulaması ile saniyeler içinde kanama kontrolü sağlanmış	Olgu sunumu
İbiş ve ark. (2008) (156)	Tek rektal ülserin topikal ABS ile tedavisi	Kanama 3 sn içinde durmuş ve tekrar kanama görülmemiş	Olgu sunumu
Kurt ve ark. (2008) (157)	Sindirim kanalının yaşamı tehdit eden ciddi arteryel kanamasına yaklaşımda etkili hemostatik ajan olarak ABS	Kanama uygulamadan sonra 2 sn içinde durmuş ve hastanın Hb düzeyi stabilenmiş.	Olgu sunumu
Kurt ve ark. (2008) (158)	Hemodinamik instabiliteye neden olan aşırı kanamayı kontrol altına almak için ABS'nin oral rektal ve nazal yolla kullanımı	Uygulama öncesi hemodinamik instabilitesi olan hastada uygulama sonrası hemodinami stabilenmiş ve kan ve kan ürünlerine gereksinimi belirgin azalmış.	Olgu sunumu
Öner ve ark. (2008) (159)	İnhibitörlü Hemofili'de açık kanamalar için yeni koagülan ajan (ABS)	Sünnet operasyonu sonrası kanaması olan hastanın uygulamadan sonra birkaç dakika içinde kanaması durmuş ve tekrar kanama olmamış.	Olgu sunumu
Turgut ve ark. (2008) (160)	von Willebrand hastalığında ABS uygulaması	Kanama ABS ile kontrol altına alınmış.	Olgu sunumu
Çalışkan ve ark. (2008) (161)	Afibrinojenemide ABS uygulaması	Sol elde kesi yerinden operasyondan bir gün sonraki kanama ABS ile kontrol altına alınmış.	Olgu sunumu

Tablo 6: (Devam...) ABS ile yapılan klinik çalışmalar.

Yazarlar	Başlık	Sonuç	Yorum
Çalışkan ve ark. (2008) (162)	Kalıtısal trombositopenide ABS uygulaması	Diş çekimi sonrası kanama ABS ile trombosit süspansiyonuna ihtiyaç olmadan kontrol altına alınmış.	Olgu sunumu
Öner ve ark. (2008) (163)	Dissemine intravasküler koagülasyonda ABS kullanımı	Yüzeysel kanamalar ABS ile kontrol altına alınmış.	Olgu sunumu
Karabulut ve ark. (2008) (164)	Alt konka rezeksiyonlarından sonra ABS'li tampon uygulaması-	Tamponlar alındıktan sonraki ABS tarafında kanama miktarı, karşı tarafa göre oldukça düşük.	Randomize, kontrollü çalışma. Anlamlı fark (p < 0,05)
Doğan ve ark. (2008) (165)	Koroner arter bypass greft cerrahisi sırasında ABS uygulaması	Sütür çizgisi de dahil olmak üzere tüm mediastinal yapılardan kanama durmuş ve kanama nedeniyle cerrahi revizyon gereksinimi ortaya çıkmamış.	Olgu sunumu
Coşkun ve ark. (2008) (166)	ABS tamponu ile alt ekstremitenin arteriyovenöz malformasyon kanamasının etkili kontrolü	Sol kalçadaki AVM'ye bağlı ağır kanama 5 dakikalık ABS tamponuyla durdurulmuş.	Olgu sunumu
Al ve ark. (2009) (167)	ABS tampon formu ile normal steril spançın cilt-cilt altı kesilerinde meydana gelen kanamada uygulanması	ABS kullanılan hastalarda kanama daha kısa sürede durdurulmuş ve daha az oranda tekrarlamış	Anlamlı fark (p < 0,05)
Kurt ve ark. (2009) (168)	Neoplastik gastrointestinal kanamalar için ABS'nin endoskopik yolla topikal uygulaması	10 hastalık bir seride kanamaların başarılı olarak kontrolü sağlanmış.	Olgu serisi
Huri ve ark. (2009) (169)	Retropubik radikal prostatektomide ABS ile hemostaz	Standart hemostazın yanında ve erişilemeyen bölgelerde ABS baskılı tamponla uygulanmış ve 2 dakika içinde kanama durdurulmuş.	Olgu sunumu
Teker ve ark. (2009) (170)	Tonsillektomi yapılan çocuklarda ABS kullanımının kullanılmayla karşılaştırılması	Hemostaz süresi, kan kaybı ve bağlama sayısı ABS uygulanan tarafta anlamlı derecede azalmış.	Prospektif, kontrollü, klinik çalışma. Anlamlı fark (p < 0,05)
Turhan ve ark. (2009) (171)	Kanamalı gastrointestinal karsinomalara topikal ABS verilmesi tümör vaskülarizasyonunu azaltıyor	Yapılan biyopsi incelemelerinde tümör dokusunda vaskülarizasyonda azalma tespit edilmiş.	Olgu sunumu

Tablo 6: (Devam...) ABS ile yapılan klinik çalışmalar.

Yazarlar	Başlık	Sonuç	Yorum
Özaslan ve ark. (2009) (172)	Ağır radyasyon kolitinde ABS'nin etkisi	Uygulama sonrası 5. haftada totale yakın iyileşme	Olgu sunumu
Özaslan ve ark. (2009) (173)	Tümöral gastrointestinal kanama için yeni bir alternatif: ABS	Vakaların tamamına yakınında kanamanın tek seferde başarılı olarak kontrolü sağlanmış.	Olgu serisi
Teker ve ark. (2009) (174)	Akut anterior epistaksisli hastalarda ABS ile yapılan tampon etkisi	ABS uygulaması fenilefrinle karşılaştırıldığında kanama kontrolünde daha etkili bulunmuş.	Randomize, kontrollü, klinik çalışma. Anlamlı fark ($p < 0,05$)
Tuncer ve ark. (2010) (175)	ABS ile fundal variköz kanamanın anında kontrolü	Varis kanaması uygulamadan sonra 18 sn içinde durmuş ve tekrarlamamış	Olgu sunumu
Baykul ve ark. (2010) (176)	Hemostatik ajan olarak ABS kullanımı	Hemorajik diatezli hastalarda dental cerrahi sonrası ABS uygulaması etkili bulunmuş	Olgu serisi
Shorbagi ve Sivri (2010) (177)	Radyasyon proktopatili zor bir vakaya ABS ile başarılı yaklaşım	ABS uygulaması ile kanama başarılı şekilde kontrol altına alınmış.	Olgu sunumu
Sönmez ve ark. (2010) (178)	Glanzman's trombastenili ve gingival kanaması olan hastada ABS kullanımı	ABS uygulaması ile duran kanamanın birkaç dakika içinde tekrar başladığı ve etkinin geçici olduğu gözlenmiş.	Olgu sunumu
Kurt ve ark. (2010) (179)	Konvansiyonel antihemorajik önlemlere dirençli benign lezyonların neden olduğu gastrointestinal kanamaların kontrolünde ABS	Tüm hastalarda ABS uygulaması ile komplikasyon olmadan kanama kontrolü sağlanmış.	Olgu serisi
Purnak ve ark. (2010) (180)	Hemostaz defekti bulunan hastada üst GİS kanamasının ABS ile başarılı tedavisi	Düşük platelet sayısı ve defektif hemostaza rağmen başarılı kanama kontrolü sağlanmış.	Olgu sunumu
Karaman ve ark. (2010) (181)	Rektal karsinomada total mezorektal eksizyon nedeniyle gelişen presakral kanamaya topikal ABS uygulaması	Eksizyon sonrası sızıntı şeklindeki kanamalar için yapılan ABS uygulamasında kanama saniyeler içinde kontrol altına alınmış.	Olgu sunumu

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Çalışma Tasarımı

Bu çalışma, Mart 2009 ile Ağustos 2010 tarihleri arasında, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı'nda, plasebo kontrollü randomize çift-kör tasarımlı bir Faz II klinik çalışma olarak, 10.02.2009 tarih ve 02/01 sayılı yerel etik kurul kararı ile yapıldı. Etik kurul başvurusunda ilgili ilaç ve plaseboyu hazırlayan firmanın çalışmaya ürün temini dışında katkısı olmayacağı ve firma ile araştırmacılar arasında çıkar ilişkisi bulunmadığı kayıt altına alındı. Bilgilendirilmiş onam formları firmadan temin edilen toksisite ve yan etki raporları doğrultusunda hazırlandı (Ek 1). Çalışma sonlanım noktaları olarak 50 hastanın katılması, ya da Temmuz 2010 tarihi ya da ilaca bağlı olduğuna dair kuvvetli şüphe bulunan ve tekrarlayan beklenmedik kötü durumlar belirlendi.

Çalışmaya bilinen kanama-pıhtılaşma bozukluğu olmayan, son bir hafta içinde aspirin alma öyküsü olmayan, antikoagulan ya da antitrombotik tedavi görmeyen, ortognatik cerrahi, simetrik meme küçültme veya simetrik subkutan mastektomi ameliyatlarından biri planlanan hastalar dahil edildi. Hastalara ait tüm bilgiler, bu çalışmaya özgü oluşturulan hasta takip formuna kaydedildi (Ek 2). Hasta takip formu; hastanın kimlik bilgileri, tanısı, ameliyat tarihi, çalışma numarası, boy, ağırlık, kan grubu, eşlik eden hastalık (DM, HT ve diğer), ilaç kullanım öyküsü, preoperatif tam kan, biyokimya ve pıhtılaşma testleri, pre-, intra- ve postoperatif kan basıncı değerleri, kullanılan proflaktik antibiyotik, ameliyat süresi, ameliyat ekibi, yapılan ameliyat, postoperatif tam kan ve biyokimya takipleri, yapılan transfüzyonlar, ameliyattaki hemostaz durumu, dren performans değerlendirmesi, kullanılan maddenin plasebo veya aktif madde olup olmadığına yönelik tahmin, hemovak drenenden gelen miktar, komplikasyonlar ve kullanılan maddeye firmaca verilmiş olan numaranın kaydedildiği bölümleri içermekteydi.

Ortognatik cerrahi hastalarına Le Forte I maksiller osteotomi ve bilateral sagittal split osteotomi (BSSO) ameliyatlarından biri ya da bu ameliyatların birlikte yapıldığı bimaksiller osteotomi (çift çene (ÇÇ)) ameliyatı yapıldı ve plasebo veya ilaç verildi. İlaç ve plasebonun ortognatik cerrahi hastalarına randomizasyonu bu ameliyat alt grupları dikkate alınmadan yapıldı. Meme küçültme ve subkutan mastektomi hastalarında deformite simetrikti ve ilaç veya plasebo aynı hastada iki meme arasında randomize edildi.

3.2. Cerrahi İşlemler

Le Forte I osteotomi için üst vestibüler insizyonla girilerek maksillanın ön ve yan duvarları ile pterigomaksiller bileşke ortaya kondu. Diseksiyonların subperiyosteal planda olmasına özen gösterildi. Osteotomiler testere ve osteotom ile gerçekleştirildi. Anterior duvar infraorbital sinirin altında olmak üzere değişik düzeylerde kesilmekle birlikte yan duvar kesileri arkada mukogingival bileşkede sonlanacak şekilde gerçekleştirildi. Pterigomaksiller bileşkenin ayrılması ve maksillanın aşağı doğru kırılmasını müteakip descendan palatin damarlardan kanamalar kontrol edildi. Kemik fragmanları ortamdan uzaklaştırıldı. Tüm ameliyat sahasına tayin edilmiş ilaç ya da plasebo sıkıldı (Resim1). Alt çene cerrahisi eklenip eklenmeyeceğine göre ara ya da son splint rehberliğinde maksillomandibular fiksasyon ve plak ile tesbit yapıldı. Mandibula ramuslarına yönelik BSSO işlemi Dal Pont modifikasyonuna (182) uygun olarak yapıldı. Mandibula hareketlendirildikten sonra madde ameliyat sahasına tatbik edildi. Son splint rehberliğinde maksillomandibular fiksasyon ve vida ile tesbit yapıldı. Ameliyat sonunda maksillomandibular fiksasyon 12-24 saat sonra tekrar tatbik etmek üzere serbestleştirildi.

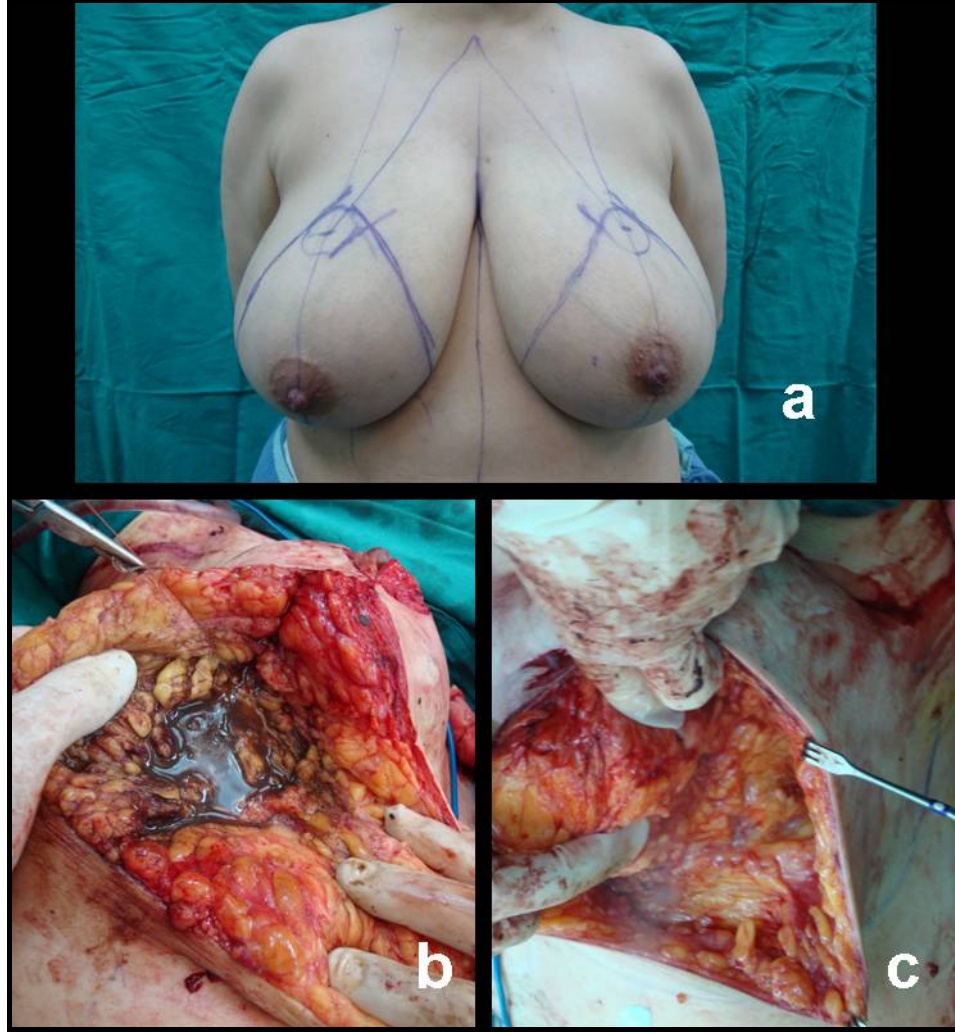
Ayrıca ameliyat esnasındaki ortalama kan basıncını bulmak için, intraoperatif olarak anestezi ekibi tarafından, TA değerlerinin kaydedildiği formdan yararlanıldı. Ameliyat boyunca kaydedilen sistolik ve diyastolik kan

basınçlarının ayrı ayrı ortalaması alındı. Daha sonra bulunan değerlerden “(Sistolik kan basıncı + (2xDiyastolik kan basıncı)) / 3” formülü ile ortalama kan basıncı değeri elde edildi (183).



Resim 1: Ortognatik cerrahide madde uygulamasına ait olgular. Le forte I maksilla osteotomisi sonrası maksillanın aşağı doğru hareketlendirilmesi ve plasebo uygulaması (a). Ara splint uygulaması ve ABS'nin kan ve dokularla teması sonrası oluşan siyah renklenme (b).

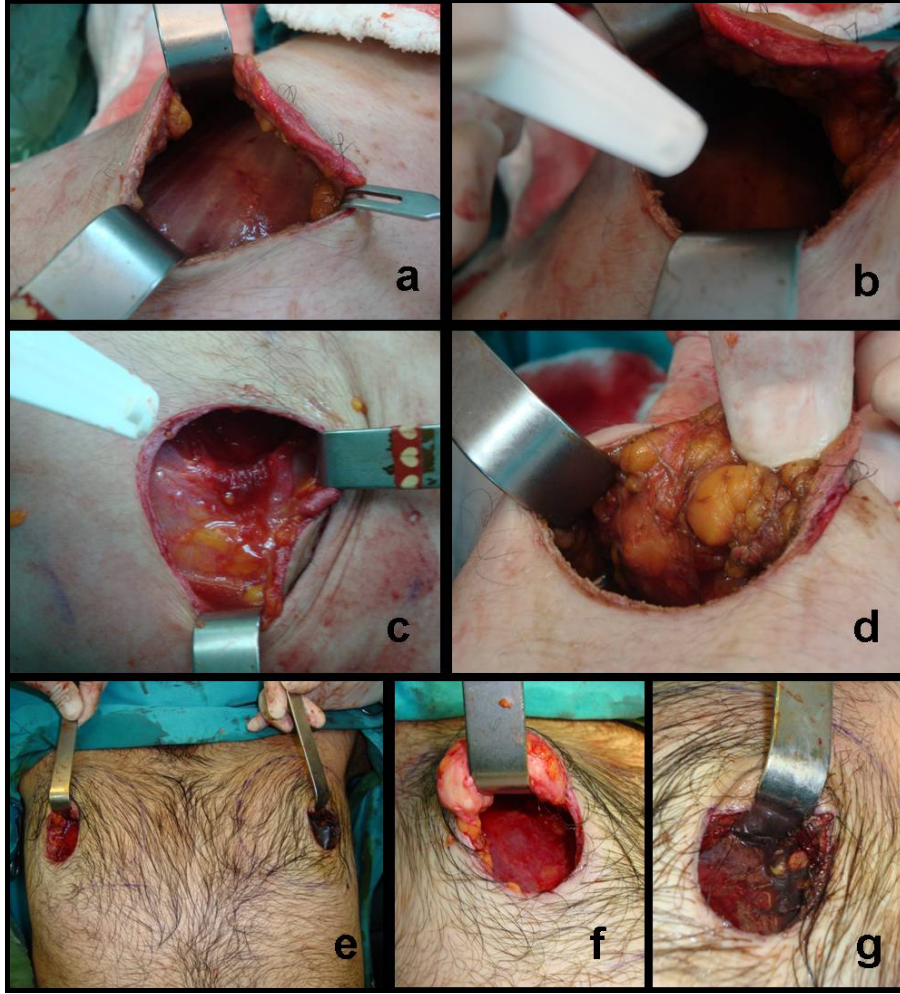
Meme küçültme ameliyatı Findlay tarafından tanımlanan tekniğe (184) benzer bir şekilde, areola – meme başı kompleksinin superomedial bir pedikül üzerinde taşındığı vertikal skarlı bir yöntem ile gerçekleştirildi. Gerekliğinde kısa horizontal insizyon da eklendi. Tüm hastalarda memeye 500 – 1000 cc adrenalini sıvı infiltrate edilerek işleme başlandı. Planlanan doku rezeksiyonundan sonra elektrokoagülasyon ile standart hemostaz sağlandı. Önce sağ taraf için tayin edilmiş olan ilaç veya plasebo kullanıldı (Resim 2). Daha sonra anahtar sütürler konarak, aynı işlemler karşı memede uygulandı. Cilt dikilmeden önce kalan maddeler tekrar cerrahi sahalara uygulanarak, her bir taraf için birer vakumlu rezervuar dren yerleştirildi. Jinekomasti nedeniyle başvuran hastalarda ise, periareolar insizyonla girilerek, meme cildi kaldırıldı. Altta kalan fibrolipoglandular doku pektoral fasya üzerinden eksize edildi. Standart hemostaz sonrası sağ ve sol taraf için hazırlanmış olan maddeler uygulandı (Resim 3). Her bir taraf için birer vakumlu rezervuar dren yerleştirildi. Çıkarılan doku miktarları kaydedildi.



Resim 2: Bilateral meme hipertrofisine (a) yönelik planlanan meme küçültme ameliyatında madde kullanımı (b). ABS'nin dokularda oluşturduğu kahverengi-siyah renk değişimi görülüyor. Cerrahi sahaya plasebo uygulaması sonrası normal doku renkleri korunmuş (c).

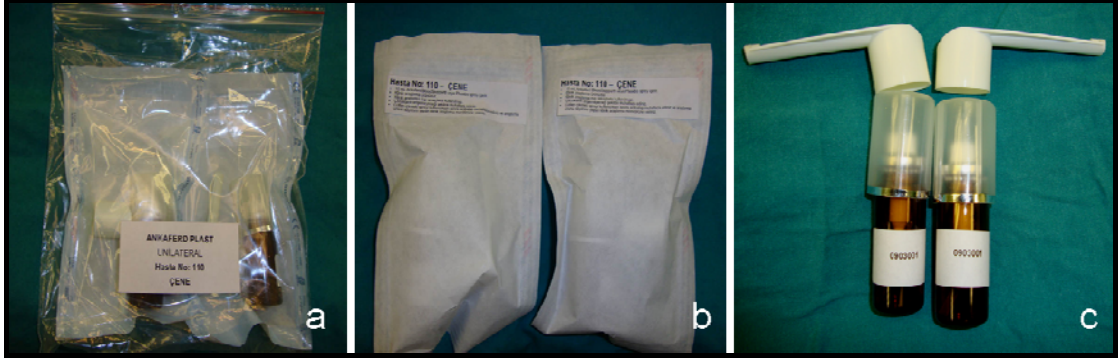
3.3. İlaç ve Plasebo Hazırlanması ve Uygulanması

Çalışmada ilacın sprey formu kullanıldı. İlaç ve plasebolar Ankaferd Sağlık Ürünleri AŞ (Beykoz, İstanbul) tarafından temin edildi. Hastalar arasında veya memeler arasında tedavi grubunun randomizasyonu Yorum Sağlık Danışmanlık Yayıncılık Hizmetleri (Nişantaşı, İstanbul) tarafından yapıldı. Maddeler 10 ml'lik şişelerde her bir hasta ya da meme için iki adet olacak şekilde steril paketlenmiş olarak hazırlandı (Resim 4). Aktif madde ve plasebo renk, koku ve kıvam olarak birbirinden ayırtedilemeyecek şekilde



Resim 3: Bilateral jinekomasti nedeniyle yapılan subkutan mastektomi sonrası pektoral fasiya görülmekte (a). Madde uygulaması(b). Plasebo ve ABS uygulaması sonrası doku renklerinin farkı görülüyor(c,d). Yine başka bir olguda;her iki taraf birden ve ayrı ayrı plasebo, ABS uygulamaları sonrası bariz değişim görülmekte (e,f,g).

idi (Resim 5). Kullanım sırasında oluşan etkiye bakarak kullanıcının “ilaç mı, plasebo mu?” tahmini not edildi. İlaç kullanımına cerrahi ekibin konvansiyel hemostaz yöntemlerini uygun ve yeterince kullandıkları kanaati oluşuktan sonra geçildi. Konvansiyonel hemostaz yöntemleri ile elde edilebilen hemostaz kalitesi subjektif olarak iyi, orta ve zayıf olarak kaydedildi. Dren kullanılan olgularda vakumlu rezervuar dren performansı ameliyatta kontrol edildi. Ameliyat sonrası dren performansında ortaya çıkan sorunlar kaydedildi.



Resim 4: Ortognatik cerrahi (çene) ameliyatları için hazırlanmış paket (a), her pakette bir adet olmak üzere hazırlanmış steril paketler (b), ameliyat masasına steril olarak açılmış sprey aparatı ile birlikte şişeler görülüyor (c).



Resim 5: Bilateral meme ameliyatları için hazırlanmış paket (a). Naylon paketin açılmasından sonra içinde firma tarafından sağ ve sol diyerek belirtilmiş maddelere ait şişelerin steril olarak ambalajlandığı paketler (b). Şişelerin steril olarak ameliyat masasına açılması ve paketteki tasnife göre sağ ve sol olarak işaretlenmesi (c). Şişeler ve içerikleri ABS veya plaseboyu birbirinden ayırtedebilecek herhangi bir özellik taşımamaktaydı.

3.4. Postoperatif Takip

Ortognatik cerrahi hastalarında takip ve değerlendirme, postoperatif günlük hemogram değerleri ile yapıldı. Ameliyat sonrası Hb, Htc, Plt düzeyleri 2-5 güne kadar takip edilerek kaydedildi. Ameliyat sonrası yapılan kan ve kan ürünleri transfüzyonları kaydedildi. Ameliyat sonrası transfüzyonlar en az 24 saat sonra bir Hb ve Htc değeri elde edildikten sonra yapıldı. Ameliyat sonrası 3 gün içinde ölçülen en düşük Hb ve Htc değeri, ameliyat sonrası değer olarak kaydedildi. Bu değerlerin ameliyat öncesi Hb ve Htc değerlerine oranları bulunarak ameliyatta tahmini kan kaybını hesaplamada kullanacağımız “Hb düşüş oranı” ve “Htc düşüş oranı” değerleri elde edildi. Önce Nadler formülü (185) ile total vücut kan hacimleri hesaplandı.

$$\text{Total Vücut Kan Hacmi(l) (Erkek)} = 0.3669 \times \text{Boy(m)}^3 + 0.03219 \times \text{Kilo(kg)} + 0.6041$$

$$\text{Total Vücut Kan Hacmi(l) (Kadın)} = 0.3561 \times \text{Boy(m)}^3 + 0.03308 \times \text{Kilo(kg)} + 0.1833$$

Sonra, Modifiye gross formülü (186) kullanarak “tahmini kanama miktarı” hesaplandı. Ancak bu formülde dilüsyon faktörü dikkate alınarak yapılan hesaplama yerine, ameliyatlarımızda dilüsyon miktarları çok değişken ve kanama daha ziyade ameliyat başlangıç safhalarında daha fazla olduğu için dilüsyon ihmal edildi.

$$\text{Hb ile Tahmini Kanama Miktarı(l)} = \text{Hb düşüş oranı (\%)} \times \text{Total Vücut Kan Hacmi (l)}$$

$$\text{Htc ile Tahmini Kanama Miktarı(l)} = \text{Htc düşüş oranı (\%)} \times \text{Total Vücut Kan Hacmi (l)}$$

Bilateral meme ameliyatlarında, drenen gelen miktar birinci günden başlayarak her sabah ölçüm yapılarak kaydedildi. Dren sıvısının rengi de hemorajik, serohemorajik ve seröz olarak kaydedildi. Ayrıca drenen gelen sıvıdan ilk 2 gün örnek alınarak tam kan analiz cihazında gelen sıvıdaki eritrosit yükü (Hematokrit) ve Hb konsantrasyonu ölçüldü. İlk 2 günde drenen gelen sıvı hacmi ile drenen ölçülen Hb ve Htc değerleri aşağıdaki formüller kullanılarak kanama miktarını karşılaştırmada kullanacağımız “drende Hb kitlesi” ve “drende kan hücre kitlesi” değişkenleri elde edildi.

Drende Hb kütlesi (gr) = (Dren sıvısı Hb yoğunluğu (g/dl) x Drenden gelen sıvı hacmi (ml)) / 100

Drende hücre kitle hacmi (ml) = (Dren sıvısı Htc değeri (%) x Drenden gelen sıvı hacmi (ml)) / 100

Dren, genellikle gelen sıvı üst üste iki gün 50 cc'nin altında ve seröz veya serohemorajik vasıfta olduğu zaman çekildi.

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Ortognatik cerrahi grubunda tahmini kanama miktarlarının (bağımlı değişkenler) ABS kullanımı, yapılan ameliyat, ameliyatta ortalama kan basıncı, ameliyat süresi, yaş, cinsiyet bağımsız değişkenleri ile ilişkisi tek değişkenli ve çok değişkenli lineer regresyon analizleri ile araştırıldı. Çok değişkenli analizde tüm bağımsız değişkenler modele girmeye zorlandı. Yapılan ameliyat değişkeninde sadece LeForte I osteotomi ve sadece BSSO yapılan hastalar tek çene ameliyatı olarak birleştirilerek, bu değişken, tek çene ve çift çene ameliyatları şeklinde iki kategoriye indirildi. Bir hastaya ameliyatta transfüzyon yapılmış olduğu için bu hasta bu analizlerden çıkartıldı ve sadece transfüzyon yapılmama durumunun ABS kullanma ile ilişkisini araştırmak için kullanıldı. Transfüzyon-ABS kullanımı ilişkisi Fisher's Exact Test ile araştırıldı. Meme grubunda aynı hastanın karşılıklı memelerine ait sürekli değişkenler eşleştirilmiş t- testi ile karşılaştırıldı. Transfüzyon ve komplikasyon sıklıklarından oluşan kategorik değişkenlerin ABS kullanımı değişkeni ile ilişkileri ise Fisher' s Exact Test ile araştırıldı. "p" nin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışma verileri Office 2003 Excell Spreadsheet (Microsoft Corp, WA, USA) programında kaydedildi. İstatistiksel analizler SPSS 16 for Windows (II, USA) programı kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya, pıhtılaşma bozucu ilaç kullanım öyküsü olmamak ve biyokimyasal olarak kanama pıhtılaşma profilleri normal sınırlarda olmak kaydı ile iki grup hasta kabul edildi. Ortognatik cerrahi grubuna 19 hasta dahil edildi. Bu grupta üç çeşit ameliyat yapıldı: Le forte I osteotomi (LF I) (n=9), çift çene (ÇÇ) (Le forte I + BSSO) (n=8) ve BSSO (n=2). Meme grubuna simetrik bilateral makromasti nedeniyle redüksiyon mammoplasti (n=13) ve simetrik bilateral jinekomasti nedeniyle subkutan mastektomi (n=9) yapılan 22 hasta dahil edildi.

Ortognatik cerrahi grubuna dahil edilen hastaların demografik ve izlem bilgileri genel olarak ve ABS ile plasebo grupları için ayrı ayrı tablo 7'de özetlenmiştir. Hastaların preoperatif Hb değeri ortalama 14,2 g/dl (11-16,3) idi. Postoperatif Hb ve Htc düşüş oranları ABS grubunda % 25 iken, plasebo grubunda; Hb ve Htc düşüş oranları sırasıyla % 19 ve 20 idi. Hb düşüşü ile hesaplanan tahmini kanama miktarı ABS grubunda 0,99, plasebo grubunda 0,89 olarak bulundu. Tahmini kanama miktarlarının, ABS kullanımı dışında ortognatik cerrahide kanama miktarını değiştirdiği gösterilmiş faktörler (cinsiyet, yaş, yapılan ameliyat, ameliyatta kan basıncı, ameliyat süresi) ile ilişkisini araştırmak için yapılan tek değişkenli ve çok değişkenli lineer regresyon analizleri tablo 8 ve tablo 9'da özetlendi. Hem tek değişkenli hem de çok değişkenli lineer regresyon analizlerinde tahmini kanama miktarları (Hb ve Htc ile hesaplanan) sadece cinsiyet ile ilişkili bulundu. Diğer değişkenlerin hiçbiri ile ilişkili bulunmadı. Erkek olmak kanamayı artırıcı faktörler olarak karşımıza çıktı. Transfüzyon yapılan 3 hastanın tamamı ABS grubunda yer almaktaydı. Bunların 2 tanesi Le Forte I, 1 tanesi çift çene ameliyatı yapılan hastalar idi. ABS kullanımı, cinsiyet, yaş, yapılan ameliyat, ameliyat süresi ve ameliyatta ortalama kan basıncı faktörlerinden hiçbirinin transfüzyon yapılma durumu ile ilişkileri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tablo 7: Ortognatik cerrahi yapılan hastaların genel demografik özellikleri ve çalışmada değerlendirilen parametrelerin ABS ve plasebo grupları arasında karşılaştırılması. (LF I:Le forte I Osteotomi, ÇÇ:Çift çene, BSSO:Bilateral Sagittal Split Osteotomi)

		ABS	Plasebo	Toplam
Hasta Sayısı		9	10	19
Yaş		26 (17-41)	22 (19-26)	23,9 (17-41)
Cinsiyet	<i>Erkek</i>	3	6	9
	<i>Kadın</i>	6	4	10
Ameliyat Grubu	<i>LF I</i>	6	3	9
	<i>ÇÇ</i>	2	6	8
	<i>BSSO</i>	1	1	2
Hb düşüş oranı (%)		25 ± 3,2	19 ± 1,4	22 ± 2,0
Htc düşüş oranı (%)		25 ± 3,9	20 ± 1,0	22 ± 2,0
Hb ile Tahmini Kanama Miktarı (litre)		0,99 ± 0,17	0,89 ± 0,07	0,94 ± 0,08
Htc ile Tahmini Kanama Miktarı (litre)		0,98 ± 0,2	0,94 ± 0,07	0,96 ± 0,1
Transfüzyon Yapılan		3	0	3
Cerrahi Hemostaz	<i>İyi</i>	2	1	3
	<i>Orta</i>	5	6	11
	<i>Kötü</i>	2	3	5
Ort. Kan Basıncı (mmHg)		81 ± 4,3	74 ± 3,4	77 ± 6,2
Ameliyat Süresi (dk)		196 ± 23	227 ± 25	212 ± 17

Meme grubundaki hastaların demografik ve izlem bilgileri genel olarak ve ABS ile plasebo grupları için ayrı ayrı tablo 10'da gösterilmiştir. Araştırılan değişkenlere ait iki grup arasındaki istatistiksel analizlerin "p" değerleri tabloda yer almaktadır. ABS ve plasebo grupları arasında çıkarılan doku miktarları, cerrahi hemostaz kalitesi ve dren performansı açısından anlamlı fark yoktur.

Tablo 8: Tek değişkenli lineer regresyon analizi ile Hb ve Htc düşüş oranlarıyla ilgili elde edilen β ve p değerleri. (* $p < 0,05$: Tahmini kanama miktarlar ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki. l:litre)

	Hb ile Tahmini Kanama Miktarı (l)		Htc ile Tahmini Kanama Miktarı (l)	
	β	p	β	p
Kullanılan madde (plasebo: 0, ABS: 1)	0,139	0,606	0,085	0,755
Cinsiyet (Kadın:0, Erkek:1)	0,631	0,009*	0,69	0,003*
Yaş	0,393	0,132	0,325	0,219
Yapılan ameliyat (Tek çene: 0, Çift çene:1)	-0,214	0,426	-0,151	0,577
Ameliyat Süresi (dk)	0,205	0,446	0,22	0,41
Ortalama Kan Basıncı (mmHg)	-0,206	0,444	-0,228	0,396

Tablo 9: Çok değişkenli regresyon analizinde Hb ve Htc düşüş oranlarında elde edilen β ve p değerleri. (* $p < 0,05$: Tahmini kanama miktarlar ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki. l:litre)

	Hb ile Tahmini Kanama Miktarı (l)		Htc ile Tahmini Kanama Miktarı (l)	
	β	p	β	p
Kullanılan Madde	0,272	0,337	0,303	0,258
Cinsiyet	0,820	0,010*	0,924	0,004*
Yaş	0,358	0,138	0,309	0,169
Yapılan ameliyat	0,086	0,811	0,233	0,497
Ameliyat Süresi	-0,283	0,429	-0,372	0,273
Ortalama Kan Basıncı	-0,037	0,880	-0,098	0,67

Drenden gelen toplam miktar ABS grubunda plasebo grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Drenden gelen miktarlar 1, 2 ve 3. günler için ayrı ayrı analiz edildiğinde 2. ve 3. günlerde drenen gelen ABS grubunda daha yüksekti. Bu bulguların aksine, drenen gelen sıvının Hb ve hücre yoğunlukları 1. ve 2. günlerde ABS grubunda daha düşüktü. Dren sıvısında

Hb kitlesi ve hücre kitle hacmi ilk gün ve 2 gün boyunca daha düşük gözükmeyle birlikte farklar anlamlı değildi. Üç gün süre ile yapılan dren görünümü değerlendirmelerinde iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Komplikasyon olarak 1 olguda hematoma, 8 olguda seroma ve 6 olguda ise enfeksiyon ve müdahale gerektiren yara iyileşme problemi görüldü. Hematom komplikasyonu plasebo grubunda oldu ve bu komplikasyon açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Sekiz seroma komplikasyonundan 1'i RM yapılan diğer 7'si SKM yapılan olgularda gelişti ve tamamı ABS grubunda yer alıyordu. Seroma gelişimi ile ABS kullanımı arasındaki ilişki anlamlı bulundu. Aynı şekilde enfeksiyon ve müdahale gereken yara iyileşme sorunu gelişen 6 olgunun tamamı ABS grubunda yer almaktaydı. Bunların 4'ü RM, 2'si SKM yapılan olgular içindeydi. Enfeksiyon ve müdahale gereken yara iyileşme sorunu da ABS kullanımı ile anlamlı derecede ilişkili bulundu. Seroma gelişen 3 olgunun takiplerinde enfeksiyon ve müdahale gerektiren yara iyileşme sorunu da görüldü. Enfeksiyon veya müdahale gerektiren yara iyileşmesi komplikasyonları ile seroma komplikasyonu arasındaki ilişkinin p değeri 0,063 idi (Fisher' s Exact Test).

Tablo 10: Redüksiyon Mammoplasti (RM) ve Subkutan Mastektomi (SKM) yapılan hastaların genel demografik özellikleri ve çalışmada değerlendirilen parametrelerin ABS ve plasebo grupları arasında karşılaştırılması. (h:hemorajik, sh:serohemorajik, s:seröz Redüksiyon Mammoplasti (RM) ve Subkutan Mastektomi (SKM))

Hasta Sayısı		22 (14, 8)			
Yaş (RM : SKM)		34,8±2,5 (41±2,5 : 23±1,76)			
		ABS (RM : SKM)	Plasebo (RM : SKM)	Toplam (RM : SKM)	p
Çıkarılan doku (gr)		902±158	917±169	910 (1368±106:108±13)	0,55
Cerrahi hemostaz	İyi	13	13	26 (18 : 8)	0,56
	Orta	7	8	15 (9 : 6)	
	Kötü	2	1	3 (1 : 2)	
Dren performansı	İyi	21	21	42 (28 : 14)	0,75
	Kötü	1	1	2 (0 : 2)	
Drenden gelen miktar (ml)					
	1. gün	83±10,6 (103 : 47)	79±9,4 (98 : 63)	81±7 (101 : 46)	0,66
	2. gün	58±6,2 (67 : 43)	36±5,5 (47 : 17)	47±4,3 (57 : 30)	0,003
	3. gün	45±4,9 (48 : 31)	32±4,8 (36 : 20)	38±3,4 (42 : 25)	0,005
	Toplam	199±23 (244 : 120)	157±22 (205 : 74)	178±16,1 (224 : 97)	0,033
Dren sıvısı Hb (g/dl)					
	1. gün	3,8±0,7 (3,4 : 4,8)	5,7±0,8 (4,6 : 8,7)	4,7±0,54 (4 : 6,5)	0,002
	2. gün	1,6±0,2 (1,5 : 2,1)	3,5±0,8 (2,5 : 6,5)	2,5±0,5 (2 : 4,3)	0,024
Dren sıvısı Htc (%)					
	1.gün	9,8±2,1 (8,6 : 13,2)	16±2,4 (12,9 : 25,9)	13,1±1,7 (10,7 : 20)	0,001
	2. gün	3,6±0,7 (3,2 : 4,8)	11,7±2,7 (9 : 19)	7,6±1,6 (12,2 : 13,5)	0,007

Tablo 10: (Devam...)Redüksiyon Mammoplasti (RM) ve Subkutan Mastektomi (SKM) yapılan hastaların genel demografik özellikleri ve çalışmada değerlendirilen parametrelerin ABS ve plasebo grupları arasında karşılaştırılması. (h:hemorajik, sh:serohemorajik, s:seröz Redüksiyon Mammoplasti (RM) ve Subkutan Mastektomi (SKM))

	ABS (RM : SKM)	Plasebo (RM : SKM)	Toplam (RM : SKM)	p
Dren Sıvısı Hb kitlesi (gr)				
1.gün	3,49±0,81 (3,6 : 4,1)	4,47±0,55 (4,6 : 4,1)	4,09±0,5 (4,08 : 4,1)	0,23
2. gün	0,84±0,12 (0,93 : 0,52)	0,79±0,11 (0,82 : 0,66)	0,81±0,08 (0,88 : 0,52)	0,55
Dren Sıvısında hücre kitlesi hacmi (ml)				
1.gün	8,88±2,41 (8,7 : 11,7)	12,76±1,66 (13 : 12,2)	11,12±1,49 (10,8 : 12)	0,12
2. gün	1,78±0,31 (2 : 1,3)	2,98±0,82 (3,3 : 2)	2,41±0,46 (2,69 : 1,64)	0,17
Dren görünümü				
1.gün (h , sh , s) [(RM , SKM)]	18 , 3 , 0 [(13,1,0) : (5,2,0)]	21 , 0 , 0 [(14,0,0) : (7,0,0)]	39 , 3 , 0 [(27,1,0):(12,2,0)]	0,17
2. gün	5 , 16 , 0 [(3,11,0) : (2,5,0)]	8 , 13 , 0 [(3,11,0) : (5,2,0)]	13 , 29 , 0 [(6,22,0):(8,13,0)]	0,25
3. gün	3 , 9 , 5 [(2,7,4) : (1,2,1)]	0 , 12 , 5 [(0,9,4) : (0,3,1)]	3 , 21 , 10 [(2,16,8) : (1,5,2)]	0,32
Hematom	0	1	1	0,5
Seroma	8 (1 : 7)	0	8 (1 : 7)	0,002
Enfeksiyon ve müdahele gerektiren ya iyileşme problemi	6 (4 : 2)	0	6 (4 : 2)	0,011

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

5.1. Ortognatik Cerrahi Grubu Bulgularının Tartışılması

Biz bu çalışmada yaş, cinsiyet, tek çene veya çift çene ameliyatı yapılmış olması, ameliyat süresi, ameliyatta ortalama kan basıncı ve madde (ABS veya plasebo) kullanımını içeren 6 faktör ile yapılan çok değişkenli analiz ile ortognatik cerrahi hastalarında ameliyata bağlı kanamanın bağımsız belirleyicileri olarak sadece cinsiyeti bulduk. Erkek olmak kanama miktarını artırıcı faktör olarak bulundu. Ameliyat sonrası Hb ve Htc değerlerinin preoperatif Hb ve Htc değerlerine göre düşme oranlarını hesaplayarak elde ettiğimiz düşüş oranları ile Nadler formülüyle bulduğumuz total vücut kan miktarlarının çarpımıyla ameliyata bağlı kanama miktarını tahmin ettik. Yu ve ark. (187) tarafından postoperatif Htc değerindeki herhangi bir oranda düşme ile kan kaybı arasında çok güçlü bir korelasyon bulunduğu bildirilmiştir. Ameliyatta kaybedilen kan miktarı, kullanılan gazlı bezlerin ve aspirasyon şişelerinin içeriğinin ölçülmesi gibi direk kaybedilen kanı ölçmeye yönelik yöntemlerle de yapılabilir. Ancak bu değişkenler paranazal sinüslerde, doku aralıklarında ve midede olan kan miktarını içermediği için yanıltıcı olabilir(188).

Ortognatik cerrahide kanama ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda (29,30,32,34,39,189) yaş ve cinsiyet gibi demografik özellikler ile kan kaybı arasında anlamlı farklılık bildirilmemiştir. Ancak Moenning ve ark. (37) tarafından 506 olguda yapılan analiz, ortalama kan kaybının erkeklerde kadınlara göre ve çift çene ameliyatlarında tek çene ameliyatlarına göre daha fazla olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda da erkek olmak, tek ve çok değişkenli regresyon analizlerinin ikisinde de kanama miktarını anlamlı olarak artırıcı bir faktör olarak bulundu. ABS kullanımı ameliyat grupları arasında da tek çene ameliyatlarında 7/11, çift çene ameliyatlarında 2/8 gibi orantısız bir dağılım gösteriyordu. Muhtemelen bu nedenle, kanama - yapılan ameliyat ilişkisi tek değişkenli analizlerde anlamlı olmamakla birlikte tek çene

amaliyatlarında çift çene ameliyatlarına göre daha fazla kanama şeklinde gözüküyordu. Diğer faktörlerin dikkate alındığı çok değişkenli analizde yukarıdaki çalışmada (37) olduğu gibi kanama – yapılan ameliyat ilişkisi çift çene ameliyatlarında daha fazla kanamaya işaret eden yönde bulundu. Ancak bu ilişki anlamlı değildi.

Kretschmer ve ark. (33,34) tarafından yapılan çalışmalarda kanamanın segmenter maksilla osteotomisinde tek parça maksilla osteotomisine göre daha fazla olduğu ve iliak kemik grefti alınması, genioplasti, malar osteotomiler, mandibula orta hat ayrılması, anterior mandibular segmental osteotomi gibi ek prosedürlerin kanama miktarını anlamlı şekilde arttırdığı bulunmuş. Bizim çalışmamızda segmenter osteotomi yapılmadı ve ek prosedür yapılan sadece 2 hasta bulunduğu için bu açıdan alt grup analizi yapılmadı. Varol ve ark. (24)'nın çalışmasında da kan kaybı ile ameliyat süresi arasında pozitif yönde bir anlamlı ilişki saptanmış. Bizim çalışmamızda ameliyat süresi kanamanın bir belirleyicisi olarak bulunamadı.

Ortognatik cerrahi serilerinde, 3.44 g/dl (8), 2,6 g/dl (36)), 2,9 g/dl (38), 3,3 g/dl (39) gibi Hb düşüşleri bildirilmiş. Bizim çalışmamızda ortalama Hb düşüşü ve Htc düşüş oranları sırasıyla 2,99 g/dl ve % 22 şeklinde idi.

1985-2006 dönemini kapsayan bir literatür taramasında(39), çift çene ameliyatlarında yapılan transfüzyon oranları, ameliyat öncesi otolog transfüzyon için kan verenler arasında % 3 - 82, vermeyenlerde ise % 0 - 34 gibi çok geniş aralıklarda bulunmuş. Bizim transfüzyon yaptığımız 3 hastanın (% 16) tamamı ABS grubunda yer almaktaydı ve 2'sine tek çene, 1'ine çift çene ameliyatı yapıldı.

Bir randomize kontrollü çalışmada (189) hipotansif (ort. kan basıncı 55-65) ve normotansif (ort. kan basıncı >70) anestezi kanama miktarları açısından karşılaştırılmış ve fark anlamlı olmasa da hipotansif grupta daha az kanama olduğu bulunmuş. Bizim çalışmamızda ortalama kan basıncı 77 mmHg idi ve ortalama kan basıncı ile kanama miktarı arasında bir ilişki gösterilemedi. Hiçbir hastaya hipotansif anestezi uygulanmadı. Ortalama kan basıncı değişkeni anestezi doktoru tarafından takip çizelgesine 5-10 dk.'da bir işlenen kan basıncı değerlerinin ortalaması alınarak elde edildi. Ancak

ameliyat gözlemlerimizin gösterdiği gibi kanama büyük oranda diseksiyon ve osteotomi evrelerinde oluyor ve bu evrelerin süresi toplam ameliyat süresi içinde küçük bir oran teşkil ediyordu. Anestezi çizelgelerindeki kan basıncı değerleri aynı hastada ameliyat süresince bu evrelerden bağımsız olarak büyük bir açıklıkta değişkenlik gösteriyordu. Sadece osteotomi ve diseksiyon evrelerindeki kan basınçlarını dikkate alan bir değişken ile farklı sonuçlar bulmak mümkün olabilirdi. Ameliyat çeşidi ve ameliyat süresi tek ve çok değişkenli analizlerde zıt yönde etki gösteriyordu. Tek değişkenli analizde tek çene ve kısa süre kanamayı artırıyor gözükürken çok değişkenli analizde beklendiği gibi sürenin uzaması ve çift çene ameliyatları daha fazla kanama ile ilişkili görünüyordu. Çalışma kanamayı etkilemesi muhtemel faktörler açısından oldukça heterojen ve 19 olgu gibi küçük bir grupta yapıldığı için bulgularımızı yorumlarken çok değişkenli analizi öne çıkardık. Yine de analiz sonuçlarımızı ihtiyatlı karşılamak ve bu sonuçları daha homojen bir grupta test etmek uygun olabilir.

Çalışmaya katılan hastalarımız arasında müdahale gerektiren kanama, şişme ve enfeksiyon komplikasyonları görülmedi. 655 olgulu bir ortognatik cerrahi serisinde 6 hastada ağır sekonder kanama ve erken postoperatif ağır şişlik bildirilmiş (17). 1000 olgulu başka bir seride 11 hastada masif kanama komplikasyonu ve bir hastada da kanamayı durdurmak için eksternal karotid arteri bağlamak gerektiği bildirilmiş (190).

5.2. Redüksiyon Mammoplasti ve Subkutan Mastektomi

Bulgularının Tartışılması

Meme grubunda ameliyat sonrası sızan kan miktarını dren içeriklerinin hemoglobin kitlesi ve hücre kitle hacmini ölçerek tahmin ettik. Buna göre ABS kullanılan tarafta ameliyat sonrası sızan kan miktarı 1. gün ve ilk 2 gün daha düşük gözükmeyle birlikte, anlamlı bir fark bulunamadı. Buna karşılık redüksiyon mammoplasti ve jinekomasti nedeniyle subkutan mastektomi ameliyatlarında ABS kullanımı drenen gelen miktarı, seroma, enfeksiyon ve

müdahale gereken yara problemi komplikasyonlarını anlamlı şekilde arttırmaktaydı. ABS kullanılan tarafta drenen gelen miktar artmış olmasına rağmen hemoglobin ve hücre konsantrasyonlarının anlamlı derecede düşük olması, buna ilave olarak drendeki hemoglobin ve hücre kitlesinin ABS tarafından değiştirilmemesi ABS'nin ameliyat sahasından eksüdasyonu arttırdığını düşündürmektedir. Drenen gelen miktarın, ABS tarafında 1. gün farklı değilken 2. ve 3. günlerde anlamlı şekilde yüksek olması, diğer taraftan 1. ve 2. günlerde ölçülen drende hemoglobin miktarının her iki tarafta farklı olmaması, eksüdasyonun özellikle 24 saatten sonra ortaya çıktığını düşündürmektedir. Seroma, enfeksiyon ve yara iyileşme problemlerinin ABS kullanılan tarafta daha fazla olması ise genelde drenlerin çekildiği 3-5. günlerden sonra da ABS'nin eksüdasyon artırıcı etkisinin devam ettiğini düşündürmektedir.

Üç ayrı randomize kontrollü çalışmada (4,54,55) meme küçültme ameliyatlarında dren kullanımı ile kullanmama arasında hematoma ve yara iyileşme komplikasyonları açısından anlamlı fark gösterilmemiştir. Buna karşılık Ngan ve ark. (191) tarafından, meme küçültme ameliyatlarında drenen gelen total miktarın bağımsız belirleyicileri olarak yaş ve eksize edilen meme dokusu miktarı bulunmuştur. Yazarlar buna dayanarak 50 yaş üzerinde ve 500 gr'dan fazla doku eksizyonu yapılan olgularda dren kullanımını önermişler. Bizim meme küçültme olgularımızın tamamında çıkartılan doku miktarı 500 gr'ın üzerindeydi. Çalışmamızda tüm memelerde tümesans yöntemiyle sıvı infiltrasyonu yapıldı ve her iki tarafa eşit miktarda sıvı infiltre edildi. Çeşitli çalışmalarda adrenalini sıvı infiltrasyonunun meme küçültme ameliyatlarında kanamayı ameliyatta azalttığı bulunmuştur (56,58,59). Bu çalışmalarda adrenalini sıvı infiltrasyonuna bağlı reaktif hiperemi ve geritepen (rebound) kanama klinik olarak önemli bulunmamıştır. Ancak tümesans yöntemi drenen gelen miktarı değiştirmemiştir (56). Varma ve Hendrson (192) jinekomasti cerrahisinde adrenalini sıvı infiltrasyonu yapılan taraf ile yapılmayan tarafı kan kaybı ve postoperatif drenaj açısından karşılaştırmış ve tümesans yönteminin intraoperatif kan kaybını azaltırken postoperatif drenajı etkilemediğini bulmuşlardır. Hematom, seroma, enfeksiyon ve yara iyileşme

problemleri meme küçültme ve subkutan mastektomi ameliyatlarından sonra en çok beklenen cerrahi komplikasyonlardır. Tablo 11'de görüldüğü gibi literatürde farklı olgu serilerinde çeşitli oranlarda hematoma, seroma, enfeksiyon ve yara iyileşme sorunları bildirilmiştir.

Tablo 11: Redüksiyon Mammoplasti ve Subkutan Mastektomi olgu serilerine ait hematoma, seroma, enfeksiyon ve yara iyileşme problemi komplikasyonlarının dağılımı.

Yazarlar	Olgu sayısı	Hematoma	Seroma	Enfeksiyon	Yara İyileşme Problemi
Redüksiyon Mammoplasti					
Lejour (1994) (193)	100	2	8	-	8
Buenaventura ve ark. (1995) (51)	338	6 (1'i cerrahi olarak boşaltılmış)	8	Minör: 11	Minör: 35
Blomqvist ve ark. (1996) (56)	104	5 (1'i cerrahi olarak boşaltılmış)	-	3	-
Mandrekas ve ark. (1996) (49)	371	1	-	-	17
DeBono ve Rao (1997) (59)	100	2	-	11	11
Metaxotos ve ark. (1999) (58)	24	-	-	-	-
Lejour (1999) (45)	250	6 (Hepsi cerrahi olarak boşaltılmış)	5 (%)	2	5,4 (%)
Hussein ve ark. (2001) (50)	238	16 (4'ü cerrahi olarak boşaltılmış)	-	-	-
Wrye ve ark. (2003) (55)	49	2 (1'i cerrahi olarak boşaltılmış)	-	-	5
Collis ve ark. (2005) (4)	150	8 (7'si cerrahi olarak boşaltılmış)	2	Minör: 9 Major: 1	Minör: 42 Major: 5
Scott ve ark. (2005) (47)	581	51 (3'ü cerrahi olarak boşaltılmış)	-	Minör: 21	Minör: 51 Major: 3
Stevens ve ark. (2008) (52)	444	4	1	Minör: 8	Minör: 56 Major: 12
Henry ve ark. (2009) (48)	485	5 (%) (1'i cerrahi olarak boşaltılmış)	-	1,8 (%)	Minör: 26 (%)
Ngan ve ark. (2009) (191)	333	1.2 (%)	-	-	Minör: 3.3 (%) Major: 0.9 (%)

Tablo 11: (Devam...) Redüksiyon Mammoplasti ve Subkutan Mastektomi olgu serilerine ait hematoma, seroma, enfeksiyon ve yara iyileşme problemi komplikasyonlarının dağılımı.

Yazarlar	Olgu sayısı	Hematoma	Seroma	Enfeksiyon	Yara İyileşme Problemi
Subkutan Mastektomi					
Colombo-Benkman (1999) (63)	100	15 (3'ü cerrahi olarak boşaltılmış)	2	-	2
Boljanovic ve ark. (2003) (57)	21	1 (Cerrahi olarak boşaltılmış)	-	-	-
Walden ve ark. (2004) (61)	34	1	-	-	-
Wiesman ve ark. (2004) (194)	174	48	1		
Lanitis (2008) (62)	65	9 (Hepsi cerrahi olarak boşaltılmış)	31	1	2
Handschin ve ark. (2008) (64)	100	9 (4'ü cerrahi olarak boşaltılmış)	8 (3'ü cerrahi olarak boşaltılmış)	-	1
Laituri ve ark. (2009) (66)	20	-	1	-	-

Tabloda görüldüğü gibi bazı serilerde enfeksiyon-yara iyileşme sorununun sıklıkları ile seroma sıklığı paralellik göstermekte iken bazı serilerde seroma rapor edilmeden enfeksiyon-yara iyileşme sorunu rapor edilmektedir. Bu durum, enfeksiyon-yara iyileşme sorunlarının yağ ve flap nekrozu gibi başka sorunlarla da birlikte olabileceğini düşündürüyor. Ancak bizi çalışmamızda seroma ile enfeksiyon-yara iyileşme sorunu birlikteliğinin anlamlıya yakın olması enfeksiyon-yara iyileşme sorunlarının büyük oranda seromaya bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Bizim çalışmamızda hemostaz, bipolar elektrokoagülasyonla sağlandı ve cerrah yeterli cerrahi hemostaz sağlandığına kanaat getirdikten sonra ameliyat sahasına ABS ya da plasebo uygulandı. Verinin analizinde bir hasta da cerrahi hemostazın ABS kullanılan tarafta kötü plasebo kullanılan tarafta iyi olarak kaydedildiği görüldü. Hb kitlesi ABS / plasebo taraflarında 1. ve 2. gün sırasıyla 1.28 g/0.64 g ve 0.64 g/0.05 g olarak ölçülmüştü. Bu olgu bize ABS'nin tek başına yetersiz olduğunu, çalışmamızda ABS'yi geleneksel

cerrahi hemostaz yöntemlerine ek olarak kullanmanın isabetli bir tercih olduğunu düşündürmektedir.

Bütün ameliyatlarda işleme hep sağ taraftan başlandı. Yapılan analizlerde, incelenen bağımlı değişkenler sağ ve sol taraf arasında farklı değildi.

Redüksiyon mammoplasti grubunda başlangıçta üst üste iki hastada meydana gelen enfeksiyon nedeniyle çalışmaya bu grupta ara verildi. Biri sağ diğeri sol memede ve her ikisi de ABS verilen tarafta görülen ve kendini memede şişlik, kızarıklık, ağrı, hassasiyet, insizyon hattından püy gelmesi ve ateş şikayetleri ile belli eden enfeksiyonlar nedeniyle yara kültürleri alındı ve sistemik antibiyotik tedavisine başlandı. Kültür sonuçlarında birinde Staphylococcus aureus, diğeri Enterobacter Cloacae ve Enterococcus Species olmak üzere farklı mikrororganizmalar üredi. Ayrıca çalışmada kullanılan maddelere ait şişelerden de kültürler gönderildi ve üreme olmadı. Bu nedenle oluşan enfeksiyonların maddeye bağlı kontaminasyon olmadığı düşünüldü ve bu grupta çalışmaya tekrar devam edildi. Bundan sonra yapılan olgularda bu şekilde bir enfeksiyon tablosu görülmedi. Meme küçültme olguları içindeki bu iki enfeksiyonun, drenler çekildikten sonra devam eden eksüdasyon ve buna bağlı seroma zemininde geliştiğini tahmin etmekteyiz.

5.3. Bulgularımızın ABS ile Yapılan Diğer Çalışmalar ile Karşılaştırılarak Tartışılması

Bu çalışma iki grup hasta üzerinde gerçekleştirildi. Birinci grup ortognatik cerrahi hastalarından oluşuyordu. Bu grupta, maksiller osteotomilerde aşağıdoğru kırma tamamlanıp major kanama gösteren damarlara koter ya da bağlama ile müdahale ettikten sonra, BSSO'larda ise bir tarafın osteotomisi tamamlandıktan sonra ameliyat sahasına topikal sprey uygulandı. Dolayısı ile bu grupta amaç osteotomileri müteakip devam eden kanama üzerinde ABS nin etkisini araştırmaktı. Bu çalışmanın diğer grubu olan meme grubunda ise amaç, rezeksiyon tamamlanıp tüm ameliyat sahası

konvansiyonel cerrahi hemostaz yöntemleri ile gözden geçirildikten sonra ameliyat sahasından devam edecek sızmalara ABS'nin etkisini araştırmaktı. Ortognatik cerrahi grubunda ABS kullanımının kanama miktarını arttırdığı bulundu. Meme grubunda ise ABS'nin kanama üzerinde anlamlı bir etkisi bulunamadığı halde, ameliyat sahasından eksüdasyonu ve buna bağlı seroma, enfeksiyon ve yara iyileşme sorunlarını arttırdığı gözlemlendi.

ABS ile yapılan in vitro çalışmalarda; ABS'nin fibrinojen-eritrosit aglütinasyon ilişkisini etkileyerek, eritrosit agregasyonunu uyaracak kapsüllü bir protein ağı oluşumuna neden olduğu gösterilmiş. ABS tarafından oluşturulan ağın, temel olarak, başlıca fibrinojen olmak üzere kan proteinleri ile etkileşmesine bağlı olduğu bildirilmiş. Fakat pıhtılaşma faktörlerinin düzeylerinde herhangi bir düşme saptanmamış. Dolayısıyla bu oluşan ağın, hem normal hemostaza, hem de primer ve sekonder hemostaz yetersizlikleri olan hastalarda etkili olabileceği bildirilmiş (141). Protein ağının ısıya ve deterjanlara dayanıklı olduğu belirtilmesine karşın, çalışmamızda mekanik etkilerle bu yapının kolayca bozulabildiğini ve dolayısıyla durmuş olan kanamanın tekrar başladığını gözlemledik.

İn vivo ABS etkinliğinin gösterildiği domuz kanama modelinde, cilt, karaciğer, dalak, safen arter ve safen venden olan akut kanamalarda etkili olduğu görülmüş. Ancak dalaktan olan kanama, ABS'nin sprey formu ile durmazken, ampul ve tampon ile ancak tekrarlayan uygulamayla kontrol altına alınmış (148). Yapılan diğer invivo hayvan çalışmalarında ABS'nin; sıçanda penil fraktür modelinde hemostaz ve anti-inflamatuar etki (144), mesane hemoraji modelinde hemostatik ve fibrotik etki (147), parsiyel nefrektomi modelinde hemostaz (149), hayatı tehdit eden renal travma modelinde hemoraji ve mortaliteye karşı (152), deneysel karaciğer yaralanmasında hemostaz ve histopatolojik skor üzerine etkileri değerlendirilmiş ve ABS lehine istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bildirilmiş. Bu çalışmalar, hemostaz bozukluğu bulunmayan hayvanlarda gerçekleştirilmiş. Ayrıca hemostaz bozukluğu durumlarında ABS'nin etkinliğini araştırmak amacıyla Çipil ve ark. (150)'nin yaptığı çalışmada, warfarin verilen sıçanlarda arka bacak amputasyonu sonrası ABS

uygulananlarda kanama miktarında anlamlı olarak azalma tespit edilmiş. Asetilsalisilik asit (ASA) ve Enoxaparin sodyum verilerek yapılan başka bir çalışmada ise, kuyruk kesimi ile oluşturulan kanama modelinde, ABS verilen grupta kanama süresi ve miktarı açısından daha az kanamaya işaret eden farklar elde edilmiş (153).

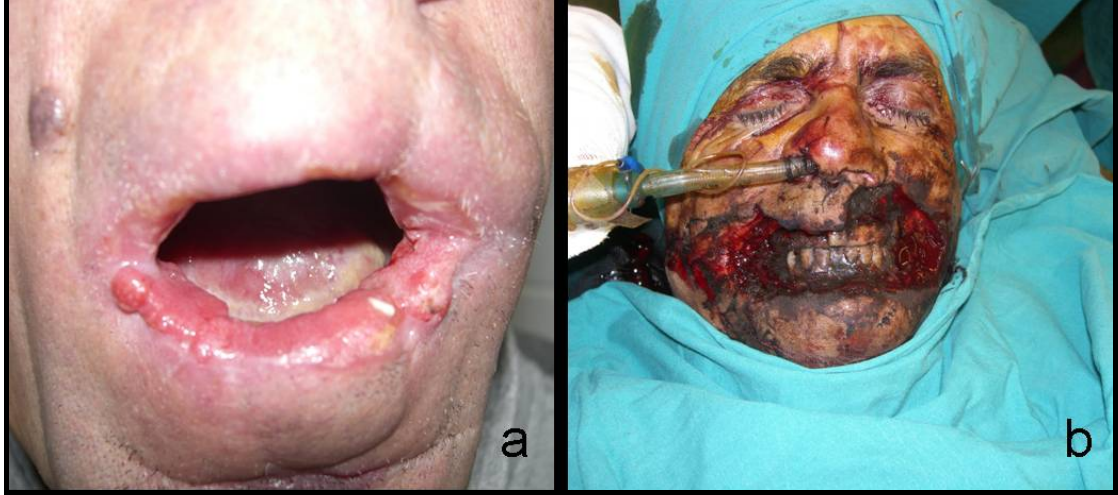
Alt konka rezeksiyonları sonrası ABS'li ve ABS'siz tampon uygulamayla yapılan randomize kontrollü klinik çalışmada, tamponlar çıkarıldıktan sonra ABS uygulanan taraftaki kanama miktar ve sıklığı kontrol tarafına göre anlamlı olarak düşük bulunmuş (164). Diğer bir prospektif kontrollü çalışmada, tonsillektomi yapılan çocuklarda bağlama ile hemostaza ilave olarak kullanılan ABS'nin, kullanıldığı tarafta hemostaz süresi, kanama miktarı ve bağlama sayısında anlamlı olarak azalma bildirilmiş (170). Akut anterior epistaksis olgularında, ABS uygulamasının fenilefrin ile karşılaştırıldığı başka bir randomize kontrollü çalışmada, ABS ve fenilefrin arasında kanama yoğunluğu açısından fark bulunmazken, kanama tekrarlarının ABS grubunda daha az olduğu bulunmuş (174). ABS ile yapılan diğer çalışmaları, olgu sunumu ve olgu serileri oluşturmaktadır. Olgu sunumu ve serilerinin önemli bir kısmını endoskopik olarak müdahale edilen gastrointestinal kanamalar oluşturmaktadır (155, 156, 157, 158, 168, 172, 173, 175, 177, 179). Bu olgularda, aktif GIS kanamalarına ABS ile yapılan başarılı topikal tedaviler anlatılmış. Bunun dışında ABS nin, koroner arter by-pass greft cerrahisi sırasında (165), retropubik radikal prostatektomide (169), rektal karsinoma nedeniyle mezorektal eksizyon sonrası presakral bölgede (181) ulaşılması zor kanama alanlarında da başarılı olarak kanama kontrolü sağladığı bildirilmiş. ABS aynı zamanda hemostaz bozukluğu olan hastalarda da kullanılmış. Bir hemofili hastasında sünnet sonrası (159), afibronojenemide elde cilt kesisinde (161), kalıtsal trombositopenide ve değişik kanama diyatezli hastalarda diş çekimi sonrası (162,176), Yaygın intravasküler pıhtılaşma bozukluğunda (DIC) yüzeysel kanamalarda (163), hemostaz defekti bulunan üst GIS kanamasında (180) ABS'nin, kanamaları başarılı olarak kontrol altına aldığı bildirilmiş. Ancak Glanzman trombastenili bir vakada gingival kanamalar nedeniyle kullanılmış, fakat birkaç dakika

kadar durduğu gözlenen kanamanın yeniden başladığı ve etkinin geçici olduğu bildirilmiş (178).

Şu ana kadar yapılan tüm çalışmalardan da anlaşılacağı üzere, ABS akut kanamalar üzerinde büyük oranda etki göstermekte ve başarılı olarak kanama kontrolünü sağlamaktadır. Biz de bu çalışma öncesinde, resim 5'te görülen total alt ve üst dudak rezeksiyonlu hastada olduğu gibi cerrahi hemostazın zor olduğu, kısa zamanda çok miktarda kanamaya neden olan ameliyatlarda kanamaya akut müdahale amacı ile ABS kullandık ve kanamaya etkin bir akut müdahale yapılabildiğini gözlemledik. Bu müstahzar ile ilgili olarak üretici firmanın iddiası, in vitro çalışmaların da gösterdiği gibi kanamaya akut müdahalelerdeki etkinliktir. Yaralanmadan sonra konvansiyonal hemostaz yöntemlerine rağmen devam eden sızıntılara karşı süregen bir hemostatik etkiye dair bir bulgu bu çalışmada elde edilememiştir. Ayrıca meme grubunda ABS'nin 2. gün ortaya çıkıp günlerce devam eden bir eksüdatif etkisi görülmüştür. Radikal mastektomi ve aksiller lenf nodu diseksiyonu uygulanan ratlarda ABS'nin postoperatif seromayı önlemedeki etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada da, kanama zamanı anlamlı olarak azalmış bulunurken, seroma miktarı 3 cc ABS grubunda kontrol ve 1.5 cc ABS grubuna göre anlamlı olmamakla birlikte daha fazla bulunmuş (145).

Çalışmanın güçlü yanları, randomize kontrollü ve çift kör çalışma olması, ortognatik cerrahi hastalarda yapılan osteotomilerin standart olması ve simetrik meme deformitelerine yönelik yapılan simetrik müdahalelerin eşleştirilmiş olarak karşılaştırılmasıdır. Ayrıca verilerin, subjektif gözlemlere değil, objektif ölçümlere dayalı olması çalışmanın diğer bir güçlü yanıdır. Çalışmanın zayıf yanları, küçük bir grupta yapılmış olması ve çalışmanın çift kör özelliğinin kırıldığını düşündürecek olan ABS'nin uygulandıktan sonra plasebodan farklı olarak dokuda meydana getirdiği siyah renklenme nedeniyle olguların hemen tamamında kullanılan maddenin tahmin edilebilmiş olmasıdır. Bunun tarafsızlığa neden olabileceği akla gelse de, ameliyatta çalışmayı etkileyecek en önemli aşama olan cerrahi hemostazın madde uygulamasından hemen önce tamamlanmış olması, dolayısıyla cerrahın o ana kadar uygulanacak olan maddenin ne olduğunu bilmemesi ve

takiplerin hasta numaraları üzerinden ve farklı kişilerce yapılmış olması taraflılık etkisini ortadan kaldırmaktadır. Ayrıca kanama miktarı hesaplamalarının laboratuvar ölçümleri ve diğer sayısal ölçümlere dayanması taraflılığı ortadan kaldıran diğer bir faktördür.



Resim 6: Nüks SCC (a) nedeniyle totale yakın alt ve üst dudak rezeksiyonu(b). Yoğun kanamaya cerrahi hemostazla birlikte ABS ile müdahale sonrası akut kanama kontrolünün çok iyi sağlandığı görülüyor.

5.4. Sonuç

Ortognatik cerrahide ABS kullanılan hastalarda kanama daha fazla bulundu. Bu fark, gerek başka faktörler dikkate alınmadan; gerekse yapılan ameliyat, yaş, cinsiyet ameliyatta ortalama kan basıncı ve ameliyat süresi değişkenleri dikkate alınarak yapılan analizlerde anlamlı bulunmadı. Meme grubunda ABS kullanımı kanamayı azaltıyor gözükmeyle birlikte, fark anlamlı değildi. Ancak ABS kullanılan memelerde ameliyat sonrası günlerde devam eden anlamlı bir şekilde artmış eksüdasyon ve buna bağlayabileceğimiz seroma, enfeksiyon ve yara iyileşme sorunlarında artış görüldü. Dolayısıyla bu çalışmada, ABS'nin hem yumuşak dokular hem de farklı hemostaz paternine sahip kemik dokular üzerinde anlamlı bir hemostatik etkisi tespit edilememiştir.

ÖZET

Meme Hipertrofisi Veya Jinekomastiye Yönelik Meme Ameliyatları ve Ortognatik Cerrahide Topikal Ankaferd Blood Stopper® Kullanımının Etkilerinin Araştırılması

Konvansiyonel cerrahi hemostaz yöntemlerinin kullanılmasına rağmen ameliyat sahasında kanama tam olarak sonlandırılmaz. Devam eden kanama nedeniyle kan ürünü transfüzyonu gerektirebilecek kadar kan kaybı yanı sıra ameliyat sahasında hematoma, şişlik, morarma, ağrı, doku dolaşım bozuklukları, seroma, enfeksiyon ve yara iyileşme sorunları gibi bir dizi sorun karşımıza çıkabilir. Bu çalışmada amacımız mevcut hemostaz yöntemlerine rağmen devam eden kanama üzerinde topikal Ankaferd Blood Stopper®'in (ABS) etkilerini araştırmaktır. Bu amaçla Le Forte I osteotomi ve/veya bilateral sagittal split osteotomi yapılan hastalarda (n=19) maksillanın aşağı doğru kırılması ve/veya mandibulada bir tarafın osteotomisi tamamlandıktan sonra, kanamalara konvansiyonel müdahaleleri müteakip ameliyat sahasına ABS veya plasebo sprey uygulandı. Aynı amaçla simetrik deformiteli bilateral meme hipertrofisi (n=14) ve jinekomastiye (n=8) yönelik doku rezeksiyonlarını müteakip, mevcut hemostaz yöntemlerinin yeterince kullanıldığına kanaat getirdikten sonra bir memeye ABS, diğer memeye plasebo sprey uygulandı. Ortognatik cerrahi grubunda, ameliyat öncesi ve sonrası hemoglobin ve hematokrit düşüş oranlarından kan kaybı miktarı hesaplandı ve bunun ABS kullanımı, tek ya da çift çene ameliyatı olması, ameliyat süresi, ameliyatta ortalama kan basıncı, yaş ve cins faktörleri ile ilişkisi araştırıldı. Kanama miktarı ABS kullanılan hastalarda daha yüksek gözükmeyle birlikte fark anlamlı değildi. Bu grupta kanama miktarının bağımsız belirleyicisi olarak sadece cinsiyet bulundu. Erkek olmak daha fazla kanama ile birlikteydi. Meme grubunda kanama dren içeriğinde hemoglobin ve kan hücresi miktarı ölçülerek tahmin edildi. Kanama ABS kullanılan taraflarda daha düşük olmakla birlikte fark anlamlı değildi. Ancak ABS kullanılan taraflarda anlamlı olarak artmış eksüdasyon, seroma sıklığı, ve enfeksiyon-yara iyileşme sorunu sıklığı karşımıza çıktı. Sonuç olarak bu çalışmada ABS nin mevcut hemostaz yöntemlerine rağmen devam eden kanama üzerinde bir etkinliği gösterilememiş, ancak meme grubunda artmış eksüdasyon ve buna bağlı sorunlara neden olduğu görülmüştür.

Anahtar Sözcükler: ankaferd blood stopper, kanama, ortognatik cerrahi, redüksiyon mammoplasti, subkutan mastektomi.

SUMMARY

Investigation of Ankaferd Blood Stopper® Effect in Breast Surgery towards Breast Hypertrophy or Gynecomastia and in Orthognathic Surgery

Bleeding can not be absolutely terminated in spite of conventional techniques of hemostasis. Persistent bleeding may cause blood loss and transfusion as well as some local problems, such as hematoma, swelling, bruising, pain, circulatory problems, seroma, infection and failed wound healing. In order to investigate the effect of Ankaferd Blood Stopper® (ABS) on persisting bleeding after conventional hemostasis, we applied topical ABS spray or plasebo on orthognathic surgery (n=19) and on either side of symmetrical breast reduction(n=14) and subcutaneous mastectomy (n=8) cases. Substances were applied after conventional methods of hemostasis were satisfactorily used following the downfracture of maxilla and /or unilateral ramus osteotomies in orthognathic surgery and after tissue resection in breast surgery. In orthognathic surgery group, the association of blood loss with the operation type, age, gender, ABS usage, duration of operation and blood pressure was analyzed. It was found to be nonsignificantly higher when ABS was applied. The only significant association was with gender indicating a higher blood loss with being male. In breast surgey group, hemoglobin mass and cell pack volume from the drains of ABS applied sides were nonsignificantly lower but drainage volume, and the complication rates due to seroma and infection- wound healing problems were significantly higher on the ABS applied sides. This can be attributed to an increased exudation due to ABS.

Conclusion: This study did not reveal any ABS effect on bleeding from the surgical site persisting after conventional hemostasis but indicated an increased rate of exudation and complicatons attributable to this in breast surgery.

Key Words: *ankaferd blood stopper, bleeding, orthognathic surgery, reduction mammoplasty, subcutaneous mastectomy.*

KAYNAKLAR

1. Kennedy SA, Irvine RA, Westerberg BD, Zhang H. Meta-analysis: prophylactic drainage and bleeding complications in thyroid surgery. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008 Dec;37(6):768-73.
2. Gaines RJ, Dunbar RP. The use of surgical drains in orthopedics. *Orthopedics.* 2008 Jul;31(7):702-5.
3. Neaman KC, Hansen JE. Analysis of complications from abdominoplasty: a review of 206 cases at a university hospital. *Ann Plast Surg.* 2007 Mar;58(3):292-8.
4. Collis N, McGuinness CM, Batchelor AG. Drainage in breast reduction surgery: a prospective randomised intra-patient trial. *Br J Plast Surg.* 2005 Apr;58(3):286-9
5. Niamtu J 3rd. Expanding hematoma in face-lift surgery: literature review, case presentations, and caveats. *Dermatol Surg.* 2005 Sep;31(9 Pt 1):1134-44.
6. van der Sloot PG, Seikaly H, Harris JR. Effects of a noncompressive hematoma on free flap viability. *J Otolaryngol.* 2002 Jun;31(3):144-6.
7. Diaz DD, Freeman SB, Wilson JF, Parker GS. Hematoma-induced flap necrosis and free radical scavengers. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1992 May;118(5):516-8.
8. Zoumalan R, Rizk SS. Hematoma rates in drainless deep-plane face-lift surgery with and without the use of fibrin glue. *Arch Facial Plast Surg.* 2008 Mar-Apr;10(2):103-7.
9. Samman N, Cheung LK, Tong AC, Tideman H. Blood loss and transfusion requirements in orthognathic surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 1996 Jan;54(1):21-4;discussion 25-6.
10. Martini M, Steffens R, Appel T, Berge S. Preoperative autologous blood donation in orthognathic surgery. *Mund Kiefer Gesichtschir.* 2004 Nov;8(6):376-80.
11. Lanigan DT, Hey J, West RA. Hemorrhage following mandibular osteotomies: a report of 21 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 1991; 49:713-24.
12. Van de Perre JP, Stoelinga PJ, Blijdorp PA, Brouns JJ, Hoppenreijts TJ. Perioperative morbidity in maxillofacial orthopaedic surgery: a retrospective study. *J Craniomaxillofac Surg.* 1996 Oct;24(5):263-70.
13. Lanigan DT, West RA. Management of postoperative hemorrhage following the Le Fort I maxillary osteotomy. *J Oral Maxillofac Surg* 1984;42:367-75.
14. Raymand J. Fonseca. *Oral and Maxillofacial Surgery.* Volume 2. 2000. s:187.
15. Michael Miloroç *Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery.* Second edition. 2004. Chapter 60.1247-9.
16. Bell WH. Maxillary surgery. In: Bell WH, editor. *Surgical Correction of the Dentofacial Deformities.* Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1985:15-38.
17. Panula K, Finne K, Oikarinen K. Incidence of complications and problems related to orthognathic surgery: a review of 655 patients. *J Oral Maxillofac Surg.* 2001 Oct;59(10):1128-36; discussion 1137.
18. Newhouse RF, Schow SR, Kraut RA, et al: Life-threatening hemorrhage from a Le Fort I osteotomy. *J Oral Maxillofac Surg* 1982.40:117.
19. Lanigan DT. Injuries to the internal carotid artery following orthognathic surgery. *Int J Adult Orthodon Orthognath Surg* 1988;4:215-20.
20. Franz-Josef Kramer, Carola Baethge, Gwen Swennen, Thomas Teltzrow, Andrea Schulze, Johannes Berten et al. Intra- and perioperative complications of the LeFort I osteotomy a prospective evaluation of 1000 patients. *The Journal of Craniofacial Surgery.* Volume 15(6) 971-7.
21. Manafi A, Ghenaati H, Dezhm F, Arshad M. Massive repeated nose bleeding after bimaxillary osteotomy. *J Craniofac Surg.* 2007 ov;18(6):1491-3.
22. Oh JS, Kim SG, Kim HK, Moon SY. Massive hemorrhage following bilateral sagittal split ramus osteotomy: a case report. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 Apr;67(4):895-8.
23. Raymand J. Fonseca. *Oral and Maxillofacial Surgery.* Volume 2. Philadelphia:W.B. Saunders. 2000;309.
24. Varol A, Basa S, Ozturk S. The role of controlled hypotension upon transfusion requirement during maxillary downfracture in double-jaw surgery. *J Craniomaxillofac Surg.* 2010 Jul;38(5):345-9.

25. Landes CA, Stübinger S, Ballon A, Sader R. Piezoosteotomy in orthognathic surgery versus conventional saw and chisel osteotomy. *Oral Maxillofac Surg.* 2008 Sep;12(3):139-47.
26. Landes CA, Stübinger S, Rieger J, Williger B, Ha TK, Sader R. Critical evaluation of piezoelectric osteotomy in orthognathic surgery: operative technique, blood loss, time requirement, nerve and vessel integrity. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008 Apr;66(4):657-74.
27. Stewart A, Newman L, Sneddon K, Harris M. Aprotinin reduces blood loss and the need for transfusion in orthognathic surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2001 Oct;39(5):365-70.
28. Guyuron B, Vaughan C, Schlechter B. The role of DDAVP (desmopressin) in orthognathic surgery. *Ann Plast Surg.* 1996 Nov;37(5):516-9.
29. Zellin G, Rasmusson L, Pålsson J, Kahnberg KE. Evaluation of hemorrhage depressors on blood loss during orthognathic surgery: a retrospective study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004 Jun;62(6):662-6.
30. Choi WS, Irwin MG, Samman N. The effect of tranexamic acid on blood loss during orthognathic surgery: a randomized controlled trial. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 Jan;67(1):125-33.
31. Tang ZL, Wang X, Yi B, Li ZL, Liang C, Wang XX. Effects of the preoperative administration of Yunnan Baiyao capsules on intraoperative blood loss in bimaxillary orthognathic surgery: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2009 Mar;38(3):261-6.
32. De Lange J, Baas EM, Horsthuis RB, Booij A. The effect of nasal application of cocaine/adrenaline on blood loss in Le Fort I osteotomies. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2008 Jan;37(1):21-4.
33. Kretschmer W, Köster U, Dietz K, Zoder W, Wangerin K. Factors for intraoperative blood loss in bimaxillary osteotomies. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008 Jul;66(7):1399-403.
34. Kretschmer WB, Baciut G, Bacuit M, Zoder W, Wangerin K. Intraoperative blood loss in bimaxillary orthognathic surgery with multisegmental Le Fort I osteotomies and additional procedures. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2010 Jun;48(4):276-80.
35. Khan MS. Blood loss in orthognathic procedures--is there an indication to cross match? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003 Dec;96(6):655-6.
36. Nkenke E, Kessler P, Wiltfang J, Neukam FW, Weisbach V. Hemoglobin value reduction and necessity of transfusion in bimaxillary orthognathic surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005 May;63(5):623-8.
37. Moenning JE, Bussard DA, Lapp TH, Garrison BT. Average blood loss and the risk of requiring perioperative blood transfusion in 506 orthognathic surgical procedures. *J Oral Maxillofac Surg.* 1995 Aug;53(8):880-3.
38. Dhariwal DK, Gibbons AJ, Kittur MA, Sugar AW. Blood transfusion requirements in bimaxillary osteotomies. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2004 Jun;42(3):231-5.
39. Fenner M, Kessler P, Holst S, Nkenke E, Neukam FW, Holst AI. Blood transfusion in bimaxillary orthognathic operations: need for testing of type and screen. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2009 Dec;47(8):612-5.
40. Nath A, Pogrel MA. Preoperative autologous blood donation for oral and maxillofacial surgery: an analysis of 913 patients. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005 Mar;63(3):347-9.
41. Martini M, Steffens R, Appel T, Berge S. [Preoperative autologous blood donation in orthognathic surgery]. *Mund Kiefer Gesichtschir.* 2004 Nov;8(6):376-80.
42. Böttger S, Streckbein P, Hartmann B, Schaaf H, Howaldt HP, Junger A. Retrospective analysis of autologous blood use in bimaxillary repositioning osteotomy surgery: a quality improvement study. *Transfusion.* 2009 Aug;49(8):1747-53.
43. Kessler P, Hegewald J, Adler W, Zimmermann R, Nkenke E, Neukam FW et al. Is there a need for autogenous blood donation in orthognathic surgery? *Plast Reconstr Surg.* 2006 Feb;117(2):571-6.
44. Puelacher W, Hinteregger G, Nussbaumer W, Braito I, Waldhart E. Preoperative autologous blood donation in orthognathic surgery: a follow-up study of 179 patients. *J Craniomaxillofac Surg.* 1998 Apr;26(2):121-5.
45. Lejour M. Vertical mammoplasty: early complications after 250 personal consecutive cases. *Plast Reconstr Surg.* 1999 Sep;104(3):764-70.
46. John Bostwick. *Plastic and Reconstructive Breast Surgery.* Vol. 1. St.Louis, Missouri. 2000:480
47. Scott GR, Carson CL, Borah GL. Maximizing outcomes in breast reduction surgery: a review of 518 consecutive patients. *Plast Reconstr Surg.* 2005 Nov;116(6):1633-9; discussion 1640-1.

48. Henry SL, Crawford JL, Puckett CL. Risk factors and complications in reduction mammoplasty: novel associations and preoperative assessment. *Plast Reconstr Surg.* 2009 Oct;124(4):1040-6.
49. Mandrekas AD, Zambacos GJ, Anastasopoulos A, Hapsas DA. Reduction mammoplasty with the inferior pedicle technique: early and late complications in 371 patients. *Br J Plast Surg.* 1996 Oct;49(7):442-6.
50. Hussien M, Lee S, Malyon A, Norrie J, Webster M. The impact of intraoperative hypotension on the development of wound haematoma after breast reduction. *Br J Plast Surg.* 2001 Sep;54(6):517-22.
51. Buenaventura S, Severinac R, Mullis W, Beasley M, Jacobs W, Wood D. Outpatient reduction mammoplasty: a review of 338 consecutive cases. *Ann Plast Surg.* 1996 Feb;36(2):162-6.
52. Stevens WG, Gear AJ, Stoker DA, Hirsch EM, Cohen R, Spring M, et al. Heck RT. Outpatient reduction mammoplasty: an eleven-year experience. *Aesthet Surg J.* 2008 Mar-Apr;28(2):171-9.
53. Tan J, Timmons MJ, Watt DA. Breast reduction surgery without drains. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2007;60(10):1168-9.
54. Corion LU, Smeulders MJ, Van Zuijlen PP, Van der Horst CM. Draining after breast reduction: a randomised controlled inter-patient study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2009 Jul;62(7):865-8.
55. Wrye SW, Banducci DR, Mackay D, Graham WP, Hall WW. Routine drainage is not required in reduction mammoplasty. *Plast Reconstr Surg.* 2003 Jan;111(1):113-7.
56. Blomqvist L, Sellman G, Strömbeck JO. Reduction mammoplasty with adrenaline infiltration: effects on perioperative bleeding. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 1996 Mar;30(1):29-32.
57. Boljanovic S, Axelsson CK, Elberg JJ. Surgical treatment of gynecomastia: liposuction combined with subcutaneous mastectomy. *Scand J Surg.* 2003;92(2):160-2.
58. Metaxotos NG, Asplund O, Hayes M. The efficacy of bupivacaine with adrenaline in reducing pain and bleeding associated with breast reduction: a prospective trial. *Br J Plast Surg.* 1999 Jun;52(4):290-3.
59. DeBono R, Rao GS. Vasoconstrictor infiltration in breast reduction surgery: is it harmful? *Br J Plast Surg.* 1997 Jun;50(4):260-2.
60. Cohen J. Is blood transfusion necessary in reduction mammoplasty patients? *Ann Plast Surg.* 1996 Jul;37(1):116-8.
61. Walden JL, Schmid RP, Blackwell SJ. Cross-chest lipoplasty and surgical excision for gynecomastia: a 10-year experience. *Aesthet Surg J.* 2004 May-Jun;24(3):216-23.
62. Lanitis S, Starren E, Read J, Heymann T, Tekkis P, Hadjiminas DJ, et al. Surgical management of gynaecomastia: outcomes from our experience. *Breast.* 2008 Dec;17(6):596-603.
63. Colombo-Benkman M, Buse B, Stern J, Herfarth C. Indications for and results of surgical therapy for male gynecomastia. *Am J Surg.* 1999 Jul;178(1):60-3.
64. Handschin AE, Bietry D, Hüsler R, Banic A, Constantinescu M. Surgical management of gynecomastia--a 10-year analysis. *World J Surg.* 2008 Jan;32(1):38-44.
65. Tashkandi M, Al-Qattan MM, Hassanain JM, Hawary MB, Sultan M. The surgical management of high-grade gynecomastia. *Ann Plast Surg.* 2004 Jul;53(1):17-20.
66. Laituri CA, Garey CL, Ostlie DJ, St Peter SD, Gittes GK, Snyder CL. Treatment of adolescent gynecomastia. *J Pediatr Surg.* 2010 Mar;45(3):650-4.
67. Samudrala S. Topical hemostatic agents in surgery: a surgeon's perspective. *AORN J.* 2008 Sep;88(3):S2-11.
68. Smith TL, Smith JM. Electrosurgery in otolaryngology-head and neck surgery: principles, advances, and complications. *Laryngoscope.* 2001 May;111(5):769-80.
69. Landman J, Kerbl K, Rehman J, Andreoni C, Humphrey PA, Collyer W et al. Evaluation of a vessel sealing system, bipolar electrosurgery, harmonic scalpel, titanium clips, endoscopic gastrointestinal anastomosis vascular staples and sutures for arterial and venous ligation in a porcine model. *J Urol.* 2003;169: 697-700.
70. Novitsky YW, Rosen MJ, Harrell AG, Sing RF, Kercher KW, Heniford BT. Evaluation of the efficacy of the electrosurgical bipolar vessel sealer (LigaSure) devices in sealing lymphatic vessels. *Surg Innov.* 2005;12:155-60.
71. Santa-Cruz RW, Auge BK, Lallas CD, Preminger GM, et al. Use of bipolar laparoscopic forceps to occlude and transect the retroperitoneal vasculature: a porcine model. *J Endourol.* 2003;17:181-5.
72. Gözen AS, Teber D, Rassweiler JJ. Principles and initial experience of a new device for dissection and hemostasis. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2007;16(1):58-65.

73. Harold KL, Pollinger H, Matthews BD, Kercher KW, Sing RF, Heniford BT. Comparison of ultrasonic energy, bipolar thermal energy, and vascular clips for the hemostasis of small-, medium-, and large-sized arteries. *Surg Endosc.* 2003 Aug;17(8):1228-30.
74. Heniford BT, Matthews BD (2001) Basic instrumentation for laparoscopic surgery. In: Greene FL, Heniford BT (eds) Minimally invasive cancer management. *Springer-Verlag*, New York pp 36-14.
75. Shurgalin M, Anastassiou C. A new modality for minimally invasive CO2 laser surgery: flexible hollow-core photonic bandgap fibers. *Biomed Instrum Technol.* 2008 Jul-Aug;42(4):318-25.
76. Ohshiro T. The CO2 laser as an ideal microsurgical tool. *Lasers Surg Med.* 1986;6(1):29-37.
77. Niemz MH. *Laser-tissue Interactions: Fundamentals and Applications.* 3rd ed. Berlin: *Springer Verlag*; 2003.227.
78. Verschueren RCJ, Koudstaal J, Oldhoff J: CO2 laser surgery. In Hillemkamp F (ed): NATO Symposium on Lasers in Biology and Medicine. New York, Plenum Press, 1979, pp 353-361.
79. Sabel M, Stummer W. The use of local agents: Surgicel and Surgifoam. *Eur Spine J.* 2004;13(Suppl1):S97-101.
80. Morikawa T. Tissue sealing. *Am J Surg.* 2001;182(2 Suppl):29S-35S.
81. Block JE. Severe blood loss during spinal reconstructive procedures: the potential usefulness of topical hemostatic agents. *Med Hypotheses.* 2005;65 (3):617-621.
82. Palm MD, Altman JS. Topical hemostatic agents: a review. *Dermatol Surg.* 2008 Apr;34(4):431-45.
83. Howard TC, Kelley RR. The effect of bone wax on the healing of experimental rat tibial lesions. *Clin Orthop* 1969;63:226-32.
84. Savva A, Taylor MJ, Beatty CW. Management of cerebrospinal fluid leaks involving the temporal bone: report of 92 patients. *Laryngoscope* 2003;113:50-6.
85. Brown NE, Granudfast KM, Jabre A, et al. Diagnosis and management of spontaneous cerebrospinal fluid-middle ear effusion and otorrhea. *Laryngoscope* 2004;114:800-5.
86. Anfinson OG, Sudmann B, Rait M, et al. Complications secondary to use of standard bone wax in seven patients. *J Foot Ankle Surg.* 1993;32:505-8.
87. Allison RT. Foreign body reactions and associated histological artifact due to bone wax. *Br J Biomed Sci* 1994;51:14-7.
88. Sudmann B, Bang G, Sudmann E. Histologically verified bone wax (beeswax) granuloma after median sternotomy in 17 of 18 autopsy cases. *Pathology* 2006;38:138-41.
89. Nelson DR, Buxton TB, Lu QN, et al. The promotional effect of bone wax on experimental *Staphylococcus aureus* osteomyelitis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:977-80.
90. Wellisz T, Armstrong JK, Cambridge J, Fisher TC. Ostene, a new water-soluble bone hemostasis agent. *J Craniofac Surg* 2006;17:420-5.
91. Solheim E, Pinholt EM, Bang EM, Sudmann E. Effect of local hemostatics on bone induction in rats: a comparative study of bone wax, fibrin-collagen paste, and bioerodible polyorthoester with and without gentamicin. *J Biomed Mater Res.* 1992;26:791-800.
92. Geary JR, Frantz VK. New absorbable hemostatic bone wax. *Ann Surg.* 1950;132:1128-37.
93. Eaglstein WH, Sullivan T. Cyanoacrylates for skin closure. *Dermatol Clin.* 2005;23:193-8.
94. Larson PO. Topical hemostatic agents for dermatologic surgery. *J Dermatol Surg Oncol* 1988;14:623-32.
95. Mohs FE. Chemosurgery: a microscopically controlled method of cancer excision. *Arch Surg* 1941;42:279-96.
96. Kuwahara RT, Craig SR, Amonette R. More on Monsel's solution. *Dermatol Surg* 2000;26:979.
97. Spitzer M, Chernys AE. Gynecology: Monsel's solution-induced artifact in the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1204-7.
98. Amazon K, Robinson MJ, Rywlin AM. Ferrugination caused by Monsel's solution. *Am J Dermatopathol* 1980;2: 197-205.
99. Alam HB. Hemorrhage control in the battlefield: role of new hemostatic agents. *Military Med* 2005;170:63-9.
100. Landry JR, Kanat IO. Considerations in topical hemostasis. *J AmPodiatr Med Assoc* 1985;75:581-5.
101. Schwaitzberg SD, Chan MW, Cole DJ, Read M, Nichols T, Bellinger D, et al. Comparison of poly-N-acetyl glucosamine with commercially available topical hemostats for achieving hemostasis in coagulopathic models of splenic hemorrhage. *J Trauma* 2004;57: S29-32.

102. Alexander JM, Rabinowitz JL. Microfibrillar collagen (Avitene) as a hemostatic agent in experimental oral wounds. *J Oral Surg* 1978;36:202-5.
103. Sun H, Apkarian RP, Dublin SN, Levy JH, Tanaka KA. Scanning electron microscopical observations of two novel hemostatic polymers. *J Thromb Haemost* 2005;3:1537-9.
104. Naftilin LW, Yagiela JA. Vasoconstrictors: indications and precautions. *Dent Clin N Am* 2002;46:733-46.
105. Glasson DW. Topical adrenalin as a hemostatic agent. *Plast Reconstr Surg* 1984;74:451-2.
106. Long H, Greller H, Zappala-Mercurio M, Nelson LS, Hoffman RS. Medicinal use of cocaine: a shifting paradigm over 25 years. *Laryngoscope* 2004;114:1625-9.
107. Hong YM, Loughlin KR. The use of hemostatic agents and sealants in urology. *J Urol* 2006;176:2367-74.
108. Durrani OM, Fernando AI, Reuser TQ. Use of a novel topical hemostatic sealant in lacrimal surgery: a prospective, comparative study. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2007;23: 25-7.
109. Bhanot S, Alex JC. Current applications of platelet gels in facial plastic surgery. *Facial Plastic Surg* 2002;18:27-33.
110. Thompson DF, Letassy NA, Thompson GD. Fibrin glue: a review of its preparation, efficacy, and adverse effects as a topical hemostat. *Drug Intell Clin Pharm* 1988;22: 946-51.
111. Fattabi T, Mohan M, Caldwell GT. Clinical application of fibrin sealants. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62: 218-24.
112. Currie LJ, Sharpe JR, Martin R. The use of fibrin glue in skin grafts and tissue-engineered skin replacements: a review. *Plast Reconstr Surg* 2001;108:1713-26.
113. Martinowitz U, Schulman S. Fibrin sealant in surgery of patients with a hemorrhagic diathesis. *Thromb Haemost* 1995;74: 486-92.
114. Gabay M. Absorbable hemostatic agents. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63:1244-53.
115. Pa'ez X, Hernandez L. Topical hemostatic effect of a common ornamental plant, the geraniaceae *pelargonium zonale*. *J Clin Pharmacol* 2003;43:291-5.
116. White CM, Fan C, Chow M. An evaluation of the hemostatic effect of externally applied notoginseng and notoginseng total saponins. *J Clin Pharmacol* 2000;40:1150-3.
117. Beers M, Berkow R. *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*. Hemostasis and Coagulation Disorders. Merck Research Lab. Whitehouse Station. 1999. Section 11 Chapter 131:902-11.
118. Colman RW, Marder VJ, Clowes AW, George JN, Goldhaber SZ. *Hemostasis and Thrombosis Basic Principles and Clinical Practice*. Fifth Edition. Lippincot Williams&Wilkins, Philadelphia. 2006. Chapter 74:1103-4.
119. Haller CA. Clinical approach to adverse events and interactions related to herbal and dietary supplements. *Clin Toxicol (Phila)*. 2006;44(5):605-10.
120. Rappaport SI. Preoperative hemostatic evaluation: which tests, if any? *Blood* 1983;61:229.
121. Lee S-J, Umamo K, Shibamoto 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.
122. Sheela ML, Ramakrishna MK, Salimath BP. Angiogenic and proliferative effects of the cytokine VEGF in Ehrlich ascites tumor cells is inhibited by *Glycyrrhiza glabra*. *Int Immunopharmacol* 2006;6:494-8.
123. Nagumo S, Fakuju A, Takayama M, Nagai M, Yanoshita R, Samejima Y. Inhibition of IysoPAF acetyltransferase activity by components of licorice root. *Biol Pharm Bull*. 1999 Oct;22(10): 1144-6.
124. Yokota T, Nishio H, Kubota Y, Mizoguchi M. The inhibitory effect of glabridin from licorice extracts on melanogenesis and inflammation. *Pigment Cell Res* 1998 Dec; 11(6): 335-61.
125. Francischetti IM, Monteiro RQ, Guimaraes JA. Identification of glycyrrhizin as a thrombin inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997 Jun; 9: 259-63.
126. Vaya J, Belinky PA, Aviram M. Antioxidant constituents from licorice roots: isolation, structure elucidation and antioxidative capacity toward LDL oxidation. *Free Rad Biol Med*. 1997;23: 302-13.
127. Fuhrman B, Buch S, Vaya J, Belinky PA, Coleman R, Hayek T, et al. Licorice extract and its major polyphenol glabridin protect low-density lipoprotein against lipid peroxidation: in vitro and ex vivo studies in humans and in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient mice. *Am J Clin Nutr*. 1997;66: 267-75.
128. Matsuda H, Ando S, Kato T, Morikawa T, Yoshikawa M. Inhibitors from the rhizomes of *Alpinia officinarum* on production of nitric oxide in lipopolysaccharide-activated macrophages and the

- structural requirements of diarylheptanoids for the activity. *Bioorganic Med Chem* 2006;14:138-42.
129. Testai L, Chericoni S, Calderone V, Nencioni G, Nieri P, Morelli I, et al. Cardiovascular effects of *Urtica dioica* L. (Urticaceae) roots extracts: in vitro and in vivo pharmacological studies. *J Ethnopharmacol* 2002;81:105-9.
 130. Obertreis B, Giller K, Teucher T, Behnke B, Schmitz H. Anti-inflammatory effect of *Urtica dioica* folia extract in comparison to caffeic malic acid. *Arzneimittel Forsch* 1996;46(1): 52-6,
 131. Chrubasik S, Enderlein W, Bauer R. Evidence for the antirheumatic effectiveness of herba *Urticae dioica* et in acute arthritis: A pilot study. *Phytomedicine* 1997;4:105-8,
 132. Sabo A, et al. Radix *Urticae* (*Urtica dioica*): Influence on erythrocyte deformability and enzymes. PM 62 Abstracts of the 44th Ann Congress of GA, 1996;60.
 133. Safarinejad MR. *Urtica dioica* for treatment of benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Herb Pharmacother* 2005;5:1-11.
 134. Karim M, Kappagoda T, German B. Endothelium dependent vasorelaxing activity of polymeric phenolics (flavonoids) present in Grape Seed extract (abstract 2218). *FASEB J* 1998;12(4):A382,
 135. Robert L, Godeau G, Gavignet-Jeannin C, Groult N, Six C, Robert AM. The effect of procyanidolic oligomers on vascular permeability. A study using quantitative morphology. *Pathol Biol* (Paris) 1990 June;38(6):608-16.
 136. Zafirirov D, Bredy-Dobrev G, Litchev V, Papisova M. Antiexudative and capillaritonic effects of procyanidines isolated from Grape Seeds (*V. Vinifera*). *Acta Physiol Pharmacol Bulg* 1990;16(3):50-4.
 137. Nuttall SL, Kendall MJ, Bombardelli E, Morazzoni P. An evaluation of the antioxidant activity of a standardized Grape Seed extract, Leucoselect®. *J Clin Pharm Ther* 1998;23(5):385-9.
 138. Yamakoshi J, Kataoka S, Koga T, Ariga T. Proanthocyanidin-rich extract from Grape Seeds attenuates the development of aortic atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis* 1999Jan;142(1):139-49.
 139. Joshi SS, Benner EJ, Balmoori J. Amelioration of cytotoxic effects of idarubicin and 4HC on Chang liver cells by a novel Grape Seed proanthocyanidin extract (abstract 4484). *FASEB J* 1998;12(5):A774.
 140. Maffei Facino R, Carini M, Adlini G, Bombardelli E, Morazzoni P, Morelli R. Free radicals scavenging action and anti-enzyme activities of procyanidines from *Vitis vinifera*. A mechanism for their capillary protective action. *Arzneimittelforschung* 1994 May;44(5):592-601.
 141. Goker H, Haznedaroglu IC, Ercetin S, Kirazli S, Akman U, Ozturk Y, et al. Haemostatic actions of the folkloric medicinal plant extract Ankaferd Blood Stopper. *J Int Med Res.* 2008 Jan-Feb;36(1):163-70.
 142. Akar N, Özel Demiralp D, Haznedaroglu IC, Göker H. Functional proteomics of Ankaferd BloodStopper. 50. Annual Meeting of Am Soc Hematol 6-9 Aralık 2008, San Francisco – California, USA. *Blood* (J Am Soc Hematol) 112:Abstract 4103.
 143. Yılmaz E, Güleç Ş, Haznedaroglu İ, Akar N. Hemostatik ajan Ankaferd'in insan umbilical ven endotelinde transkripsiyon faktörleri ve eritrosit protein profili üzerine etkisi. 34. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı, Çeşme, İzmir. 8-11 Ekim 2008: P0935.
 144. Akgül T, Huri E, Ayyıldız A, Üstün H, Germiyanoglu C. Yerel tıbbi bitki ekstresi olan Ankaferd Blood Stopper®'in sıçan penil fraktür modeli üzerine olan histopatolojik etkisi: Deneysel çalışma. 34. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı, Çeşme, İzmir. 8-11 Ekim 2008:P042.
 145. Yavaş Y, Yılmaz S. Radikal mastektomi ve aksiller lenf nodu diseksiyonu uygulanan ratlarda ankaferd adlı hemostatik ajanın postoperatif seroma oluşumuna etkisi. Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi A.D. Tıpta Uzmanlık Tezi. 2009:1-70.
 146. Karakaya K, Ucan HB, Tascilar O, Emre AU, Cakmak GK, Irkorucu O, et al. Evaluation of a new hemostatic agent Ankaferd Blood Stopper in experimental liver laceration. *J Invest Surg.* 2009 May-Jun;22(3):201-6.
 147. Kilic O, Gonen M, Acar K, Yurdakul T, Avunduk MC, Esen HH, et al. Haemostatic role and histopathological effects of a new haemostatic agent in a rat bladder haemorrhage model: an experimental trial. *BJU Int.* 2010 Jun;105(12):1722-5.
 148. Bilgili H, Kosar A, Kurt M, Onal IK, Goker H, Captug O, et al. Hemostatic efficacy of Ankaferd Blood Stopper in a swine bleeding model. *Med Princ Pract.* 2009;18(3):165-9.

149. Huri E, Akgül T, Ayyıldız A, Ustün H, Germiyanoğlu C. Hemostatic role of a folkloric medicinal plant extract in a rat partial nephrectomy model: controlled experimental trial. *J Urol*. 2009 May;181(5):2349-54.
150. Cıplı HS, Kosar A, Kaya A, Uz B, Haznedaroğlu IC, Goker H, et al. In vivo hemostatic effect of the medicinal plant extract Ankaferd Blood Stopper in rats pretreated with warfarin. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2009 May-Jun;15(3):270-6.
151. Bilgili H, Captug O, Kosar A, Kurt M, Kekilli M, Shorbagi A, et al. Oral systemic administration of Ankaferd blood stopper has no short-term toxicity in an in vivo rabbit experimental model. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2010 Oct;16(5):533-6.
152. Tokgöz H, Karakaya K, Hanci V, Abduşoğlu M, Erol B, Türksoy O, et al. Protective value of a folkloric medicinal plant extract against mortality and hemorrhage in a life-threatening renal trauma model. *Urology*. 2010 Jun;75(6):1515.e9-14.
153. Kosar A, Cıplı HS, Kaya A, Uz B, Haznedaroğlu IC, Goker H, et al. The efficacy of Ankaferd Blood Stopper in antithrombotic drug-induced primary and secondary hemostatic abnormalities of a rat-bleeding model. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2009 Apr;20(3):185-90.
154. Kalaycı MU, Soylu A, Eroglu HE, Kubilay D, Sancak B, Ugurluoğlu C, et al. Effect of ankaferd blood stopper on hemostasis and histopathological score in experimental liver injury. *Bratisl Lek Listy*. 2010;111(4):183-8.
155. Kurt M, Dişibeyaz S, Akdoğan M, Saşmaz N, Aksu S, Haznedaroğlu İC. Endoscopic application of Ankaferd BloodStopper as a novel experimental treatment modality for upper gastrointestinal bleeding: A case report. *Am J Gastroenterol* 103(8);2156-8.
156. Ibis M, Kurt M, Onal İK, Haznedaroğlu IC. Successful management of bleeding due to solitary rectal ulcer via topical application of Ankaferd blood stopper. *J Altern Complement Med*. 2008 Nov;14(9):1073-4.
157. Kurt M, Kaçar S, Onal İK, Akdoğan M, Haznedaroğlu İC. Ankaferd Blood Stopper as an effective adjunctive hemostatic agent for the management of life-threatening arterial bleeding of the digestive tract. *Endoscopy* 2008;40:E262.
158. Kurt M, Oztas E, Kuran S, Onal İK, Kekilli M, Haznedaroğlu IC. Tandem oral, rectal, and nasal administrations of Ankaferd Blood Stopper to control profuse bleeding leading to hemodynamic instability. *Am J Emerg Med*. 2009 Jun;27(5):631.e1-2.
159. Oner A, Dogan M, Kaya A, Sal E, Bektas MS, Yesilmen O, et al. New Coagulant Agent (Ankaferd Blood Stopper) for Open Hemorrhages in Hemophilia With Inhibitor. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2009 Jun 14; doi: 10.1177/1076029609337313.
160. Turgut M, Aslan S, Çelebi N, Pamuk F, Haznedaroğlu İC, Demircan S ve ark. Kritik kanamaların kontrolünde Ankaferd BloodStopper (ABS) uygulamaları. 10. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi Kongre Kitabı, Antalya, 15-19 Ekim 2008:P242.
161. Çalışkan Ü, Uçar Albayrak C, Acıpayamlı C. Afibrinojenemili bir vakada cilt kesisine bağlı kanamanın Ankaferd ile durdurulması (2008a). 34. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı, Çeşme, İzmir. 8-11 Ekim 2008:P0137.
162. Çalışkan Ü, Uçar Albayrak C, Acıpayamlı C. Tar sendromlu bir vakada diş çekimine bağlı kanamanın Ankaferd ile durdurulması. 34. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı, Çeşme, İzmir. 8-11 Ekim 2008:P0139.
163. Öner AF, Kaya A, Temel H, Melek M, Karaman K, Epçaçan S et al. Dissemine intravasküler koagülasyonlu bir hastada yüzeysel Ankaferd BloodStopper kullanımı: Bir olgu sunumu. 34. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı, Çeşme, İzmir. 8-11 Ekim 2008;B052.
164. Karabulut H, Acar B, Babademez MA, Günbey G, Karaşen RM. Alt konka rezeksiyonlarından sonra "Ankaferd BloodStopper"li tampon uygulaması. 30. Ulusal KBB ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi / 4. Türk-Amerikan KBB ve Baş Boyun Cerrahisi Ortak Toplantısı, İstanbul. 8-12 Ekim 2008.
165. Dogan OF, Ozyurda U, Uymaz OK, Ercetin S, Haznedaroğlu I. New anticoagulant agent for CABG surgery. 4th Clinical Vascular Biology Congress, Antalya, Turkey. 7-1 May 2008.(European Journal of Clinical Investigation 38: 341).
166. Coşkun F, Pekbüyük K, Akkçük H, Ataman DK, Haznedaroğlu İC. Effective control of the bleeding from an arteriovenous malformation of the lower extremity via topical Ankaferd BloodStopper® tamponade: A case report. 5th European Congress on Emergency Medicine, Münih, Almanya 15-18 Eylül 2008.

167. Al B, Yildirim C, Cavdar M, Zengin S, Buyukaslan H, Kalender ME. Effectiveness of Ankaferd blood stopper in the topical control of active bleeding due to cutaneous-subcutaneous incisions. *Saudi Med J*. 2009 Dec;30(12):1520-5.
168. Kurt M, Akdogan M, Onal IK, Kekilli M, Arhan M, Shorbagi A et al. Endoscopic topical application of Ankaferd Blood Stopper for neoplastic gastrointestinal bleeding: A retrospective analysis. *Dig Liver Dis*. 2010 Mar;42(3):196-9.
169. Huri E, Akgül T, Ayyıldız A, Germiyanoglu C. Hemostasis in retropubic radical prostatectomy with Ankaferd BloodStopper: a case report. *Kaohsiung J Med Sci*. 2009 Aug;25(8):445-7.
170. Teker AM, Korkut AY, Gedikli O, Kahya V. Prospective, controlled clinical trial of Ankaferd Blood Stopper in children undergoing tonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009 Dec;73(12):1742-5.
171. Turhan N, Kurt M, Shorbagi A, Akdogan M, Haznedaroglu IC. Topical Ankaferd Blood Stopper administration to bleeding gastrointestinal carcinomas decreases tumor vascularization. *Am J Gastroenterol*. 2009 Nov;104(11):2874-7.
172. Ozaslan E, Purnak T, Yildiz A, Akar T, Avcioglu U, Haznedaroglu IC. The effect of Ankaferd blood stopper on severe radiation colitis. *Endoscopy*. 2009;41 Suppl 2:E321-2.
173. Ozaslan E, Purnak T, Yildiz A, Haznedaroglu IC. A new practical alternative for tumoral gastrointestinal bleeding: Ankaferd blood stopper. *Dig Liver Dis*. 2010 Aug;42(8):594-5.
174. Meric Teker A, Korkut AY, Kahya V, Gedikli O. Prospective, randomized, controlled clinical trial of Ankaferd Blood Stopper in patients with acute anterior epistaxis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010 Sep;267(9):1377-81.
175. Tuncer I, Doganay L, Ozturk O. Instant control of fundal variceal bleeding with a folkloric medicinal plant extract: Ankaferd Blood Stopper. *Gastrointest Endosc*. 2010 Apr;71(4):873-5.
176. Baykul T, Alanoglu EG, Kocer G. Use of Ankaferd Blood Stopper as a hemostatic agent: a clinical experience. *J Contemp Dent Pract*. 2010 Jan 1;11(1):E088-94.
177. Shorbagi A, Sivri B. Successful management of a difficult case of radiation proctopathy with Ankaferd BloodStopper: a novel indication (with video). *Gastrointest Endosc*. 2010 Sep;72(3):666-7.
178. Sonmez M, Baltacıoğlu E, Sarac O, Erkut N. The use of Ankaferd blood stopper in a patient with Glanzmann's thrombasthenia with gingival bleeding. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2010 Jun;21(4):382-3.
179. Kurt M, Onal I, Akdogan M, Kekilli M, Arhan M, Sayilir A et al. Ankaferd Blood Stopper for controlling gastrointestinal bleeding due to distinct benign lesions refractory to conventional antihemorrhagic measures. *Can J Gastroenterol*. 2010 Jun;24(6):380-4.
180. Purnak T, Ozaslan E, Beyazit Y, Haznedaroglu IC. Upper Gastrointestinal Bleeding in a Patient With Defective Hemostasis Successfully Treated with Ankaferd Blood Stopper. *Phytother Res*. 2010 Jul 30. DOI: 10.1002/ptr.3252.
181. Karaman K, Bostancı EB, Ercan M, Kurt M, Teke Z, Reyhan E et al. Topical Ankaferd application to presacral bleeding due to total mesorectal excision in rectal carcinoma. *J Invest Surg*. 2010 Jun;23(3):175.
182. Dal Pont G. Retromolar osteotomy for the correction of prognathism. *J Oral Surg Anesth Hosp Dent Serv*. 1961 Jan;19:42-7.
183. Guyton AC, Hall JE. *Tıbbi Fizyoloji*. 11. Basım Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul:2007. Bölüm 15:175-6.
184. Hall-Findlay EJ. Vertical breast reduction with a medially based pedicle. Operative strategies. *Aesthetic Surgery Journal* 2002;22(2):185-95.
185. Nadler SB, Hidalgo JU, Bloch T. Prediction of blood volume in normal human adults. *Surgery* 1962. 51:224-32.
186. Gross JB. Estimating Allowable Blood Loss: Corrected for Dilution. *Anesthesiology* 1983; 58(3): 277-80.
187. Yu CN, Chow TK, Kwan AS, Wong SL, Fung SC. Intra-operative blood loss and operating time in orthognathic surgery using induced hypotensive general anesthesia: Prospective study. *Hong Kong Med J*. 2000 Sep;6(3):307-11.
188. Schaberg SJ, Kelly JF, Terry BC, Posner MA, Anderson EF. Blood loss and hypotensive anesthesia in oral-facial corrective surgery. *J Oral Surg*. 1976 Feb;34(2):147-56.
189. Felfernig-Boehm D, Salat A, Kinstner C, Fleck T, Felfernig M, Kimberger O et al. Influence of hypotensive and normotensive anesthesia on platelet aggregability and hemostatic markers in orthognathic surgery. *Thromb Res*. 2001 Aug 1;103(3):185-92.

190. Kramer FJ, Baethge C, Swennen G, Teltzrow T, Schulze A, Berten J et al. Intra- and perioperative complications of the LeFort I osteotomy: a prospective evaluation of 1000 patients. *J Craniofac Surg.* 2004 Nov;15(6):971-7.
191. Ngan PG, Iqbal HJ, Jayagopal S, Sillitoe AT, Dhital SK, Juma A. When to use drains in breast reduction surgery? *Ann Plast Surg.* 2009 Aug;63(2):135-7.
192. Varma SK, Henderson HP. A prospective trial of adrenaline infiltration for controlling bleeding during surgery for gynaecomastia. *Br J Plast Surg.* 1990 Sep;43(5):590-3.
193. Lejour M. Vertical mammoplasty and liposuction of the breast. *Plast Reconstr Surg.* 1994 Jul;94(1):100-14.
194. Wiesman IM, Lehman JA Jr, Parker MG, Tantri MD, Wagner DS, Pedersen JC. Gynecomastia: an outcome analysis. *Ann Plast Surg.* 2004 Aug;53(2):97-101.

EKLER

EK-1: Bilgilendirilmiş Olur Formu

EK-2: Hasta Takip Çizelgesi

ABS09-Plast Çalışması

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

ÇALIŞMA BAŞLIĞI

“Ameliyatta ve erken ameliyat sonrası dönemde kanama miktarı yüksek olan plastik cerrahi ameliyatlarında ameliyat sırasında ameliyat sahasına topikal **Ankaferd® BloodStopper® (ABS)** uygulamasının ameliyat sonrası hemoglobin düzeyi, vakumlu rezervuar drenden gelen miktar, dren kullanma süresi ve transfüzyon ihtiyacına etkisi: randomize, plasebo kontrollü, çift kör Faz 2 klinik çalışma” başlıklı ‘ABS09-Plast’ protokol kodlu çalışma

PROTOKOL NUMARASI : ABS09-Plast

HASTANE VEYA ENSTİTÜ : Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi

ÇALIŞMAYA KATILAN GÖNÜLLÜNÜN İSMİ: _____

Bu çalışmanın amacı ameliyat öncesi kanama eğilimini arttıracak sorunlarla ilgili yeterli öykü alımı ve tetkiklerin yapılması, ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası arteriyel kan basıncının normal düzeyde tutulması, ameliyatta uygun hemostatik tekniğin kullanılması yanı sıra ameliyatta kullanılacak bir hemostatik kimyasal ajan ile kanama miktarı anlamlı derecede azaltılabileceğinin gösterilmesidir.

Bu çalışma sadece Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde yapılacak ve plastik cerrahi uygulanan 50 gönüllüden biri olacaksınız. Bu çalışmadaki tüm işlemler (tanı/tedavi işlemleri, laboratuvar incelemeleri) ve çalışma metodu, araştırmacının bağlı bulunduğu kurumun yerel etik kurulunun onayını almıştır.

Ankaferd® Blood Stopper® 10 mL sprey, 5 farklı bitkisel kökenli ekstraktın karışımından oluşmaktadır.

Çalışmada kullanılacak ilaç/ürünler şunlardır:

- 10mL’lik Ankaferd® BloodStopper® içeren sprey

- 10mL’lik yalancı ilaç içeren sprey

Ankaferd® Blood Stopper® adlı ilacın güvenliliği 2008 yılında Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde 24 sağlıklı gönüllü üzerinde uygulanmış bir Faz 1 resmi klinik çalışma ile ispatlanmıştır.

Bu formu imzalayarak, uygulanmasını kabul ediyorsunuz. Ameliyat öncesi ve sonrasında olmak üzere toplam kez bazı laboratuvar testleri yapılmak üzere kan örneği alınacaktır.

Çalışmada Ankaferd® Blood Stopper® veya yalancı ilaç size rastgele (yazı tura atarak belirleme gibi) belirlenmek üzere verilecektir. Çalışma sırasında ne doktorunuz, ne de siz hangi tedaviyi aldığınızı önceden bilmeyeceksiniz, sonuçlar analiz sırasında belli olacaktır.

Eğer ciddi bir yan etki ortaya çıkarsa çalışma tedavisi doktorunuz tarafından kesilebilir. Doktorunuz, medikal açıdan sizin için daha iyi olacağını düşünerek veya çalışma programını izleyemediğiniz konusunda kendi yargısına dayanarak, olurunuzu almaksızın sizi çalışmadan çıkarabilir.

Şu anda bilinmeyen sorun veya yan etkiler ortaya çıkabilir. Çalışmanın gidişinde yapılabilecek değişiklikler ve karşılaşılabileceğiniz yeni saptanan riskler doktorunuz tarafından size bildirilecektir.

Çalışmanın gidişi/ kişisel haklar/ilaç yan etkileri ile ilgili sorularınız olursa, **Doç. Dr. Mustafa Asım Aydın** ile **0533 654 80 57** no’lu telefondan temasa geçmeniz gerekir.

Bu çalışma sırasında kullanılacak araştırma ilaçlarının, uygulanacak testlerin ve araştırma ile ilgili olarak gerçekleştirilecek diğer işlemlerin masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum ya da kuruluşa ödetilmeyecektir. Çalışma protokolüne araştırmacı ve

gönüllüler tarafından tam olarak uyulmasına rağmen, araştırma ilacı ile ilgili olan mağduriyet halinde medikal tedavi ile ilgili masraflar destekleyici firma tarafından karşılanacaktır. Araştırmada her türlü mali ve hukuki sorumluluk araştırıcı ve destekleyiciye aittir.

Bu tip bir zarara bağlı ücret kaybı, maluliyet veya rahatsızlık nedeniyle tazminat ödenmesi rutin olarak uygulanmaz. Bu formu imzalamakla hiçbir kanuni hakkınız geçersiz kılınmamaktadır.

Bu çalışmaya katılmamakta veya çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Bu çalışmaya katılmamanız veya başladıktan sonra herhangi bir noktada ayrılmanız, daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir. Bu çalışmadan ayrılmaya karar vererseniz **Doç. Dr. Mustafa Asım Aydın** ile temasa geçiniz.

Yasal zorunluluk olmadıkça kimliğiniz açıklanmayacaktır. Tedavinizin sonuçları bilimsel amaçlarla yayımlanabilir, ancak kimliğinizin gizli kalması sağlanacaktır. Bu çalışmaya dahil olduğunuz süre içindeki tüm kayıtlar (hastane ve büro kayıtları dahil) gerektiğinde kurumun etik komitesine ve Sağlık Bakanlığı'na açık olacaktır.

Bu çalışmadan elde edilecek sonuçlardan başkaları da yararlanabilir.

Çalışmaya katılmak gönüllülük esasına göre olacaktır.

Yukarıda, gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum (veya bu metin bana okundu). Gebe olmamam gerektiğini biliyor, gebe olmadığımı beyan ediyorum ve çalışma süresince gebe kalmayacağımı taahhüt ediyorum. Bunlar hakkında bana yazılı veya sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı:

Tarih: / / 2009

İmzası:

Adresi:

Tarih: / / 2009

Faks:

Velayet / Vesayet Altında bulunanlar için:

Tarih: / / 2009

Veli / Vasinin Adı:

İmzası:

Adresi:

Tel:

Faks:

Olur Alma İşlemine Başından Sonuna kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin Adı:

Tarih: / / 2009

İmzası:

Tel:

Faks:

Açıklama Yapan Araştırmacının Adı:

Tarih: / / 2009

İmzası:

Bu formun bir kopyası gönüllüye verilecektir.

SDÜ TIP FAKÜLTESİ PLASTİK CERRAHİ A.D.
ABS09 Plast ÇALIŞMASI
HASTA TAKİP ÇİZELGESİ

Hastanın kişisel bilgileri (Barkot etiketi yapıştırılacak)		TANI			Çalışma No:				
Ameliyat Tarihi:		Boy:		Ağırlık:		BMI:	Kan Grubu:		
Eşlik Eden Hastalık:	HT () İlaçlar:		DM () İlaçlar:		Diğer:				
İlaç Kullanımı:	() ASA(Aspirin,Dispril,Coraspin,Babypirin...)			() Heparin ve türevleri-Doz:					
	Son 7-10 gün ()		Son 7 gün ()		Son 24 saat ()		Son 24-48 saat ()		
() Diğer NSAI:		Son 7-10 gün ()		Son 10 gün ()					
Lab.: (Preop)	Hb:	Htc:	Tromb.:	PT:	INR:	APTT:			
	AKŞ:	T.Prot:	Alb.:	preop TA : Serviste:		Ameliyathanede:			
preop TA: En düşük:				En yüksek:					
Proflaktik Antibiyotik: Sul.+Amp. () Sefazolin () Ciprofloksasin ()				Post op. Antibiyotik:					
Ameliyat Süresi :				Ekip:					
Yapılan Ameliyat	1.Ortognatik Cerrahi ()		Le forte I Osteotomi ()		Le forte I + BSSO ()				
	2.Redüksiyon Mamoplasti ()		Çıkarılan toplam doku miktarı: gr.						
	3.Subkutan Mastektomi ()		Çıkarılan toplam doku miktarı: gr.						
Postop.	Hb	Htc	Plt.	T.Prot.	Alb.	Transfüzyon	Eritrosit(Ü)	Tamkan (Ü)	TDP (Ü)
0. gün						0. gün			
1. gün						1. gün			
2. gün						2. gün			
3. gün						3. gün			
4. gün						4. gün			
5. gün						5. gün			
Bence Hemostaz:		İyi ()	Orta ()	Zayıf ()	Dren performansı		İyi ()	Başarısız ()	
Bence kullandığımız ürün:			Aktif madde ()			Plasebo ()			
Hemovak dren		Miktar (cc)	Görünüm		Komplikasyon:				
0. gün					Hematom ()		Seroma ()		Enfeksiyon ()
1. gün									
2. gün					Kullanılan madde:		Kullanma sayısı:		
3. gün									
4. gün					Kullanılan Toplam miktar:				
5. gün									
6. gün ve sonrası toplam					Kullanılan madde no:				