

**T.C**  
**FIRAT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL KÜNT KARACİĞER TRAVMASI OLUŞTURULAN  
RATLARDAKİ BAKIR, ÇİNKÜ VE VİTAMİN KOMPLESİNİN  
(CERNEV T®) KULLANIMININ KARACİĞER YİLEMLERİ ÜZERİNDE  
ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

Dr. Yusuf Ziya CERRAHOĞLU

**TEZ DANIŞMANI**

Doç. Dr. Erhan AYGEN

**ELAZIĞ**

**2008**

## DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

### DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Yavuz Selim İlhan

Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Erhan AYGÜN

Genel Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Danışman

### Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

|       |       |
|-------|-------|
| ..... | _____ |
| ..... | _____ |
| ..... | _____ |
| ..... | _____ |
| ..... | _____ |

## TE EKKÜR

Asistanlık e itimim süresince her konuda yardımlarını esirgemeyen ba ta anabilim dalı ba kanımız Prof.Dr.Yavuz Selim LHAN'a daha sonra çok de erli hocalarım Prof.Dr.Osman DO RU, Doç.Dr.Ziya ÇET NKAYA, Doç.Dr.Cemalettin CAMCI, Doç.Dr.Nurullah B ÜLBÜLLER, Doç.Dr.Erhan AYGEN, Yrd.Doç.Dr. Refik AYTEN'e sonsuz te ekkürlerimi bildiririm.

Uzmanlık e itimim süresince birlikte çalı tı m tüm asistan arkada larıma ve genel cerrahi klini inin tüm personeline te ekkür ederim.

Tez çalı mam sırasında yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. brahim ÖZERCAN ve Yrd. Doç. Dr. Dilara Seçkine te ekkür ederim.

## ÖZET

### DENEYSEL KÜNT KARACER TRAVMASI OLU TURULAN RATLARDA BAKIR, ÇİNKÜ VE VİTAMİN KOMPLEKSİNİN (CERNEVİT®) KULLANIMININ KARACER İYİLEME ÜZERİNE ETKİLERİ

Künt travma sonrası solid organ yaralanmaları sık gözlenmektedir. İyileyen görüntüleme yöntemleri sayesinde birçok vaka opere edilmeden takip edilebilmektedir. Günümüzde nonoperatif tedavi sıklığı artmaktadır. Bu nedenle solid organ yaralanmalarında iyileşmeyi arttırıcı ajanların araştırılmasına devam edilmektedir. Bu çalışmada bakır, çinko ve vitamin kompleksinin olu turulan künt karaciğer travması sonrası karaciğer iyileşmesi üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

Çalışmada Wistar Albino türü 32 adet rat kullanıldı. Ratların tamamına genel anestezi uygulandıktan sonra özel olarak hazırlanmış platformda künt travma olu turuldu. Daha sonra her grupta 8 rat olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. Grup I'e herhangi bir tedavi verilmedi, Grup II'ye orogastrik çinko, Grup III'e orogastrik bakır ve Grup IV'e intraperitoneal Cernevit Flakon® tedavisi verildi. Travma sonrası üçüncü günde laparotomi yapıp vena kava inferiordan kan örneği alındı ve ardından ratlar kurban edilerek karaciğer total eksize edildi. Kan örneklerinden AST, ALT, LDH tayini yapıldı, histopatolojik incelemede karaciğerdeki inflamasyon derecesi ile Ki-67 boyanma yüzdeleri değerlendirildi.

Anestezi ve travma uygulaması sonrası her gruptan birer rat eksitus oldu. Bu ratlar çalışmadan çıkarıldı. AST, ALT ve LDH düzeyleri Grup I'de diğer gruplardan daha yüksekti ( $p<0.05$ ). Grup II ve III'te diğer gruplara göre anlamlı enzim düzeyleri tespit edildi ( $p<0.05$ ). Grup IV'te kontrol grubuna göre anlamlı enzim düzeyleri saptanmadı ( $p>0.05$ ). Karaciğerdeki inflamasyon skoru Grup I'de diğer gruplara göre daha yüksek olarak tespit edildi ( $p<0,05$ ). Grup II'de inflamasyonda kontrol grubuna göre çok belirgin bir düzelme görüldü ( $p<0,05$ ).

Ki-67'nin en dük yüzdesi Grup I'de tespit edildi ve bu de er Grup II ve III'e göre anlamlı olarak daha dükü (p<0,05). En yüksek Ki-67 yüzdesi Grup II'de tespit edildi ve bu yükseklik di er gruplardan anlamlıydı (p<0,05). Grup IV'te ki Ki-67 yüzdesi Grup I'e yakın (p>0,05) iken Grup II ve III'e göre anlamlı derecede dükü (p<0,05).

Sonuç olarak, künt karaci er travması sonrası bakır ve çinko uygulamasının karaci er dokusunda inflamasyonu azalttı ı, iyile meyi arttırdı ı ve karaci er enzim düzeylerinde azalmayı sa ladı. Cernevit Flakon® kullanımının ise enzim düzeylerinde azalma yapmazken, inflamasyon düzeyinde azalma yaptı.

**Anahtar kelimeler:** Travma, çinko, bakır, multivitamin, karaci er, iyile me.

## ABSTRACT

### THE EFFECT OF USAGE OF CUPPER, Z NC AND CERNEV T® FLACON ON HEPAT C HEAL NG N RATS WH CH UNDERWANT EXPER MENTAL BLUNT HEPAT C TRAUMA

After blunt trauma we frequently observation solid organ injured. Developed image method by means of a lot of case follow to nonoperabl. Nonoperabl approach increase in this times. With this reason the research go on increase recover agent in the solid organ injured. n this study we aimed evaluating the effects of zinc,cupper and vitamin complex on liver healing after blunt liver trauma.

n this study 32 number of Wistar Albino genus were used. After appication of general anesthesia to all of the rats, blunt trauma performed on a special platform. Then groups was created each of which had 8 members. In Group I any treatment wasn't performed but orogastric zinc performed in Group II, orogastric cupper to Group III and intraperitoneal Cernevit Flacon® to Group IV. n third day after trauma laparatomy performed in all of rats and blood sample taken from vena cava inferior, afterwords the liver of rats removed totally. n blood sample AST, ALT, LDH level was studied. As histopatologic examination the inf lamation level of liver and the rate of dyeing with Ki-67 was evaluated.

After performing anesthesia and trauma, one rat was exed in each group. These rats excluded from the study. n Group I the levels of AST, ALT and LDH were higher then other Group ( $p < 0,05$ ). In Group II and III significant declining of enzyme levels was observed in comparing other Groups ( $p < 0,05$ ). In Group IV there wasn't significant declining of enzyme level ( $p > 0,05$ ). The highest rate of Ki -67 was in Group II and it was significant in comparison with other Groups ( $p < 0,05$ ). n Group IV the rate of Ki-67 was close to group I and was significantly lower then Group II and Group III ( $p < 0,05$ ).

As results usage of zinc and cupper decreased inflammation in liver tissue, increased healing and decreased enzyme levels. On the oher hand, Cernevit Flacon® usage didn't provide decreased in enzyme level but decreased inflammation level.

**Key Word:** Trauma, zinc, cupper, multyvitamine, liver, recover

## Ç NDEK LER

|  |            |
|--|------------|
| <b>TE EKKÜR</b> .....  | <b>iii</b> |
| <b>ÖZET</b> .....  | <b>iv</b>  |
| <b>ABSTRACT</b> .....  | <b>vi</b>  |
| <b>Ç NDEK LER</b> .....  | <b>vii</b> |
| <b>TABLO L STES</b> .....  | <b>ix</b>  |
| <b>EK LLER L STES</b> .....                                      | <b>x</b>   |
| <b>KISALTMALAR L STES</b> .....                                  | <b>xi</b>  |
| <b>1.G R</b> .....   | <b>1</b>   |
| 1.1. Karaci er .....   | 3          |
| 1.1.1. Topografik Anatomi .....                                  | 3          |
| 1.1.2. Karaci erin Damarsal Yapıları .....                       | 4          |
| 1.1.3. Karaci erin Histolojik Yapısı .....                       | 5          |
| 1.1.4. Karaci erin Segmenter Anatomisi .....                     | 6          |
| 1.2. Travma .....  | 7          |
| 1.2.1 Travmaya Yakla ımın Tarihçesi .....                        | 8          |
| 1.2.2. Dünyada Travma Epidemiyolojisi .....                      | 9          |
| 1.2.3. Travma Mekanizmaları Ve Travmaya Sistemik Yanıt .....     | 10         |
| 1.2.4. Travma Sonrası Ölümün Zamana Göre Sınıflandırılması ..... | 10         |
| 1.2.5. Multitравmalı Hastanın De erlendirilmesi .....            | 10         |
| 1.2.5.1. Hazırlık .....  | 11         |
| 1.2.5.2. Triaaj .....  | 11         |
| 1.2.5.3. İlk De erlendirme .....                                 | 13         |
| 1.2.5.4. Resüsitasyon .....                                      | 16         |
| 1.2.5.6. Detaylı De erlendirme .....                             | 18         |
| 1.3. Batın Travmalarında Güncel Yakla ımlar .....                | 18         |
| 1.3.1. Karnın Anatomik Bölgeleri .....                           | 19         |
| 1.3.2. Batın Travmalı Hastaya Yakla ım .....                     | 20         |
| 1.3.3. Batın Travmalarında Tanı Yöntemleri .....                 | 20         |
| 1.3.4. Künt Karaci er Yaralanmalarında Konservatif Tedavi .....  | 23         |
| 1.4. Travma ve nflamasyon .....                                  | 26         |

|   |           |
|---|-----------|
| 1.4.1. Serbest Oksijen Radikalleri .....                                    | 26        |
| 1.4.2.Serbest Radikallerin Hasar Mekanizması .....                          | 27        |
| 1.4.3. Komplemanın Rolü .....   | 29        |
| 1.4.4. Endotelin Rolü .....   | 29        |
| 1.4.5. Lökositlerin Rolü .....  | 30        |
| 1.4.6. Serbest Oksijen Radikallerine Karşı Doğal Savunma Mekanizmaları .... | 30        |
| 1.4.7. Antioksidanlar .....   | 31        |
| 1.5. Cernevit.....  | 34        |
| 1.6. Çinko .....  | 36        |
| 1.7. Bakır (Cu) .....   | 36        |
| 1.8. Karaciğer doku iyileşmesi ve rejenerasyonu .....                       | 37        |
| 1.8.1. Karaciğer iyileşmesine Etkili Maddeler .....                         | 39        |
| 1.8.2. Karaciğer iyileşme Düzeyinin Derecelendirilmesi.....                 | 40        |
| 1.8.3.Hepatoselüler Zedelenmenin Değerlendirilmesi .....                    | 41        |
| <b>2. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....</b>   | <b>42</b> |
| 2.1.Deneklerin Hazırlanması .....   | 42        |
| 2.2. Deneklerin Gruplara Ayrılması .....                                    | 42        |
| 2.3.Anestezi Ve Travmanın Uygulanması.....                                  | 42        |
| 2.4.Sonuçların Değerlendirilmesi .....                                      | 44        |
| 2.5. Histopatolojik inceleme için Örneklerin Hazırlanması .....             | 45        |
| 2.6. istatistiksel değerlendirme .....                                      | 45        |
| <b>3.BULGULAR.....</b>  | <b>46</b> |
| <b>4. TARTIŞMA .....</b>  | <b>51</b> |
| <b>5. KAYNAKLAR .....</b>   | <b>55</b> |
| <b>6. ÖZGEÇMİŞ .....</b>  | <b>66</b> |



## TABLO L STES

|  |    |
|--|----|
| <b>Tablo 1:</b> A S (Abbreviated injury scale: kısaltılmı yaralanma skoru )<br>de erlendirilmesi .....                         | 12 |
| <b>Tablo 2:</b> Glaskow koma skalası .....   | 12 |
| <b>Tablo 3:</b> Kanamanın sınıflandırılması .....  | 16 |
| <b>Tablo 4:</b> Periton lavajının pozitif olarak yorumlandı ı durumlar .....   | 20 |
| <b>Tablo 5:</b> Karaci er yaralanmalarının sınıflandırılması .....   | 24 |
| <b>Tablo 6:</b> Serbest oksijen radikalleri .....  | 27 |
| <b>Tablo 7 :</b> Biyolojik sistemlerde antioksidan savunma sistemi .....   | 31 |
| <b>Tablo 8:</b> nflamasyon düzeyinin de erlendirilmesi .....   | 45 |
| <b>Tablo 9:</b> Gruplardaki ortalama AST,ALT,LDH, Ki -67 ve inflamasyon düzeyleri  | 47 |
| <b>Tablo 10:</b> Grupların ortalama AST, ALT, LDH, Ki -67 ve inflamasyon de erlerinin<br>istatistiksel de erlendirilmesi ..... | 47 |

## EK LLER L STES

|   |    |
|---|----|
| <b>ekil 1:</b> Karaci erin lobül yapısının ematik görünümü .....  | 5  |
| <b>ekil 2:</b> Portal triadın mikroskopik görünümü .....  | 6  |
| <b>ekil 3:</b> Karaci erin segmenter anatomisi .....  | 7  |
| <b>ekil 4:</b> Deney için özel imal edilen platform .....   | 41 |
| <b>ekil 5 :</b> Travma sonrası Grade II Karaci er laserasyonu .....   | 44 |
| <b>ekil 6:</b> Travma sonrası Grup II'deki bir ratda karaci erdeki iyile menin<br>posttravmatik 3. gün sonunda %10'luk formolle muamele sonrası<br>görünümü ..... | 46 |
| <b>ekil 7:</b> Gruplardaki ortalama AST de erlerinin grafik olarak gösterilmesi .....   | 48 |
| <b>ekil 8:</b> Gruplardaki ortalama ALT de erlerinin grafik olarak gösterilmesi .....   | 48 |
| <b>ekil 9:</b> Gruplardaki ortalama LDH de erlerinin grafik olarak gösterilmesi .....   | 49 |
| <b>ekil 10:</b> Gruplardaki ortalama Ki-67 yüzdelerinin grafik olarak gösterilmesi ...  | 50 |
| <b>ekil 11:</b> Gruplardaki ortalama inflamasyon de erlerinin grafik olarak<br>gösterilmesi .....   | 50 |

## KISALTMALAR L STES

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| <b><sup>1</sup>O<sub>2</sub></b>  | : Singlet oksijen   |
| <b>AIS</b>                        | : Abbreviated injury scale: kısaltılmış yaralanma skoru                     |
| <b>ALT (SGPT)</b>                 | : Alanin aminotransferaz (serum glutamik-piruvik transaminaz)               |
| <b>AST (SGOT)</b>                 | : Aspartat aminotransferaz (serum glutamik -oksaloasetatik asit transferaz) |
| <b>ATLS</b>                       | : Advanced Trauma Life Support  |
| <b>ATP</b>                        | : Adenozin trifosfat  |
| <b>BT</b>                         | : Bilgisayarlı tomografi  |
| <b>CCl<sub>4</sub></b>            | : Karbontetraklorür   |
| <b>Cu</b>                         | : Bakır   |
| <b>CVP</b>                        | : Santral venöz basınç  |
| <b>DNA</b>                        | : Deoksiribo nükleik asit   |
| <b>EGF</b>                        | : Epidermal büyüme faktörü  |
| <b>FGF</b>                        | : Fibroblast büyüme faktörü   |
| <b>GPx</b>                        | : Glutasyon peroksidaz  |
| <b>GSH</b>                        | : Glutasyon   |
| <b>GSH-Px</b>                     | : Glutasyon peroksidaz  |
| <b>GSSG-R</b>                     | : Glutasyon redüktaz  |
| <b>GST</b>                        | : Glutasyon S-transferaz  |
| <b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b> | : Hidrojen peroksit   |
| <b>HGF</b>                        | : Hepatosit büyüme faktörü  |
| <b>HO<sub>2</sub></b>             | : Peroksil radikali   |
| <b>HSS</b>                        | : Hepatosit uyarıcı madde   |
| <b>IL-1</b>                       | : Interlokin 1  |
| <b>IL-6</b>                       | : Interlokin 6  |
| <b>ISS</b>                        | : Injury severity score; yaralanma şiddet skoru                             |
| <b>KAT</b>                        | : Katalaz   |
| <b>LDH</b>                        | : Laktat Dehidrogenaz   |
| <b>LPO</b>                        | : Lipit peroksidaz  |
| <b>MASH</b>                       | : Mobile Army Surgical Hospital   |
| <b>Mn</b>                         | : Mangenez  |

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| <b>MT</b>                        | : Metallotiyonein                               |
| <b>NADH</b>                      | : Nikotinamid dinükleotid                       |
| <b>NO</b>                        | : Prostosiklin, nitrik oksit                    |
| <b>O<sub>2</sub><sup>-</sup></b> | : Süperoksit anyonu                             |
| <b>OAA</b>                       | : Özafagus obturator airway                     |
| <b>OGTA</b>                      | : Özafago-gastrik tüp airway                    |
| <b>OH</b>                        | : Hidroksil radikali                            |
| <b>PAF</b>                       | : Platelet aktive edici faktör                  |
| <b>PCNA</b>                      | : Proliferating cell nuclear antijen            |
| <b>PGE<sub>2</sub></b>           | : Prostoglandin E2                              |
| <b>PH</b>                        | : Parsiyel hepatektomi                          |
| <b>PLGSH-Px</b>                  | : Fosfolipid hidroperoksit glutatyon Peroksidaz |
| <b>PMNL</b>                      | : Polimorf nüveli lökositler                    |
| <b>Se</b>                        | : Selenyum                                      |
| <b>SH</b>                        | : Sülfidril                                     |
| <b>SOD</b>                       | : Süperoksid dismutaz                           |
| <b>SOR</b>                       | : Serbest oksijen radikali                      |
| <b>STNFR</b>                     | : Solubl TNF reseptörleri                       |
| <b>T3</b>                        | : Triiyodotironin                               |
| <b>TGF</b>                       | : Transforming büyüme faktörü alfa              |
| <b>TGF</b>                       | : Transforming büyüme faktörü beta              |
| <b>TNF-</b>                      | : Tümör Nekrotizan Faktör Alfa                  |
| <b>TPL</b>                       | : Tanısal peritoneal lavaj                      |
| <b>US</b>                        | : Ultrasonografi                                |
| <b>VEGF</b>                      | : Vasküler endotel büyüme faktörü               |
| <b>Zn</b>                        | : Çinko   |

## 1.G R

Karaci er batın bo lu unda sa üst kadranda yer alan, yeti kinde a ırlı ı yakla ık 1500 gr kadar olan hepatositler, biliyer epitel hücreleri ve kupffer hücreleri olmak üzere üç ana hücre grubundan olu an, vasküler fonksiyon (barsaklardan dönen kanın depolanması ve infiltrasyonu), metabolik fonksiyon (vücudun metabolik sisteminin büyük kısmının koordinasyonu ve r egülasyonu), sekretuvar ve ekskretuvar fonksiyon (safranin yapılıp safra kanallarıyla gastrointestinal sisteme ula tırılması) olmak üzere pek çok fonksiyonu olan bir organdır. Karaci er damarlanması portal ven, hepatik arter ve hepatik ven ile sa lanır (1,2).

Travma tüm dünyada genç nüfusun en sık ölüm nedenidir (3). Travma ile ilgili ilk yazılı kaynak Mısır' da M.Ö 3000 ve 1600 yılları arasında yazıldı ı dü ünülen Edwin Smith papirüsüdür. Travma konusunda ki esas geli meler askeri hekimlerin sava lar sırasındaki birikimlerini kaleme alması ile olmu tur. Geli mi ülkelerde travma, 0–44 ya grubunda birinci ölüm nedeni olarak yer almaktadır (4).

Günümüzde künt batın travması sonrası geli en solid organ yaralanmalarının önemli bir kısmı ba aarıyla nonoperatif olarak tedavi edilebilmektedir. Ayrıca künt karın travması nedeni ile yapılan laparatomilerde, karaci er yaralanması saptanan hastaların büyük bir ço unlu unda batın içi kanamanın durmu oldu unun görülmesi ve cerrahi giri im uygulanmı olan böbrek yaralan malarında gereksiz nefrektomi oranlarının yüksek oldu unun saptanması, solid organ yaralanmalarında cerrahların konservatif tedaviyi bir seçenek olarak göz önünde bulundurmasını gerektirmi tir (5, 6, 7).

Konservatif tedavi için olmazsa olmaz iki art hemodinamik stabilite ve içi bo organ yaralanmasının olmamasıdır. Günümüzde çocuk ve eri kin pekçok hasta laparotomi gerekmezsiniz tedavi edilebilmekte, yaralı organda kanamanın durmasının yanısıra, iyile me de gerçekleşmektedir (8). Knudson ve ark. künt karaci er travmalı, seçilmi eri kin hastalarda, nonoperatif tedavinin ba aarı ile uygulanabilirli ini 52 vakalık bir çalı ma ile göstermi lerdir (9).

Abdominal travmada tanı yöntemi olarak fizik muayene yanında batın ultrasonografisi (USG), tanısal peritoneal lavaj (TPL), bilgisayarlı tomografi (BT), anjiyografi, tanısal laparaskopi ve laparotomi kullanılmaktadır (5).

Tanısal Peritoneal Lavaj intraperitoneal kanı % 98 göstermesine rağmen bazı önemli dezavantajları vardır. Künt solid organ yaralanmalarının nonoperatif tedavisinin önünü açan en büyük faktör BT olmasıdır. BT, yaralanmaların anatomisini doğru bir şekilde ortaya koyar. Ayrıca BT ile TPL'de görülmeyen retroperitoneum ve diyaframa da değerlendirilmesine imkân sağlar (10–13). Anjiyografi, BT ya da USG ile elde edilenüpheli bir damar yaralanması durumunda sadece tanı amacıyla değil, uygun durumlarda tedavi amacıyla da kullanılabilen bir yöntemdir. Tanısal laparoskopikünt karın travmalarında, teknik imkânların ve tecrübenin artmasıyla giderek artan oranda kullanılmaya ve non-teropatik laparotomilerin sayısını aynı oranda azaltmayı başarmıştır (14). Künt travmada intraabdominal kanamayı belirlemede doğru tanı oranı DPL için %97–99, USG için %81,5–99,7 BT için yaklaşık %95–100 olarak bildirilmiştir (15–18).

Travma sırasında adenin nükleotid katabolizması sonucu hücre içine hipoksantin birikir. Bu arada endotelde bazı proinflatuar ürünlerin (lökosit adhezyon molekülleri, sitokinler) ve biyoaktif ajanların (endotelin, tromboksan A2) yapımı artarken, diğer bazı koruyucu ürünlerin (yapısal nitrikoksit sentaz, trombomodulin) ve biyoaktif ajanların (prostosiklin, NO) yapımı baskılanır. Böylece travma sonrasında oluşan iskemi, daha sonraki reperfüzyon döneminde dokü zedelenebilirliğini arttıran proinflatuar bir durum başlatır. Etkilenen dokülarda sıklıkla nötrofil infiltrasyonu gözlenir. Parenkimal hücreler, endotel hücreleri ve lökositlerce serbest oksijen radikallerinin (SOR) yapımı artar. Serbest radikaller kimyasal olarak kararsız yapılardır. Bu nedenle herhangi bir molekül veya atom ile etkileşime girerek, o yapıdan bir elektron alma veya bir elektron verme eğilimindedirler (19–21).

Serbest radikaller vücutta antioksidan savunma mekanizmasının kapasitesini aştıkları zaman çeşitli bozukluklara yol açarlar. Karbonhidrat, lipid, protein ve DNA gibi biyomoleküllerin tüm sınıfları ve tüm hücre komponentleri ile etkileşime geçerek hücrede yapısal ve metabolik değişikliklere neden olurlar (19–23). Serbest radikallerin sebep olduğu oksidatif stresin global sonucu irreversible hücre nekrozudur (24).

Metallotiyoneinlere ba lı haldeki çınko; kad miyum, bakır ve civa gibi a ır metallere ba lı toksisiteyi azaltır. ntraselüler metal homeostazı sa lar, oksidatif stresten korur, apopitozisi önler. Çınko konsantrasyonu metallotiyonein indüksiyonu ile artar (25). Bakır(Cu) Sitikrom oksidaz enziminin aktivitesinde demirle birlikte rol oynar. Bununla birlikte bakır iyonları serbest radikal hasarının ortaya çıkmasında katalizör rolü oynayabilirler (26–29).

Selenyum antioksidan özellikteki glutatyon peroksidaz (GSH-Px) enziminin yapısında bulunur. Ayrıca Selenyum, E vitamini ile etkile erek lipid metabolizması sonucu olu an peroksitlerin neden oldu u oksidatif hasarlardan hücre membranını korumaktadır (30). Selenyum eksikli i olu turulan ratlarda da önemli karaci er de i ikliklerinin oldu u görülmü tür (31). Hepatosellüler zedelenmenin de erlendirilmesinde en çok kabul gören ve en çok kullanılan AST, ALT, LDH aktivitesi tayinidir (11).

Günümüzde görüntüleme alanındaki teknolojik ilerlemeler ile nonoperatif yakla ım künt karaci er travmalarında gittikçe artan oranda uygulanmaya ba lanmı tır. Travma sonucunda oksidatif stres olu makta ve doku iyile mesini yava lamaktadır. Çalı mamızda ki amacımız künt karaci er travması sonrasında uygulanacak bakır, çınko ve multivitamin kompleksi tedavisinin karaci er iyile mesi üzerine etkilerini ara tırmaktır.

## **1.1. Karaci er**

### **1.1.1. Topografik Anatomi**

Karaci er karın bo lu unda sa üst kadranda yer alır. Yeti kinde a ırlı ı yakla ık 1500 gr'dır. Karaci erin üzeri Glisson kapsülü adı verilen peritonla örtülüdür. Periton sadece karaci erin arka alt bölümünde inferior vena kava ve hepatic venlere yakın bir bölümünü örtmez. Karaci erin diafragmatik ve visseral olmak üzere iki yüzü vardır. Diafragmatik yüzü, üstte diafragma aracılı ı ile sa dan sola sa plevra ve sa akciğer, perikard ve kalp, sol plevra ve sol akci er ile kom udur. Önde diafragma, sternumun ksifoidi ve ön karın duvarına kom uluk gösterir. Karaci erin arka bölümü diafragma, alt kostal ar ile kom u olup inferior vena kava sulkusu ve çıplak alan bu bölgededir. Diafragmatik yüz, visseral yüzden keskin bir sınırla ayrılır (1).

Visseral yüz, sağdan sol kolonun hepatic fleksurası, transvers kolonun sağ yarısı, safra kesesi, duodenum, solda mide ve özofagusla kom uluk gösterir. Sağda periton aracılığı ile sağ böbrek ve sağ sürrenal glandına kom uludur. Sürrenal glandı ile karaciğer, peritonsuz kısımda yani çıplak alanda doğrudan temas halindedirler (1). Karaciğeri falsiform, yuvarlak ve koroner ligamanlar ön karın duvarına ve diafragmaya bağlı tutar. Karaciğeri örten periton (Glisson kapsülü) iki yaprağı ayrılarak diafragmaya yapışır. Glisson kapsülü karaciğeri yüzeyini sarı ve parankim içerisine doğru uzanan, içerisinde kan damarları ve safra duktusları içeren fibröz septalar verir. Bu iki periton yaprağı anterior ve posterior koroner ligamanlar adını alır. Bu ligamanlar sağda ve solda triangüler ligamanları oluşturur, önde birleşerek falsiform ligamanı meydana getirirler. Falsiform ligaman karaciğeri karın ön duvarına asar. Falsiform ligaman içinde, göbekten sol portal ven dalına giden sol umbilikal ven kalıntısının oluşturduğu ligamentum teres hepatis (yuvarlak bağ) vardır. Falsiform ve yuvarlak ligamanlar karaciğeri yüzeyel olarak sağ ve sol iki loba ayırırlar. Yuvarlak ligamanın oluşturduğu oluk ile safra kesesi yatağı arasındaki kısım kuadrat lob olarak adlandırılır. Porta hepatis kuadrat lobu kaudat lobdan ayırır. Gastrohepatik ligaman ve hepatoduodenal ligaman ya da diğeri adıyla karaciğeri pedikülü karaciğeri yerinde tutan diğeri anatomik oluklardır. Karaciğeri bu bağları solid organ yaralanmalarında oldukça önemlidir (1). Özellikle trafik kazaları ve düşmelerde solid organda meydana gelen yaralanmalar genelde bu asıci bağlara kom ulu parankim gelişmektedir (5).

### **1.1.2. Karaciğeri Damarsal Yapıları**

Portal ven; gastrointestinal sistemin önemli bir bölümünün kanını karaciğeri getiren toplardamardır. Splenik ven ve superior mezenterik venin pankreas boynu hizasında birleşmesi ile oluşur. İnferior mezenterik ven de bu venlere de iki lokalizasyonlarda katılır. Uzunluğu ortalama 7 cm, çapı 1–2 cm olup, karaciğeri hilusuna gelmeden sol gastrik veni ve bazı küçük dalları alır. Hilusta sağ ve sol iki dala, bir kısım insanda ise üç dala ayrılır. Sol portal ven dalı daha uzun ve yatayıdır. Portal ven dalları karaciğeri içinde segmentlere göre dağılım gösterir. Portal ven dallarında valv yoktur. Bu nedenle portal sisteme açılan bir venden yapılacak basınç ölçümü tüm portal sistemin basıncını yansıtır (1,6).

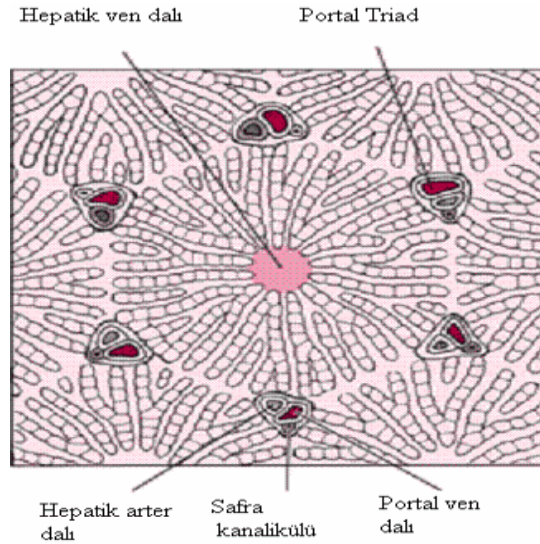


Portal kan akımının azalması hepatic arter kan akımının artmasına neden olur. Portal venin baltanmasından sonra karaciğerde atrofi gelişir. Karaciğere gelen kanın %70 kadarı Vena Porta, geri kalan kısmı ise Arteria Hepatica tarafından getirilir (1,6). Hepatic arter, hepatic communisin karaciğere giden dalıdır. Karaciğer pedikülü içinde sağ ve sol iki dala, daha sonra da karaciğerin segmentlerine göre dallara ayrılır. Varyasyonu çoktur (1).

Hepatic venler; üç major hepatic ven karaciğerin venöz drenajını sağlar. Sağ karaciğerin kanı sağ hepatic ven ile inferior vena cavaya boşalır. II. ve III. segmentlerin kanını alan sol hepatic ven, orta hepatic venle birleşerek yukarı yönde parankim içinde oldukça yüzeysel bir durumda seyreder. İnsanların % 50 sinde III. ve IV. segmentten kan alıp sol hepatic vene getiren ve umbilikal fissür veni adı verilen bir ven daha vardır. Orta hepatic ven çoğunlukla sol hepatic venle birleşip tek trunkus halinde inferior vena cavaya açılır (1,6).

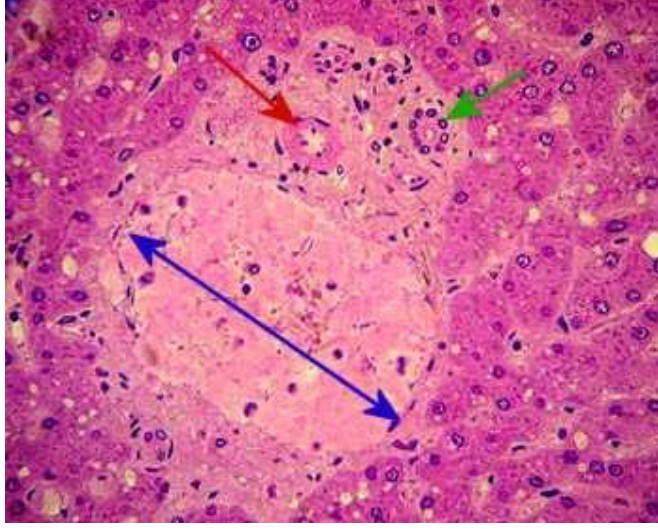
### 1.1.3. Karaciğerin Histolojik Yapısı

Hepatic parankim hepatositler, biliyer epitel hücreleri ve kupffer hücreleri olmak üzere üç ana hücre grubundan oluşur. Karaciğerin histolojisinde lobül yapısı görülür (1) (ekil 1).



**ekil 1:** Karaciğerin lobül yapısınınematik görünümü.

Lobül yapısında ortada bir hepatik ven (santral ven) dalı vardır. Bu santral venden periferik doğru insal biçimde sinüzoidler ve parankim hücreleri uzanır. Altıgen eklemlerdeki lobülün köşelerinde portal triadlar yerleşmiştir. Portal triad, portal ven, hepatik arter ve safra kanalının uç dallarının bulunduğu bölümdür (1,2)( ekil 2).



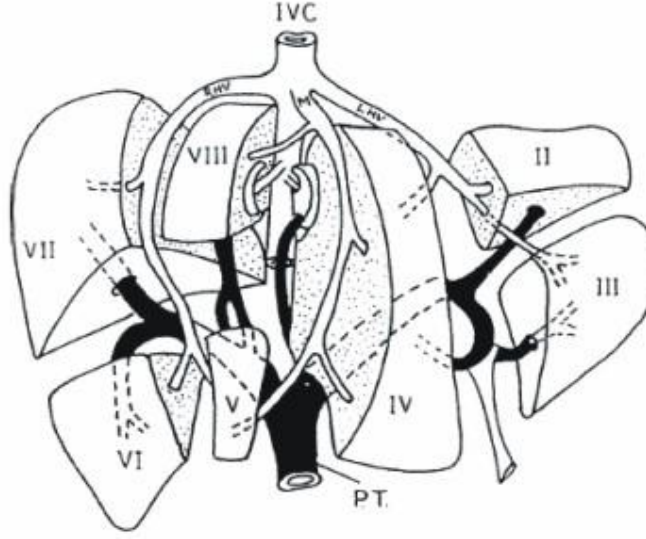
**ekil 2:** Portal triad. Mavi ok portal ven dalını, kırmızı ok hepatik arter dalını, yeşil ok safra duktusunu göstermektedir.

Portal ven ve hepatik arter kanı sinüzoidlerde karışır ve sinüzoidler terminal hepatik venüllere drene olurlar. Terminal hepatik venüller birleşerek hepatik venleri oluştururlar. Sinüzoidlerin endotel tabakası ile hepatositler arasındaki dissinüsoidal aralı denilen kısımda karaciğer lenf dolaşımı olur. Endotel tabakası hücreleri arasında aktif fagositoz görevi olan Kupffer hücreleri bulunur. Karaciğerin temel fonksiyonları; vasküler fonksiyon (barsaklardan dönen kanın depolanması ve infiltrasyonu), metabolik fonksiyon (vücudun metabolik sisteminin büyük kısmının koordinasyonu ve regülasyonu), sekretuar ve ekskretuar fonksiyon (safra kanalının yapıp safra kanallarıyla gastrointestinal sisteme ulaştırılması) olarak özetlenebilir (1,2).

#### 1.1.4. Karaciğerin Segmenter Anatomisi

Karaciğer dıştan bakıldığında falciform ligaman ile sağ ve sol loblara ayrılır. Bu yüzeyel ayrımla sağ lob sol lobun yaklaşık 6 katı büyüklüktedir ve kaudat ile kaudrat lobları da içerir (32).

Bu ayırım, vasküler ve biliyer da ılımla uygunluk göstermez. Kaudat lob (segment 1) , i lev açısından ba ımsız bir segmenttir. Bu segmentin damarlanması portal ven dallanmasından ve üç ana hepatik venden ba ımsızdır. Portal venden dallar alırken, venöz drenajı do ruda n inferior vena cavayadır (32).



**ekil 3:**Karaci erin segmenter anatomisi.

## 1.2.Travma

Travma tüm dünyada genç nüfusun halen en sık ölüm nedenidir. Travma nedeni ile ölümlerin oldukça büyük bir kısmı “golden hour” denilen ilk bir saat içerisinde olmaktadır. Bu ilk bir saat içindeki ölümlerin azaltılabilmesi için tüm dünyada hastane öncesinde, triaj esnasında ve hastaneye ilk başvurulduğunda yapılması gerekenler konusunda pek çok çalışma yapılmaktadır ve bu çalışmaların sonuçlarına göre düzenlemeler yapılmaktadır. Travma sözcüğü Yunanca kökenli yarıya yani “Tpavma” kelimesinden gelmektedir (3). Anglosakson literatüründe travma ile eş anlamlı olarak kullanılan “injury” ise Latince’den köken alan haksızlık ya da hata anlamına gelen bir sözcüktür. Ancak, İngilizce literatürde sıklıkla yaralanma anlamında kullanılmaktadır. Travma dünyanın gelişmiş ülkelerinde önde gelen ölüm nedenlerinden biridir (33, 34).

### 1.2.1 Travmaya Yaklaşımın Tarihçesi

Travma ile ilgili ilk yazılı kaynak Mısır’ da M.Ö 3000 ve 1600 yılları arasında yazıldı ı dü ünülen Edwin Smith papirüsüdür. Burada multipl yaralanmalı 48 olgu ele alınmaktadır. Yine M.Ö. 2500 ile 1500 yılları arasında Sushnuta adlı Hintli bir hekim 100 civarında cerrahi aleti tanımlamı , kopan kulakların dikilmesi ve bunun rekonstrüksiyonundan bahsetmi tir. Antik Yunan’ da Hipokrat’ ın travmalı hasta tedavisi konusunda çalı maları olmu tur (3). M.Ö. 2600 yıllarında Çinli hekim Yu Hsiung Nei Chig (Canon of Medicine) adıyla akapuntur hakkında kitap yazmı tur. Daha sonraki dönemlerde, travma konusunda geli meler ise askeri hekimlerin sava lar sırasındaki birikimlerini kaleme alması ile olmu tu r (35,36).

İlk hastaneler Romalılar devrinde kurulmu tur. Romalılarda yaralı askerler önceleri zengin ki ilerin evlerinde bakılırken, daha sonraları çadır ve baraka düzenine geçilmi ve böylece günümüz sahra hastanelerinin temeli atılmı tur. Sir John Pringle, İngiliz ordularında cerrahi komutan oldu u 18. yüzyıl ortalarında Kızıl Haç fikrini geli tirmi tir. Uzun zamanlar boyunca travma sonrasında sık rastlanan kanama, a rı ve infeksiyon gibi bulgular cerrahların korkul u rüyası olmaya devam etmi tir. Ta ki Dr. Pasteur’ un bakterilerin infeksiyon etkeni oldu unu göstermesiyle ve Lister’ in antisepsi i tanımlaması ile infeksiyon alanında büyük ilerlemeler olmu tur. Kanama ve a rı da geli en teknoloji içinde sorun olmaktan çıkmı tur. 19 yüzyılda Dominique Jean Larrey cerrahlı mın yanında yararlanan gıdalarının denetlenmesi ve sanitasyon anlamında çok önemli düzenlemeler yapmı tur. Ayrıca Larrey “uçan ambulans” adını verdi i ve atların çekti i arabalar ile yaralıları sava alanından ta ımaya ba lamasıyla günümüzde ki modern hasta ta ıma sisteminin temelini atmı tur. Kırım sava ı sırasında 1853’te, önceleri Londra’ da hasta bakımı yapmı olan Florence Nightingale ilk kez gerçek anlamda hasta bakımını gerçekle tirmi ve böylece günümüz hem ireli inin temeli atılmı tur. I.Dünya sava mın ba laması ile travma konusunda önceki dönemlere göre birçok ilerlemeler kaydedilmi tir. Ancak tüm bunlara ra men bu sava , travmalı hastanın bakımı konusunda birçok eksi in ortaya çıkmasına neden olmu tur. II. Dünya sava nda ise; mo dern bakım ve antibiyotik tedavisi devreye girmi tir. Kore sava nda ise; seyyar askeri cerrahi hastaneleri olu turulmu ve kısaca MASH (Mobile Army Surgical Hospital) olarak adlandırılmı tur (3).

Ülkemizde tıp eğitiminin temeli Selçuklular dönemine rastlamaktadır. Bu dönemde Türkçe eğitim yapılırken, yazılar Arapça olarak gerçekleştirilmiştir. Bu nedenle onun etkisi Türk hekimliği üzerinde uzun süre devam etmiştir. Osmanlıların son döneminde birçok cephede savaşıldı için çeşitli seyyar hastaneler kurulmuş ve dönemin askeri cerrahları travma konusunda geniş deneyimler edinmişlerdir. Asıl gelişmeler ise cumhuriyetin kurulması ile bu çalışmaların Gülhane Askeri Tıp Akademisi çatısı altında yapılması ile başlamıştır. Zaman içinde cerrahlar savaşların azalması ile daha çok sivil travmalar ile uğraşmış ve travma cerrahisi eğitimi, sivil ya da askeri tüm cerrahların konu ile ilgilenmesini gerektirmiştir (37).

### **1.2.2. Dünyada Travma Epidemiyolojisi**

Gelişmiş ülkelerde travma, 0-44 yaş grubunda birinci ölüm nedeni olarak yer almaktadır (4). ABD’de 1992 yılında travma nedeni ile ölümler % 47 ile ilk sırayı almıştır (38). Ülkemizde, travma nedeniyle ölümlerde, trafik kazaları birinci sırada ilk kazaları ise ikinci sırada yer almaktadır. Travma epidemiyolojisi bir üçgen ile tanımlanmaktadır. Bu üçgenin kenarları insan, etken ve çevre olarak tanımlanır. Bu üçgenden yola çıkarak dünyada travmadan korunma yöntemlerinin bilinmesi ve uzman ekiplerin oluşturulması ciddi sakatlıklar ve ölümlerle sonuçlanan bu sorunu kısmen önleyebilecektir. Bu konuda Hodson’ un önerileri ortaya sürülmüştür. Bu yöntemler ile tehlikenin yaratılmasını önlemek (örneğin; silah üretiminin ve satışının durdurulması), tehlikenin yayılmasını önlemek, tehlikeyi ayırmak, tehlikeyi bariyerlerle ayırmak önerilmiştir (39,40).

Ancak koruma önlemlerinin zarar vermediği durumlar da vardır. Emniyet kemeri göğüs kısmının kompresyonu ile karotis ve subklavian arter yaralanmaları, kaburga kırıkları, sternum kırıkları olabilir. Emniyet kemeri karın kısmı ile de ince barsak, kolon, mezenter yaralanmaları olabilir. Hava yastığı kornea abrazyonu, keratit, kalp rüptürü servikal torakal kırıklara neden olabilir (41). Emniyet kemeri ve hava yastığı yarar/zarar dengesi göz önüne alındığında bu iki koruyucu yöntemin kullanılması önerilir (41).

### **1.2.3. Travma Mekanizmaları Ve Travmaya Sistemik Yanıt**

Travma, mekanizmalarına göre fiziksel (trafik kazası, düme, darp, vb.), kimyasal (asit ve alkol yanıkları), termal, psikolojik (ciddi bir üzüntü sonrası), olmak üzere sınıflandırılabilir. Oluşum mekanizması açısından trafik kazaları, iş kazaları, yüksekten düşme ve darp gibi olaylar künt travma grubuna girerler. Travma sonucunda kanama gelişimi, vücut bir yandan renin anjiotensin mekanizması ile aldosteronu devreye sokarak tuzu tutmaya çalışır; bir yandan da katekolaminler ile vazokonstriksiyon yapmaya çalışır. Travma sonrasında hormonların büyük bir çoğunluğu artışı gösterir. Azalan hormonlar ise; insülin, seks ve tiroid hormonlarıdır. Kortizol artışı genellikle olarak lökositoz, ateş, taikardi ve sitokin aktivasyonu görülür. Bu nedenlerle travma sonrasında glukagonun artması ve insülinin azalması ile şeker metabolizması negatif yönde etkilenir (42).

### **1.2.4. Travma Sonrası Ölümün Zamana Göre Sınıflandırılması**

Travma sonrasında, ölen hastaların % 50'si olay yerinde, %30'u travmayı takiben ilk gün içinde, %20'si ise ilk günden sonra kaybedilirler. Olay yerinde olan dakikalar içindeki ani ölümler; sıklıkla kafa, toraks ve karın içi ciddi rüptür ya da hematomlar nedeniyle olurlar. Bunların hastaneye yetirilme şansları çok düşük ve mortaliteleri çok yüksek olduğundan çoğu kez önlenemez ölümler grubuna girerler. İkinci grup, travmalı hastanın olay yerinde erken dönemi atlatıp, nakil ve hastanede resusitasyon sırasında, ameliyatta ya da ameliyat sonrası erken dönemde yoğun bakımda veya acil serviste kaybedilmektedir. Üçüncü grup, önlenemez ölümler grubuna girer ve hekimlerin müdahalelerinin tümü bu grup için olmalıdır (43).

İkinci grupta yer alan hastaların ele alınması standart bir uygulama haline getirmek amacıyla ilk olarak 1980 yılında ABD'de Advanced Trauma Life Support (ATLS) adı altında bir kurs geliştirilmiştir ve zaman içinde, acil servislerde çalışan ve hastalara müdahale yapan tüm hekimlere bu kursu almaları zorunlu kılınmıştır (44).

### **1.2.5. Multitrammalı Hastanın Değerlendirilmesi**

Acil travmalı hastanın öncelikle hızla değerlendirilmesi ve hayat kurtarıcı tedavinin başlatılması gerekir. Geçen zaman çok önemli olduğundan sistematik bir yaklaşım istenir (43).

Genel de erlendirme dönemi; hazırlık, triaj, ilk de erlendirme (ABCDEFGF), resusitasyon, resusitasyon sonrası monitörizasyon, detaylı de erlendirme ve kesin tedavi bölümlerinden oluşur (43).

#### **1.2.5.1.Hazırlık**

Hastane öncesi ve hastane dönemi olarak incelenir. Hastane öncesi dönemde öncelikle hava yolunun sağlanması, harici kanama ve omuzla mücadele, hastanın immobilizasyonu üzerinde durulmalıdır. Anamnezde; kaza zamanı ve yaralanma ve yaralanma ile ilgili olayların öğrenilmesi önemlidir. Hastane dönemi; hastanelerde tercihen travma hastalarının karışılabilmesi için ayrı bir alan ayrılmalı ve ayakta hastaların girişiyle ambulans girişi birbirinden ayrılmalıdır. Hava yolu için gerekli malzemeler, her an el altında olmalıdır. Bulaşıcı riski nedeniyle maske, gözlük, sünger geçirmez önlük eldiven ve galemler gibi koruyucu önlemleri uygulamalıdır (43).

#### **1.2.5.2.Triaj**

Hastaların hangi tedavi kurumuna gideceklerine ve ne düzeyde tedavi göreceğine karar verilmesi ve bu yönde hasta seçimi için "triage" denir. Bu esnada ABC ilkeleri esas alınır. Hasta sayısının sağlık görevlisi sayısından az olması durumunda, hayati yaralanmaları olan ve multiorgan yaralanması olan hastalar öncelikle tedavi edilir. Hasta sayısının sağlık görevlisi sayısından çok olması durumunda ise en fazla yaşamı tehdit eden hastalara ve kısa sürede müdahale edilebilecek hastalara öncelik tanınır. Doğal afet durumları bu gruba girer. Özellikle doğal afet gibi çok sayıda yaralının olduğu durumlarda triage sınıflaması kullanılmaktadır (43).

Triajda kolaylık sağlanması amacıyla yaralıların travma sonrası yaralanmalarına göre ve genel durumlarına göre travma skorları düzenlenmiştir. Travma skora sistemleri; anatomik ve fizyolojik olmak üzere 2 ana başlık altında incelenirler (43,44).

### Anatomik Skorlar;

a) *AIS (Abbreviated injury scale: kısaltılmış yaralanma skoru)* (45).

**Tablo 1:** AIS de erlendirilmesi (45).

| Bölge                 | Skor | Yaralanma                      |
|-----------------------|------|--------------------------------|
| Ba                    | 0    | Yok                            |
| Boyun                 | 1    | Minör                          |
| Gö üs                 | 2    | Orta iddette                   |
| Karın                 | 3    | iddetli (ölüm tehlikesi yok)   |
| Pelvis                | 4    | iddetli (ölüm tehlikesi var)   |
| Ekstremiteler         | 5    | Kritik (sa kalım üpheli)       |
| Di er vücut yüzeyleri | 6    | Maksimum (tedavi mümkün de il) |

b) *ISS (Injury Severity Score; Yaralanma iddet Skoru)* (46, 47).

En yüksek üç AIS (Abbreviated Injury Scale) de erinin karesi alınarak toplanır ve böylece ISS hesaplanmı olur.  $ISS = AIS1^2 + AIS2^2 + AIS3^2$  olarak formüle edilir. ISS ile en hafif 0 ve en a ır 75 arasında skor elde edilir (46, 47).

### Fizyolojik Skorlar;

a) *Glasgow koma skoru:*

Glaskow koma skoru hastane öncesi ve sonrası dönemde tüm dünyada en yaygın olarak kullanılan sistem olup; göz açma, motor ve sözel cevap olmak üzere üç ana parametreden oluşur. En kötü skor 3 ve en iyi skor ise 15' tir (48).

**Tablo 2:** Glaskow Koma Skalası (48).

| Motor Yanıt     | Puan | Sözlü Yanıt        | Puan | Göz Açma       | Puan |
|-----------------|------|--------------------|------|----------------|------|
| Emirlere uyar   | 6    | Oryante            | 5    | Spontan        | 4    |
| A rıyı lokalize | 5    | Konfü              | 4    | Sözlü uyarıyla | 3    |
| A rıyla çeker   | 4    | Anlamsız kelimeler | 3    | A rıyla        | 2    |
| Fleksör yanıt   | 3    | Anlamsız sesler    | 2    | yok            | 1    |
| Ekstensör yanıt | 2    | Yok                | 1    |                |      |
| Yok             | 1    |                    |      |                |      |



*b)Revised trauma score*

*c)Pediatric trauma score*

### **1.2.5.3. İlk De erlendirme**

Hastaların tedavi öncelikleri, hastanın yaralanma türüne ve hemodinamik stabilitesine göre belirlenir. Vital fonksiyonlar seri ve düzgün bir eilde ele alınmalıdır. Hayatı tehdit eden durumlarda, İngilizce 7 kelimenin ilk harfleri alınarak ABCDEFG ekinde bir sıralama olu turulur (43).

Bu harflerin açılımı:

A-Airway: Havayolunun sa lanması(servikal immobilizasyon ile birlikte)

B- Breathing: Solunum ve ventilasyon

C- Circulation: Dola ım ve kanama kontrolü

D- Disability: Nörolojik durum

E- Exposure: Elbiselerin çıkartılması

F- Foley sonda

G-Gastrik sonda (Nazogastrik sonda)

#### **A- Airway (Hava yolunun sa lanması ve servikal immobilizasyon):**

İlk de erlendirme sırasında mutlaka havayolunun açık olup olmadığı kontrol edilmelidir. Yaralıya “nasılsınız?” “size ne oldu?” türünde basit sorular yönelterek okun durumu ve havayolu hakkında fikir sahibi olunabilir. İlk müdahaleyi yapan hekim eline eldiven giyerek yaralının a ız bo lu unu temizlemeli, dili öne do ru çekmeli ve a ız bo lu una “airway” yerle tirmelidir. Havayolu dört eilde açılabilir (49):

1- Maske ve ambu ile destek

2- Entübasyon: Orotrakeol veya nosotrakeol yolla yapılabilir.

3- İneknitroidotomisi (penkütan transtrakeol ventilasyon)

4- Cerrahi krikotirodotomi veya trakeostomi

Tüm bu yöntemlerin dışında özafagus obturator airway (OOA) ve özafago-gastrik tüp airway (OGTA) adlı iki yöntem daha vardır. Havayolu açıklığı sağlanırken, boyun omurgasının aırını oynatılmamasına ve korunmasına özen gösterilmelidir. Baş ile boynun immobilizasyonu gerekmektedir. Servikal travma olmadıkça tam olarak kesinlikle medikal immobilizasyon kaldırılmamalıdır (49).

### **B- Breathing (Solunum):**

Havayolu açıldıktan sonra yeterli oksijen ve ventilasyon sağlanmalıdır. Tüm travmalı hastalara, oksijen desteği verilmelidir. Yetersiz ventilasyona sebep olan durumlar: tansiyon pnömotoraks, açık pnömotoraks, pulmoner kontüzyon, yelken göğüs deformitesi ve masif hemotoraksdır (50).

Bu patolojiler fizik muayene ve akciğer filmi ile saptanabilir. Tansiyon pnömotoraksın tanısı solunum sıkıntısına eşlik eden travmalı olmayan tarafa doğru trakeal deviasyon, boyun venlerinde distansiyon veya sistemik hipotansiyon, travmalı tarafta subkutan amfizem varlığıyla konabilir. Acil olarak göğüs tüpü takılmalıdır. Tansiyon pnömotoraksta kollabe olmuş akciğerler tek yönlü-valf olarak çalışırlar. Her inspirasyonda plevral alanda hava birikimi artar. Negatif olan intraplevral basınç pozitifleşir ve aynı taraf diyafram çökerek mediastinal yapıları karşı tarafa doğru iter. Kontralateral akciğer komprese olur. Kalp superior ve inferior vena cava ekseninde rotasyona uğrar ve venöz dönüş azalır. Kardiyak atım düşer ve boyundaki venler belirginleşirler. Farkına varılmayan basit pnömotoraks da hasta, pozitif basınçlı mekanik ventilatöre alındığında tansiyon pnömotoraksa dönüşebilir. Açık pnömotoraks tam kat göğüs duvarı hasarı olduğunda gerçekleşir. Kesin tedavi yarannın kapatılması ve göğüs tüpünün takılmasıyla yapılır. Pulmoner kontüzyon kosta kırığı olsun olmasın oksijenasyonu ve ventilasyonu bozar. Enfeksiyon ve mekanik ventilasyonda bu durumda en başlangıçta çekilen akciğer filmi hasarın genişliğini göstermeyebilir. Zaman içinde lezyon tanımlanabilir hale gelir (50).

### **C- Circulation (Dolaşım ve kanama kontrolü)**

Yaralanma sonrası hipotansiyon, aksi ispat edilmedikçe hipovolemi ile açıklanmalıdır. Hipovolemide perfüzyon bozulur ve bu da bilinç düzeyi düşüklüklerine neden olur. Buna karşın; uuru açık olan bir hastanın da önemli miktarda kan kaybı olabileceğini unutmamak gerekir (50).

Karotis nabzının palpe edilmesi için en az 60 mmHg, femoral arter nabzının palpe edilmesi için 70 mmHg, radial arter nabzının palpe edilmesi için ise 80 mmHg sistolik tansiyon gerekir. Manuel olarak kanayan yerin kompresyonu turnike uygulanmasına oranla extremitelerdeki kanamaları daha etkin kontrol etmektedir. İntravenöz sıvı desteği iki adet periferel kateter yolu ile yapılmalıdır. Kan alınmalı, kan grubuna bakılmalı ve hemogram takibi yapılmalıdır. Sıvıların akışı konan intravenöz tüpün kalınlığı ile doru orantılı, uzunluğu ile ters orantılıdır. Bu yüzden kalın ve kısa anjiocutlar tercih edilmelidir. Hipovolemili 6 yaşından küçük pediatrik hastalarda perkutan femoral ven kateterizasyonu venöz tromboz riski yüzünden kontraendikedir. Eğer perkutan yoldan damar yolu açılmıyor ise eklem içi kanülasyon düşünülmelidir (50).

#### **D- Disability (Nörölojik durum)**

Hastanın uyarı düzeyi, pupillerin büyüklüğü ve ışığa cevabı araştırılmalıdır. Glasgow koma skoru ise nörolojik durum hakkında daha detaylı bilgi veren hızlı, basit, hastanın sağ kalımı için değerli ipuçlarını veren ve sıklıkla kullanılan bir değerlendirme metodudur (48).

#### **E-Exposure (Elbiselerin çıkarılması)**

Hasta çoğunlukla elbiseleri kesilerek, tamamen çıplak hale getirilmelidir. Ayrıca serumların vücut ısısında verilmesi ve resüsitasyon odasının ısıtılması yararlı olacaktır (49).

#### **F-Foley sonda**

Drar çıkışı hastanın hemodinamik durumu hakkında iyi bir göstergedir. Üretra yaralanması düşündürücü; di meatusa kan görülmesi, skrotumda hematoma, prostatın yüksekte bulunması veya rahme eklenmesi gibi durumlarda mesane sondası takmaya çalışılmamalıdır. Mesane sondası takmadan önce mutlaka genital ve rektal muayene yapılmalıdır (49).

#### **G- Gastrik sonda**

Travma sonrası oluşabilecek refleks kusma ve aspirasyonu önlemek amacıyla kullanılır (49).

#### 1.2.5.4. Resüsitasyon

Kanama miktarı tahmini olarak bilinirse kolayca verilecek sıvı miktarı belirlenebilir (50).

**Tablo 3:** Kanamanın sınıflandırılması ( 50).

|                    | I. Derece   | II. Derece | III: Derece     | IV. Derece       |
|--------------------|-------------|------------|-----------------|------------------|
| Kanama miktarı (L) | <0,75       | 0,75-1,5   | 1,5- 2          | >2               |
| Nabız (dk)         | 72- 100     | 100        | 120             | 140              |
| Tansiyon           | Normal      | Normal     | Azalmı          | Azalmı           |
| Solunum hızı       | 12- 20      | 20- 32     | 32- 40          | >40              |
| drar (ml/h)        | >30         | 20- 30     | 5- 15           | <5               |
| uur düzeyi         | Hafif ajite | Orta ajite | Konfü           | Letarji          |
| Tedavi             | Kristaloid  | Kristaloid | Kristaloid +kan | Kristaloid + kan |

Travmalı hastalarda 4 ekilde damar yolu sa lanabilir;

1. Perkutan Venöz Yol; Öncelikle tercih edilen bölge antekubital bölge venleridir. En az iki adet geni çaplı katater takılmalıdır.
2. Cut-down yöntemi
3. Santral venöz kateterizasyon; Subklavyan veya juguler ven kullanılarak sa lanır. Sıvı resüsitasyonundan çok resüsitasyon yeterlili inin ölçümünde önemlidir.
4. ntraosseöz yol: Özellikle infeksiyonların sık geli ti i bir yöntemdir. Ayrıca kullanımı pratik de ildir (50).

Damar yolu sa landı nda mutlaka kan grubu tayini ve ‘‘crossmat ch’’ için örnek alınmalıdır. Ayrıca, tam kan sayımı, üre, eker, kreatinin, sodyum, potasyum ve izoenzimlere bakılır. Femoral arter veya radial arterden kan gazı bakılır. Kangazında pH, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub> bakılır. ntravenöz sıvı tedavisine dengeli bir kristaloid solüsyon ile ba lanması uygundur (50).

Travma sonrası olu an ok ço unlukla hipovolemiktir. Eri kinlerde genellikle 15 dakika içinde 2 litre ringer laktat, çocuklarda ise 20 ml/ kg solüsyonun verilmesi ve hastanın hemodinamik durumunun bu sürenin s onunda tekrar de erlendirilmesi uygundur. Bu i lem eri kinlerde 1 kez, çocuklarda 2 kez kan transfüzyonu yapılana dek tekrarlanmalıdır. Sıvı replasmanına ra men hemodinamik stabilite sa lanamıyorsa kan transfüzyonuna ba lanılmalıdır. ayet hastanın kendi grubundan kan yoksa 0 Rh negatif kan verilebilir. Travma sonrası en sık hipovolemik ok görülür. Klasik ok bulguları; ta ikardi, mental de i iklik, hipotansiyon, terleme, takipne, solukluktur. Tüm politravma hastalarında EKG gereklidir. Açıklanamayan ta ikardi, atrial fibrilasyon, prematüre ventriküler kontroksiyonlar ve ST segmenti de i iklikleri gibi ritim bozuklukları kalp kontüzyonunun belirtisi olabilir. İlk resüsitasyona ra men hastanın genel durumu düzelmezse; ciddi kafa yaralanmaları, trakeobron iyal sistem yaralanmaları, durmayan intratorasik kanamalar, perikard tamponadı, koroner arter hava embolisi, karın içi kanamalar akla gelebilir. Kardiyojenik okun ayırıcı tanısında; tansiyon pnömötöraks, perikard tamponadı, miyokard kontüzyonu veya enfaktüsü, koroner arter hava embolisi dü ünülmelidir (50).

Perikard tamponadı; (Beck triadı), hipotansiyon, belirginle en boyun venleri, kalp seslerinin derinden gelmesi ile belirlenir. Perikard tamponadı tanısı kesinlikle perikardiosentezle konulmamalıdır. Tanı, resüsitasyon odasında ultrasonografi probunu subksifoid ya da parasternal olarak yerle tirerek rahatlıkla konulabilir. 100 ml kan tamponadı olu turmak için yeterlidir. Tanı k onulursa; perikardiosentez ile 15- 25 ml kanın çekilmesi sonucu %80 oranında ba arı sa lanır. Güncel tedavide ultrasonografide kalp tamponadı üphesi olan ve klinik bulguları da radyolojik bulgulara paralel seyreden hastalarda subksifoidal pencere yöntemi tercih edilmelidir. Bu yöntemde, ksifoid çıkıntısının altından birkaç cm' lik vertikal bir kesi ile girilir ve künt olarak perikarda ula ılıp tamponad varsa bo altılır (50).

### **1.2.5.5. Monitörizasyon**

Hasta takibinde 15 dakika aralar ile tansiyon arteriyel ve nabız kontrol edilir. Santral venöz basınç (CVP) 4- 10 cmH<sub>2</sub>O arasında tutulmalıdır. drar miktarı eri kinde 0,5 ml/ kg /saat, çocuklarda 1 ml/ kg/ saat, 1 ya ın altındaki bebeklerde 2 ml/ kg/ saat ise resüsitasyon yeterli demektir . Ayrıca hastalar pulse oksimetri ile takip edilmeli ve tüm travma hastalarına EKG çekilmelidir (50).

### **1.2.5.6. Detaylı De erlendirme**

lk de erlendirme (ABC), resüsitasyon ve tekrar ABC de erlendirildikten sonra detaylı de erlendirmeye geçilmelidir. uuru kapalı veya hemodinamisi stabil olmayan hastalarda daha dikkatle muayene yapılması gereklidir. Burada alınabiliyorsa ayrıntılı anamnez ve fizik muayene uygulanır (50).

### **1.3. Batın Travmalarında Güncel Yakla ımlar**

Günümüzde künt batın travması sonrası geli en solid organ yaralanmalarının önemli bir kısmı ba ariyle nonoperatif olarak tedavi edilebilmektedir. Ayrıca künt karın travması nedeni ile yapılan laparatomilerde, karaci er yaralanması saptanan hastaların büyük bir ço unlu unda batınıçi kanamanın durmu oldu unun görülmesi ve cerrahi giri im uygulanmı olan böbrek yaralanmalarında gereksiz nefrektomi oranlarının yüksek oldu unun saptanması, solid organ yaralanmalarında cerrahları konservatif tedaviyi bir seçenek olarak göz önünde bulundurmaya itmi tir (5 - 7). Konservatif tedavi için olmazsa olmaz iki art hemodinamik stabilite ve içi bo organ yaralanmasının olmamasıdır. Bu iki artın varlı ından emin olmak, solid organ yaralanmasının nonoperatif tedavisinin en zor ve en önemli kısmını olu turur (5). lk yayınlar, solid organ yaralanmalarının konservatif tedavisi konusundaki katı kısıtlamalar getirmi lerdir. Hemodinaminin stabil olmaması, e lik eden içi bo organ yaralanmasının olması, cerrahi müdahale gerektirecek karın dı ı yaralanmanın olması, ya ın 55'in üzerinde olması, hastanın multitravmalı olu u, birden fazla solid organ yaralanmasının olması, kooperasyo nu olmayan hastalar, BT'de grade IV ve üzerinde yaralanma tespit edilmesi, koagülopati, ilk 24 saatte 4 üniteden fazla kan transfüzyonu gerektirmesi durumlarında solid organ yaralanmalarının konservatif olarak tedavi edilemeyece i de i ik yayınlarda yer al mı tır (51- 54).

Günümüzde çocuk ve erişkin pek çok hasta laparotomi gereksiz tedavi edilebilmekte, yaralı organda kanamanın durmasının yanısıra, iyileme de gerçekleşmektedir (8).

Karın travmaları, baş, boyun ve toraks travmalarından sonra üçüncü en sık ölüm nedenidir. Tüm travmaya bağlı ölümlerin % 10'u karın travmalarına bağlıdır. Karın travmaları kafa ve göğüs travmalarından daha az ölümcül olmalarına rağmen, erken tanı ve tedavi ile yüz güldürücü sonuçlar alınabilmektedir. Karaciğer sıklıkla arka sektör (VI. ve VIII. segmentler) ve ön sektörden (IV., V., VI. segmentler) yırtılır (50).

### **1.3.1.Karın Anatomik Bölgeleri**

Karın travmalarında yaralanmanın hangi karın bölge ya da bölgelerini ilgilendirdiği son derece önemlidir. Karın anatomik olarak üç bölgeye ayrılır (50):

#### **a)Peritoneal bölge:** iki bölüme ayrılır:

**Yukarı karın bölgesi (intratorasik karın):** Yukarıda ve önde 4. interkostal aralık; arkada ve üstte 7. interkostal aralık ve altta son kotlar ile sınırlıdır. Diyafragma, karaciğer, mide, dalak ve transvers kolon bu bölgede yer alır. Ekspiryumda diyafragma 4. interkostal aralığa kadar yükseldiğinden, özellikle bu bölgenin penetran yaralanmalarında karın içi organ yaralanma ihtimali daima göz önünde bulundurulur. Künt travmada da bu bölgedeki kot kırıklarına bağlı karaciğer ve dalak yaralanmalarında gözlenebilir (50).

**Alt karın bölgesi:** Yukarıda transvers kolon yanlarda ise çıkan ve inen kolon ile sınırlı olan bu bölgede ince barsaklar yer alır. Penetran travmalarda en sık yaralanan bölgedir (50).

#### **b) Retroperitoneal bölge:**

Karında arka parietal peritonun arkasında yer alan bölgedir. Bu bölgede yer alan organların yaralanmalarında tanı oldukça zordur. Aort, vena kava, pankreas, böbrekler ve üreterlerin tamamı ile duodenum ve kolonun bazı bölümlerini içerir (50).

**c)Pelvis bölgesi:** Mesane, iliak damarlar, rektum ve genital organları içerir. Pelvis kırıklarında bu organlarda yaralanma olabileceğinden dikkatli olunur (50).

### 1.3.2. Batın Travmalı Hastaya Yaklaşım

Karın travmalarında ana hedef karın içi organlarda yaralanma olup olmadığının saptanmasıdır. Tüm travma hastalarında olması gerektiği gibi, izole karın travmalarına yaklaşımda da öncelikle ABCDEF ilk değerlendirme sistemi kullanılır ve daha sonra karın travmasının tetkikine yönelinir (50).

### 1.3.3. Batın Travmalarında Tanı Yöntemleri

**Tanısal peritoneal lavaj (TPL):** Künt abdominal travmada yeri, zamanla çok azalmıştır. Tanısal peritoneal lavaj intraperitoneal kanı % 98 göstermesine rağmen bazı önemli dezavantajları vardır. Bunlar hangi organın yaralandığını göstermemesi, invaziv olması, az miktarda kan için bile çok duyarlı olması ve retroperitoneal ve diafragma yaralanmalarını tespit edememesidir. Avantajları ise hızlı ve ucuz olması, hastanın başka bir departmana gitmesine gerek olmaması, hemodinamik stabilite gerektirmemesi, karın içi sıvının karakterini gösterebilmesidir. Bu avantajlara rağmen aktif kanamanın var olup olmadığını göstermez ve içi boş organ yaralanmalarında güvenilirliği azdır (4- 6 saat geçmeden lökosit gösterilemez). Buna rağmen TPL günümüzde ultrasonografinin ve tomografinin kullanılmadığı veya net bilgi veremediği durumlarda, intraperitoneal kan veya içi boş organ içeriğinin varlığını tetkik etmek için tanı yöntemi olarak kullanılabilir (54,55).

**Tablo 4:** Periton lavajının pozitif olarak yorumlandığı durumlar (56).

---

|  |
|--|
| Aspirasyonda 10 ml ve daha fazla serbest kan             |
| Aspirasyonda billürubin ( safra ) varlığı                |
| Aspirasyonda gıda artıkları                              |
| Tenya/ askaris gözlenmesi                                |
| incebarsak içeriği / gayta gözlenmesi                    |
| drar gözlenmesi  |
| Aspirasyonda mililitrede 100000 ve üzeri eritrosit       |
| Aspirasyonda mililitrede 500 lökosit ve üzeri            |
| Aspirasyonda 20 Ü/L ve üzeri amilaz                      |
| Aspirasyonda 3 U/L ve üzeri alkali fosfataz bulunmasıdır |

---



**Acil birimde USG:** Künt batın travmalı hastanın acilde USG ile de erlendirilmesi hızla artmaktadır. Tekni in ö renilmesinin kolay olması, kısa bir süre içinde intraperitoneal kan varlı ı göstermesi ve ucuz olması bu konuda etkindir (57). Yapılan bir çalı mada acil serviste travma cerrahı tarafından yapılan ultrasonografik incelemenin % 81.5 sensi tivite ve % 99.7 spesifiteye sahip oldu u gösterilmi tir. Deneyim arttıkça hasta ba ında yapılan US gelecekte künt abdominal travmalı, hemodinamisi stabil veya unstabil hastalarda ilk görüntüleme yöntemi olarak BT'nin yerini alacaktır. Avantajları; pahalı olmaması, hasta ba ında yapılabilmesi, hemodinamik stabilitenin art olmaması, oldukça duyarlı olması, solid organ yaralanmalarında güvenilebilir olması ve künt travmalarda ba arılı olmasıdır. Dezavantajları ise; yapan ki inin deneyimi ve yorumunun çok öne mli olması, karın içi sıvının karakterini göstermemesi, aktif kanamanın var olup olmadı mını göstermemesi, içi bo organ yaralanmalarında ba arısız olması, diafragma ve retroperitoneal organlarda ba arısız olması, solid organ yaralanmasında derecelendirmenin zor olması ve penetran yaralanmalarda güvenilirli inin az olmasıdır (58).

**Bilgisayarlı tomografi:** Künt solid organ yaralanmalarının nonoperatif tedavisinin önünü açan en büyük faktör BT olmu tur. BT, yaralanmaların anatomisini do ru bir ekilde ortaya koyar. ntraperitoneal sıvının miktarı, retroperitoneal yapılar ve gastrointestinal sistem hakkında çok önemli bilgiler verir (58).

Geçmi te travma hastasında BT'nin yeri, preoperatif ve postoperatif sıvı varlı mını kontrol etmekken günümüzde ise BT olmadan s olid organ yaralanmalarının konservatif tedavisi gerçekleştirilmesi çok güçtür (58).

Künt abdominal travmalı hastalar, 20 - 30 yıl öncesine dek iki ekilde tedavi edilebiliyordu. Hemodinamik açıdan stabil olmayan veya a ıkar peritoneal bulguları olan hastalar hemen abdominal operasyon için ameliyata alınırken, hemodinamik açıdan stabil olan hastalara ise TPL yapıлып, TPL sonucuna göre TPL (+) ise gecikmeden laparotomi yapılırdı. Bu hastaların önemli bir bölümünde de genelde az miktarda intraperitoneal kan ve patolojik olarak anlamı olmayan önemsiz yaralanmalar saptanırdı (50).

Bu dönemde yapılan çeşitli yayınlarda (+) TPL sonucu yapılan nonterapötik laparotomi oranının % 67'lere kadar çıktığı farkedildi (54,55). Yüksek rezolüsyonlu ve süratli BT'lerin gelişmesiyle yaralı karaciğerin spontan hemostaz sağlanması ve iyiletilmesi, enterik yaralanmaların da sanıldığı kadar çok olmadığını gösterildi. Ayrıca TPL'de görülmeyen retroperitoneum ve diyafram da değerlendirilmesine önem verilmelidir (10-13). Tomografik incelemeye alt torakal bölge ve pelvis dahil edilmelidir. Oral kontrast verilmesi pankreas, duodenum, ince barsak yaralanmalarının tanınmasına yardımcı olur. Dezavantajları; uzun sürer, pahalıdır, radyoloji birimine hastanın gitmesi gerekir, hemodinamik stabiliteyi artırır, yapının değerlendirilmesini önemlidir, karın içi sıvının karakterini göstermez, içi boş organ yaralanmalarında çok güvenilir değildir. Avantajlarıysa; invaziv değildir, solid organ yaralanmalarında çok güvenilirdir, solid organ yaralanmalarının derecelendirmesini yapabilir (59).

**Anjiyografi:** BT ya da USG ile elde edilenüpheli bir damar yaralanması durumunda yalnızca tanı amacıyla değil, uygun durumlarda tedavi amacıyla da kullanılabilen bir yöntemdir. Davis ve ark.'nın çalışmasında, non-operatif yolla tedavi edilen hastaların %8'inde kontrast madde yayılması saptandı ve bunların %77'si embolize edilerek başarıyla tedavi edilmiştir. Anjiyografik uygulama, hastanın durumunun stabil olmasını ve iyi bir cerrah radyolog ile birlikteliğini gerektirir (14).

**Tanısal laparaskopi:** Künt karın travmalarında tanısal laparaskopi, teknik imkanların ve tecrübenin artmasıyla giderek artan oranda kullanılmaya ve non-terapötik laparotomilerin sayısı aynı oranda azalmaya başlamıştır. En büyük avantajı minör yaralanmalarda aynı anda tedavi sağlanabilmesidir. Davis ve ark. künt karın travması ile başvuran 150 hastada tanısal laparaskopiyi lokal anestezi altında uygulamaları ve laparotomiye gereksinimi olmadığını düşündükleri hastalardan, daha sonra sadece %0,8'ine laparotomi uygulamak zorunda kaldıklarını bildirmişlerdir (14).

**Laparotomi:** Karına nazik ate li silah yaralanması, peritonit bulgularının varlığı, karında yaralanma bulguları ile birlikte hipotansiyon tespit edilmesi, yeterli resüsitasyona rağmen karın travması nedeni ile tekrar eden hipotansiyon (özellikle solid organ yaralanması tespit edilen ve konservatif tedavi kararı alınan hastalarda), direkt grafilerde ekstraluminal hava görülmesi, pozitif TPL, TL ve endoskopi bulgularının olması, BT de içi boş organ yaralanması tespiti, asendan sistografide intraperitoneal mesane rüptürü tespiti, üst ve alt gastrointestinal sistem kontrastlı grafilerinde kontrast maddenin lümen dışına çıkması tespit edildiğinde acil laparotomi endikasyonu mevcuttur (57).

#### **1.3.4.Künt Karaciğer Yaralanmalarında Konservatif Tedavi**

Bilgisayarlı tomografi sayesinde karaciğerin künt travma sonucu en sık yaralanan organ olduğu ve pek çok üphelenilmeyen durumda da karaciğer yaralanmasının olduğu görüldü (59). Pek çok klinisyen bütün karaciğer yaralanmalarının iyileşmesi için cerrahi hemostaz gerektiğini düşünürken, az sayıda çocuk cerrahı karaciğerin spontan hemostazı sağlamasıyla kalmayıp aynı zamanda kendiliğinden iyileştiklerini de bildirmeye başlamışlardır. Knudson ve ark. künt karaciğer travmalı, seçilmiş erişkin hastalarda, nonoperatif tedavinin başarı ile uygulanabilirliğini 52 vakalık bir çalışmada göstermişlerdir. Hastaları seri bilgisayarlı tomografilerle takip etmişler ve hiç başarısızlık olmadığını bildirmişlerdir (9). Bu tarihten sonra hemodinamik açıdan stabil künt karaciğer yaralanması olan her yaştan hasta için nonoperatif tedavi tercih edilen bir yaklaşım olmuştur. Günümüzde travma cerrahlarının nonoperatif tedavi için hasta seçiminde en önemli kriteri görüntülemeye bağlı derecelendirme değil hemodinamik stabilitedir. BT'nin, solid organ yaralanmalarının tespitinde tam yakın bir başarı sağlamasına rağmen, yaralanmanın ciddiyetinin belirlenmesinde başarı oranı düşüktür. Croce ve Fabian karaciğer travmalarında BT derecelendirmelerinin laparotomi ile yapılan derecelendirmelerle ancak %16 olguda benzerlik gösterdiğini saptamışlardır. % 41 olguda BT derecelendirmesi, cerrahi derecelendirmeye daha düşüktür, % 43 olguda daha yüksek bulunmuştur (60).

**Tablo 5:** Karaciğer yaralanmalarının sınıflandırılması (60)

---

|                  |   |
|------------------|---|
| <b>Grade I</b>   | <b>Hematom:</b> Subkapsüler, geni lemeyen, 10 cm'den az yüzeyi tutan hematom.   |
| <b>Grade II</b>  | <b>Hematom:</b> Subkapsüler, geni lemeyen, yüzeyin %10-50'sini tutan, intraparakimal geni lemeyen ve 10 cm'den küçük çaplı hematom .<br><b>Laserasyon:</b> Derinliği 1-3 cm ve uzunluğu 10 cm'den büyük, aktif kanayan.               |
| <b>Grade III</b> | <b>Hematom:</b> Subkapsüler yüzeyin %50'den fazlasını tutan veya geni leyen, aktif kanamalı rüptüre subkapsüler hematom, 10 cm'den büyük, geni leyen intraparakimal hematom .<br><b>Laserasyon:</b> Derinliği 3 cm'den fazla yırtık . |
| <b>Grade IV</b>  | <b>Hematom:</b> Aktif kanamalı rüptüre intraparakimal hematom .<br><b>Laserasyon:</b> Hepatik lobun %25- 75'ini tutan veya tek lobun 1- 3 segmentini tutan laserasyon .   |
| <b>Grade V</b>   | <b>Laserasyon:</b> Hepatik lobun 75'den fazlasını veya tek lobun 3 segmentinden fazlasını tutan laserasyon .<br><b>Vasküler:</b> Jukstahepatik venöz yaralanma .  |
| <b>Grade VI</b>  | <b>Vasküler:</b> Hepatik avülziyon  |

---

BT taraması sırasında intravenöz kontrast madde verilmesini takiben periton ya da solid organ parankimi içinde kontrast madde göllenmesi aktif kanama lehine yorumlanmalıdır. Bu hastalarda, hemodinami stabil olsa dahi organ yaralanma derecesine bakılmaksızın muhtemel cerrahi girişim için tüm hazırlıklar yapılmalıdır. Bu hastalarda, hemodinamik stabilite hızla bozulabilir ve optimal hasta hazırlığı yapılmadan acil bir cerrahi girişim gerekebilir. Karaciğer ile dalak arasında bir fark gecikmiş kanamanın karaciğerde çok nadir görülmesidir. Nonoperatif tedavi edilen hastaların % 2'sinden azında görülmektedir (61).

Hemodinamik stabilitenin sa lanabildi i her karaci er yaralanmalı hasta nonoperatif tedavi adayı olarak görülmelidir. Tomografide aktif hemorajinin görülmesi veya üphe edilmesi durumunda, teknik olanaklar ve deneyim yeterli ise, angiografi ve embolizasyon dü ünülmelidir (61). Deneyimli, iyi donanımlı multidisipliner bir ekiple nonoperatif kalarak % 90'ın üzerinde ba arı oranı elde etmek mümkündür. Tüm hepatic yaralanmaların mortalitesi % 10'lar civarındadır (62).

Hepatic yaralanmaların % 70- 90'i küçük yaralanmalardır. Komplike hepatic yaralanmalar ki % 10- 30'lar civarındadır ve mortalitesi son on yılda komplike karaci er yaralanmalarının takip ve tedavisindeki büyük de i ikliklerle % 10'lara kadar inmi tir (62). Bu de i ikliklerin en önemlileri; künt hepatic travmalı eri kinin nonoperatif tedavisinde BT etki si, pringle manevrası (portal triadin tıkanması) ile karaci ere lokal hipotermi uygulanması , hemodinamik instabilite veya koagülopati durumlarında hasar kontrol cerrahisinin bir parçası olarak perihepatic packing ve planlı reeksplorasyon uygulaması ve jukstahepatic venöz yaralanmalarının çe itli intrakaval antlarla tedavisidir (63, 64).

İlk resüsitasyondan sonra verilmesi gereken en önemli karar; hastanın ameliyat edilip edilmeyece idir. ki litre intravenoz sıvı replasmanından sonra hemodinamik stabilitesi sa lanamayan hastada kanamanın devam etti i dü ünülmelidir. Di er kanama olabilecek alanlar (plevral kavite, pelvis, retroperitoneum) ekarte edilebiliyorsa bu hastalar hemen ameliyata alınmalıdır. Pachter ve ark. tarafından 1995 yılında yaymlanan 495 hastahk seride bu ted avinin başarı oranı % 94 olarak saptanmıştır. Bu ba arıya ortalama 1.9 ünite kan transfüzyonu, % 6.2 komplikasyon ve ortalama 13 gün hastanede yatı süresiyle ula ılmıştır (63). Künt travmada do ru tanı oranı TPL için %97 - 99 (intraabdominal kanama), US için %81,5-99,7 BT için yaklaşık %95-100 olarak bildirilmiştir (15-18).

#### **1.4. Travma ve nflamasyon**

Travma sırasında adenin nükleotid katabolizması sonucu hücre içine hipoksantin birikir. Bu arada endotelde bazı proinflatuar ürünlerin (lökosit adhezyon molekülleri, sitokinler) ve biyoaktif ajanların (endotelin, tromboksan A2) yapımı artarken, di er bazı koruyucu ürünlerin (yapısal nitrikoksit sentaz, trombomodulin) ve biyoaktif ajanların (prostosiklin, NO) yapımı baskılanır (20). Böylece travma sonrasında olu an iskemi, daha sonraki reperfüzyon döneminde doku zedelenebilirli ini arttıran proinflatuar bir durum ba latır. Etkilenen dokularda sıklıkla nötrofil infiltrasyonu gözlenir. Parenkimal hücreler, endotel hücreleri ve lökositlerce serbest oksijen radikalleri (SOR) yapımı artar. Bu arada hasarlı mitokondrilerde oksijen yetersizli i veya alternatif yollardan oksijenin indirgenmesi ile de SOR olu abilir. Hüresel antioksidan savunma sistemleri de iskemi nedeniyle zayıflar. Hasar olu umunda serbest oksijen radikalleri, kompleman, endotel, polimorf nüveli lökositler (PMNL), olmak üzere ba lıca dört komponentten sözedilebilir (20).

##### **1.4.1. Serbest Oksijen Radikalleri**

Atom çekirde inin etrafında bulunan elektronlar 'orbit' denilen yörüngelerde hareket halindedir. Kararlı durumlarda ilk orbitte iki, di erlerinde sekiz elektron bulunur. Bir veya daha fazla orbitinde e lenmemi elektron bulunan atom veya moleküller serbest radikal olarak tanımlanır. Serbest radikaller kimyasal olarak kararsız yapılardır. Bu nedenle herhangi bir molekül veya atom ile etkile ime girerek, o yapıdan bir elektron alma veya bir elektron verme e ilimindedirler. Yani kimyasal olarak reaktiviteleri yüksek yapılardır (20).

Canlılarda SOR eksojen ve endojen, fizyolojik veya endojen patolojik mekanizmalar sonucu olu abilir. Biyolojik sistemlerle ili kili oksijen türevli serbest radikallerin ba lıcaları; süperoksit anyonu ( $O_2^-$ ); peroksil radikali ( $HO_2$ ); hidroksil radikali ( $OH^-$ ); nitrik oksit (NO); singlet oksijen ( $^1O_2$ )' dir (19- 23).

Süperoksit radikali, oksijen molekülüne bir elektron ilavesi ile oluşur ve spontan olarak dismutasyona uğrayarak ya da süperoksit dismutaz (SOD) enzimi tarafından hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) dönüşür.  $H_2O_2$  ise metal iyonları varlığında Fenton reaksiyonu ile oldukça toksik hidroksil radikaline döner. Hidrojen peroksit hücre içinde; ya katalaz veya glutatyon peroksidaz (GPx) tarafından toksik olmayan ürünlere dönüşür ya da geçici metallere varlığında toksik  $OH^-$  radikaline dönüşür (Fenton reaksiyonu) (65-74).

**Tablo 6:** Serbest oksijen radikalleri (65).

| Radikaller                            | Radikal olmayanlar  |
|---------------------------------------|---------------------|
| Süperoksit                            | Hidrojen peroksit   |
| Hidroksil                             | Lipid hidroperoksit |
| Peroksil                              | Hipohaloz asit      |
| Alkoksil                              | N-Halojenli aminler |
| Semikinon                             | Singlet Oksijen     |
| Hemoproteine bağlı serbest radikaller | Ozon                |
|                                       | Azotdioksit         |

#### 1.4.2. Serbest Radikallerin Hasar Mekanizması

Serbest radikaller vücutta antioksidan savunma mekanizmasının kapasitesini aştıkları zaman çeşitli bozukluklara yol açarlar. Karbonhidrat, lipid, protein ve DNA gibi biyomoleküllerin tüm sınıfları ve tüm hücre komponentleri ile etkileşime geçerek hücrede yapısal ve metabolik değişikliklere neden olurlar. Serbest radikallerin sebep olduğu oksidatif stresin global sonucu irreversible hücre nekrozudur. Hücre hasar oluşumunda özellikle üç tip reaksiyon önemlidir (19-23);

**1.DNA hasarı:** Serbest oksijen radikalleri, DNA'da timin ile reaksiyona girerek tek zincir kırılmaları olu turur. Sonuçta hücrelerin enerji kaybetmeleriyle nekrotik tipte hücre ölümü olur (19- 23).

**2.Proteinlerin oksidatif modifikasyonu:** Serbest oksijen radikalleri, aminoasit yan zincirleri oksidasyonuna neden olarak protein-protein ba larının olu masına yol açarlar. Ayrıca protein yapısında, ana zinciri okside ederek proteinlerin parçalanmasına neden olurlar. Böylece hü crede fonksiyonel önemi olan enzimlerde bozulmalar ortaya çıkar (19- 23).

**3.Lipid Peroksidasyonu:** Serbest oksijen radikalleri, plazma ve organel membranlarında lipid peroksidasyonuna neden olurlar. Hidroksil radikali membran lipidleri ile çift ba yapar ve böylece lipid-radikal etkile imi ile zincirleme reaksiyon sonucu pek çok lipid peroksidasyon ürünü olu ur. Eritrosit membranlarının, lipozomal membranların (özellikle hücre ve mitokondri) okside olması ile bu yapıların fiziksel ve kimyasal özellikleri de i ir. Membranın iyon geçirgenli i bozulur. Eritrositlerde hemoliz olur. Böylece yaygın membran, organel ve hücre hasarı ortaya çıkar Hücre organelleri ve membranmdaki lipid ve protein yapısını bozarlar (19- 23).

Artmış reaktif oksijen partikülleri; hücre içi yararlı enzimleri etkisizle tirirler, DNA'yı tahrip ederler, mitokondrilerdeki aerobik solunumu bozarlar, litik enzimleri aktive ederler, hücrenin potasyum kaybını arttırırlar, trombosit agregasyonunu arttırırlar, dokulara fagosit toplanmasını kolayla tırır ve hücre dı ndaki kollagen doku komponentlerini, savunma enzimlerini ve transmitterleri yıkarlar (75).

Toksik oksijen ve hidroksil radikallerinin, lipid peroksidasyonu veya di er yollarla hepatositlerin hücre membranlarını hasara u rattı ı (76) , serbest radikallerin hem invivo hem de invitro ortamlarda protein, lipid ve karbonhidratları, ayrıca da DNA'yı bozdu u gösterilmi tir (77- 78).



### 1.4.3. Komplemanın Rolü

Travma sonrası kompleman sistemi aktive olur. Kompleman aktivasyonu sonucu oluşan, proinflatuar komponentler bir yandan lokositleri aktive ederken, diğer yandan TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-6 oluşumunu uyararak inflammatuar cevabı güçlendirir. Tümör Nekroz Faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ) (78).

Ciddi bir doku travması veya infeksiyonlar sonucu oluşan inflammatuar kompleks, bir proinflatuar sitokin döngüsünün başlamasına neden olur. TNF- $\alpha$ , konakçı cevabının oluşumuna yol açan ilk ve en güçlü mediyatörlerden biridir. TNF- $\alpha$  sentezinin kaynağı, periton ve splanknik dokularda çok bulunan monositler, makrofajlar ve T hücreleridir. Kupffer hücreleri, insan vücudunda bir arada bulunan en büyük makrofaj topluluğudur. Çoğu organlardaki cerrahi veya travmatik yaralanmalar, inflammatuar mediyatörlerin oluşumu ve akut faz proteinlerinin yapımı gibi homeostatik cevapların oluşumunda belirgin etkiye sahiptir. Yarı ömrü 15 -18 dk. olmasına rağmen, TNF'nin kısa süreli ortamda bulunması bile önemli metabolik ve hemodinamik değişikliklerin gelişmesine ve döngünün ileri kısmındaki sitokinlerin aktive olmasına neden olur. TNF yapımı ve aktivasyonunu engelleyen birçok doğal mekanizma bulunduğu gösterilmiştir. Dolaşımda transmembranöz TNF reseptörlerinin (solubl TNF reseptörleri, sTNFR) endojen inhibitörleri saptanmıştır. Bu reseptörlerin kompetitif olarak dolaşımda bulunan fazla TNF'yi sekestrize ederek koruyucu rol aldıkları sanılmaktadır. TNF- $\alpha$ 'nın diğer fonksiyonları arasında; koagülasyonun aktivasyonu, prostaglandin E<sub>2</sub>, platelet aktive edici faktör (PAF), glukokortikoidler ve eikozanoidlerin salınımının artırılması sayılabilir. Ayrıca ka-eksi üzerinede etkileri mevcuttur (78).

### 1.4.4. Endotelin Rolü

Yon ve organik moleküllere geçirgenlikte bariyer oluşturması, prostoglandinlerin dolaşımdan kısmen uzaklaştırılması, akciğerlerde Anjiotensin I'in Anjiotensin II'ye dönüştürülmesi ve koagülasyondaki rolü, endotel hücresinin bilinen klasik görevlerindedir. Ek olarak, vazomotor etkinlikleri düzenlemesi ve hasara cevap olarak salgıladığı mediyatörler nedeniyle giderek daha fazla ilgi çekmeye başlamıştır (78).

Endotel hücrelerin oksidatif stresi sonucu kompleman aktive edilir, lökosit adhezyon moleküllerinin üretimi artar. SOR etkisi ile endotelden salınan trombosit aktive edici faktör lökositleri aktive eder. Lökosit endotel hücre etkileşimi sonucu lökositler endotele yapışır ve transmigrasyon gerçekleşir (78).

#### **1.4.5. Lökositlerin Rolü**

Polimorf nüveli lökositler de, endotel hücreleri gibi SOR üretme kapasitesine sahiptir. Aktive lökositler ekstrasvasküler kompartmanına ulaşınca hasar bölgesine doğru göç etmeye başlarlar (kemotaksis). Ardından prostoglandin ve lökotrienler üretilir, degranülasyon sonucu lizozomal enzimler salınır ve SOR üretimi gerçekleşir. Bu ürünler endotel hasarı ve doku zedelenmesinin güçlü mediyatörleridir ve bağışıklıkta inflamatuvar uyarının etkisini güçlendirir. Hasar yapıcı etkeni ortadan kaldırmaya veya dilüe etmeye yönelik bu inflamatuvar cevap sonucu mikrovasküler permeabilite artışı, ödem, tromboz ve parankim hücre ölümü de gerçekleşir (78).

#### **1.4.6. Serbest Oksijen Radikallerine Karşı Doğal Savunma Mekanizmaları**

Serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı organizmada koruyucu mekanizmalar vardır. Bu mekanizmalardan bir kısmı serbest radikal oluşumunu, bir kısmı ise oluşan serbest radikallerin zararlı etkilerini önler. Bu işlevleri yapan maddelerin tümüne birden genel olarak antioksidanlar denir. Antioksidanlar, sellüler lokalizasyonları yanında fonksiyonlarına göre de sınıflandırılmaktadır. Genelde, radikal oluşumunu önleyen (metal iyonları, SOD, katalaz, glutatyon peroksidaz) ve oluşan radikallerin dokudaki etkilerini önleyen (E vitamini, ubikinon, retinoik asit, betakaroten, glutatyon, ürat) antioksidanlar olarak iki kategoride incelenirler (22, 23, 72, 79).

**Tablo 7:** Biyolojik sistemlerde antioksidan savunma sistemi (22, 23).

| <b>Enzimatik</b>                    | <b>Nonenzimatik</b> |               |
|-------------------------------------|---------------------|---------------|
| Süperoksit dismutaz (SOD)           | Glutasyon (GSH)     | Albümin       |
| Katalaz (KAT)                       | -Tokoferol (vit E)  | Seruloplazmin |
| Glutasyon peroksidaz (GSH-Px)       | Askorbat (vit C)    | Transferrin   |
| Fosfolipid hidroperoksit glutaty on | P-Karoten           | Ferritin      |
| Peroksidaz (PLGSH-Px)               | Flavonoidler        | Laktoferrin   |
| Glutasyon S-transferaz (GST)        | Ürat                | Melatonin     |
| Glutasyon redüktaz (GSSG-R)         | Bilirubin           | Sistein       |

Antioksidanlar normal biyokimyasal olaylar sırasında az miktar da olu an radikalleri nötralize edebilirler. Ancak hiperoksi, iskemiden sonra reperfüzyon, dokularda reaktif oksijen radikalleri olu turan di er nedenlere maruz kalma ve bu radikalleri bol miktarda olu turan aktive edilmi nötrofillerle di er fagositlerin dokuda toplanması gibi durumla r oksidan/antioksidan dengesinin bozulmasına yol açar. Bu da antioksidan mekanizmaların tükenmesine (deplezyon) ve sonuçta sitotoksik radikal etkinli inin artmasına ba lı olarak hücre zedelenmesine ve ölümüne yol açar (22) .

#### **1.4.7. Antioksidanlar**

**Süperoksit dismutaz:** Antioksidan savunmanın ilk basama ıdır. Süperoksitin  $H_2O_2$ 'e dismutasyonunu katalizleyen enzimdir (67, 79). Bu enzimin sitokrom c'nin indirgenmesini inhibe etti i bulunmu tur (80). SOD ile katalizlenen tepkime sonunda olu an ürün, oksijenin toksik türlerinden biridir ve KAT tarafından birikimi önlenmektedir (67). SOD enzimi kofaktör olarak içerdi i metal iyonu tipine göre üç sınıfta toplanır (81, 82).

**Katalaz:** Katalaz (KAT), tüm hücre tiplerinde de i ik konsantrasyonlarda bulunan dört tane hem gru bu içeren bir hemoproteindir. Hidrojen peroksidi moleküler oksijen ve suya katalizler (20 - 23). Daha çok peroksizomlarda lokalizedir. Kan, kemik ili i, mukoz membranlar, karaci er ve böbreklerde yüksek miktarda bulunmaktadır (80 - 82).

**Gulutasyon peroksidaz (GSH-Px):** Hücrelerde olu an hidroperoksitlerin uzakla tırılmasından sorumlu olan bir enzimdir. Birbirinin aynı dört subünitten olu an tetramerik bir enzimdir. Her subünit bir selenyum atomu içerir (83).

Bu nedenle hücreleri çe itli hasarlara kar ı koruy an bir selenoenzim oldu u dü ünülür. Endotel hücrelerinde özellikle akci erde en etkili enzimdir. Enzim aktivitesinin en fazla oldu u dokular ise eritrositler ve karaci erdir. GSH - Px, intrasellüler mesafede lipidleri peroksidasyondan koruyan en önemli enzimdir. Bu nedenle hücrenin özellikle sitozolik kompartmanında yer alan bu enzim hücrenin yapısını ve fonksiyonunu korur (83).

**Gulutasyon S- Transferaz:** Selenyuma ba lı olmayan GSH-Px olarak adlandırılır. Membran lipid peroksidazını yalnızca fosfolipaz A2'ni n varlı ında inhibe eder. Öncelikle aradonik asit ve lineolat hidroperoksitleri olmak üzere lipid peroksitlerine kar ı Se ba ımsız GSH peroksidaz gibi aktivite göstererek antioksidan etki gösterir (20, 22, 23).

**Glutasyon:** Vücutta enzimatik olmayan önemli bir antioksidan olan GSH, serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasara kar ı korur (20, 22, 23). GSH, sahip oldu u sülfhidril grubu ile oksidatif hasar ve toksik maddelere kar ı hücreleri korur. GSH, dokularda açığı kan lipid peroksitler, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, askorbik asit ve serbest radikalleri indirger ve GSH -Px enzimi için kofaktör olarak görev yaparak sonuçta okside olur (84) .

**Ürat:** Süperoksit, hidroksil, peroksi radikallerini ve singlet oksijeni temizler. Demir ve bakır iyonlarını ba layarak etkisizleştirir fakat lipid radikalleri üzerine etkisi yoktur. C vitamini oksidasyonunu da engeller (20, 23).

**Bilirubin:** Çok efektif bir lipid antioksidandır (20, 23).

**Albumin:** Zincir kırıcı antioksidan aktivitesine yol açan plazma sülfidri l gruplarının major komponentidir. Plazmada hipokloröz asitin güçlü bir temizleyicisidir (84).

**Seruloplazmin:** Hem doku homojenatları, hem de basit lipid emulsiyonlarında güçlü bir serbest radikal inhibitörüdür . Demirin transferrine ba lanmasını kolaylaştırır ve ekstrasellüler SOD gibi davranır (22).

**Transferin:** Dola ımdaki serbest demiri ba lar (20, 23).

**Melatonin:** En zararlı radikal olan hidroksil radikalini ortadan kaldıran, günümüze kadar bilinen en güçlü antioksidandır. DNA hasarını da çok etkili bir ekilde inhibe etti i gösterilmi tir (20, 23).

**Sistein:** Süperoksit ve hidroksil radikallerinin toplayıcısıdır (20, 23).

**Selenyum (Se):** Periyodik tabloda VI A alt grubunda yer alan bir elementtir ve aynı grupta yer alan sülfür ile kimyasal özellikleri büyük be nzerlik gösterir. Selenyum bazı metabolik hastalıkların ve kanser türlerinin önlenmesinde rol oynayan antioksidan özellikteki glutatyon peroksidaz (GSH - Px) enziminin yapısında bulunur. Selenyumun biyolojik önemi bu enzimin bir ko-faktörü olmasından kaynaklanmaktadır. Selenyum, E vitamini ile etkile erek lipid metabolizması sonucu olu an peroksitlerin neden oldu u oksidatif hasarlardan hücre membranını korumaktadır (85). Selenyum eksikli i olu turulan ratlarda da önemli karaci er de i ikliklerinin oldu u gör ülmü tür (31). Öte yandan karaci er sirozunda selenyum eksikli ini göstere n çalı malar da mevcuttur (86). Hayvan çalı malarında selenyumun hepatik fibrozisi gerilette i gösterilmi tir. Foster ve arkadaş ları yaptıkları çalı mada sirozlu hastalarda selenyum eksikli ini saptamı lardır (87).

Organizmada süperoksit radikalleri enzimatik dismutasyonla temizlenirken, antioksidan olarak bilinen bile ikler de oksijen radikallerinin yok edilmesini sa larlar. Bu kimyasal bile ikler arasında A, E, C vitaminleri ve selenyum (Se) önemli bir rol oynamaktadırlar (88). Selenyumun çe itli kanser türlerindeki durumunu ortaya koymak amacıyla yapılan ara tırmalarda genelde serum Se miktarlarının dü ük oldu u bulunmu tur (89). Ancak tedavi amacıyla Se verilen hasta bireylerde serum Se seviyelerinde bir de i iklik gözlenmemi tir (90). Bununla birlikte, Se'un kanserin önlenmesinde, özellikle bazı karsinojenik maddelere kar ı belirgin bir koruyucu etkinli i bildirilmektedir (91).

### 1.5. Cernevit

Cernevit Flakon® (Eczacıba ı) ticari kullanım için üretilen bir multivitamin kompleksidir. çeri inde Vitamin A (Retinol palmitat olarak)3500 IU, Vitamin D 3 (Kolekalsiferol)220 IU, Vitamin E (DL alfa-tokoferol) 11.2 IU, Vitamin C (Askorbik asit) 125 mg, Vitamin B1 3.51 mg, Vitamin B2 (Ribofla vin; 5.67 mg Riboflavin sodyum fosfat dihidrat 4,14 mg), Vita min B6 5.5 mg, Vitamin B12 0.006 mg, Folik asit 0.414 mg, Pantotenik asit 17.25 mg, D-Biotin 0.069 mg, Nikotinamid 46 mg bulunmaktadır. Ayrıca yardımcı maddeler olarakda; glisin 250 mg, glikokoli k asit 140 mg, lesitin (soya) 112.5 mg bulunur.

Preparatın asiditesi, sulandırıldıktan sonra pH'ı 5.9 olacak ekilde sodyum hidroksit ve hidroklorik asitle ayarlanmı tır. K. Rıfat ve arkadaş larının yaptı ı bir çalı ma; karaci er hastalı ı olan hastalara total parenteral nutrisyonla birlikte Cernevit Flakon® (Eczacıba ı) kullanımının serum transaminaz düzeylerinde azalmaya sebep oldu u bulunmu tur (92).

**Vitamin E (alfa Tokoferol):** 1925 yılında Evans ve Bishop isimli ara tırmacılar bazı lipidlerin eksikli ine ba lı olarak üreme yetersizli i oldu unu ke fetmi ler ve bu eksik olan maddeye de D vitamininden sonra alfabetik sıraya göre E vitamini adını vermi lerdir. 1936 yılında ise Evans tarafından bu day tohum ya ndan ekstrakte edildikten sonra tokoferol olarak tanımlanmı tır. Laboratuvar denemelerinde E vitamini ile beslenmeyen fareler dünyaya canlı yavru getiremediklerinden dolayı tocopherol kelimesi tocos: çocuk, phero: do urtan, ol:alkol (molekülün alkol yapısını belirtmek içi n) sözcüklerinden türetilmi tir (67). E vitamini “Tokoferoller” ve “Tokotrienoller” olarak iki ana grupta toplanabilen, 6 kromonal türevleri olan 8 do al bile i i içerir. Yapısındaki fenolik hidroksil grubuna ait aromatik halka, vitaminin kimyasal olarak aktif kısmını olu turur ve antioksidan özelli i bu gruptan kaynaklanır. En yüksek vitamin E konsantrasyonları, mitokondri ve mikrozo mlar gibi membrandan zengin hücre fraksiyonlarında bulunur. E vitaminini, süperoksit ve hidroksil radikallerini, singlet oksijeni, lipid peroksi radikallerin i ve di er radikal örneklerini indirger (20, 23).

E vitamini dokularda en önemli zincir kırıcı antioksidandır ve lipid peroksidasyonuna karşı ilk sıradaki korunma mekanizmasıdır (20, 67). E vitamini özellikle yağlı bitkilerde bulunduğundan, temel görevi bitkilerdeki yağları oksidatif hasarlardan korumaktır (67). Glutasyon peroksidaz ile E vitamini serbest radikallere karşı birbirlerine tamamlayıcı etki gösterirler. Glutasyon peroksidaz, tekkül etmiş olan peroksitleri ortadan kaldırırken E vitamini peroksitlerin sentezini engeller (22). E vitamini besinlerden lipidlerle birlikte ince barsaklardan safra asitlerinin yardımıyla emilir. Daha sonra lipoprotein ve kilomikronlara bağlanarak lenf sıvısıyla plazmaya taşınır. Böylece tüm organizmaya dağılır. Dokularda E vitamini seviyesinin azalması ile birlikte, hepatik GSH-Px, katalaz ve glutasyon redüktaz gibi antioksidan enzimler inaktive olur ve karaciğerde lipid peroksit seviyesi artabilir (93).

E vitamini eksikliği olan deneklerde metabolik olan hidroperoksitle, aldehidler ve diğer oksidasyon ürünlerinin artması, E vitamini verilen deneklerde lipid peroksidasyonu sebep olan serbest radikallerin azaldığı gözlemlenmiştir (94).

**Vitamin C:** Askorbik asit iyi bir redüktan maddedir. Redükleyici bir ajan ve radikal süpürücü olarak askorbik asit, reaktif oksijen türlerine karşı koruyucu etki sağlar. Ayrıca, askorbik asit; serbest radikal kaynağı gibi hareket edebilen çeşitli ilevli bir bileşimdir (22). Vitamin C'nin oksidasyonu ile doğrudan hidrojen peroksit meydana gelebilir (95).

**Karotenler:** Doğada yaygın olarak bulunan ve hücreleri korumada önemli görevleri olan pigmentlerdir (22, 78). A vitamininin metabolik ön maddesi olan  $\beta$ -karotenin, singlet oksijeni ve süperoksit radikalini temizlediği ve peroksi radikalleri ile direkt olarak etkileşerek antioksidan vazife gördüğü tesbit edilmiştir (72, 73).

**Flavonoidler:** Lipidlerde çözünen bitkilerdeki kırmızı, mavi ve sarı renk pigmentlerini oluşturan polifenollerdir. Başlıca besinsel kaynakları elma, portakal, limon gibi meyveler ile patates, karnabahar gibi sebzelerdir. Arap, üzüm suyu ve çay gibi bitkisel kaynaklı içeceklerde de bulunurlar (23). Flavonoidler, antioksidan aktiviteye sahiptir. Ayrıca bakır iyonlarıyla kompleks oluşturabilirler (96).

## 1.6. ınko

Organizma için esansiyel bir mineraldir. Optimal sa lık için her gün belirli bir miktar alınması gereken biyolojik bir eser elementtir (97). Enzimlerin aktif bölgelerine ba lanır, katalitik bölgelerinde anahtar rol oynar. Besinlerle alınan ınkonun %15-30'u duodenumdan emilir, %70'i dı kısı ile atılır. drar ve ter yoluyla da bir miktar kayıp vardır. Metabolizmasında ba lıca rol oynayan organ karaci erdir. Fitatlar, fosfatlar, lifli besinler, kalsiyum, oksalat, bakır, kadmiyum, inorganik demir, kalay ve toprak ınko emilimini azaltırken; proteinler, arap, metiyonin, D vitamini, B6 vitamini ve D-penisilamin emilimini artırır. ınko eksikli inde, büyüme-geli me gerili i, hipogonadizm, hepatosplenomegali, parakeratoz, alopesi, yara iyile mesinde gecikme, konjenital anomaliler, intrauterin büyüme gerili i, enfeksiyonlara duyarlılıkta artma, bozulmu nörofizyolojik performans ve koku-tat duyusu bozuklu u gibi klinik bulgular ortaya çıkar (98).

Metallotiyoneinlerin oksidatif stresde uyarılarla ekspresyonları artar. Radyasyon, lipid peroksidasyonu, antikanser ajanların neden oldu u oksidatif stres ve hiperoksi durumları gibi de i ik formlardaki oksidatif hasara kar ı dokuları korurlar. Metallotiyoneinlere ba lı haldeki ınko; kad miyum, bakır ve civa gibi a ır metallere ba lı toksisiteyi azaltır. ntraseller metal homeostazı sa lar, oksidatif stresten korur, apoptozisi önler. ınko konsantrasyonu metallotiyonein indüksiyonu ile artar (99). ınko eksikli i apoptozisi uyarırken, fazlalı ı apoptozisi engeller (100). Redoks stabil olan ınko , kritik selüler ve ekstraselüler bölgelerde demir ve bakır gibi redoks reaktif olan metallerin yerine geçer ve serbest radikallerden koruyan, slfidrilden zengin proteinler olan metallotiyoneinlerin sentezini indükler. Bu yolla serbest radikal olu umunu v e oksidatif hasarı önler (101).

## 1.7. Bakır (Cu)

Sitokrom oksidaz enziminin aktivitesinde demirle birlikte rol oynar. Bu aktivitede bakırın görevi elektronu oksijene ta ımaktır. Bakır lizil oksidaz enziminin aktif grubunda yer alır. Bakır bunun yanı sıra katalaz, feniloksidaz ve askorbik asit oksidazın yapısına katılır. Demirin vuctta düzenli bir eilde kullanılması içinde gereklidir (102).



Bakır yoklu unda demir hemoglobine ba lanamaz. Bakır inceba ırsaktan emilir. Vucütte en çok bakır içeren dokular kara ci er, kalp, beyin ve böbrektir. Bakır albumin ile karaci ere ta ınır. Karaci erden seruloplazmin olarak plazmaya salınır (102). Bakır iyonları serbest radikal hasarının ortaya çıkmasında katalizör rolü oynayabilirler (103, 104). Redoks aktive edici bir metal oldu u için oksidatif stres üzerine etkisi söz konusudur (105). Bakırın indükledi i oksidatif hasar genellikle yüksek derecede reaktif olan O H radikalinin olu umu ile gerçekleşir. OH olu umu dokularda hasara neden olan lipid peroksidasyonunu ba latabilir (85).

### **1.8. Karaci er doku iyile mesi ve rejenerasyonu**

Yaralanma veya rezeksiyondan sonra karaci erin kendini iyile tirme ve rejenere etme kabiliyeti uzun süredir ara tırmacıları büyülemektedir. Karaci erin rejeneratif kapasitesi ile ilgili ilk bilgilere Hesiodos' un Theogoni' sinde rastlanmaktadır. Bir Titan olan Prometheus ate i çalarak insana verdi i ve insanı ımarttı ı için Zeus tarafından cezalandırılır (2).

Ceza olarak Kafkas da larının en yüksek tepesine zincirlenir. Karaci erinin bir kısmı her gün bir kartal tarafından yenir ve her gece eski halini alır. Ancak gerçek anlamda karaci er rejenerasyonu fikrini ilk kez 1833' te Cruveilhier ortaya atmı tır (106). Karaci er eri kin boyutlara ula tı ında büyümesi durur. Normal bir karaci erin herhangi bir zamanda yapılan kesitlerinde hepatosit popülasyonunun çok seyrek mitoz göstermesi bu durgunlu un bir ifadesidir. Bununla beraber karaci erde doku kaybı ile sonuçlanan yaralanmalar, hastalıklar (viral hepatit, siroz ve toksik olaylar) veya karaci erin cerrahi olarak bir kısmının çıkartılması gibi olaylardan sonra hızla kompensatuvar bir büyüme görülür ve bu büyüme karaci er eri kin boyutlarına ula ınca yine durur (107).

Sa lıklı bir eri kinin karaci er rejenerasyon yetene i bu organı di er vital organlardan ayırmaktadır. Geni metabolik yüküne ra men karaci er vücudun en geni hücre proliferasyon özelli ine sahip organıdır. Mitojenler in vitro hepatosit kültürlerinde deoksiribonükleik asit (DNA) sentezini tek ba larına uyarabilen faktörlerdir (110).

Bu mitojenlerden önemlileri hepatosit büyüme faktörü (HGF) (108), epidermal büyüme faktörü (EGF) (109) ve transforming büyüme faktörü alfadır. (TGF- $\beta$ ) (110). İnsülin, glukagon, epinefrin gibi maddeler ise mitojenlerdir (111). Transforming büyüme faktörü beta (TGF- $\beta$ ) ise proliferasyon inhibitörü olarak etki göstermektedir (112). Hepatosit büyüme faktörü sistemi (HGF ve c-met reseptörü) de i ik dokularda bulunur ve karma ık bi yolojik süreçlerde rol alır. HGF hepatositler için bilinen en etkili mitojenlerden birisidir (32).

Karaci er kütesinin % 80'nini, hücre sayısı olarak % 60'ını oluşturan hepatositler hücre siklusuna en hızlı balyayan hücrelerdir. Hepatositlerdeki maksimum DNA sentezi 24. saatte görülmektedir. Hepatositleri sırayla duktuler epitel hücreleri, Kupffer hücreleri, ito hücreleri (vitamin A depolayan, bado doku proteinleri ve büyüme faktörleri sentezleyen karaci ere özgü satellit hücreler) ve sinuzoidal endotel hücreleri izlemektedir (113, 114).

Normal artlar altında hepatositler G0 fazındadırlar. Herhangi bir sebeple karaci er dokusunun kaybı G0 fazındaki hücrenin döngüye girerek bölünmesine yol açan olayları balyatır. DNA sentezi için gereken proteinlerin yapım dönemi G1 fazında tamamlanır. Daha sonra hücre DNA replikasyonunu gerçekleştirir (S fazı). Bu fazı proliferating cell nuclear antigen (PCNA) ve Ki-67 gibi artan S fazı proteinlerinin ekspresyonlarını göstererek tanımlamak mümkündür. Replikasyon sonrası hücre bölünmesi için gereken moleküllerin sentezi G2 fazında tamamlanır. Daha sonra mitoz gerçekleşerek yeni hücreler ortaya çıkar. Travma veya rezeksiyon sonrası hücrelerin G0 fazından G1 fazına geçmesine sebep olan olaylar "priming" daha sonra hücre döngüsünün tamamlanması ise "progresyon" olarak adlandırılmaktadır. Bu olaylar sonuçta reaktif oksijenlerin üretimi, proinflatuar sitokinler, tümör nekrotizan faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) ve interlekin 6'nın (IL-6) artışı, mitojen, komitojen ve inhibitörlerin artmasına ve birbirleriyle karma ık etkilerinin devamına yol açmaktadır (115, 116).

### 1.8.1. Karaci er iyile mesine Etkili Maddeler

Karaci er doku iyile mesi ve rejenerasyonunda birçok büyüme faktörü ve sitokinler rol alır. Bu faktörler unlardır (117, 118):

**Hepatosit büyüme faktörü (HGF):** En çok karaci er ito ve kupfer hücrelerinde olmak üzere birçok dokuda ve plazmada bulunan protein yapısında bir büyüme faktörüdür (117,118). Hepatektomi veya zedelemeyi takiben 5 dakika içinde ürokinaz aktive olarak plazminojenin plazmine dönü ümünde rol alır. Plazmin de matriks yıkıcı metaloproteinazları uyarır. Matriks yıkımı sonucu da HGF salgılanır (117). Ratlarda hepatektomi sonrası bir saat içinde plazma HGF konsantrasyonunun 20 katına çıktığı tespit edilmiştir (119). İnsanlarda karaci er rezeksiyonunu takiben 1 ile 3. günler arasında plazma HGF seviyesi maksimuma ulaşır (120). Karbontetraklorür (CCl<sub>4</sub>) ve D-galaktozamin gibi hepatotoksik maddeler de nonparankimal karaci er hücrelerinde HGF artmasına neden olmaktadır (121).

**TNF- ve IL- 6:** Anti TNF- antikor verildiğinde, TNF- reseptör eksikliği ve IL-6 gen delesyonu olan koyunlarda karaci er DNA sentezinin bozulduğu gösterilmiştir (122).

**Epidermal büyüme faktörü (EGF):** Hepatositlerde DNA sentezini uyardığı belirlenen ilk faktördür (121).

Hepatosit kültürlerinde mitojen etkisi kanıtlanmıştır (122). Travma sonrası artan noradrenalin uyarısıyla submandibular bezlerden ve brunner bezlerinden salınımı artmaktadır (123).

**Transforme edici büyüme faktörü alfa (TGF- ):** EGF ile aynı reseptör üzerine etki eder. Hepatosit kültürlerinde DNA sentezini arttırmaktadır (121–124).

**Nöradrenalin:**  $\alpha_1$ -adrenerjik reseptörler yoluyla direkt, EGF'yi arttırarak indirekt yoldan karaci er rejenerasyonunu artırır. Sempatik denervasyon ve  $\alpha_1$  reseptör blokajı DNA sentezini azaltmaktadır (122).

**Insulin:** Primer mitojen olmamasına karşın hücre kültürlerinde diğer büyüme faktörlerinin etkisini arttırmaktadır (122).

**Hepatosit uyarıcı madde (HSS):** Protein yapısındadır. *invitro* ve *invivo* olarak hepatotrofik etkisi vardır (125,126).

**Seks hormonları:** Östrojenin hücre kültürlerinde hepatosit bölünmesini arttırıcı etkisi vardır. Antiöstrojen bir ajan olan tamoksifenin *invitro* ve *invivo* karaci er rejenerasyonunu azalttı ı gösterilmi tir (121,127). Buna kar ın antiandrojenlerin belirgin bir etkisi gösterilememi tir (128).

**TGF- 1:** Bilinen en önemli rejenerasyon inhibitörü TGF- 1' dir. to hücreleri tarafından hepatektomi sonrası erken dönemde salgılanır. Rejenerasyon devam etti i sürece 2 makroglobuline ba lı inaktif formundadır. Zamamı geldi inde aktive olarak rejenerasyonu sonlandırır (122).

**Di erleri:** Fibroblast büyüme faktörü (FGF), vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), triiyodotironin (T3), retinoik asit, bazı ilaçlar (barbütratlar, diazepam, hipolipidemik ajanlar, antiepileptik ajanlar), büyüme hormonu, PGE 2, siklosporin, FK506, vazopressin gibi faktörleri n karaci er rejenerasyonuna olumlu katkıları oldu u bildirilmektedir (129–131).

### 1.8.2. Karaci er iyile me Düzeyinin Derecelendirilmesi

Yapılan çalı malarda iyile me ve rejenerasyon kriterlerinin tanımlanması için DNA sentezi ve mitoz sayısı, karaci er volü mü, inflamasyon düzeyi, hücre proliferasyonu ve mitokondrial aktivite gibi birçok marker kullanılmı tir (122). Bunların dı nda ilk kez 1983'de Gerdes ve ark. tarafından hücre çekirde inde bulunan Ki-67 antijen ve buna kar ı olu an monoklonal antikor tariflenmi tir. Ki-67 proteini tüm hücre sikluslarında tariflenmi tir (132).

Hücre siklusu ilerledikçe antijen içeri i artar. G2 -M evresinde maksimal seviyeye eri ir. Ki-67 antijenine kar ı tanımlanan monoklonal antikor ise hücre siklusunun G<sub>0</sub> evresi hariç di er tüm evrelerinde gösterilmi tir. Ki-67'nin di er kullanılan yöntem ve maddelerden farkı sadece S evresinden ziyade hücredeki siklusun tüm büyüme evrelerinin sınıflandırılabilmesidir. Bu sınıflandırma, hücresel proliferasyon aktivitesinin bir göstergesi olarak kullanılabilir (133, 134).

### 1.8.3.Hepatoselüler Zedelenmenin De erlendirilmesi

En çok kabul gören ve en çok kullanılan AST, ALT, LDH aktivitesi tayinidir (11). Karaci er hasarında bu enzimlerin aktivitesinin arttı ı bilinmektedir. Bazı ara tırmacılar karaci erde iskemi/reperfüzyon sonucunda ALT ve AST düzeylerinin arttı ını ve bu arttı ın iskemi reperfüzyon sonucu olu an serbest radikallerin dokuda meydana getirdi i hasara ba lı olabilece ini ileri sürmü tür (135, 136). Bu enzimler aspartat aminotransferaz (AST, serum glutamik-oksaloasetatik asit transferaz [SGOT]), alanin aminotransferaz (ALT, serum glutamik -piruvik transaminaz [SGPT]) ile laktat dehidrogenaz (LDH) enzimleri olarak bilinir. AST karaci erdi nda, iskelet ve kalp kaslarında, böbrekler, beyin, pankreas, akci erler, lökositler ve eritrositlerde bulunurken, ALT esas olarak karaci erde bulunur. ALT sitozolde, AST ise hem sitozolde hem de mitokondride yer alır (137). Laktat dehidrogenaz pekçok normal ve malign dokuda bulunan sitoplazmik bir enzimdir. Enzimin be izoenzimi (LDH 1- 5) olup, elektroforetik olarak en yava olanı (LDH - 5) karaci erde bulunan izoenzimidir (137).

Transaminazlar normal hücre döngüsünü yansıtabilecek şekilde dola ımda az miktarda bulunur. Transaminazlardan zengin dokularda zedelenme durumunda serum düzeyleri yükselir. Serum transaminazlarının hepatosit hasarını göstermede duyarlılı ı çok yüksektir. Etyolojik faktörden ba ımsız olarak karaci er zedelenmesinin sürdü ü tüm durumlarda serum seviyeleri yükselir. Sadece fulminan seyirli hepatitlerde artık nekroze olacak yeterli miktarda hepatosit kalmadı nda düzeyleri normal hatta dü ük olabilir ki; bu kötü prognoz belirtisidir (136)

## 2. GEREÇ VE YÖNTEMLER

### 2.1. Deneklerin Hazırlanması

Bu çalışma Lokal Etik Kurul onayının alınması takiben Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Araştırma Laboratuvarı'nda (FÜBAP) gerçekleştirildi. Çalışmada vücut ağırlıkları 220–250 gr arasında değişen Wistar Albino türü 32 adet rat kullanıldı. Ratlar deney sonuna kadar belirli gruplar halinde kafeslerde tutuldu ve ratların bakımında standart pellet yemi ve su kullanıldı. Denekler sabit sıcaklık ve rutubet altında korundular. Denekler travma öncesi ve cerrahi öncesi altı saat aç bırakıldı.

### 2.2. Deneklerin Gruplara Ayrılması

Deneklerin her biri 8 rattan oluşan dört gruba ayrıldı.

**Grup I (n=8):** Kontrol grubu olarak belirlendi. Bu grupta travmayı takiben ratlar pellet fare yemi ve musluk suyu ile beslendi (standart beslenme).

**Grup II (n=8):** Standart beslenme yanında 0.68mg/gün Zn, eter anestezisi sonrası orogastrik tüp takılarak uygulandı.

**Grup III (n=8):** Standart beslenme yanında 0.136mg/gün Cu, eter anestezisi sonrası orogastrik tüp takılarak uygulandı.

**Grup IV (n=8):** Standart beslenme yanında 6cc ile sulandırılmış Cernevit (®) flakondan 2cc intraperitoneal olarak uygulandı.

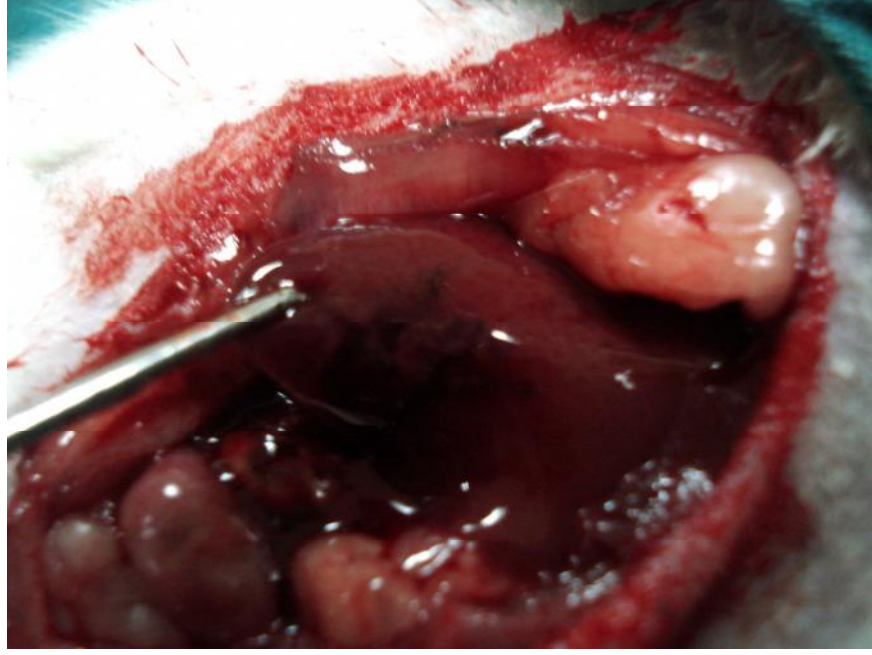
### 2.3. Anestezi Ve Travmanın Uygulanması

Ratlardan 6 adetine genel anestezi oluşturmak amacıyla ile her biri 0,25 ml/100gr vücut ağırlığı dozunda olmak üzere 50 mg/ml konsantrasyonunda Ketamin HCL (Ketalar® Flakon, Eczacıbaşı) ve 20 mg/ml konsantrasyonunda Xylazine HCL (Rhompon® Flakon, Bayer) ratların sırtına intramusküler olarak uygulandı. Özel imal edilen platform (ekil 4) ile kinetik enerjisi 0.784 joule olacak şekilde 200 gr ağırlık sabit ağırlık 40 cm yükseklikten masaya tespit edilen ratların sırt lateral batın duvarına düştürüldü.



**ekil 4:** Deney için özel imal edilen platform.

Ardından bu ratlar cilt sterilizasyonu sonrası laparotomi ile eksplore edilerek olu an karaci er travma derecesi inc elenerek kaydedildi. Ratlarda travma sonrası Grade II-III düzeyinde travma olu tu u izlendi ( ekil 5).



**ekil 5:** Travma sonrası Grade II Karaci er laserasyonu .

Uygun düzeyde travma olu umunun gözlenmesi üzerine bu altı rat çalı ma dı ı bırakılarak sakrifiye edildi. Kalan 32 rata yukarıda anlatılan ekilde genel anestezi uygulandıktan sonra aynı ekilde travma uygulandı.

Ratlar travma sonrası üç gün boyunca her grup kendi kafesinde olacak ekilde oniki saatlik aydınlık ve karanlık periyotlarda takip edildi. Üç gün boyunca her gün aynı saatte gruplara göre verilecek ek tedaviler uygulandı.

Üçüncü gün sonunda genel anestezi uygulandıktan sonra supine pozisyonunda masaya tespit edilen ratlara karın tra ı ve sterilizasyonu takiben yaklaşık 2,5 cm lik orta hat insizyonu ile laparotomi yapıldı. Deneklerin vena cavalardan AST, ALT, LDH, ölçümü için 2. cc kan alındı. Ardından denekler sakrifiye edilip karaci er dokusu total olarak rezeke edilerek %10 formol içinde tespit edilerek Fırat Üniversitesi Hastanesi Patoloji laboratuvarına teslim edildi.

#### **2.4.Sonuçların De erlendirilmesi**

Alınan kan örnekleri standart biyokimya tüpüne alınarak, kan örneklerinin serumunda Fırat Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Bölümü tarafından Olympus cihazı ve ticari kitlerle AST, ALT, ve LDH tayini yapıldı.



## 2.5. Histopatolojik nceleme için Örneklerin Hazırlanması

Grupları bilmeyen bir patalog tarafından %10 luk formolle tamponlanmış halde patoloji klini ine teslim edilen doku örneklerinde Ki - 67 ekspresyonunu belirlemek amacı ile parafin bloklardan 5 mikrometre kalınlı ında hazırlanan kesitler 'Poly- L-Lysine' li lamlara alındı. Ki- 67 (SP6) (Neomarkers, USA) kullanıma hazır rabbit monoklonal antikoru ile immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulandı.

Ki- 67 boyanma paterni de erlendirilirken Wintzer ve arkadaş larının yöntemi esas alındı. De erlendirmeye alınan lamlar üzerinde 400 büyük büyütme alanında 150 ile 500 hücre sayıldı. Ki- 67 nükleer boyanma gösteren hücrelerin sayısının toplam hücre sayısına oranı yüzde olarak hesaplandı.

Yine grupları bilmeyen bir patalog tarafından parafin bloklardan 5 - 6 mikrometre kalınlı ında kesitler alındı. Kesitler, H&E ile boyanarak semikantitatif olarak örneklerdeki inflamasyon de erlendirildi. Grupları bilmeyen bir patalog tarafından inflamasyon dere cesine göre 0 (+) ile 3 (+) arasında de erler verildi.

**Tablo 8:** nflamasyon düzeyinin de erlendirilmesi .

---

|   |                            |
|---|----------------------------|
| 0 | nflamasyon yok             |
| 1 | Minimal inflamasyon        |
| 2 | Orta derecede inflamasyon  |
| 3 | Yo un derecede inflamasyon |

---

## 2.6. istatistiksel de erlendirme

Çalı ma sonucunda her grupta elde edilen AST, ALT, LDH, Ki -67 ve inflamasyon düzeyleri arasındaki farklar Mann-Whitney U testi ile de erlendirildi,  $p < 0,05$  de erleri anlamlı,  $p < 0,001$  de erleri ise yüksek anlamlı olarak kabul edildi. Veriler Ortalama  $\pm$  Standart Sapma (S.S.) ekinde verildi. Verilerin analizi Windows için SPSS ver. 11.0 programı kullanılarak yapıldı

### 3.BULGULAR

Anestezi ve travma uygulaması sonrası her gruptan birer rat eksitus oldu. Bu ratlar çalı madan çıkarıldı. Bu ratlara yapılan otopsilerde ratlarda Grade II-III düzeyinde karaci er laserasyonu oldu u ve ek organ yaralanmasının olmadı ı gözlendi. Ratlarda ölüm sebebinin kanam aya ba lı hipovolemik ok oldu u belirlendi. Travma sonrası mortalite oranı her bir grup için % 12,5 olarak tespit edildi. ekil 6'da posttravmatik 3. günde iyile mi karaci er travmasının görünümü gösterildi.



**ekil 6:** Travma sonrası Grup II'deki bir ratda karaci erdeki iyile menin posttravmatik 3. gün sonunda %10'luk formolle muamele sonrası görünümü.

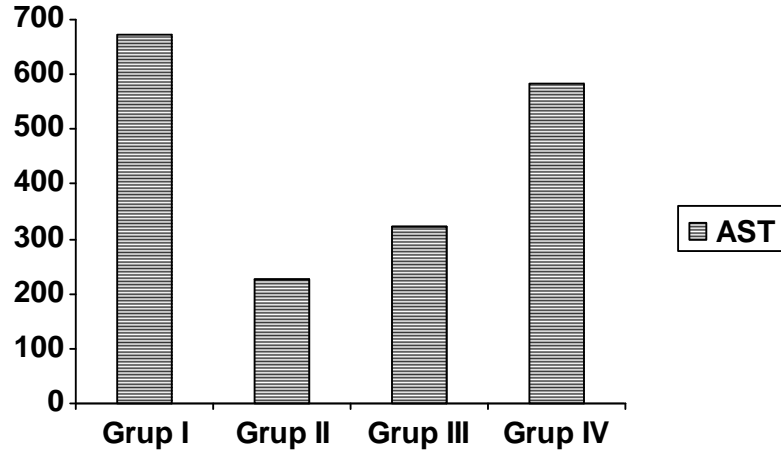
AST de erleri Grup I'de di er gruplara göre daha yüksekti (Tablo 9, ekil 7). Bu yükseklik Grup II ve III'e göre istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,05$ )(Tablo 10). Grup IV ile aralarında anlamlı farklılık tespit edilmedi ( $p > 0,05$ )(Tablo 10). Grup II'de di er gruplara göre AST de erlerinde anlamlı derecede dü ü gözlendi ( $p < 0,05$ )(Tablo 10). AST de erindeki dü ü en iyi Grup II'de gözlendi. Grup IV'te travma sonrası AST de erlerinde belirgin de i me gözlenmedi( $p > 0,05$ )(Tablo 10). Grup II ve III'e göre ise anlamlı yüksek de erleri vardı ( $p < 0,05$ )(Tablo 10).

**Tablo 9:** Gruplardaki ortalama AST,ALT,LDH, Ki-67 ve inflamasyon düzeyleri.

|                   | <b>Grup I (n=7)</b> | <b>Grup II (n=7)</b> | <b>Grup III (n=7)</b> | <b>Grup IV (n=7)</b> |
|-------------------|---------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|
| <b>AST</b>        | 674,86 ±133,31      | 227 ±25,25           | 323,86± 35,79         | 583,71± 63,11        |
| <b>ALT</b>        | 324,86 ±106,97      | 101,86 ±6,75         | 132,57± 17,19         | 378,14± 76,55        |
| <b>LDH</b>        | 1918,48 ±251,78     | 1046± 47,52          | 1826,86± 118,78       | 1637,57± 302,94      |
| <b>Ki 67</b>      | 3,93 ±0,30          | 7,11± 0,17           | 5,69± 0.20            | 4,44± 0,09           |
| <b>nflamasyon</b> | 2,86 ±0,14          | 0,14±0,14            | 0,86± 0,26            | 1,43± 0,20           |

**Tablo 10:** Grupların ortalama AST, ALT, LDH, Ki-67 ve inflamasyon de erlerinin istatistiksel de erlendirilmesi.

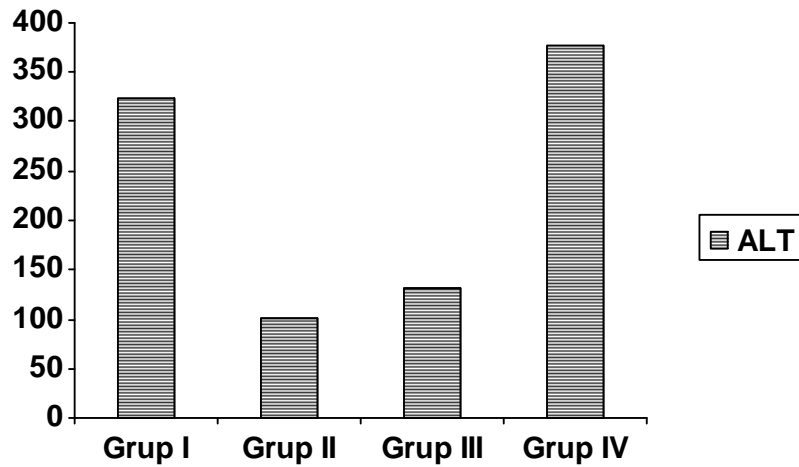
|                    | <b>AST</b> | <b>ALT</b> | <b>LDH</b> | <b>Ki 67</b> | <b>nflamasyon</b> |
|--------------------|------------|------------|------------|--------------|-------------------|
| <b>Grup I-II</b>   | 0,002      | 0,004      | 0,002      | 0,002        | 0,001             |
| <b>Grup I-III</b>  | 0,002      | 0,025      | 0,848      | 0,002        | 0,001             |
| <b>Grup I-IV</b>   | 1          | 0,338      | 0,565      | 0,371        | 0,002             |
| <b>Grup II-III</b> | 0,048      | 0,11       | 0,003      | 0,002        | 0,035             |
| <b>Grup II-IV</b>  | 0,002      | 0,025      | 0,035      | 0,002        | 0,002             |
| <b>Grup III-IV</b> | 0,009      | 0,025      | 0,338      | 0,002        | 0,114             |



**ekil 7:** Gruplardaki ortalama AST de erlerinin grafik olarak gösterilmesi.

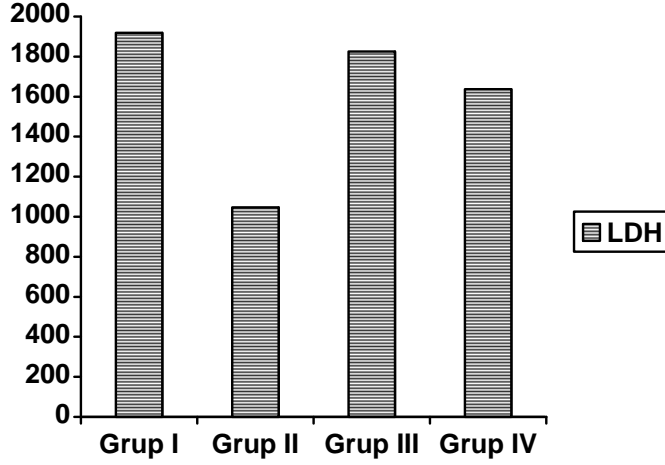
ALT de erleri Grup IV’de di er gruplara göre daha yüksek olarak tespit edildi (Tablo 9, ekil 8). ALT de erindeki bu yükseklik Grup II ve III’e göre istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,05$ ) (Tablo 10).

Grup II ve III’te di er gruplara göre ALT de erlerinde belirgin düzelme gözlenmi tir ( $p < 0,05$ ) (Tablo 10). Bu iki grup arasındaki düzelme ise benzer seviyede oldu ( $p > 0,05$ ) (Tablo 10).



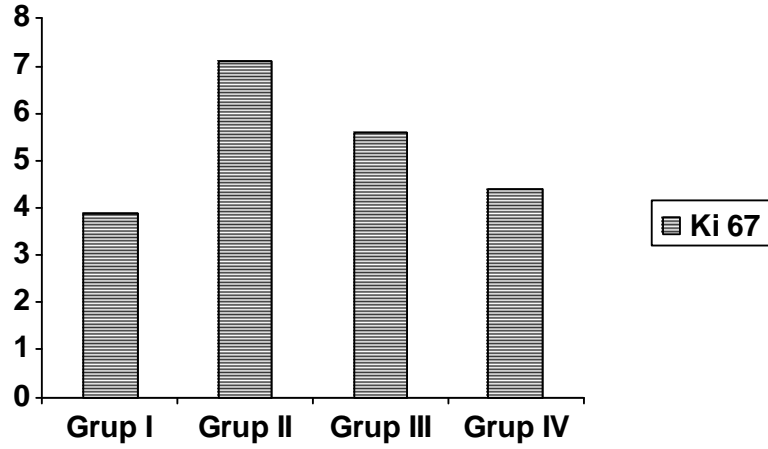
**ekil 8:** Gruplardaki ortalama ALT de erlerinin grafik olarak gösterilmesi .

LDH'nin en yüksek de erleri Grup I'de gözlemlendi. Travma sonrasında yükselen LDH de eri sadece Grup II'de belirgin derecede dü ü gösterdi (Tablo 9, ekil 9). Bu dü ü di er tüm gruplara göre istatistiksel olarakta anlamlıydı ( $p<0,05$ )(Tablo 10). Grup III ve IV'teki LDH azalmaları anlamlı de ildi ( $p>0,05$ )(Tablo 10).



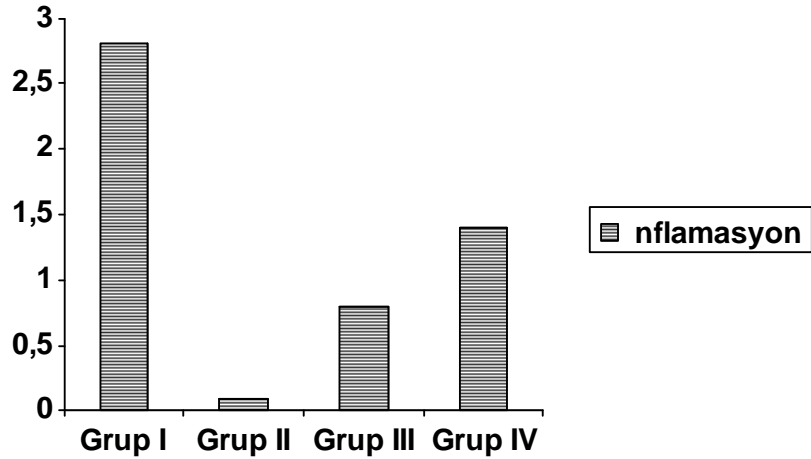
**ekil 9:** Gruplardaki ortalama LDH de erlerinin grafik olarak gösterilmesi.

Ki-67'nin en dü ük yüzdesi Grup I'de tespit edildi ve bu dü ük yüzde Grup II ve III'e göre anlamlı olarak daha dü üktü ( $p<0,05$ ) (Tablo 9, 10, ekil 10). En yüksek Ki-67 yüzdesi ise Grup II'de tespit edildi. Bu yükseklik di er tüm gruplardaki yüzdelere göre anlamlıydı ( $p<0,05$ ) (Tablo 10). Grup IV'te ki Ki -67 yüzdesi Grup I'e yakın ( $p>0,05$ ) iken Grup II ve III'e göre anlamlı derecede dü üktü ( $p<0,05$ ) (Tablo 10).



**ekil 10:** Gruplardaki ortalama Ki-67 yüzdelerinin grafik olarak gösterilmesi .

inflamasyon skorları Grup I’de diğer gruplara göre daha yüksek olarak tespit edildi (Tablo 9, ekil 11). inflamasyon düzeyindeki yükseklik Grup II, III ve IV’e göre istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,05$ ) (Tablo 10). Grup II’de inflamasyonda çok belirgin bir düzelme görüldü. Bu düzelme tüm gruplara göre anlamlıydı ( $p < 0,05$ ) (Tablo 10). Grup I’e göre Grup III ve IV’te de anlamlı düzelme gözlemlendi ( $p < 0,05$ ) (Tablo 10). Grup III’te Grup IV’e göre daha az inflamasyon görülmesine rağmen bu fark anlamlı değildi ( $p > 0,05$ ) (Tablo 10).



**ekil 11:** Gruplardaki ortalama inflamasyon düzeylerinin grafik olarak gösterilmesi.

#### 4. TARTI MA

Travma dünyanın geli mi ülkelerinde önde gelen ölüm nedenlerinden biridir (35). Geli mi ülkelerde travma 0–44 ya grubunda birinci ölüm nedeni olarak yer almaktadır (4). Türkiye nüfusunun % 81,8'i de 0-44 ya grubunda yer almaktadır. Ülkemizde, travma nedeniyle ölümlerde trafik kazaları birinci sırada i kazaları ise ikinci sırada yer almaktadır (33). Günümüzde künt batın travması sonrası geli en solid organ yaralanmalarının önemli bir kısmı ba ariyla nonoperatif olarak tedavi edilebilmektedir (5–7).

Künt karaci er travmalı olgularada hemodinamik dengenin sa lanması ve sürdürülebilmesi ko uluyla konservatif izlem öncelikli yakla ım olarak önerilmektedir (138). Bilgisayarlı tomografi sayesinde karaci erin künt travma sonucu en sık yaralanan organ oldu u ve pekçok üphelenilmeyen durumda da karaci er yaralanmasının oldu u görülmü tür (10). BT karaci er travmalarında evreleme için önemli bir tekniktir. Bu sayede laparaskopi veya laparotomi uygulanmadan karaci erdeki travma düzeyi belirlenebilir. Geçmi yıllarda hem görüntüleme hem de yo un bakım ko ullarının yeterli düzeyde olmaması nedeniyle genel yakla ım künt batın travmalı olgularda cerrahi uygulanmasıydı. Tamı ve tedavideki ilerlemeler sayesinde karaci er travma cerrah isinde selektif ligasyon, omental tamponand, pringle manevrası ile kana yan damarın direk kontrolü, derin matres sutur, perihepatik packing gibi yöntemler geli tirilmi tir (139). Yapılan bir çalı mada künt batın travmasıyla ba vuran 208 olgunun 68'i nonoperatif olarak takip edilmi ve bu yakla ımın gerekli ko ullarda uygulanma sı önerilmi tir (140).

Tıbbi ilerlemeler beraberinde ara tırmacıların karaci er yaralanması olan olgularda, karaci er iyile mesini olumlu etkileyecek maddeleri a ra tırmasına yol açmı tır (122).

Bu güne kadar karaci er iyile me ve rejenerasyonunu etkileme ye yönelik anjiyotensin dönü türücü enzim inhibitörleri (141), oral emilmeyen antibiyotikler kullanılmı tır (142). Yine benzer çalı malarda büyüme faktörleri, sitokinler, sitokin blokerleri, liposakkarid, liposakkarid ba layıcılar, kalsiyum kanal blokerle ri, kolesteramin, dihidroepiandrosteron, siklosporin A, follistatin, lovastatin, prostoglandin E, insülin, glukagon ve benzerleri kullanılmı tır ( 143).

Travma sırasında adenin nükleotid katabolizması sonucu hücre içinde hipoksantin birikir. Bu arada endotelde bazı proinflatuar ürünlerin (lökosit adhezyon molekülleri, sitokinler) ve biyoaktif ajanların (endotelin, tromboksan A2) yapımı artarken, di er bazı koruyucu ürünlerin (yapısal nitrikoksit sentaz, trombomodulin) ve biyoaktif ajanların (prostosiklin, NO) yapımı baskılanır. Böylece travma sonrasında olu an iskemi, daha sonraki reperfüzyon döneminde doku zedelenebilirli ini arttıran proinflatuar bir durum ba latır. Etkilenen dokularda sıklıkla nötrofil infiltrasyonu gözlenir. Parankimal hücreler, endotel hücreleri ve lökositlerce serbest oksijen radikallerinin (SOR) yapımı artar (20). Bunun sonucunda dokuda oksidatif yük artarak hücre iyile mesini olumsuz yönde etkiler. Ayrıca etkilenen dokularda polimorf nükleer lökosit infiltrasyonuna neden olur.

Vitaminler ki bunlar arasında C ve E vitamini dokularda en önemli zincir kırıcı antioksidanlardır ve lipid peroksidasyonuna karşı ilk sıradaki korunma mekanizmalarıdır (20,67). Yine çinko oksidatif stresten koruyucu ve apoptozisi önleyici etkiye sahip bir eser elementtir. Bakır iyonları birçok antioksidan enzimin yapısında bulunmasına rağmen serbest radikal hasarının ortaya çıkmasında kat alizör rolüde oynayabilmektedir. Vitaminler, bakır ve çinkonun yara iyile mesinde de çok önemli rolleri vardır (95,96).

Kontrol grubunda künt karaci er travması sonrasında inflamasyonda belirgin bir artış görüldü. Bakır, çinko ve Cernevit® uygulaması bu inflamasyonu anlamlı ekilde azalttı. Çinko, bakır ve Cernevit®'e göre de bu inflamasyonu anlamlı ekilde azalttı.

Serum transaminazlarının hepatosit hasarını göstermede duyarlılığı çok yüksektir, etiyolojik faktörden ba ımsız olarak karaci er zedelenmesinin sürdü ü tüm durumlarda serum seviyeleri yükselir (4).

Karaci erde hücre yıkımını gösteren en güvenilir parametrelerden birisi ALT ve AST düzeyidir (138). Kontrol grubunda yükselmiş olan enzim düzeyleri çinko ve bakır tedavisinden sonra azaldı. Çinko tedavisi bakır tedavisinden daha belirgin bir dü ü sa ladı. Cernevit® tedavisi sonrasında enzim düzeylerini azaltmadı.

Karaci er iyile me ve rejenerasyon düzeyini de erlendirmede Gerdes ve ark. tarafından hücre çekirdeğinde bulunan Ki-67 antijeni ve buna karşı olu an



monoklonal antikor tariflenmiştir. Ki-67 düzeyindeki artış karaciğer iyilemesi ile doğru orantılıdır (116). Çinko tedavisi Ki-67 boyanmasında en fazla yüzdeye sahiptir. Yine bakır tedavisinde Ki-67 boyanma yüzdesini arttırmıken Cernevit® tedavisi yüzdeyi arttırmadı.

Bakır, serbest radikal hasarının ortaya çıkmasında katalizör rolü oynayabilir (26–29). Bununla birlikte bakır iyonları sitokrom oksidaz enziminin aktivitesinde demirle birlikte rol oynar. Bu aktivitede bakırın görevi elektronu oksijene taşımaktır. Bakır lizil oksidaz enziminin aktif grubunda yer alır. Lizil oksidaz enzimi kollajen ve elastin polipeptitleri arasında çapraz bağlar yapılmasına yardımcı eder. Bakır bunun yanı sıra katalaz, feniloksidaz ve askorbik asit oksidazın yapısına katılır. Demirin vücutta düzenli bir şekilde kullanılması içinde gereklidir. Redoks aktive edici bir metal olduğu için oksidatif stres üzerine etkisi söz konusudur (97). Bakırın indüklediği oksidatif hasar genellikle yüksek derecede reaktif olan OH radikalinin oluşumu ile gerçekleşir. OH oluşumu dokularda hasara neden olan lipid peroksidasyonunu başlatabilir (98). Yapılan bir çalışmada bakır destekli beslenme uygulanan ratlarda glutatyon düzeyinin azaldığı, superoksitdismutaz enzim aktivitesinin arttığı ve sonuç olarak lipid peroksidasyonunun arttığı tespit edildi (144). Çalışmamızda travma sonrası bakır tedavisi karaciğerdeki travma sonrası iyilemesi üzerine olumlu etkiler gösterdi. Yine karaciğer dokusunda inflamasyon düzeyini azaltmıştır.

Çinko, organizma için bir eser elementtir (89). Enzimlerin aktif bölgelerine bağlanır, katalitik bölgelerinde anahtar rol oynar. Metabolizmasında başlıca rol oynayan organ karaciğerdir (90). Metalloproteinlerin (MT'lerin) oksidatif stresde uyarılarla ekspresyonları artar (91).

Radyasyon, lipid peroksidasyonu, antikanser ajanların neden olduğu oksidatif stres ve hiperoksi durumları gibi diğer formlardaki oksidatif hasara karşı dokuları korurlar. Metalloproteinlere bağlı haldeki çinko; kadmium, bakır ve civa gibi ağır metallerle bağlı toksisiteyi azaltır. İntraselüler metal homeostazı sağlar, oksidatif stresten korur, apoptozisi önler. Çinko konsantrasyonu metalloprotein indüksiyonu ile artar (91). Çinko eksikliği apoptozisi uyarırken, fazlalığı apoptozisi engeller (92). Çinko antioksidan özelliğini iki yolla gerçekleştirir. Redoks stabil olan çinko, kritik

selüler ve ekstraselüler bölgelerde demir ve bakır gibi redoks reaktif olan metallerin yerine geçer ve serbest radikallerden koruyan, sülfidriden zengin proteinler olan metallothioneinlerin sentezini indükler. Bu yolla serbest radikal oluşumunu ve oksidatif hasarı önler (93).

Çalı mamızda yara iyilemesinde yüzyıllardır olumlu etkisi bilinen çinko kullanımını beklediği gibi karaciğer iyilemesi üzerine olumlu etki göstermiştir. Çinko kullanımını diğer tedavi yöntemleriyle karşılaştırıldığında tüm parametrelerde anlamlı derecede defa artımlara neden oldu. Çinko kullanımını karaciğer iyilemesi üzerine bakır ve Cernevit®'ten daha etkili bulundu.

Çalı mada kullanılan vitamin kompleksinin (Cernevit®, Eczacıbaşı) içeriğinde bulunan antioksidan özellikli vitaminler nedeniyle karaciğer dokusunda iltihabi hücre infiltrasyonunu azaltması, doku iyileşmesini artırması ve kan enzim düzeylerinde azalmaya neden olması beklenmiştir. Kompleks içindeki E vitamini, süperoksit ve hidroksil radikallerini, singlet oksijeni, lipid peroksi radikallerini ve diğer radikal örneklerini indirger. Yine vitamin C (askorbik asit) iyi bir redüktan maddedir. Redükleyici bir ajan ve radikal süpürücü olarak askorbik asit, reaktif oksijen türlerine karşı koruyucu etki sağlar (20,23). Yapılan bir çalı mada karaciğer hastalığı olan hastalara total parenteral nütrisyonda birlikte Cernevit® verilmesinin hastalarda kan AST ve ALT düzeylerinde azalmaya neden olduğunu bulunmuştur (92). Bununla beraber çalı mamızda Cernevit® kullanımını sonucunda karaciğer enzim düzeylerinde azalma beklenirken; travma sonrası yükselmiş kan AST ve ALT düzeylerinde azalma tespit edilmedi. Çalı mamızda Cernevit® kullanımını sadece karaciğerdeki inflamasyon düzeyinde azalmaya neden oldu. Cernevit® kullanımını karaciğer iyileşmesi üzerine ve kan enzim düzeylerini azaltması üzerine etkili bulunmadı.

Sonuç olarak çalı mamızda küt karaciğer travması sonrası bakır ve çinko uygulamasının karaciğer dokusunda inflamasyonu azalttığı, iyileşmeyi arttırdığı ve karaciğer enzim düzeylerinde (AST, ALT, LDH) azalmayı sağladığı tespit edildi. Cernevit Flakon® kullanımının ise AST, ALT, LDH düzeylerinde azalma yapmazken, inflamasyon düzeyinde azalma yaptı.

## 5. KAYNAKLAR

1. Ratych RE, Smith GW. Anatomy and physiology of the liver. GD Zuidema. (Ed). Shackelford's Surgery Of The Alimentary Tract. Fourth ed. Philadelphia: Saunders, 1996: Vol.3;357-73.
2. Nagasue N, Yukaya H, Ogawa Y et al. Human liver regeneration after major hepatic resection. Ann Surg 1987;206:30-9.
3. Davis JH, Pruitt JH, Pruitt BA Jr. History In Trauma, 4th ed, McGraw Hill, New York 2000; 19.
4. Fingerhut LA, Warner M. Injury Chatbook. Health United States, 1996 - 97; 50-75.
5. Çoker A. Solid Organ Yaralanmalarında Konservatif Tedavi. Travma 2005; 45: 886 - 894.
6. Mattox KL, Feliciano DV, Moore EE. Trauma. 4th ed, McGraw Hill, New York 2000; 19.
7. Çakmakçı M. Travmaya genel yaklaşım. Sayek I (Ed), Temel Cerrahi, 3. Basım, Güne Kitapevi; 2004: 351-358.
8. Karp MP, Cooney DR, Pros GA, et al. The nonoperative management of pediatric hepatic trauma. J Pediatr Surg 1983;18:521-525.
9. Kaudson S, Rode H, Millar AJ et al. Blunt liver trauma in children, nonoperative management. J Pediatr Surg 1985; 20:14-19
10. Meredith JW, Ditesheim JA, Stonehouse S, et al : Computed tomography and diagnostic peritoneal lavage- complementary role in blunt trauma. Am Surg 1982; 58: 44-50.
11. Sclafani SJA, Shaftan GW, McAuley J, et al. Interventional radiology in the management of hepatic trauma. J Trauma 1984; 24:256-267.
12. Sorkey AJ, Farnell MB, Williams HJ, et al. The complementary roles of diagnostic peritoneal lavage and computed tomography in the evaluation of blunt abdominal trauma. Surgery 1989; 106: 794-803.
13. Pachter HL, Knudson MM, Esrig BB, et al. Status of nonoperative management of blunt hepatic injuries in 1995. J Trauma 1996; 140:31-38.
14. Davis BM, Clark DE, Cobean R, Schenarts PJ, Rutstein LA. Blunt and penetrating trauma- has anything changed. Surg Clin North Am 1977;77:1321-1332.

15. Rozycki GS, Ochsner MG, Schmidt JA. A prospective study of surgeon performed ultrasound as the primary adjuvant modality for injured patient assessment. *J. Trauma* 1995; 39: 492-498.
16. Matsubara TK, Fong HMT, Burns CM. Computed tomography of the abdomen (CTA) in the management of blunt abdominal trauma. *J Trauma* 1990; 30: 410 -416.
17. Fisher RP, Beverflin BC, Engrav LH. Diagnostic peritoneal lavage: Fourteen years and 2586 patients later. *Am J Surg* 1978; 136: 7014 -706.
18. Feliciano DV, Jordan GL, Bitondo CG, Mattox KL, Burch JM, Cruse PA. Management of 1000 consecutive cases of hepatic trauma (1979 -1984). *Ann Surg* 1986;4: 438-444.
19. Cheeseman, KH, Slater, TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br. Med. Bull.* 1993; 49(3): 481-493.
20. Akku , . Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Mimoza yayımları, Kuzucular ofset, Konya 1995.
21. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 1995; Dec 41: 1819-1828.
22. Yanbeyi, S. Aspirin ve antioksidant butylated hydroxyanisole'ün tav anlarda eritrosit total katalaz, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz aktiviteleri üzerine etkileri. Ondokuz Mayıs Üni. Biyoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Samsun 1999.
23. Dikici, . Akut viral hepatitlerle interferon tedavisi görmü kronik viral hepatitlerde oksidatif stresin araştırılması. Selçuk Üni. Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Konya 1999.
24. Simpson PJ, Lucchesi BR. Informative review. Free Radicals and myocardial ischemia and reperfusion injury. *J. Lab Clin. Med* 1987; 110:13 -30.
25. Onosaka S, Tetsuchikawahara N, Min K. Paradigm Shift in Zinc. *Metal Pathology.* *Tohoku J Exp Med* 2002; 196: 1-7.
26. Atwood CS, Huang X, Moir RD, et al. The role of free radicals and metal ions in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Met. Ions Biol. Syst.* 1999; 36: 309 -364.
27. Cornett CR, rkesbery WR, Ehmann WD. Imbalances of trace elements related to oxidative damage in Alzheimer's disease brain. *Neurotoxicology* 1998; 19: 339-345.

28. Deibel MA, Ehmann WD, Markesbery WR. Copper, iron, and zinc imbalances in severely degenerated brain regions in Alzheimer's disease: possible relation to oxidative stress. *J Neurol. Sci.* 1996; 143: 137-142.
29. Huang X, Moir RD, Tanzi RE et al. Redox-active metals, oxidative stress and Alzheimer's disease pathology. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1012: 153-163.
30. Gebre-Medhin M, Ewald U, Plantin L., Tuvemo T. Elevated serum selenium in diabetic children. *Acta Pediatr Scand* 1984; 73: 109-114.
31. Al-Bader A, Abul H, Hussain T et al. Selenium and liver cirrhosis. *Mol Cell Biochem* 1998 Aug; 185(1-2): 1-6.
32. Court FG, Wemyss-Holden SA, Dennison AR, Maddern GJ. The mystery of liver regeneration. *Br. J. Surg* 2002;89: 1089-1095.
33. T.C Ba kanlık Devlet statistik Enstitüsü. 1990 yılı ula ım ve trafik kazaları istatistikleri1995; 1-45.
34. akmakçı M.Travmaya genel yakla ım. Sayek (ed) Temel Cerrahi , 3.Basım,Güne kitapevi,2004; 1: 351-358.
35. Lyons AS, Petrucelli RJ. *Medicine An illustrated Hi story*; New York, Harry Abrams, 1978: 478-510.
36. Maruyama H, Harada A, Kurokawa T, Kobayashi H, Nonami T, Nakao A. Duration of liver ischemia and hepatic regeneration after hepatectomy in rats. *J Surg Res* 1995; 58:290-294.
37. Türk asker Hekimli i tarihi ve asker hastaneleri 1976;Yörük basımevi, stanbul, Cilt 1: 9-41.
38. National Center for Health Statistics, US Department of Health and Human Service monthly vital statistics report, advance report of final mortality statistics 1992; 43: 1 - 76.
39. Tavilo lu K: Travma ve resusitasyon kursu hakkında genel bilgiler. *Trauma ve Resusitasyon Kursu kitabı* 1998; Logos Basımevi, stanbul:7-14,
40. The National Committe for Injury Prevention and Control. *Injury prevention: Meeting the challenge* New York, Oxford University Pres, 1989.
41. McLoughlin E, McGuire A. *njury preventation. Current Theraphy of Trauma* 1999; 4th ed., Mosby, St Louis: 179-186.

42. Lowry SF, Calvano SE. The systemic response to injury. Principles of Surgery 1999; 7th ed. McGraw Hill, New York:3 -51.
43. Tavilo lu K, Türel Ö. Politravmalı hastanın genel de erlendirilmesi; Trauma ve Resusitasyon Kursu kitabı 1998; Logos Basımevi, stanbul:25-39.
44. Alexander RH, Herbert JP. "Course overview: the purpose, history, and concepts of the ALTS program for physicians" in Advanced Trauma Life Support Course for Physicians Manual. American College of Surgeons 1995; 3rd impression: 9 -16.
45. Civil ID, Schab CW. The Abbreviated Injury Scale, 1985 revision, a condensed chart for clinical use. J Trauma 1998; 28: 87 - 90.
46. Baker SP, O' Neill B. The Injury Severity Score. An update J Trauma 1976; 16:882 - 890.
47. Baker SP, O' Neill B, Hadden W, Lang WB. The injury severity score, A method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. J Trauma 1974;18:87-92.
48. Teasdale G, Lenner B. Assessment of coma and impaired consciousness, A practical scale. Lancet 1974; 2: 81-85.
49. Tokyay R, Özgüç H. Havayolu sa lanması . Trauma ve Resusitasyon Kursu kitabı 1998; Logos Basımevi, stanbul:25-39.
50. Jon M. Buich, Reginald J Francoise, Ernest E. Moore. Trauma. Principles of Surgery 1999;2th ed volume 1 McGraw Hill, New York: 156 -170.
51. Godley CD, Warren RL, Sheridan RL, et al. Nonoperative management of blunt splenic injury in adults, age over 55 years as a powerful indication for failure. J Am Coll Surg 1996;183:133-138.
52. Esposito TJ, Gamelli RL. Injury to the spleen. Appleton-Lange 1996; Stamford. Conn Trauma 3 rd ed: 538-539.
53. Gorge C Velmahos, Linda S Chan, E Kamel. Nonoperative management of splenic injuries. Have we gone too far. Arch Surg 2000; 135:674 -681.
54. Fischer RP, Beverghin BC, Engrav LH. Diagnostic peritoneal lavage, Fourteen years and 2586 patients later. Am Surg 1978;136:701 -709.
55. Renz BM, Feliciano DV. Unnecessary laparotomies for trauma: A prospective study of morbidity. J Trauma 1995;38:350-356.

56. Berci G, Sackier JM, Paz-Partlow M. Emergency laparoscopy. *Am J Surg* 1991; 161:332-335.
57. Bode PJ, Niezen RA, Von Vugt AB, et al. Abdominal ultrasound as a reliable indicator for conclusive laparotomy in blunt abdominal trauma. *J Trauma* 1993; 34: 27 -34.
58. Günay K. Karın yaralanmaları. *Genel Cerrahi* 2002; Cilt 1. Nobel, İstanbul: 327 -344.
59. Gould HR, Buntain WL, Maull KI. Imaging in blunt abdominal trauma. *Adv Trauma* 1988; 3:53-60.
60. Knudson MM, Lim RC, Oakes DD, et al. Nonoperative management of blunt liver injuries in adults, The need for continued surveillance. *J Trauma* 1990; 30:1494 -1505.
61. Gates JD: Delayed hemorrhage with free rupture complicating the nonsurgical management of blunt hepatic trauma: a case report and review of the literature. *J Trauma* 1994; 36:572-581.
62. Pachter HL, Spencer FC, Hofsetter SR, et al. Significant trends in the treatment of hepatic trauma, Experience with 411 injuries. *Ann Surg* 1992; 215:492 -503.
63. Pachter HL, Hofsetter SR. The current status of nonoperative management of adult blunt hepatic injuries. *Am J Surg* 1995; 169: 442 -458.
64. Burch JM, Ortiz VB, Richardson RJ, et al. Abbreviated laparotomy and planned reoperation for critically injured patients. *Ann Surg* 1992; 215:416 -428.
65. Yanbeyi , S. 1999. Aspirin ve antioksidant butylated hydroxyan isole'ün tav anlarda eritrosit total katalaz, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz aktiviteleri üzerine etkileri. Ondokuz Mayıs Üni. Biyoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Samsun.
66. Ferraró R, Ceconi K, Curello S. Oxygen free radicals and myocardial damage protective role of thiol containing agents. *Am. Med* 1991; 91 (suppl 3c): 95 -105.
67. Çakır, M. 1997. Aspirin ve vitamin E (a-Tokoferol)'nin farelerde (*Mus musculus*) karaciğer total süperoksit dismutaz ve katalaz aktivitelerine etkileri. Ondokuz Mayıs Üni. Biyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Samsun.
68. Grosser N, Abate A, Oberle S, Vreman HJ, et al. Heme oxygenase -1 induction may explain the antioxidant profile of aspirin. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 308(4): 956-960.

69. Fırat, S. 1997. Kobaylarda radyasyonla oluşan akciğer hasarında doku glutatyon, glutatyon peroksidaz, glutatyon-S-transferaz düzeyleri ve N-asetil sistein'in bu sistem üzerindeki etkisi. Gazi Üni. Tıp Fak. Biyokimya A.B.Dalı, Uzm.Tezi, Ankara.
70. Bannister WH, Bannister JV. Biological and clinical aspects of superoxide and superoxide dismutase. (Proceedings of the Federation of European Biochemical Societies Symposium No:62) Elsevier / North - Holland Biomedical Press 1982.
71. Pascifi RE, Davies KJ. Protein, lipid and DNA repair systems in oxidative stress: the free radical theory of aging revisited. *Gerontology* 1991; 37(1-3):166-180.
72. Girotti AW. Lipid hydroperoxide generation, turnover, and effector action in biological systems. *J Lipid Res* 1998; 39(8):1529-1542.
73. Wheeler CR, Salzman JA. Automated assays for superoxide dismutase, catalase, Glutathione peroxidase and Glutathione reductase activity. *Analytical Biochemistry* 1990; 84:193-199.
74. Frei B. Reactive oxygen species and antioxidant vitamins: Mechanisms of Action. *The American Journal of Medicine* 1994; 97: 178-189.
75. Di Mascio P, Murphy ME, Sies H. Antioxidant defense systems, the role of carotenoids, tocopherols, and thiols. *Am J Clin Nutr* 1991;53(1 Suppl):194 - 200.
76. Kuzuya T, Hoshida S, Kim Hori M, Kamada T, Tada M. Free radical generation coupled with arachidonate lipoxygenase reaction relates to reoxygenation induced myocardial cell injury. *Cardiovasc Res.* Jun 1993; 27(6):1056-1060.
77. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı A. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz Ve Transplantasyon Dergisi* 1997; 3-4; 92-95.
78. Halliwell B, Gutteridge J. Oxygen toxicity oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem J* 1984;219:1-14.
79. Guemouri L, Artur Y, Herbeth B, Jeandel C, Cuny G, Siest G. Biological variability of superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and catalase in blood. *Clin Chem* 1991;37(11):1932-1937.
80. Craig ET, Aust SD. Free radicals and environmental toxins. *Annals of Emergency Medicine* 1986;15: 345-376.
81. Cerutti AP, McCord JM, Fridovich I. Oxy-radicals in molecular biology and pathology 1988; Alan R Liss Inc New York: 183-193.



82. Criolo MR, Fi kin K, Martim AD, Corasaniti MT, et al. Age -Releated Changes Cu-ZnSOD. Se-Dependent And-Independent Glutathione Peroxidase And Catalase Activities in Specific Areas of Rat Brain. Mechanism of Ageing And Development 1991; 61: 287-197.
83. Allen RG, Farmer KJ, Newton RK, Sohal RS. Effects of paraquat administration on longevity, oxygen consumption, lipid peroxidation, superoxide dismutase, catalase, glutathione reductase, inorganic perox ides and glutathione in the adult housefly. Comp Biochem Physiol C 1984; 78(2):283-288.
84. Mates JM, Gomez CP, Castro I. Antioxidant enzymes and human diseases. Clinical Biochem 1999; 32: 595-603.
85. Deibel MA, Ehmann WD, Markesbery WR. Copper, iron, an d zinc imbalances in severely degenerated brain regions in Alzheimer's disease: possible relation to oxidative stress. J Neurol Sci 1996; 143: 137-142.
86. Büyükakyüz N, Altu T, Yaltırık M. Kanser proflaksisinde antioksidan maddelerden E vitamini ve selenyumun önemi. Di hekimli inde Klinik Dergisi 2002; 12: 136-139.
87. Foster L H, Sumar S. Selenium in health and disease a review. Crit Rev Food Sci 2002; 37: 211-228.
88. Gebre-Medhin M, Ewald U, Plantin L, Tuvemo T. Elevated serum selenium in diabetic children. Acta Pediatr Scand 1984; 73: 109-114.
89. Navarro-Alarcon M, Lopez-Ga de la Serrana H, Perez-Valero V et al. Selenium concentrations in serum of individuals with liver dise -ases (cirrhosis or hepatit), relationship with some nutritional and biochemical markers. Sci Total Environ 2002 May 27; 291(1-3): 135-41.
90. Wasser S, Lim GY, Ong CN et al. Anti-oxidant ebselen causes the re-resolution of experimentally induced hepatic fibrosis in rats. J Gastroenterol Hepatol 2001 Nov; 16(11): 1244-1253.
91. Burk RF, Early DS, Hill KE, et al. Plasma selenium in patients with cirrhosis. Hepatology 1998 Mar; 27(3): 794-798.
92. Rifai K, Ockenga J, Manns M. Repeated administration of a vitamin preparation containing glycocholic acid in patients with hepatobiliary disease. Alimentary Pharmacolgy & Therapeutics 2006 May; 1337-1345.

93. Champe PC, Harvey RA. Glikozaminoglikanlar. Lippincott's Illustrated reviews; Biyokimya. ikinci baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 1996: 147 -156.
94. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free Radicals in Biology and Medicine 1986; 2nd Edition Clarendon Press, Oxford: 176-195.
95. Fang YZ, Yang S, Guoyao W. Free radicals, antioxidant, and nutrition. Nutrition 2002; 18: 872-879.
96. Chow CK. Vitamin E and oxidative stress. Free Radic Biol Med 1992; 11(2): 221 -232.
97. Niki E. Antioxidant in relation to lipid peroxidation. Chem Phys Lipids 1987; 44(5): 227-253.
98. Avcı A. Diyabet olu turulmu ratlarda böbrek antioksidan savunma sistemi ve E vitaminin etkileri. Ankara Üni. Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 1991.
99. Arcasoy A. Çinko ve çinko eksikliği. Ankara Talasemi Derneği Yayınları 2002; 2. Baskı: 1-23.
100. Saner G. Mikroelementler (Çinko). Pediatri 2002; 1. Cilt, 3. Baskı, İstanbul: 174 -75.
101. Onosaka S, Tetsuchikawahara N, Min K. Paradigm Shift in Zinc: Metal Pathology. Tohoku J Exp Med 2002; 196: 1-7.
102. Favier A. Is zinc a cellular mediator in the regulation of apoptosis. Metal Ions in Biology and Medicine 1998; Vol 5, Paris Eurotext: 164 -167.
103. Rostan EF, DeBuys HV, Madey DL, et al. Evidence supporting zinc as an important antioxidant for skin. Int J of Dermatol 2002; 4: 606-611.
104. Gutteridge JMC, Stocks J. Ceruloplasmin: Physiological and pathological perspectives. Crit Rev Clin Lab Sci 1981; 14: 257-329.
105. Cornett CR, Markesbery WR, Ehmann WD. Imbalances of trace elements related to oxidative damage in Alzheimer's disease brain. Neurotoxicology 1998; 19: 339 -345.
106. Von Nord PA, Maas MJ, Van Der Tucl, Collette C. Selenium and the risk of post menopausal breast cancer in the pom cohort. Breast Can Res 1993; 25(1): 11 -19.
107. Hardell L, Danell M, Angquist CA, Marklund SL, Frederickson M, et al. Levels of Se in plasma and GSHpx in erythrocytes and the risk of breast cancer, a case control study. Biol Trace Elem Res 1993; 36(2): 99 -108.

108. Whanger LE. Selenium in the treatment of heavy metal poisoning and chemical carcinogenesis. *J Trace Elem Elect Health Dis* 1992; 6(4):209 -221 .
109. Ethier C, Kestekian R, Christine B, Dube C et al. Vitamin D depletion retards the normal regeneration process after partial hepatectomy in the rat. *Endocrinology* 1990;126: 2947-2959.
110. Starzl TE, Porter KA, Francavilla JA, et al. A hundred years of the hepatotropic controversy. *Ciba Found Symp* 1977;111 -129.
111. Horiguchi N, Takayama H, Toyoda M, et al. Hepatocyte growth factor promotes hepatocarcinogenesis through c-Met autocrine activation and enhanced angiogenesis in transgenic mice treated with diethylnitrosamine. *Oncogene* 2002;14: 1791 -1799.
112. Komurasaki T, Toyoda H, Uchida D, et al. Mechanism of growth promoting activity of epiregulin in primary cultures of rat hepatocytes. *Growth Factors* 2002;20: 61-69.
113. Castilla A, Prieto J, Fausto N. Transforming growth factors beta 1 and alpha in chronic liver disease. Effects on interferon alpha therapy. *N Engl J Med* 1991;4: 933 -940.
114. Price JA, Kovach SJ, Johnson T, et al. Insulin-like growth factor I is a comitogen for hepatocyte growth factor in a rat model of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;36:1089-1097.
115. Bissell DM, Wang SS, Jarnagin WR, et al. Cell-specific expression of transforming growth factor-beta in rat liver. Evidence for autocrine regulation of hepatocyte proliferation. *J Clin Invest* 1995;96: 447 -455.
116. Gerdes J, Lemke H, Barsch H, Wacker HH, Schwab U, Stein H. Cell cycle analysis of a cell proliferation associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. *J Immunology* 1984;133(4): 1710-1715.
117. Aylı BS. *Medikal Genetik. Sodeman's Pathologic Physiology. Türkçe 1. Baskı* 1991; Türkiye Klinikleri Yayınevi:73-77.
118. Nagasue N, Yukaya H, Ogawa Y et al. Human liver regeneration after major hepatic resection. *Ann Surg* 1987;206:30-39.
119. Wheatley J, Rosenfield NS, Berger L et al. Liver regeneration in children after major hepatectomy for malignancy. *J Surg Res* 1996;61:183 -189.

120. Michalopoulos GK, Zarnegar R. Hepatocyte growth factor. *Hepatology* 1992;15:149-55.
121. Lindroos PM, Zornegor R, Michalopoulos GK. Hepatocyte growth factor (Hepatopoietin A) rapidly increases in plasma before DNA synthesis and liver regeneration stimulated by partial hepatectomy and carbon tetrachloride administration. *Hepatology* 1991;13:743-50.
122. Nishizaki T, Takenaka K, Yoshizumi T et al. Alteration in levels of human hepatocyte growth factor following hepatectomy. *J Am Coll Surg* 1995;181:6-10.
123. Kinoshita T, Tashiro K, Nakamura T. Marked increase of HGF mRNA in nonparenchymal liver cells of rats treated with hepatotoxins. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;165:1229-1234.
124. Michalopoulos GK. Liver regeneration: molecular mechanism of growth control. *FASEB J* 1990;4:176-87.
125. Michalopoulos GK, De Frances MC. Liver regeneration. *Science* 1997;276:60-66.
126. Hashimoto M, Kothary BC, Raper S. The effects of transforming growth factor alpha and somatostatin on regenerating hepatocytes in the rat. *Regulatory peptides* 1993;44:49-59.
127. Strazl TE, Porter KA, Kashiwagi N et al. Portal hepatotrophic factors, diabetes mellitus and acute liver atrophy, hypertrophy and regeneration. *Surg Gynecol Obstet* 1975;141:843-858.
128. Francavilla A, Polimeno L, Barone M et al. Hepatic regeneration and growth factors. *J Surg Oncol* 1993;13:1-7.
129. LaBrecque DR, Steele G, Fogerty S et al. Purification and physical-chemical characterization of hepatic stimulator substance. *Hepatology* 1987;7:100-106.
130. Van Thiel DH, Stauber R, Gavalier JS et al. Hepatic regeneration. Effects of age, sex hormone status, prolactin and cyclosporine. *Dig Dis Sci* 1991;36:1309-1312.
131. Svonos GW, Eagon PK, Elm M et al. Effect of antiandrogen flutamide on measures of hepatic regeneration in rats. *Dig Dis Sci* 1989;34:1916-1923.
132. Gerdes AG, Aguilera MJ, Codesal J, Codoceo R, De-Miguel E. Comparative effects of growth hormone in large and small bowel resection in the rat. *J Surg Res* 1996;62:5-10.

133. Chow PKH, Jeyaraj P, Tan SY, Cheong SF, Soo KC. Serial ultrasound -guided percutaneous liver biopsy in a partial hepatectomy porcine model: a new technique in the study liver regeneration. *J Surg Res* 1997;70:134 -137.
134. Gerdes J, Lemke H, Barsch H, Wacker HH, Schwab U, Stein H. Cell cycle analysis of a cell proliferation associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. *J Immunology* 1984;133(4): 1710-1715.
135. Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H. Production of a Mouse monoclonal antibody reactive with a human antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer* 1983;31:13-20.
136. Hopf NJ, Brem J, Bohl J, Perneczky A. Image analysis of proliferating cells in tumors of the human nervous system:an immunohistological study with the monoclonal antibody Ki-67. *Neurosurgery* 1994; 35(5): 917 -923.
137. Batman F, Aydın M, Sayek . Karaci er Fonksiyonlarının De erlendirilmesi. *Temel Cerrahi*; 2004:1295-1301.
138. Anadol A.Z, Topgöl K, Güngör B, Bigin M, Kesim M. Künt ka raci er travmalarına konservatif yakla m. *Ulus Travma - Acil Cerrahi Dergisi* 2007;13 (3): 222 -226
139. Girgin S, Gedik E, Taçyıldız .H, Künt Karaci er Travmalarında Uyguladı mız Cerrahi Yönelimlerin De erlendirilmesi. *Ulus Travma- Acil Cerrahi Dergisi* 2006;12 (1): 35-42
140. Ba K.K, Künt Batın Travması Sonrası Geli en Solid Organ Yaralanmalarına Güncel Yakla m. Dr. Lütfi Kırdar Kartal E itim Ve Ara tırma Hastanesi. *Uzmanlık Tezi*;2006; 51-52
141. Ramalho F.S., Ramalho L.N., et al, Angiotensin converting enzyme inhibition by lisinopril enhances liver regeneration in rats. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 34: 125 -127,2001.
142. Ramalho F.S., Ramalho L.N., et al, Effect of Angiotensin converting enzyme inhibitors on liver regeneration. *Hepatogastroenterology*,49: 1347 -1351;2002.
143. Van Leeuwen PA, Boenmeeser MA et al. Pretreatment with enteral chlostryramine prevents suppression of the cellular immune system after, partial hepatectomy. *Ann Surg* 221: 282-290, 1995.
144. Toplan S, Darıyerli N, Özçelik D, Akyolcu M.C. Sıçanlarda Deneysel Bakır Uygulamasının Oksidan Ve Antioksidan Sistemler Üzerine Etkileri. *Cerrahpa a J.M*:2003;34: 185-187.

## 6. ÖZGEÇM

1980 yılında Rize’de doğdum. İlkokulu Büyükçiftlik Köyü İlkokulunda, orta okulu Zihni Derin İlköğretim Okulunda ve liseyi Rize lisesinde tamamladıktan sonra 1997 de Fırat Üniversitesi Tıp fakültesini kazandım. 2000 yılında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesine yatay geçi yapıp 2003 yılında mezun oldum. 2003 Eylül tıbbi sınavında Fırat Üniversitesi Genel Cerrahi Bölümünü kazanarak burada uzmanlık eğitimi başladım. Halen Genel Cerrahi Servisinde asistan olarak çalışmaktayım.