

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

**HEPARİNİZE VE NONHEPARİNİZE RATLARDA KARACİĞER  
YARALANMASINA BAĞLI KANAMALARDA TOPIKAL  
ANKAFERD BLOOD STOPPER' IN HEMOSTATİK  
ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. METİN ERGİN

ANKARA, 2009

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

**HEPARİNİZE VE NONHEPARİNİZE RATLARDA KARACİĞER  
YARALANMASINA BAĞLI KANAMALARDA TOPIKAL  
ANKAFERD BLOOD STOPPER' IN HEMOSTATİK  
ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN  
PROF. DR. MİKDAT BOZER

DR. METİN ERGİN

ANKARA, 2009

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince cerrahinin teorik ve pratik prensiplerini öğreten, iyi bir insan ve iyi bir cerrah olmam konusunda destek ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Cenap DENER, Prof. Dr. Mikdat BOZER, Doç. Dr. Aydın İNAN ve Yrd. Doç. Dr. Meral ŞEN ve Yrd. Doç. Dr. Önder SÜRĞİT' e teşekkür eder, minnet ve saygılarımı sunarım.

Eğitimim süresince beraber çalıştığım, dostlukları ile hep yanımda hissettiğim asistan arkadaşlarım; Araş. Gör. Dr. Ayhan AKPINAR, Araş. Gör. Dr. Fatma AŞIK, Araş. Gör. Dr. Mete ŞİŞMAN , Araş. Gör. Dr. Gökhan AKKURT, Araş. Gör. Dr. Deniz ALTIPARMAK' a, klinikte beraber çalıştığım ve her zaman yardımlarını gördüğüm hemşire, personel ve sekreter arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Yaşamım boyunca bana vermiş oldukları destek ve sevgiyle çok şey borçlu olduğum sevgili babama, anneme ve kardeşlerime teşekkür ederim.

Ankara, Ocak 2009

Dr. Metin ERGİN

## ÖZET

Karaciğer yaralanmalarında oluşan kanamanın durdurulmasında değişik araç ve materyaller kullanılmaktadır. Bu çalışmada yeni bir hemostatik ajan olan ABS'nin etkinliğini karşılaştırdık.

Her biri 8 adet olmak üzere 48 adet Wistar albino cinsi rat standart karaciğer yaralanması (Grade 2) yapıldıktan sonra heparinize ve non-heparinize iki temel grup ve Kontrol, Surgicel ve ABS alt gruplarına ayrıldı. Gruplar PT, aPTT, INR, kanama zamanı ve kanama miktarı, rat ağırlığı, laserasyon yüzey alanı, preoperatif ve postoperatif birinci gündeki hemoglobin seviyeleri, kullanılan ajana karşı makroskobik ve mikroskobik reaksiyon (makroskobik adezyon, fibrozis, omental adezyon, yabancı cisim reaksiyonu, inflamasyon yerleşimi ve yoğunluğu, taze kanama ve hücre nekrozu) açısından karşılaştırıldı.

Değerlendirme sonucunda ağırlık, laserasyon yüzey alanı, PT, INR ve preoperatif hemoglobin değerleri arasında anlamlı fark bulunmadığı, kanama miktarı açısından non-heparinize ABS grubunda non-heparinize Kontrol grubuna göre anlamlı ( $p<0.05$ ), non-heparinize Surgicel grubuna göre anlamlı olmayan ( $p>0.05$ ) azalma olduğu tespit edildi. Makroskobik ve mikroskobik açıdan yapılan karşılaştırmada; hücre nekrozu ve taze kanama açısından fark olmadığı ( $p>0.05$ ), diğer parametreler açısından Surgicel grubunda diğer gruplara göre anlamlı olmak üzere daha yüksek reaksiyon skorları olduğu ( $p<0.05$ ) tespit edilmiştir.

Bu alışma ile ABS' nin hepatik parankimal kanamanın engellenmesinde güncel hemostatik ajanlara göre etkin bir hemostatik ajan olduğu, minimal makroskobik ve mikroskobik reaksiyona neden olduğu ve güncel cerrahi pratikte rahatlıkla kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Karaciğer, yaralanma, heparin, Ankaferd Blood Stopper, Surgicel, hemostaz, aPTT, PT, kanama zamanı, inflamasyon, adezyon.

## **İNGİLİZCE ÖZET**

### **Title**

THE COMPARISON OF EFFICIACY OF TOPICAL ANKAFERD BLOOD STOPPER IN HEPARINIZED AND NON-HEPARINIZED INJURED RATS' LIVER

### **Abstract**

In liver injuries, different kinds of materials and equipment have been used to stop bleeding. In this study, we compared the effectivity of a new haemostatic agent ABS. Totally 48 Wistar – Albino rats were used for this study. All rats' liver were injured as grade 2 standart injury and divided into two basic groups as heparinized and non-heparinized. Each of these basic groups then were divided into three subgroups as Control, Surgicel and ABS subgroups. All subgroups were compared in terms of PT, aPTT, INR, bleeding time and bleeding amount, rat weights, laceration surface area, preoperative and postoperative first day hemoglobin levels, microscopic and macroscopic reactions against each used haemostatic material (macroscopic adhesion, location of inflamation and intensity, fibrosis, omental adhesion, foreign body reaction, fresh bleeding and cellular necrosis).

Upon the analyses of the results, it was shown that there was no statistically significant difference among the groups in terms of rat weights, laceration surface area, PT, INR and preoperative hemoglobin levels. There was a statistically significant decrease in the bleeding amont of the non-heparinized ABS group, when compared to the non-heparinized Control group ( $p<0.05$ ), but there was a insignificant decrease in

the bleeding amount of the non-heparinized ABS group when compared to the non-heparinized Surgicel group ( $p>0.05$ ). When microscopically and macroscopically compared, there was no statistically significant difference among groups in terms of cellular necrosis and fresh bleeding ( $p>0.05$ ), but in Surgicel group there were statistically significant higher scores in terms of other parameters when compared with other groups ( $p<0.05$ ).

In this study; it was concluded that, ABS is more effective agent than the others in stopping hepatic parenchymal bleeding and it causes minimal macroscopic and microscopic tissue reactions in the body. So, this agent could be fairly used in contemporary surgical practice.

Keywords: Liver, injury, heparine, Ankaferd Blood Stopper, Surgicel, haemostasis, aPTT, PT, bleeding time, inflammation, adhesion.

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET .....	ii
İNGİLİZCE ÖZET .....	iv
İÇİNDEKİLER .....	vi
KISALTMALAR.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	4
2.1. Tarihçe.....	4
2.2. Hemostaz .....	6
2.2.1. Kan damarları.....	7
2.2.2. Trombositler.....	8
2.3. Koagülasyon Fizyolojisi.....	9
2.4. Hemostazın Kantitatif Olarak Değerlendirilmesi.....	15
2.5. Kanamanın Klinik Bulguları .....	16
2.6. Topikal Hemostatlar .....	17
2.7. Ankaferd Blood Stopper .....	28
2.8. Karaciğer Dokusunun Fizyolojik Özellikleri.....	30
2.8.1. Karaciğerin organik madde transport ve ilaçların metabolizasyon kapasitesinin değerlendirilmesi.....	32
2.8.2. Hepatosit hasarını gösteren enzimlerin değerlendirilmesi.....	32
2.8.3. Karaciğerin biyosentez kapasitesini gösteren proteinlerin değerlendirilmesi .....	34
2.9. Karaciğer Kanamalarının Etiyolojisi ve Klinik Önemi.....	34
2.10. Karaciğer Yaralanmalarında Tanı ve Sınıflama.....	35
2.10.1. Bilgisayarlı tomografi .....	36
2.10.2. Ultrasonografi .....	38



2.11. Cerrahi Tedavi ve Teknik Yaklaşımlar .....	39
2.11.1. Hepatorafi.....	39
2.11.2. Parmak diseksiyonu ile hepatotomi (Finger fracture).....	40
2.11.3. Komplikasyonlar .....	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	43
3.1. Ameliyat Tekniği .....	44
3.2. Biyokimyasal analiz.....	49
3.3. Histopatolojik analiz .....	50
3.4. İstatistiksel Analizler .....	50
4. BULGULAR.....	52
5. TARTIŞMA .....	97
6. SONUÇ .....	102
7. KAYNAKLAR .....	103

## KISALTMALAR

ABS	:	Ankaferd Blood Stopper
Ca	:	Kalsiyum
ADP	:	Adenozin Difosfat
TFPI	:	Doku Faktörü Yolu İnhibitörü
PK	:	Prekallikrein
HMWK	:	Yüksek Molekül Ağırlıklı Kininojen
PT	:	Protrombin Zamanı
aPTT	:	Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
INR	:	Uluslararası Normalizasyon Oranı
WHO	:	Dünya Sağlık Örgütü
ISI	:	Uluslararası Sensitivite İndeksi
AST	:	Aspartat Aminotransferaz
ALT	:	Alanin Aminotransferaz
ALP	:	Alkaleen Fosfataz
GGT	:	Gamma Glutamil Transferaz
NO	:	Nitrik oksit
TF	:	Doku faktör
MPH	:	Mikroporöz polisakkarit hemisfer
BT	:	Bilgisayarlı tomografi
DPL	:	Diagnostik periton lavajı
USG	:	Ultrasonografi
H&E	:	Hematoksilen ve Eozin

## TABLO LİSTESİ

### Sayfa

<b>Tablo 2.1.</b>	Endotelin antikoagülan özellikleri.....	7
<b>Tablo 2.2.</b>	Endotelin prokoagülan özellikleri.....	7
<b>Tablo 2.3.</b>	Koagülasyon faktörleri ve eş anlamlıları.....	10
<b>Tablo 2.4.</b>	AAST'ye göre karaciğer yaralanmalarının derecelendirilmesi.....	36
<b>Tablo 3.1.</b>	Araştırmada kullanılan grupların tanımları.....	44
<b>Tablo 3.2.</b>	Adezyon evre skorları.....	45
<b>Tablo 3.3.</b>	Histopatolojik değerlendirme kriterleri.....	50
<b>Tablo 4.1.</b>	Gruplara göre; rat ağırlığı, laserasyon yüzey alanı, kanama miktarı, kanama zamanı, hemoglobin değerleri (non-Heparinize).....	52
<b>Tablo 4.2.</b>	Gruplara göre; rat ağırlığı, laserasyon yüzey alanı, kanama miktarı, kanama zamanı, hemoglobin değerleri (Heparinize).....	53
<b>Tablo 4.3.</b>	Koagülasyon parametreleri ölçüm değerleri.....	54
<b>Tablo 4.4.</b>	Parametrelerin normal dağılıma uygunluk testi sonuçları.....	55
<b>Tablo 4.5.</b>	Klinik parametrelerin heparinize ve non-heparinize gruplara göre karşılaştırılması.....	56
<b>Tablo 4.6.</b>	Klinik parametrelerin non-heparinize ve heparinize gruplara göre tanımlayıcı istatistikleri.....	57
<b>Tablo 4.7.</b>	Klinik parametrelerin hemostatlara göre tanımlayıcı istatistikleri.....	58
<b>Tablo 4.8.</b>	Klinik parametrelerin hemostata göre varyans analizi (ANOVA) ile karşılaştırılması.....	59
<b>Tablo 4.9.</b>	Klinik parametrelerin gruplara göre tanımlayıcı istatistikleri.....	60
<b>Tablo 4.10.</b>	Klinik parametrelerin heparinize ve non-heparinize gruplarda hemostatlara göre varyans analizi (ANOVA) ile karşılaştırılması.....	62
<b>Tablo 4.11.</b>	aPTT parametresinin heparinize ve non-heparinize gruplar arası karşılaştırılması.....	64
<b>Tablo 4.12.</b>	Heparinize ve non-heparinize gruplarda aPTT için Kruskal-Wallis varyans analizi sonuçları.....	64
<b>Tablo 4.13.</b>	Kanama zamanı (ln) parametresi üzerinde Grup * Hemostat etkileşimi Fisher LSD post-hoc test sonuçları.....	65
<b>Tablo 4.14.</b>	Kanama miktarı parametresi üzerinde Grup * Hemostat etkileşimi Fisher LSD post-hoc test sonuçları.....	66
<b>Tablo 4.15.</b>	aPTT parametresi üzerinde Grup * Hemostat etkileşimi Fisher LSD post-hoc test sonuçları.....	66
<b>Tablo 4.16.</b>	Makroskobik adezyon Skalası.....	67
<b>Tablo 4.17.</b>	Makroskobik adezyon skorlarının heparinizasyona göre dağılımı.....	67
<b>Tablo 4.18.</b>	Makroskobik adezyon skorlarının hemostatlara göre dağılımı.....	67
<b>Tablo 4.19.</b>	Makroskobik adezyon skorlarının gruplara göre dağılımı.....	68
<b>Tablo 4.20.</b>	Makroskobik adezyon skorlarının tanımlayıcı istatistikleri.....	68
<b>Tablo 4.21.</b>	Hemostatlara göre makroskobik adezyon skorlarının post-hoc karşılaştırılması.....	69
<b>Tablo 4.22.</b>	Grup 1 histopatolojik değerlendirme sonuçları.....	70
<b>Tablo 4.23.</b>	Grup 2 histopatolojik değerlendirme sonuçları.....	70
<b>Tablo 4.24.</b>	Grup 3 histopatolojik değerlendirme sonuçları.....	71
<b>Tablo 4.25.</b>	Grup 4 histopatolojik değerlendirme sonuçları.....	71

<b>Tablo 4.26.</b>	Grup 5 histopatolojik değerlendirme sonuçları. ....	71
<b>Tablo 4.27.</b>	Grup 6 histopatolojik değerlendirme sonuçları. ....	72
<b>Tablo 4.28.</b>	Histopatolojik değerlendirme sonuçları (Tüm gruplar). ....	72
<b>Tablo 4.29.</b>	İnflamasyon yerleşimi skorlarının heparinizasyona göre dağılımı. ....	78
<b>Tablo 4.30.</b>	İnflamasyon yerleşimi skorlarının hemostatlara göre dağılımı. ....	78
<b>Tablo 4.31.</b>	İnflamasyon yerleşimi skorlarının gruplara göre dağılımı. ....	79
<b>Tablo 4.32.</b>	İnflamasyon yerleşimi skorlarının tanımlayıcı istatistikleri. ....	79
<b>Tablo 4.33.</b>	İnflamasyon yoğunluğu skorlarının heparinizasyona göre dağılımı. ....	80
<b>Tablo 4.34.</b>	İnflamasyon yoğunluğu skorlarının hemostatlara göre dağılımı. ....	80
<b>Tablo 4.35.</b>	İnflamasyon yoğunluğu skorlarının gruplara göre dağılımı. ....	81
<b>Tablo 4.36.</b>	İnflamasyon yoğunluğu skorlarının tanımlayıcı istatistikleri. ....	81
<b>Tablo 4.37.</b>	Hemostatlara göre inflamasyon yoğunluğu skorlarının ikili karşılaştırması. ....	82
<b>Tablo 4.38.</b>	Fibrozis skorlarının heparinizasyona göre dağılımı. ....	83
<b>Tablo 4.39.</b>	Fibrozis skorlarının hemostatlara göre dağılımı. ....	84
<b>Tablo 4.40.</b>	Fibrozis skorlarının gruplara göre dağılımı. ....	84
<b>Tablo 4.41.</b>	Fibrozis skorlarının tanımlayıcı istatistikleri. ....	85
<b>Tablo 4.42.</b>	Hemostatlara göre fibrozis skorlarının ikili karşılaştırması. ....	85
<b>Tablo 4.43.</b>	Adezyon skorlarının heparinizasyona göre dağılımı. ....	86
<b>Tablo 4.44.</b>	Adezyon skorlarının hemostatlara göre dağılımı. ....	87
<b>Tablo 4.45.</b>	Adezyon skorlarının gruplara göre dağılımı. ....	87
<b>Tablo 4.46.</b>	Adezyon skorlarının tanımlayıcı istatistikleri. ....	88
<b>Tablo 4.47.</b>	Hemostatlara göre adezyon skorlarının ikili karşılaştırması. ....	88
<b>Tablo 4.48.</b>	Yabancı cisim reaksiyonu skorlarının heparinizasyona göre dağılımı. ....	89
<b>Tablo 4.49.</b>	Yabancı cisim reaksiyonu skorlarının hemostatlara göre dağılımı. ....	90
<b>Tablo 4.50.</b>	Yabancı cisim reaksiyonu skorlarının gruplara göre dağılımı. ....	90
<b>Tablo 4.51.</b>	Yabancı cisim reaksiyonu skorlarının tanımlayıcı istatistikleri. ....	91
<b>Tablo 4.52.</b>	Hemostatlara göre yabancı cisim reaksiyonu skorlarının post-hoc karşılaştırması. ....	91
<b>Tablo 4.53.</b>	Hücre nekrozu skorlarının heparinizasyona göre dağılımı. ....	92
<b>Tablo 4.54.</b>	Hücre nekrozu skorlarının hemostatlara göre dağılımı. ....	93
<b>Tablo 4.55.</b>	Hücre nekrozu skorlarının gruplara göre dağılımı. ....	93
<b>Tablo 4.56.</b>	Hücre nekrozu skorlarının tanımlayıcı istatistikleri. ....	94
<b>Tablo 4.57.</b>	Taze kanama skorlarının heparinizasyona göre dağılımı. ....	94
<b>Tablo 4.58.</b>	Taze kanama skorlarının hemostatlara göre dağılımı. ....	95
<b>Tablo 4.59.</b>	Taze kanama skorlarının gruplara göre dağılımı. ....	95
<b>Tablo 4.60.</b>	Taze kanama skorlarının tanımlayıcı istatistikleri. ....	96

## ŞEKİLLER LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 3.1.	Karın bölgesinin hazırlanması ve laparotomi uygulanması .....46
Şekil 3.2.	Karaciğer sol lobunda grade 2 laserasyon oluşturulması ve kanama. ....46
Şekil 3.3.	Laserasyon yüzey alanının ölçülmesi. ....47
Şekil 3.4.	Surgicel ile hemostaz sağlanması. ....47
Şekil 3.5.	ABS ile hemostaza başlanması. ....48
Şekil 3.6.	ABS ile hemostaz sağlanması. ....48
Şekil 4.1.	Grup 1’de evre 2 yapışıklık. ....73
Şekil 4.2.	Grup 2’de evre 1 yapışıklık. ....73
Şekil 4.3.	Grup 2’de evre 4 yapışıklık. ....74
Şekil 4.4.	Grup 2’de evre 3 yapışıklık. ....74
Şekil 4.5.	Grup 5’te omental dokuya ve pankreasa adezyon (denek 7) (H&E) (X100). ....75
Şekil 4.6.	Grup 6’da mikst iltihabi hücre infiltrasyonu (denek 6) (H&E) (X200). ....75
Şekil 4.7.	Grup 4’te odak halinde hücre nekrozu (denek 2) (H&E) (X200). ....76
Şekil 4.8.	Grup 4’te yeni kanama alanı (denek 1) (H&E) (X200). ....76
Şekil 4.9.	Grup 6’da multinükleer yabancı cisim tipi histiyositler (denek 3) (H&E) (X400). ....77
Şekil 4.10.	Grup 6’da orta derecede fibrozis alanları (denek 7) (H&E) (X100). ....77
Şekil 4.11.	Hemostatlara göre inflamasyon yoğunluğu dağılımı. ....83
Şekil 4.12.	Hemostatlara göre fibrozis skorlarının dağılımı .....86
Şekil 4.13.	Hemostatlara göre adezyon skorlarının dağılımı. ....89
Şekil 4.14.	Hemostatlara göre yabancı cisim skorlarının dağılımı. ....92

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer, insan vücudundaki en büyük solid organ olarak karın travmalarında en sık yaralanan organdır. Ateşli silah ve delici-kesici alet yaralanmaları göz ardı edildiğinde, karaciğer yaralanmalarının büyük çoğunluğu künt travmalar sonucu meydana gelmektedir. Radyolojik görüntüleme tekniklerinin gelişmesi ile küçük karaciğer yaralanmalarının tanınması sağlamış ve fizik muayene bulgularının şüpheli olduğu olgularda doğru tanı oranı artmıştır. Olgularda %80-90 oranında, basit uygulamalarla tedavi edilebilen küçük yaralanmalar söz konusudur. Son 20 yıl içinde anatomik rezeksiyon, hepatic arter ligasyonu, derin dikişlerle yapılan hepatorafi yöntemleri giderek daha az kullanılmaya başlanmış, bunların yerini alan debridman, selektif ligasyon, omental tamponad, rezeksiyonel debridman, perihepatik packing yöntemleri ile ölüm oranı %10'lara kadar düşmüştür (1).

Künt karın travmaları sonucu gelişen karaciğer yaralanmaları, penetran yaralanmalara göre daha komplikedir. Ölüm oranları daha fazladır. Yaralanma derecelerine göre bildirilen ölüm oranları evre III için %7-13, evre IV için %30, evre V ve VI için %66-82'dir. Evre V ve VI yaralanmalarda olguların büyük çoğunluğu herhangi bir girişim yapmaya fırsat bulamadan kaybedilmektedir (1).

Karaciğer aynı zamanda birçok tümörün metastaz odağıdır. Bu metastazlı karaciğer bölümünün rezeksiyonu, malignitelerin çoğunda sağkalıma ciddi katkı sağlamaktadır ve bu veriler ışığında karaciğer rezeksiyonu gittikçe daha sık uygulanmaktadır (2). Majör karaciğer cerrahisinde mortalite %3-14 olup, bunun en sık nedeni de yine kanamadır (3, 4).

Karaciğerde çok yoğun bir damar ağı vardır. Bu damarlanma vazokonstrüksiyon sağlayacak düz kas lifleri içermeyen sinüzoidal yapı ile birlikte dir. Bu nedenle herhangi bir şekilde doku bütünlüğü bozulduğunda kontrol edilmesi zor ciddi kanamalarla karşılaşmaktadır (4).

Karaciğer parankim kanaması gerek travma sonrası, gerekse elektif karaciğer cerrahisi sonrası çok ciddi bir sorundur. Karaciğer travmalarında acil cerrahi girişimin tek amacı kanamayı durdurmaktır. Kanama antikoagülan tedavi alan kişilerde daha büyük bir sorundur. Kanamayı durdurmak üzere kullanılan yöntemlerden birisi de topikal hemostatik ajanların kullanılmasıdır (76, 164). Bu amaçla kitosan, mikroporlu polisakkarit hemisfer, fibrin yapıştırıcı, siyanoakrilat, trombin, alüminyum sülfat, polyglactin, mikrofibriler kollajen, oksidize sellüloz sünger, glukozamin asetat gibi birçok hemostat denenmiş ancak kesin bir başarı elde edilememiştir (76, 164). Biz çalışmada, bu amaçla daha önce hiç denenmemiş olan ABS'yi denemek istedik. ABS kanamayı durdurucu preparat; plazma ve serum içinde kısa sürede bir yapı ağı oluşturur. Yapılan genel hemostaz ve biyokimyasal testler sonucu bu yapı ağının ABS'nin kan içindeki proteinler ve asıl olarak da fibrinojen'le kurduğu karşılıklı etki sayesinde oluştuğu ortaya çıkmıştır. Kan durdurulması işlemi temel olarak protein aglütinasyonuna bağımlıdır (136). Kan hücreleri de bu ağa katılmak için birleşirler. ABS ağında fizyolojik hemostatik işlem, bireysel kan pıhtılaşması yapısından bağımsız olarak, onu etkilemeden gelişir. Bu yüzden de ABS hem normal hemostatik değerlere sahip bireylerde hem de birincil ya da ikincil hemostazı bozuk olan bireylerde etkilidir.

Bu çalışma ile ABS'nin etkinliğinin gösterilmesi ile travmatik karaciğer yaralanmasına bağlı kanamalarda, özellikle de antikoagülan tedavi altında olan vakalarda daha olumlu sonuçlar elde edilip edilemeyeceğini deneysel ortamda ortaya

koymayı amaçladık. Böyle bir sonucun ortaya konulması durumunda ABS'nin insanlar üzerinde kullanılabilmesinin önü açılacağını ve söz konusu olan alanda morbidite ve mortaliteyi azaltmaya katkıda bulunacağını düşündük.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tarihçe

Karaciğer yaralanmalarına ait veriler mitolojik dönemlere kadar uzanmaktadır. Prometheus efsanesinde karaciğer rejenerasyonu ve torakoabdominal yaklaşımdan, İlyada ve Odessa destanlarında ise kılıç ve ok ile karaciğer yaralanmalarından söz edildiği dikkat çekmektedir. Karaciğer yaralanmalarında değişik tedavi yöntemleri 1800'lü yıllara kadar başarısızlıkla uygulanmıştır. Ondokuzuncu yüzyılın bitimine doğru Alman Bruns, karaciğerin ateşli silahla yaralanmasına rezeksiyon uygulamıştır. Eddler, Bruns ile aynı dönemde ve aynı coğrafya da 543 karaciğer yaralanması olgusu üzerinde yaptığı çalışmasında mortaliteyi %67 olarak bildirmiştir (7). Eliot JW 1897 yılında karaciğerin çok dağılgan, tamamen damarlarla dolu ve son derece dikiş tutmaz bir yapıda olduğunu ve bu nedenle karaciğerde oluşabilecek büyük bir yaralanmanın başarılı bir şekilde onarılmasının mümkün olmadığını yazmıştır (8).

1900'lerin başında karaciğer cerrahisinde küçük ama önemli değişimler olmuştur. Ana hepatik damarların dikilmesi ve küçük damarlarda koter kullanımı bu dönemde uygulanmıştır (9).

1908 yılında Pringle travmatik karaciğer yaralanmasında, hiler damarların el ile kompresyonu yoluyla kanamanın kontrol altına alınabileceğini göstermiştir. Bu teknik Pringle manevrası olarak bilinmektedir (10).

Karaciğer cerrahisinin modern çağı 1952 yılında Fransa'da Lortat-Jacob tarafından anatomik sağ hepatektominin uygulanması ile başlar (11). 1957 yılında

Couinaud, Goldsmith ve Woodburne karaciğerin segmenter anatomisini tarif etmişlerdir (12).

Karaciğer cerrahisindeki bu gelişmelerle birlikte Birinci Dünya Savaşı'nda karaciğer yaralanmasının %60 olan mortalitesi, İkinci Dünya Savaşı sonrası %27'e inmiştir (3). 1977'de Foster ve Berman 621 olguluk serilerinde ortalama perioperatif mortaliteyi %13, majör rezeksiyonlardaki mortaliteyi %20 olarak bildirmişlerdir (15). Son yirmi yılda majör karaciğer cerrahisinde mortalite ve morbidite dramatik olarak azalmıştır. 2002 yılında yayınlanan on yıllık dönemi ve 1803 olguyu kapsayan geniş seride operatif mortalite %3,1 ve ortalama kan kaybı 600 ml olarak bildirilmektedir. Aynı seride hastaların %51'inde transfüzyon ihtiyacı olmamıştır. Karaciğer cerrahisinin bu gelişimi sırasında mortalite ve morbidite de iyileşme sağlansa da kanama ana sorun olmaya devam etmektedir (16).

Kanama ile mücadelede Pringle manevrasından sonra birçok yöntem kullanılmıştır. Clark ve Leather 1970'de karaciğer rezeksiyonu sırasında hemoklipler kullanılmasını önermişlerdir (4). Geçtiğimiz 20 yıl içinde kanamanın doğrudan kontrolü için tanımlanan etkili yöntemler, nekrotik karaciğer parankiminin yeterli debridmanı, kanama kontrolü için derin karaciğer dikişlerinin uygulanması, karaciğer rezeksiyonu ve hepatic arter bağlanması gibi yöntemlerin gerekli olmadıkça kullanılmaması mortalite oranlarının düşmesini sağlamıştır. Bundan sonraki dönemde mikrofibriller kollajen, jelatin süngerler, fibrin yapıştırıcılar, otolog plazma ile kollajen kompozitleri, polyglaktin meş gibi topikal hemostatik ajanlar, mikrodalga doku koagülatörü, su püskürtmeli bistüri, ultrasonografik etki gösteren harmonik kesici, stapler gibi aletler veya vasküler oklüzyon ve vasküler eksklüzyon gibi cerrahi teknikler üzerinde çalışılmıştır (17 - 23).

Günümüzde travmaya bağlı özellikle hafif karaciğer yaralanmalarında konservatif yaklaşım ve nonoperatif tedavi uygulanabilmektedir (123).

## 2.2. Hemostaz

Hemostaz, kanın dolaşımında sıvı halde kalmasını sağlayan fizyolojik mekanizmadır. Fizyolojik mekanizmanın kanın sıvı halde kalmasını sağladığı gibi, kan damarlarında herhangi bir travma sonucu oluşan kanamayı durdurduğu ve daha sonra aynı damarı fonksiyonunu devam ettirmesi için pıhtıdan temizleyerek açtığı ve bu fonksiyonunu da hemostaz aracılığı ile gerçekleştirdiği bilinmektedir. Hemostaz ile koagülasyon zaman zaman aynı anlamda kullanılmakta ise de koagülasyonun hemostazın sadece bir fazı olduğu unutulmamalıdır. Hemostazı sağlayan yapılar; vasküler yapı, trombositler, plazma koagülasyon faktörleri ve bu faktörlerin inhibitörleri ile fibrinolitik sistemden oluşmaktadır (35).

Normal hemostatik sistem; vasküler yapı, kan trombositleri ve plazma proteinleri ile arasındaki etkileşimlerle düzenlenerek kan kaybını önler. Bu olay primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır. Travma, cerrahi girişimler ya da hastalıklar nedeni ile vasküler endotel yapısında bozulma olmasıyla ve kanın subendotelyal doku ile temasından sonra başlar. Vazokonstrüksiyon ilk faz olup, hasar sonucu oluşan kanamayı sınırlandırma amaçlıdır. Primer hemostaz; hasar bölgesinde trombosit plak oluşum süreci ile karakterizedir. Hasardan sonra saniyeler içerisinde gerçekleşir ve kapillerler, küçük arterioller ve venüllerden kan kaybını durdurmada temel öneme sahiptir. Sekonder hemostaz; fibrin formasyonuna neden olan plazma koagülasyon sisteminin reaksiyonlarından kaynaklanır. Fibrin iplikçikleri primer hemostatik plakları güçlendirir. Bu yapı damarlarda özellikle önemlidir ve hasardan saatler ya da günler sonra tekrarlayan kanama olmasını önler (36).

### 2.2.1. Kan damarları

Damar endotel hücreleri kanın oldukça trombojenik olan subendotelial içerikten uzak durmasını sağlayan bir bariyer işlevi görür. Ayrıca sağlam endotel hücreleri prostasiklin, NO, ADPaz ve plazminojen aktivatörü salgılayarak antikoagülan işlev görürler. Kanamaya damar duvarının verdiği ilk yanıt vazokonstriksiyondur. Trombositlerden salınan tromboksan-A<sub>2</sub>, serotonin ve epinefrin vazokonstriksiyonun devamını sağlar Endotelin 'in prokoagülan ve antikoagülan özellikleri vardır (Tablo 2.1, Tablo 2.2) (35, 36).

**Tablo 2.1.** Endotelin antikoagülan özellikleri.

Fonksiyon	Etki
<b>Prostasiklin salgılanması</b>	Trombositlerin yapışmasını engeller ve antiagregan özellik
<b>Trombomodulin salgılanması</b>	Trombin ile birleşerek Protein C'nin aktivasyonu

**Tablo 2.2.** Endotelin prokoagülan özellikleri.

Fonksiyon	Etki
<b>Von-Willebrand faktör sentezi</b>	Trombositlerin yapışmasını artırır
<b>Doku faktörü sentezi</b>	Koagülasyon mekanizması aktivasyonu
<b>Plazminojen aktivatör inhibitör-1 sentezi</b>	Fibrinolizis inhibisyonu

Sağlam endotel hücreleri pıhtılaşmayı ve trombosit yapışmasını engellerken, hasar gören endotel, tromboz oluşumunun başlamasına neden olmaktadır. Media tabakası ise düz kas hücrelerinden oluşur ve damarın tipine göre kalınlığı değişmektedir. En dışta

bulunan adventisya tabakası ise, damara destek oluşturan eksternal elastik membran ve bağ dokusundan meydana gelir (35).

### 2.2.2. Trombositler

Başlıca görevleri hemostaz tıkaçını oluşturmak, damar endotel bütünlüğünü korumak ve pıhtılaşma reaksiyonunda yer almaktır. Adezyon, çeşitli madde salınımı ve agregasyon ile pıhtılaşma reaksiyonuna katılır.

**Adezyon:** Trombositlerin yaralı damar bölgesine yığılması işlemidir. Trombositlerin endotel hücre yapısının bozulduğu durumlarda subendotelyal kollajen doku veya endotel bazal membranı ile teması adezyon işlemini başlatır. Bu işlem için aynı zamanda plazma proteini; Von Willebrand faktör ve koagülasyon faktörü (FVIII) gereklidir. Glikoprotein Ib, trombosit yüzeyindeki spesifik bir reseptördür ve Von Willebrand faktör'e bağlanır (35, 42, 50).

**Salınım:** Trombositlerin kollajen dokuya adezyonu ile alfa granüllerinden "Salınım reaksiyonu" başlar. Bu sırada trombositlerden başta Adenozin Difosfat (ADP) olmak üzere birçok protein (fibrinojen, fibronektin, trombosit factor-4, transforming growth factor-beta ve trombosit-derived growth factor) salınır. Burada ADP, diğer trombositleri de agregasyon oluşması stimüle ederek lezyon bölgesine çağırır faktördür (35, 42).

**Agregasyon:** Tüm bu olayları takiben trombositlerin bir arada kaynaşması demek olan "agregasyon" aşamasına gelinir. Buna göre trombosit agregasyonu için özellikle GIIb ve IIIa yüzey reseptörleri gerekmektedir. Hipoteze göre bu "fibrin-glikoproteinler" trombositler arasında bağlantıyı sağlayarak trombosit-aktin kontraktil

proteinlerini aktive etmektedir. Agregasyon için bir diğere gerekli madde fibrinojendir. Fibrinojen-GIIb/IIIa'ya bağlanarak trombositler arasında link oluşturmaktadır (35, 42). Trombosit reaksiyonları ile oluşan pıhtı zayıftır. Bu pıhtının stabil hale gelebilmesi için fibrin şarttır ve fibrin oluşumu için koagülasyon kaskadı gerekir. Trombosit fonksiyonlarında prostaglandinlerin de çok önemli rolleri vardır. Nitekim trombositlerin salınım ve agregasyonunda bir yol da tromboksan sentezi üzerinden gerçekleşmektedir. Araşidonik asit prostaglandinlerin öncülüdür ve fosfolipaz enzimi tarafından endotel hücre membranından üretilir. Siklooksijenaz enzimi varlığında arşidonik asit hızla endoperoksidazlara (PH<sub>2</sub>) dönüşür. "Tromboksan sentetaz" enzimi varlığında endoperoksidler öncelikle kısa ömürlü tromboksan A<sub>2</sub>'ye dönüşürler. Bu da hızla stabil ve inaktif bir son ürün olan tromboksan B<sub>2</sub>'ye dönüşmektedir. Tromboksan A<sub>2</sub>, potent bir trombosit agregatör ve vazokonstürüktördür. Prostaglandin sentezinde bir diğere son ürün prostasiklin (PGI<sub>2</sub>)'dir. Bu madde trombositte sentezlenmez, endotel hücresinde prostasiklin sentetaz varlığında endoperoksidlerden sentezlenmektedir. PGI<sub>2</sub> de kuvvetli bir vazodilatatördür ve trombosit agregasyonunu inhibe etmektedir (35, 42).

### **2.3. Koagülasyon Fizyolojisi**

Koagülasyon kandaki birçok protein veya koagülasyon faktörünün kimyasal reaksiyonu sonucu fibrin formasyonu ile sonuçlanan bir mekanizmadır. Bu reaksiyona katılan proteinler fonksiyonel olarak dört grupta değerlendirilebilir:

**1. Zimojenler (proenzimler):** Bunlar inaktif prekürsörlerdir (Faktör XIII, XII, XI, X, IX, VII, II ve prekallikrein).

**2. Kofaktörler:** Bunlar zimojen aktivasyonunu arttıran maddelerdir (FVIII, V ve yüksek moleküllü kininojen).

**3. Fibrinojen:** Pıhtı oluşumu için gerekli son ürünüdür.

**4. İnhibitörler:** Bunlar pıhtı yapımını sınırlayan veya pıhtı yapmayı ortadan kaldıran maddelerdir. Bunlar Plazmin, protein C, protein S, doku faktör yolu inhibitörü (TFPI, Antitrombin III)'dür. Koagülasyon kaskadına giren faktörler ve eş anlamlıları Tablo 2.3'te verilmiştir.

**Tablo 2.3.** Koagülasyon faktörleri ve eş anlamlıları.

Koagülasyon Faktörü	Eş anlamlısı
1	Fibrinojen
2	Protrombin
3	Doku faktör (Doku tromboplastin)
4	Kalsiyum
5	Labil faktör
6 (5a)	Akselerin
7	Prokonvertin
8	Antihemofilik faktör
9	Christmas faktör
10	Stuart faktör
11	Plazma tromboplastin öncülü
12	Hageman faktör
13	Fibrin stabilize edici faktör
<b>Fletcher faktör</b>	Plazma prekallikrein
<b>Fitzgerald faktör</b>	Yüksek molekül ağırlıklı kininojen
<b>Von Willebrand faktör</b>	Ristocetin kofaktör

Koagülasyon mekanizması fibrin yapıda pıhtı formasyonu ile sonuçlanan bir dizi kompleks basamağı içerir. Bu aşamalar; ekstrinsek yol, intrinsek yol ve ortak yol

olarak sıralanırlar. İntrensek yol; FXII, prekallikrein (PK) veya yüksek moleküler ağırlıklı kininojen (HMWK) ile aktive olur. Ekstrensek yol; FVII yolu ile aktive olur. Her iki yol farklı uyarılar ile aktif hale geçse de; pıhtı formasyonu için ortak bir yolda buluşurlar. Doku yaralanması olmaksızın, anormal damar duvarına cevap olarak pıhtının oluşmasını sağlayan yol intrensek yoldur. Doku yaralanmasına cevap olarak pıhtı oluşumu ise ekstrensek yolun sonucudur (35, 42).

**Reaksiyon 1:** İntrensek yol: Koagülasyonun intrensek ya da kontakt fazında 3 plazma proteini rol alır: Hageman faktör (Faktör XII, FXII), yüksek molekül ağırlıklı kininojen (HMWK), prekallikrein (PK). FXII; camla temas, homosistein, kollajen, yağ asitleri, tripsin, kallikrein, HMWK, plazmin ve FXIa tarafından aktive edilir. PK, HMWK ile kompleks halinde bulunur. HMWK FXII'ye bağlandıktan sonra, FXII yavaşça aktif-FXII'ye dönüşür, sonra prekallikreinin kallikreine dönüşümü aktive olur. Kallikreinin fonksiyonu; HMWK, FXII ve plazminojeni aktive etmektir. HMWK; prekallikrein veya FXI ile kompleks halinde bulunur. HMWK, kallikrein tarafından aktive edilince kininojen ve bradikinine ayrışır. Kininojen kallikreinle birlikte FXII'nin aktivasyonunu hızlandırır. FXIIa, FXI'i aktifleştirir, FXIa FIX'u aktifleştirerek koagülasyon reaksiyonlarına katılır. FXI aktivasyonunun alternatif mekanizması olduğu; FXII, HMWK ya da PK eksikliği olan hastalarda hemostazisin normal olmasından dolayı ileri sürülmektedir (42).

**Reaksiyon 2:** Ekstrensek Yol: Faktör VII'nin aktifleşmesiyle başlar. Bu "Doku Faktör" (TF) bağımlı bir yoldur. TF; hücre hasar durumunda maruz kalınan, hücre membranında yer alan bir lipoproteindir. TF-FVII yolu sürekli aktiftir ve bazal koagülasyona en büyük katkıyı sağlar. FVII, FII (Protrombin), FIX ve FX biyolojik aktiviteleri için vitamin K ve Ca' a bağımlıdır. Bu vitamin K bağımlı proteinler



karaciğerde sentezlenirler ve burada bazı glutamik asit rezidülerine ikinci bir karboksil grubu eklenmesiyle oluşan, posttranslasyonel modifikasyon reaksiyonunu vitamin K bağımlı bir karboksilaz katalizler. Bu di- $\gamma$ -karboksiglutamik asit rezidülerine kalsiyum bağlanır ve bu bağlanmadan sonra fosfolipid yüzeylerine bağlanmak için protein konformasyonu değişir ve biyolojik aktivitesi başlar. Vitamin K antagonistleriyle (varfarin gibi) bu konformasyon değişikliğinin engellenebilmesi, antikoagulan tedavinin en sık kullanılan temel yollarından biridir (42).

**Reaksiyon 3:** Ortak Yol: Faktör X; daha önceki iki reaksiyonun birinden oluşan proteazlarca aktive edilir. Faktör VIII, IX ve X ile kalsiyum ve lipit bağımlı bir kompleks oluşur. Bu kompleksteki FIX, intrinsek yolda oluşan (reaksiyon 1) FXIa ile aktifleşir (FIXa). Sonra FX, F VIII-F IXa ile aktive edilir. Diğer yandan hem FIX ve hem de FX, ekstrinsek yolda oluşan FVII tarafından da aktive edilir. Faktör IX ve X'un aktivasyonu intrinsek ve ekstrinsek yollar arasında bir bağlantı olmasını sağlar (42).

**Reaksiyon 4:** Bu basamakta; FV, kalsiyum ve fosfolipid varlığında protrombinin trombine dönüşmesi gerçekleşir. Protrombin dönüşümü, çeşitli fosfolipidden zengin yüzeylerde olmasına rağmen, aktif trombosit ya da endotel hücresi yüzeyinde birkaç bin kat daha hızlıdır. Trombinin hemostazda pek çok fonksiyonu vardır. Trombin, koagülasyonun daha fazla aktivasyonunu sağlar. Bunu; bir yandan FV, FVIII, FXI ve FXIII'ü daha fazla aktive ederek ve diğer yandan trombosit agregasyonunu ve sekresyonunu uyararak yapmaktadır. Bu yolla intrinsek sistemin koagülasyonunu aktive etmesi daha ön planda olmakta ve FXI aracılığıyla yeniden FX aktive olmaktadır. Trombinin hemostazdaki esas rolü, fibrinojenden fibrin oluşumunu sağlamaktır. Fibrinojenin  $\alpha$  ve  $\beta$  zincirlerinden fibrinopeptid A ve B'nin salınımını takiben oluşan yeni molekül, fibrin monomeri olarak adlandırılır ve bu monomerler

solubl bir yapıda polimerize olur. Sonra fibrin polimeri, bir plazma transglutaminazı olan FXIII ile stabilize edilir. Fibrin oluştuktan sonra trombin düzeyi giderek artar (35, 42). Trombin; bir taraftan FXIII'ü aktive ederek fibrin molekülleri arasındaki çapraz bağların oluşmasını ve böylece fibrinin stabilizasyonunu sağlarken, diğer taraftan fibrinolizis inhibitörü olan, "Trombinle Aktifleşen Fibrinolizis İnhibitör" (TAFI) aktivasyonunu sağlar. TAFI; fibrinden karboksiterminal lizin salınışına neden olarak fibrinolitik enzimlerin fibrine bağlanmasına engel olur ve fibrinolitik prosesi geciktirir. TAFI; karaciğerde sentezlenmekte olup, trombomodülin; trombinin TAFI'ü aktive etmesini uyarmaktadır (35, 42).

### **İnhibitör mekanizmalar:**

Organizmada pıhtının oluşumunu sınırlayan ve oluşan fibrini yıkan mekanizmalar mevcuttur. Bunlara inhibitör mekanizmalar denir. İki çeşidi vardır:

#### **1. Self inhibisyon**

**2. Spesifik inhibitörler:** Antitrombin III, Heparin co-faktör II, Protein-C, Protein-S, Doku faktörü plazma inhibitörü, Plazmin.

Her koagülasyon enziminin yalnızca az bir kısmı aktif forma çevrilir. Bunun sonucu olarak, hemostatik plak yaralanma yerinin ötesine yayılmaz. Her mililitre kan vücuttaki tüm fibrinojeni 10-15 saniye içerisinde pıhtılaştırma potansiyeline sahip olduğundan, kesin kontrol önemlidir. Kanın akışkanlığı; kan akımı ve plazmadaki çok sayıda inhibitör tarafından idame ettirilir. Bunların başlıcaları antitrombin III, protein-C, protein-S ve doku faktörü yolu inhibitörüdür. Bu inhibitörler ayrı etki özelliklerine sahiptirler. Antitrombin III, FVII dışındaki tüm serin proteazlı koagülasyon faktörleri ile kompleksler oluşturur. Kompleks oluşum hızları heparin ve endotel hücrelerinin

yüzeylerinde yer alan heparin benzeri moleküller tarafından hızlandırılır. Protein-C, trombomodülin olarak adlandırılan bir endotel hücre proteinine bağlandıktan sonra trombin tarafından aktif proteaz haline çevrilir. Aktive protein-C sınırlı proteolizle iki plazma kofaktörü FV ve FVIII 'i inaktive ederek iki kritik koagülasyon reaksiyonunu yavaşlatır. Protein-C endotel hücrelerinden tPA salınımını da aktive eder. Protein-C'nin inhibitör fonksiyonu protein-S tarafından arttırılır. Antitrombin III, protein-C veya protein-S'in azalmış düzeyleri veya bu moleküllerin disfonksiyonel formları hiperkoagülabl veya pretrombotik durumla sonuçlanır. Ek olarak hiperkoagülabl duruma sebep olan özellikle yaygın kalıtsal defekt, FV'in protein-C inhibisyonuna dirençli bir formunun (FV Leiden) varlığıdır. Açıklanamayan venöz tromboembolili hastaların %20-50'si bu defekte sahiptir (42 - 44).

Kan koagülasyonu vücudun her yerinde aynı şekilde oluşmaz. Kan pıhtısının kompozisyonu yaralanmanın yerine göre değişkenlik gösterir. Kan akımının yavaş olduğu venlerde oluşan hemostatik plaklar veya trombüsler fibrinden zengindir ve eritrositleri yakalarken nispeten daha az trombosit içerirler. Bunlar sıklıkla cerrahi veya patolojik örneklerdeki görünülerinden ötürü kırmızı trombüs olarak adlandırılırlar. Arterlerde yüksek akım altında oluşan pıhtılar ağırlıklı olarak trombositlerden oluşur ve az miktarda trombüs fibrin içerir. Bu beyaz trombüsler arter duvarından kolayca ayrılırlar ve distal bölgelerde emboliye yol açarak geçici veya devamlı iskemi yaratırlar. Bu pıhtılar özellikle geçici körlük veya inme gibi geçici nörolojik disfonksiyona yol açacak şekilde serebral ve retinal dolaşımında yaygın emboli sebebi olurlar. Ek olarak myokard infarktüs ataklarının büyük çoğunluğu hastalıklı koroner arterlerdeki atherosklerotik plakların rüptürü sonucu oluşurlar. Yaralanmaya cevap olarak oluşan hemostatik plaklar patolojik trombüslere çok benzerdirler. Tromboz, koagülasyonun yanlış yer ve yanlış zamanda oluşması olarak tanımlanabilir (42).

## 2.4. Hemostazın Kantitatif Olarak Değerlendirilmesi

Koagülasyon mekanizmasının laboratuvar testleri ile değerlendirilmesi bu sisteme ait hastalıklar da olduğu kadar faktörlerin sentezlendiği karaciğere ait hastalıkların tanı, takip ve tedavisinde de hayati önem taşır (42).

Hemostazın en kaba şekilde kanama zamanı ile değerlendirilebilir. Küçük bir laserasyon oluşturulduktan sonra 30 saniye arayla gazlı bez ile silinerek tamamen kanama durana kadar geçen sürenin hesaplanmasıdır. Normal süresi en fazla 7.5 dakikadır (35, 42). Ekstrinsik ve intrinsik koagülasyon yolları, sırasıyla protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ölçümü ile rahatlıkla değerlendirilebilir (42). İnsan için bu testlerin normal değerleri PT için 12.1 saniye, aPTT için 27.3 saniyedir (35, 42). Protrombin zamanının referans değerleri farklı laboratuvarlarda farklı tromboplastin kullanımına bağlı farklılıklar olduğundan “World Health Organization” (WHO) tarafından “International Normalization Ratio” (INR) değerinin hesaplanması ile bu değer standardizasyonu sağlanmıştır (42).

$$INR = \frac{\text{Hasta PT değeri (sn)}}{\text{Kontrol PT değeri (sn)}} * ISI$$

**ISI:** International sensitivity index

Bu değerlerle birlikte serum fibrinojen seviyesinin değerlendirilmesi ile koagülasyon sistemi hakkında geniş bilgi sağlanabilir (35, 42). İnsan serumundaki normal fibrinojen seviyesi Feingold tarafından 204,2 mg/dl olarak bildirilmiştir.

Trombositlerin agregasyon fonksiyonu turbidimetrik metot, impedans metodu veya kollajen, adenozin 5' difosfat (ADP), araşidonik asit (AA), trombosit aktive edici faktör (PAF), ristosetin gibi agregatif ajanların kullanımı ile değerlendirilebilir (48, 49).

Adezyon fonksiyonu, retansiyon metodu, ristosetin uygulaması ve von Willebrand faktör (vWF) ölçümü trombositlerden aktif maddelerin salınımı ise bu maddelerden biri olan adenozin trifosfatın (ATP) kan örneğine lusiferin ve magnezyum ekleyerek lumimetre tekniği ile ölçümü yoluyla değerlendirilebilir (50).

Plazmin hem fibrini hem de fibrinojeni parçalar. Bu sırada fibrinojen fragman X ve fragman Y'ye parçalanır. Bu fragmanlarda E ve D parçalarına ayrılır. Fibrin formasyonu sırasında bu D parçaları birbirleri ile çapraz bağlar oluştururlar. Bu nedenle fibrin yıkımı sırasında ortama bu D parçaları da salınır. Bu yıkım ürünleri fibrin/fibrinojen yıkım ürünleri (FDP) ve D-Dimer olarak adlandırılırlar. D-Dimer fibrine özgü bir yıkım ürünüdür. Bunların ölçümü ile fibrinoliz aşaması hakkında bilgi sahibi olunabilir (35, 36).

## **2.5. Kanamanın Klinik Bulguları**

Kan kaybında fizyolojik yanıt hem kanama miktarına hem de kanama hızına bağlıdır. %10'a kadar olan kan kayıplarında hemodinami, periferik vasküler rezistansının artırılması ile kompanse edilebilir. %10'u aşan kan kaybında kardiyak output düşmeye başlar. %20'nin üzerindeki bir kan kaybında kardiyak output yaklaşık %40 azalır ve arteriyel kan basıncında belirgin düşüş olur (51, 52).

Kan basıncındaki bu düşüş sempatik sistemi aktive ederken, parasempatik sistemi inhibe eder. Bunun sonucunda periferik vazokonstriksiyon ve taşikardi gelişir.

Ayrıca kardiyak outputun vücut içindeki dağılımı değişir. Kalp ve beyin gibi kritik organların kan akımı değişmezken, diğer tüm organlarda vazokonstriksiyona bağlı olarak kanlanmada azalma görülür. Deri kanlanmasının azalması ile soğukluk ve solukluk bulguları oluşur. Böbrek kanlanmasının azalması ile idrar çıkışı azalır, su ve tuz tutulumu artar (52). Kanama varlığında stabilizasyondan 6–8 saat sonra hematokrit düzeyinde düşüş saptanabilir (52). Hemorajik şok gelişmesi durumunda, resusitasyon amacıyla kaybedilen kanın yerine konulması ve ringer laktat gibi dengeli tuz solüsyonlarının infüzyonu da gereklidir. Bu şekilde şok gelişse bile %80 oranında geri dönüş sağlanabilir (51, 52).

## **2.6. Topikal Hemostatlar**

Belirli bazı nedenlere bağlı olarak meydana gelen kanamayı durdurmak amacı ile kullanılan ilaçlara hemostatik ilaçlar denir.

**Jelatin süngeri (Gelfoam):** Jelatinden yapılan, sünger görünümünde ve steril olarak hazırlanmış bir maddedir (156, 157).

**Oksidlenmiş selüloz ve oksidlenmiş rejenere edilmiş selüloz:** Bu maddeler gaz bezi veya pamuk tampon, şeklinde kullanılır. Uygulandıkları yerde su çekerek şişerler ve selülozik aside dönüşerek yapay bir pıhtı oluştururlar. Özellikle; karaciğer, dalak, böbrek ve pankreas gibi karın organlarının rezeksiyon veya yaralanmaları, sindirim kanalı üzerinde yapılan rezeksiyonlar, meme, tiroid veya prostat rezeksiyonları, safra yolları ameliyatları, kulak-boğaz-burun cerrahisi, ağız cerrahisi, amputasyonlar ve bazı beyin cerrahisi türlerinde yararlı olurlar. Yerel hemostatik özelliklerine ek olarak aerobik, anaerobik, gram pozitif veya gram negatif çok çeşitli organizma türlerine karşı

in vitro bakterisid olduğu gösterilmiştir. (Stafilokokus aureus, stafilokokus epidermidis, Proteus Vulgaris, Eschericia coli, Streptokokus pyogenes (Grup A – B), Clostridium tetani, clostridium perfringens, Psödomonas aeruginosa, v. b.) (155). Surgicel hemostatın vasküler cerrahi sırasında sargı olarak kullanıldığında stenotik etkileri olduğu bildirilmiştir. Kolesistektomilerde drenajın muhtemel uzaması, prostatektomilerden sonra idrarın üretradan geçmesinde zorluk bildirilmiştir. Nispeten kandan arındırılmış yüzeylerde daha iyi hemostatik eğilim gösterirler. Ancak yapışma ve pıhtılaşma karakteri genel olarak iyi değildir. Son zamanlarda neden olduğu granülom lezyonu ve omurga cerrahisi sırasında maddenin yara bölgesinin dışına çıkmasından kaynaklanan komplikasyonlarla ilgili endişeler ortaya çıkmıştır (84, 93).

**Trombin:** Sığır veya insan protrombininden toz halinde hazırlanmış ve lokal kullanılan bir trombin preparatıdır. İntra-venöz olarak sistemik uygulanmamalıdır. Kapiller kanama oluşmuş olan yüzeylere, serpilerek veya jelatin süngerine solüsyon halinde emdirilerek lokal uygulanır. Solüsyon, püskürterek veya gaz tampona emdirilerek de uygulanabilir (149).

**Mikrofibriler kollajen hemostat (Avitene):** Kapiller kanama olan doku yüzeylerine toz doğrudan doğruya uygulanır; orada trombositleri tutar, onların agregasyonunu sağlar ve trombositlerden oluşan bir tıkaç meydana getirir (17).

**Kitosan (Celox):** Kitin, [ (1-4)-poli-N-asetil-D-glukozamin], eklem bacaklıların iskeletlerinin esas maddesi olup bazı bakteri ve mantarların hücre duvarında da yer almaktadır. Selülozda C2 karbonundaki hidroksil grubu yerine kitinde asetamido grubu bulunmaktadır (57). Kitosan ise kitinin alkali ortamda deasetilasyonu sonucu elde edilen (1-4) bağlı D-glukozamin ünitelerinden oluşan lineer bir polisakkarittir.

Kitosan, farklı viskozite, molekül ağırlığı (50000-2000000 Da) ve deasetilasyon derecelerine (% 40-98) sahiptir. Deasetilasyon derecesi, deasetilasyona uğramış N-asetil- D-glukozamin ünitelerinin sayısının toplam ünite sayısına göre miktarını gösterir. Kitosanın fizikokimyasal özellikleri deasetilasyon derecesi ve molekül ağırlığı ile değişmektedir (58, 59). Buna bağlı olarak kitosan ile hazırlanan farmasötik formülasyonların özellikleri de değişmektedir (63). Kitosanın molekül ağırlığı ve deasetilasyon derecesi, kitinin kaynağına, izolasyon yöntemine, sodyum hidroksit ile işlem görme süresine, konsantrasyonuna ve işlem sırasındaki sıcaklığa bağlıdır (61). Kitosan nötral ve alkali pH'da çözünmez, fakat glutamik asit, hidroklorik asit, laktik asit ve asetik asit gibi inorganik ve organik asitlerle suda çözünebilen formlara dönüşür. Asidik ortamda ise, çözünmeyi takiben polimerin amino grupları protonlanır böylece molekül pozitif yüklenir. Her glukozamin ünitesinde bir yük olduğundan kitosan yüksek yük dansitesine sahip olup, negatif yüzeylerle güçlü bir şekilde etkileşir. Birçok metal iyonları ile kompleks oluşturur. Genel olarak, kitin ve kitosanın çözünürlüğü molekül ağırlığının artmasıyla azalmaktadır. Kitosanın pH 7'nin üzerindeki sulu çözeltilerde çözünmemesinin sebebi stabil kristal yapısından dolayıdır. Molekül içi ve moleküller arası hidrojen bağları boyunca esnemez bir kristal yapı ile karakterize olan kitinin deasetilasyon derecesi % 0 ve % 100 olduğunda en yüksek kristallik elde edilir (62).

Yüksek molekül ağırlığı ve dallanmamış düz yapısı kitosanı asidik ortamlarda mükemmel bir viskozite artırıcı madde yapmaktadır. Kitosan psödoplastik davranış gösterir ve kayma hızının artması ile viskozite azalır. Kitosan konsantrasyonu arttıkça, ortam sıcaklığı azaldıkça veya kitosanın asetilasyon derecesi arttıkça kitosan çözeltilisinin viskozitesi artar. Kitosan çözeltilisinin hazırlandığı asit türüne bağlı olarak da viskozite değişmektedir (63). Biyo-parçalanabilir bir polimer olan kitosan, toksik, iritan



ve alerjik değildir (65). Bu özellikleriyle kitosanın, farmasötik ve medikal açıdan önemli kullanım alanları mevcuttur. Bunun yanı sıra veterinerlik, tarım, ziraat, tekstil, kozmetik, dişçilik, besin endüstrisi, fotoğrafçılık gibi çeşitli alanlarda çok sayıda uygulamaları vardır. Kitosan yara iyileşmesinde etkilidir. Yara iyileşme prosesini hızlandırır, tedavi frekansını ve ağrıyı azaltır, yara yüzeyini koruyarak rahatlık ve uygulama kolaylığı sağlar. Kitosan yara iyileşmesi prosesinde; kompleman aktivasyonu, polimorfonükleer hücre (PMN) ve makrofajların aktivasyonu, fibroblast aktivasyonu, sitokin üretimi, dev hücre migrasyonu ve tip IV kollajen sentezinin stimülasyonu gibi aşamalarda önemli rol oynar. Ayrıca, mikroorganizmalara karşı koruyucu etki göstermekte ve anjiyogenezis ile granüle olan doku formasyonunu stimüle etmektedir (65, 68).

Kitosan hemostatik özelliğe sahiptir. Hemostatik mekanizması klasik pıhtılaşma yolundan bağımsız olup eritrosit hücre membranı ile kitosan arasındaki etkileşmeye bağlıdır (65, 69). Epoprostenol ile indüklenerek trombosit disfonksiyonu oluşturulan tavşanların dillerinde yapılan kesiklerde kitosan uygulanan grupta, kitosan içermeyen çözelti uygulanan gruba göre kanama zamanında azalma olduğu gösterilmiştir (66).

Heparin verilmiş ratlarda ve köpeklerde mikrokristal kitosan (MCCh) çabuk ve güvenli bir arteriyel hemostazis sağlamıştır (69). Fotoçapraz bağlanabilen kitosan çözeltisine UV radyasyon uygulanmasıyla hazırlanan hidrojelin farenin kesik kuyruğunda kanamayı tamamen durdurduğu gösterilmiştir. Hidrojelle kanamanın durma süresi, UV uygulanmayan kitosan çözeltisi, fibrin zank ve sadece UV radyasyon uygulanan ve parmak baskısı dışında hiçbir şey uygulanmayan gruplara kıyasla daha düşük bulunmuştur (72). Kitosanın kanın pıhtılaşmasını arttırıcı etkisi kitine göre daha belirginken, kitinin trombositleri agrege etmesi ise kitosandan daha fazladır. Kan

pıhtılaşma zamanının kitosan tarafından kısaltılmasının nedeni trombosit agregasyonu ve aynı zamanda eritrosit agregasyonudur. Kitin ve kitosan, yara iyileşmesinde önemli rol oynayan trombosit türevli büyüme faktörü-AB (PDGF-AB) ve TGF- 1'in salınımını artırmaktadır. Köpek kanında kitin ve kitosan kanın pıhtılaşma zamanını doza bağımlı olarak azaltmıştır (73). Tavşan trombosit süspansiyonlarında kitosanın trombosit adezyonunu ve agregasyonunu etkin bir şekilde indüklediği gösterilmiştir. Kitosan bu etkisini hücre içi serbest kalsiyumun artışı, trombosit membran yüzeylerine GPIIb/IIIa (trombosit glikoprotein IIb/IIIa) ekspresyonunu ve mobilizasyonunu artırması yoluyla sağlamaktadır (70). Kitosan sülfat ve karboksil grupları eklenmiş kitosan sülfat türevlerinin ise heparine benzer yapı göstermeleri nedeniyle koagülan özellikte olan kitosanın aksine antikoagülan etkisi olduğu bildirilmiştir (71-73).

**Siyanoakrilatlar:** Siyanoakrilatlar katı, sıvı maddeler ya da dokulara temas halinde polimerize olan sentetik yapıştırıcılardır. İlk kez 1949 yılında tanımlanmışlardır. İnsan vücudunda kullanılabilir hale gelmesi ise 1960-1970'li yılları bulmuştur. Önceleri deri, kemik ve kırık greftlerinin yapıştırılmaları için, zamanla kornea ve göz kapağı operasyonlarında ve beyin omurilik sıvısı fistülleri ile özofagus varisleri ve arteriovenöz malformasyon kaçaklarını durdurmada kullanılmıştır. Siyanoakrilatlar çok kolay hazırlanır, dokuları hemen yapıştırır, tensil gücü yeterlidir, biyolojik olarak yıkılabilir ve bakteriostatiktir.

Siyanoakrilatların damar anastomozu amacıyla ilk kullanımı 1964 yılında olmuştur. Hosbein köpeklerde yaptığı çalışmada iki kalıcı dikiş ve kısa zincirli siyanoakrilat türevi olan metil-2-siyanoakrilatı başarıyla kullanmıştır (150). Ancak metil ve etil siyanoakrilatlar gibi kısa zincirli türevler fibrosarkoma yol açma potansiyelleri, yoğun inflamasyon ve toksisite reaksiyonları yüzünden ABD'de

yasaklanmıştır. Souther ve arkadaşlarının isobutil-2-siyanoakrilat kullandıkları çalışmalarında, doku ile direk temas sonucu damar mediasında ağır dejenerasyon ve nekroz, yoğun yabancı cisim reaksiyonu görülmüştür (151). Kısa zincirli siyanoakrilatların olumsuz etkileri üzerine daha uzun zincirli monomerler geliştirilmiştir. Siyanoakrilatlar günümüzde genellikle gastrointestinal kanamaların durdurulması alanında klinik kullanım bulmuştur. Karaciğer yaralanmalarında deneysel çalışmaları mevcuttur (152, 153). Süper yapıştırıcı konseptini temel alan ürünlerdir. Son yıllarda önemli bir evrim geçirerek uygulamayla ilişkili yanma ve tahriş etkisi giderek azaltılmışlardır. Bileşim yan yana getirilen dokuyu yapıştırmak ve yarayı etkili bir şekilde kapatmak üzere kullanılmaktadır. En sık ameliyat sonrası topikal yara kapatmada kullanılır. Yeni medikal kalitede siyanoakrilatların, oda sıcaklığında raf ömrü uzatılmıştır. İntraoperatif uygulamalarda sınırlı endikasyonla kullanılmaktadır. Biyo-emilimli değildir. Doku hücreleri yenilenirken atılırlar.

**Fibrin:** Fibrinin yapıştırıcı özelliği ilk kez 1909 yılında Bergel tarafından fark edilmiştir. Karaciğer ve beyin kanamalarında kullanımı ise 1915'te Grey tarafından gerçekleştirilmiştir (74). Fibrin yapıştırıcı fibrin köpük ve fibrin bandajı olarak üretilmiş formları vardır. İnsan ya da sığır fibrininden elde edilmiştir. Zaten fibrinin kendisi de pıhtılaşma mekanizmasının son basamağında, aktive olmuş trombinin, trimer yapıdaki fibrinojeni fibrin monomerlerine parçalamasıyla ortaya çıkar. Bu aşamada Faktör XIII, fibrin monomerlerinin kovalent bağlarla bağlanıp sağlam bir pıhtı oluşturmasını sağlar (79). Fibrin yapıştırıcı hazırlamak için gerekli olan fibrinojen, değişik kaynaklardan elde edilebilir:

1. Donör kriyopresipitat havuzu,
2. Tek donörün kriyopresipitatu
3. Yapıştırıcının kullanılacağı kişinin kendi plazması

Dünya Savaşından sonra hepatit geçişinden dolayı insan fibrini kullanımından kaldırılmıştır (80, 81). Sıvı formunun saklanması zordur. Hemostatik ajan olarak kuru fibrin formunun kullanım imkanı ve depolanması kolaydır. Bu nedenle teknolojik gelişmelere bağlı olarak Amerikan Kızıl Haçı tarafından 1990 yıllarında tekrar üretilmeye başlanmıştır. Kuru fibrinin etken maddesi sığır fibrinidir. Toz halinde bulunur. Emilir materyaldir. Kuru fibrin örtüleri içerdikleri fibrinojen, trombin, faktör XIII ve kalsiyumu aktive ederek etkili olmaktadır (81, 82). Yapılan çalışmalar pek çok farklı alandaki etkinliğini göstermiştir. Renal yaralanmalar karaciğer yaralanmaları aort yaralanmalarında da etkili olduğu belirtilmektedir (80).

**Albümin Bileşimleri:** Bağlayıcı bir madde olan albümin, glutraldehitle birleşerek, güçlü bir yapışkan oluşturmaktadır. Yapışma işlemi karışmanın hemen ardından gerçekleştirilmelidir. Bu nedenle hazırlık işlemi uygulama noktasında yapılmalıdır. Topikal hemostatik etkinliği açısından sık kullanılan bir uygulama değildir (164).

**Kollajen:** Çoğu kez jel veya yaprakçık formunda üretilmiştir. Hazır formları yanında, sahada polietilenglikol veya trombin içerikleri karıştırılarak hazırlanan kollajen bileşimleri mevcuttur (17). Etkilerini yara bölgesindeki kollajen miktarını önemli ölçüde arttırmak ve mevcut pıhtılaşma sürecini belli bir dereceye kadar hızlandırmak şeklinde gösterirler. Kardiyovasküler, torasik cerrahi, pankreas cerrahisi ve ortopedik cerrahi uygulamalarında sık kullanılırlar (75). Kollajenin genellikle hayvanlardan elde edilmesi nedeniyle hastalık taşıma kaygıları içermektedir. Aynı zamanda bağışıklık uygulamaları gerektirmekte, sterilizasyon ve test işlemleri ise yüksek üretim maliyetine yol açmaktadır.

**Hidrojeller:** Sıklıkla ameliyat sonrası sargı malzemesi ve kronik yara yönetimi için kullanılırlar. Hidrojel bileşimleri yara ile teması azaltmaya yarayan, yumuşak, yapışkan ve biyolojik olarak ayrışabilir bir jel oluşturarak yaranın infektif olmayan sıvısını toplar. Yara çevresine uyacak şekilde biçim verilebilir. Ancak yara yerinde kalabilmesi için başka bir sargı malzemesi daha gerektirir (145).

**Plazma Proteinleri:** FastAct™ olarak piyasada bulunmaktadır. Bovin (sığır, öküz gibi büyükbaş hayvanlar) plazma proteinlerinden faktör II, VII, IX ve X'nun aktif formlarını içerir. Fizyolojik pıhtılaşma sisteminde bulunan faktör II, V, VIII ve XIII'ü aktifleştirip pıhtının 2-3 saniye içinde oluşmasını sağlayarak etki eder (164). Steril, non-pirojenik, serbest iodini olmayan, proteinlere bağlı ve % 0.1 betadin içeren aseptik, tek bileşenli kanama durdurucu topikal ajan olarak üretilmiştir. Kanama üzerine direkt olarak uygulanabilen ve adezyon etkisi olmayan hemostatik ajandır. Pıhtılaşma sisteminde katalizör olarak etki gösterir. Piyasada likit, sprey, spanç, köpük, bandaj, strip formlarının olması kullanımında kolaylık sağlar. Likit formu damar içine enjekte edilmemelidir. Bovin plazma proteini travma sonrası gelişen kanamalı olguların yanı sıra antikoagülan ilaç kullanımı, faktör eksikliğine bağlı hastalıklardaki kanamalarda da hızlı pıhtılaşma sağlayarak kanamayı durdurabilen topikal hemostatik ajanlardandır (164). Bovin plazma proteini koagülasyonu hızlandırır. Kimyasal ya da koterizasyon gibi herhangi bir etkisi olmadığı için doku kaybına yol açmaz. İyileşme daha hızlı olmaktadır. Kollajen ya da fibrinojen içermediği için kimyasal içerikli değildir. Doğal yoldan hemostaz sağlar. Emboli riski olmamaktadır. Enjektöre çekilerek kullanılan likit formu, önce yara tabanına sonrada yüzeye enjekte edilmelidir. Köpük formu topikal hemostatik ajanlar içerisinde en avantajlı olanlardır. Kavite şeklindeki yaralarda veya intraoperatif ulaşılması zor olan sahalarda etkilidir. Köpük kullanımında kanama hemen durmaz ise 15-30 saniye spanç ile baskı uygulanarak etkili olması sağlanabilir (164).

**Mineral Zeolite:** Zeolit mineral, %65-85 oranında kalsiyum sodyum aluminosilikat, %25-35 oranında magnezyum aluminosilikat ve ölçülebilir sınırın altında kuartz'dan (fibröz SiO<sub>2</sub>) oluşur; inerttir. Granüler mineral olan zeolitin hemostatik etkinliği yakın zamanlarda gösterilmiştir. FDA tarafından 2002 yılında kullanımı için onay almıştır. Afganistan ve Irak'taki yaralanmalar sonrasında kullanıldığı bildirilmektedir. QuikClot™ (Hemostatic Agent, Z Medica, Newington, CT) ismiyle piyasaya verilmiştir. Toz ve spanç formları mevcuttur. Sentetik zeolit moleküler bir elek gibi çalışır ve suyu absorbe etmektedir. Bu egzometrik reaksiyon kimyasal değil tamamıyla fizyolojik bir reaksiyon olarak gelişmektedir. Kan, plazma absorpsiyonu ile konsantre olur. Trombosit ve pıhtılaşma faktörlerinin çok daha hızlı bir şekilde pıhtı oluşturması sağlanır. Standart hemostatik yöntemler ile hemostatik başarı sağlanamadığı durumlarda kanamalı alandaki yabancı cisimler temizlenmeli, ürün kanamanın olduğu bölgeye döküldükten / konulduktan sonra üzerine gazlı bez ile beş dakika baskı yapılmalıdır (83). Zararlı olabilecek etkileri açısından incelendiğinde; partiküllerin parçalanması ile solunumsal iritasyona neden olabileceği, ateşe atıldığında yanabileceği ve sıvı ile reaksiyona girdiğinde ısı oluşturabileceği bilinmelidir. Cilde doğrudan temas ettiğinde iritasyona neden olabilir. Mukozaya direkt olarak kullanılmamalıdır. Toz formunun kullanımı sırasında başka bölgelere yayılarak zarar verici etkisi olabilmektedir. Özellikle rüzgarlı bir ortamda kullanılırsa uygulayan ve uygulanan kişinin gözüne kaçarak zarar verici etkileri olabilmektedir (83).

Gözle temas ettiğinde göz yaşarması ya da kızarıklık gibi iritasyonlara neden olabilir. Böyle durumlarda göz bol su ile yıkanmalı ve uzman seviyesinde konsülte edilmelidir. Sindirim sistemine yönelik bir zararlı etkisi bilinmemektedir. Uygulandığı bölgede yüksek termal etki nedeniyle doku hasarına yol açabilmektedir.

Kullanımı sırasında 42-44 °C 'nin çok üstüne çıkarak 30 saniye içinde yara bölgesinde ısı artışına neden olmaktadır (85). Kullanımı sonrasında histolojik olarak minimal doku yaralanmaları saptanmıştır (85). Klinik anlamda yapmış olduğu doku hasarı çatışmada meydana gelen yaralanmalarda geniş debridman yapıldığı için çok fazla önemli olmamaktadır. Literatür bilgileri incelendiğinde kullanımına bağlı olarak inhalasyonla kullanıcıya zarar verdiği ya da kullanıcıda kronik rahatsızlıklara yol açtığı belirtilen ya da yapılan çalışmalarda egzotermik reaksiyona bağlı olarak yaşamı tehdit eden herhangi bir komplikasyona rastlanılmamıştır. Kullanımı sonrasında potansiyel termal yaralanma riski her zaman hatırlanmalıdır (85). Wright ve arkadaşları tarafından torakoabdominal yaralanmalı 22 yaşındaki koagülopatili bir olguda intracorporeal kullanımı literatürde ilk kez yayınlanmıştır. Normal hemostatik yöntemler ile durdurulamayan kanamanın QuikClot™ kullanılarak durdurulduğu bildirilen bu olgu sunumunda hasar kontrol cerrahisi ile birlikte topikal hemostatın başarılı olarak kullanıldığı gösterilmiştir. Fakat intraoperatif koşullarda yardımcı yöntem olarak topikal hemostat kullanımı için ileri araştırmalara ihtiyaç duyulduğu bildirilmektedir (87).

Alam ve arkadaşlarının domuz modelinde oluşturdukları ölümcül kompleks kalça yaralanmasına uyguladıkları zeolit hemostatik ajanın kan kaybını azaltarak, %100 sağ kalıma sebep olduğu bildirilmiştir (83). Femoral arter ve ven ile birlikte o bölgede kas yaralanmalarında herhangi bir girişimde bulunulmazsa mortalite oranı %83, sıvı replasmanı ile birlikte o bölgeye gazlı bez ile yapılan basınç sonrası mortalite %33,4, zeolit mineralinin kullanımı ile mortalite oranının %0 olduğu bildirilmektedir (86, 87).

Kontrol edilemeyen kanamalara bağlı ölümlerin en sık kaynaklandığı neden intraabdominal olarak karaciğerdir. Bu nedenle Pusateri ve arkadaşları tarafından domuz karaciğerinde oluşturulan deneysel grade V yaralanma modelinde QuikClot™

kullanılmış ve hemostaz sağlayarak mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (88). Ahuja ve arkadaşları oluşturduğu ısı ve pıhtı arasında bir denge yakalayarak etkili olan yeni bir QuikClot™ Advances Clotting Sponge (ACS+) formu bildirmişlerdir (89). Yaptıkları hayvan deneyinde, etkin olduğu bilinen, fakat ürettiği ısı nedeniyle çekince duyulan eski forma göre bu yeni formun ısı üretimini az yaptığı ve histolojik hasara yol açmadığı ortaya konmuştur. Baker ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada QuikClot™'un diğer hemostatik ürünler ile karşılaştırıldığında daha etkin olduğunu ifade etmişlerdir (90).

**Mikroporöz polisakkarit hemisfer (Bleed-X, Arista, Traumadex):** Şiddetli kanamalı durumlarda bile, yara bölgesinde hızla kan dindirme özelliğine sahip, kolay kullanımı olan kan pıhtılaştırıcı bir maddedir. Bitki kökenli polisakkaritlerin sentezlenmesi ile üretilmiş, insan vücudunda kolayca çözünen gözenekli küreciklerden oluşmaktadır. Bu kürecikler kan ile temas eder etmez moleküler bir süzgeç görevi üstlenir ve kan içerisindeki sıvıyı emerek fibrin jeli oluşturur. Kan ile temas sonrası 20 ile 30 saniye içinde pıhtı tabakası meydana getirirler. Son derece esnek ve kuvvetli olan bu pıhtı zamanda yarayı iyileştirici özelliğe sahiptir. Mikroporöz polisakkarit hemisfer şiddetli kanamalı yaraların lokal yönetimi için topikal bir salgı malzemesi olarak son derece etkili bir maddedir. Bu nedenle, kesiklerde, yırtılma yaralarında, aşınma ve delinme yaralarında kanamanın kontrol edilmesi için kullanılmaktadır. Kanama sorunu olan hemolitik hastalarda, kan sulandırıcı kullanan hastalarda, diyaliz sonrası fistül kanamalarının durdurulabilmesi için endikedir. Ayrıca, acil servis ve ilk müdahale ortamlarında kanamanın kontrolü için yoğun ve kuvvetli kanamalarda direkt baskılama ile birlikte kullanılabilir (91).

Temelde bitkisel kökenli olarak elde edilmiş steril biyolojik materyaldir. Partiküller plazmanın sulu kısmını absorbe ederek trombosit, eritrosit, albümin, trombin



ve fibrinojen gibi kan proteinlerini konsantre ederek jel kıvamında matris yaratır. Jelleşmiş, sıkışmış hücreler ve bileşenler, saniyeler içinde bir fibrin pıhtısının meydana gelmesi için iskele işlevini yerine getirerek, normal pıhtılaşma sürecini hızlandırır. Sonuçta ortaya çıkan pıhtı, son derece yapışkan olmakla birlikte, normalde MPH ile birlikte parçalanma yaşar. Yaklaşık yedi gün içinde yara bölgesinde herhangi bir iz veya madde bırakmaz (77). Aktif olarak kanayan bir yaraya direkt olarak baskıyla uygulandığında, hemosphere parçacıkları kandaki sıvıları çeken moleküler bir süzgeç görevi görmektedir. Ozmotik akış, 25.000 dalton'dan büyük serum proteinlerini, trombosit ve eritrositleri dışarda bırakarak parçacıkların yüzeyinde konsantre edilmelerine yol açmaktadır. Etkisini 120-180 saniye içerisinde hızlıca göstermektedir. Bu da bölgede trombosit ve pıhtılaşma faktörlerinin o bölgeye toplanmasını sağlamaktadır. Hayvan deneylerinde minör kanamalarda etkili olduğu ancak çok geniş alanı içeren ve arteriyel kanamalarda yetersiz olduğu gösterilmiştir. (92). Ersoy ve arkadaşları, TraumaDEX™ (MPH, Medafor, Inc., Minneapolis, MN) ile ratlarda yapmış oldukları deneysel çalışmada, oluşturdukları femoral arter ve ven transeksiyonu üzerine ürünü dökmüş ve üzerine standart bir ağırlık koyarak bası gerçekleştirmişlerdir (91). Sonuçta, kanamanın Trauma- DEX™ grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha kısa sürede durduğunu belirtmişlerdir.

## **2.7. Ankaferd Blood Stopper**

Ankaferd Blood Stopper (ABS) beş bitkisel ekstrenin belirli oranlarda standardize edilmiş karışımıdır. Her birinin hematolojik ve vasküler etkileri vardır. *Glycyrrhiza glabra'* nin anti-inflamatuar, anti-trombin, anti-trombosit, anti-oksidan, anti-

aterosklerotik, ve anti-tümöral etkisi mevcuttur. (141). Anjiogenezi inhibe eder, vasküler endotelial growth faktör seviyesini ve sitokin bağımlı neovaskülarizasyonu azaltır (141). *Thymus vulgaris*' in anti-oksidan olması nedeniyle, lipid peroksidasyonundan koruyucu etkisi vardır (139). *Vitis vinifera*' nın antioksidan ve antitümöral etkisi mevcuttur (142-144). *Alpinia officinarum*, nitrik oksit yapımını inhibe eder (138). *Urtica dioica*, vasküler endotelde nitrik oksit yapımını artırarak vazodilatasyona neden olur (140). In vitro çalışmalar ABS' in antiinfektif etkisini de ortaya koymuştur. Bu durum özellikle mediastinal ve kardiak cerrahiye bağlı kanamalarda kullanımında tercih nedeni olabilir (121). ABS klinik kullanım için yardımcı ürün olarak kullanılmaktadır. Hemofili, diabetes mellitus ve hipertansiyon hastalarında güvenle kullanılabilir. Bilinen bir yan etkisi ve ilaçlara çapraz etkileşimi yoktur. Hipoallerjeniktir.

ABS, plazma ve serum içinde kısa sürede bir yapı ağı oluşturur. Yapılan genel hemostaz ve biyokimyasal testler sonucu bu yapı ağının ABS'nin kan içindeki proteinler ve asıl olarak da fibrinojenle kurduğu karşılıklı etki sayesinde oluştuğu ortaya çıkmıştır. ABS'nin plazmadaki faktör II, V, VII, VIII, IX, X, XI ve XIII ü etkilemediği görülmüştür (136). Plazma fibrinojen aktivitesi ve buna bağlı olarak trombin zamanı uzamıştır. Ayrıca total protein, albümin, ve globülin seviyeleri ABS uygulanmasını takiben önemli derecede azalmıştır. Kan durdurulması işlemi temel olarak protein aglütinasyonuna bağımlıdır. Kan hücreleri de bu ağa katılmak için birleşirler. ABS ağında fizyolojik hemostatik işlem bireysel kan pıhtılaşımı yapısından bağımsız olarak (onu etkilemeden) gelişir. Bu yüzden de ABS hem normal bireylerde hem de birincil ya da ikincil hemostazı bozuk bireylerde etkilidir (136).

## 2.8. Karaciğer Dokusunun Fizyolojik Özellikleri

Karaciğer, safra kanalları ve safra kesesi ile birlikte karın boşluğunun sağ üst tarafını doldurur. Bu yapılar; anatomik yakınlıklarının yanı sıra birbiri ile ilişkili fonksiyonları ve bu organları etkileyen hastalıkların ortak özellikleri olması nedeniyle de birlikte değerlendirilirler (26).

Karaciğer bağırsaklardan gelen besin maddelerini metabolize etmek üzere vücudun dolaşım sistemi içinde oluşmuştur. Portal ven ve hepatik arter olmak üzere karaciğere açılan iki kan damarı bulunur. Portal ven, gastrointestinal emilim sonrası emilen sıvıları karaciğer kapillerine doğru taşıırken hepatik arter ise karaciğer dokusunun ihtiyaçları doğrultusunda birçok düzenleyici ajana benzer cevap verir (27).

Karaciğer dokusunda dört tip hücre bulunur: Karaciğer hücresi (hepatosit) aktif metabolizması sebebiyle organel bakımından zengindir. Karaciğer hücreleri normalde yenilenir ve yenilenmenin 50 -75 günde olduğu tahmin edilmektedir. Karaciğer hastalığında rejenerasyonun zayıf olduğuna dair kanıt yoktur; gerçekte, artmış nekrozu kompanse etmek için artmış rejenerasyon yeteneği vardır (27).

Kupffer hücreleri, dinlenme halinde partiküler elemanları fagosite ederler, çözünen (solubl) materyali reseptörleri ile hücre içine alırlar ve vücudun immün sistemi içine katarlar (27).

İto hücresi (adiposit, yıldız hücresi) hepatositler arasında yerleşir. İto hücresi, pozisyonu ve lipit vakuolleri içermesi ile tanınır. A vitamini fazlalığında bu hücrelerin sayısının artması nedeniyle, yağda eriyen vitaminlerin depo yeri olduğuna inanılır (25).

Pit hücreleri, içinde nöroendokrin granüller içerir fakat karaciğer dokusundaki önemi bilinmemektedir (26).

Karaciğer vücuttaki tüm sistemleri ilgilendiren önemli görevler üstlenmiştir. Karaciğerin temel görevleri şu şekilde sıralanabilir.

- **Vasküler rezervuar fonksiyonu:** Genişleyebilen bir organ olduğundan hepatik venler ve sinüsler içinde normalde var olan 450 ml'lik kan rezervuarına duruma göre ekstra 500 – 1000 ml daha kan ekleyebilir.
- **Filtre fonksiyonu:** Portal sistemde bağırsaklardan gelen mikroorganizmalar hepatik sinüslerde bulunan makrofajlar (Kupffer hücreleri) aracılığı ile filtrelenmiş olur (27).
- **Metabolik fonksiyonu:** Karaciğer karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında kritik görevler gerçekleştirir. Aynı zamanda vitamin, mineral ve enerji yedeği oluşturacak glikojen gibi maddelerin depolanmasında ve koagülasyon faktörlerinin sentezinde de görev alır.
- **Detoksifikasyon fonksiyonu:** Dışarıdan alınan ilaçların, dışarıdan alınan veya endokrin sistemde üretilen hormonların fazlasının veya kalsiyum gibi minerallerin fazlasının detoksifikasyonunu veya safra ile atılımını sağlar (27).
- **Sekretuar fonksiyonu:** Safra üretimi ve gastrointestinal sisteme aktarılması işlevi vardır. Bu şekilde sindirim sistemi içinde de görev alır.

Bu fonksiyonları nedeniyle insan biyokimyası biliminin odağında bu organ vardır (27). Karaciğerin biyokimyasal fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla “Karaciğer Fonksiyon Testleri” olarak adlandırılan bir çok test kullanılır (28).

### **2.8.1. Karaciğerin organik madde transport ve ilaçların metabolizasyon kapasitesinin değerlendirilmesi**

**Serum bilirubini:** Bilirubin eritrositlerin yıkımı ile ortaya çıkan hemoglobinden türeyen endojen organik bir anyondur. Orijinal van der Bergh metodu ile bilirubin düzeyleri ölçülebilir. İndirek bilirubin karaciğerde konjugasyona uğramamış olan bilirubin fraksiyonudur ve serumdaki artışı ya endojen olarak üretimindeki fazlalığı veya karaciğerin konjugasyon mekanizmasının bozulduğunu gösterir. Direkt bilirubin ise karaciğerde konjugasyona uğramış ve suda çözünebilen bilirubin fraksiyonudur. Serum seviyesindeki artışı ya intrahepatik salınımda ya da konjuge olmuş bilirubinin hepatositlerden geri akıma uğradığını (kolestaz) gösterir (28).

**İdrar bilirubini:** İndirek bilirubin albumine çok sıkı bir şekilde bağlanarak taşındığından glomerular filtrasyona uğramaz. Direkt bilirubinin serumda artmasına neden olan hepatobilier hastalıklarda idrarda direkt bilirubin varlığı görülür ve her zaman patolojiktir (28).

**Ürobilinojen:** İdrarda ürobilinojen varlığı hepatoselüler disfonksiyonu gösteren bir bulgudur (28).

### **2.8.2. Hepatosit hasarını gösteren enzimlerin değerlendirilmesi**

**Amino transferazlar:** Aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) hepatoselüler nekrozu gösteren ve en sık kullanılan testlerdir. ALT primer olarak

karaciğerde bulunurken AST kalp, iskelet kası, böbrek ve beyin gibi birçok dokuda da bulunmaktadır (29). AST'nin sitozolik ve mitokondrial izoenzimleri mevcuttur (30). Mitokondrial AST miyokard infarktüsü gibi geniş nekrozlarda ve kronik karaciğer hastalıklarında artar (31). AST/ALT oranının da klinik anlamı vardır. Viral hepatitlerde, kronik aktif hepatitte, kolestatik hepatitte ve toksik hepatitlerde  $AST/ALT < 1$ , sirozda ise  $AST/ALT > 1$ 'dir (29, 31).

**Alkalin Fosfataz (ALP):** Karaciğerde safra kanallarının mikrovilluslarında ve hepatositlerin sinusoidal yüzeyinde bulunur (33). Karaciğerde alkalin fosfatazın iki farklı formu vardır. Sağlıklı insanlarda sirkülasyondaki ALP'nin kaynağı karaciğer ve kemiktir (28). Yüksek alkalin fosfataz seviyeleri kolestatik hastalıklarda görülür. Safra akımının intrahepatik veya ekstrahepatik olarak engellendiği durumlarda yükselir ve artış derecesi ile tıkanıklığın seviyesi arasında ilişki yoktur (28).

**$\gamma$ -Glutamil Transpeptidaz (GGT):** Bu enzim bir membran glukoproteinidir. Karaciğer ile birlikte böbrek, pankreas, bağırsak ve prostatta bulunur. Dört yaşından önce ve 60 yaşından sonra fizyolojik olarak yüksek bulunabilir. Bu enzim özellikle ALP yüksekliğinin de kaynağın karaciğer ya da kemik olduğunun ayırımında yararlıdır. GGT karaciğer hastalıklarında yükselirken kemik hastalıklarında normal kalır (28).

**Diğer enzimler:** Daha az kullanılan enzimlerden kolestazı gösterenler 5'nükleotidaz ve lösin aminopeptidazdır. Glutamat dehidrojenaz, izositrat dehidrojenaz, laktat dehidrojenaz ve sorbitol dehidrojenaz da karaciğer hastalıklarında değerleri değişen enzimlerdir (28).

### 2.8.3. Karaciğerin biyosentez kapasitesini gösteren proteinlerin değerlendirilmesi

Karaciğer birçok serum proteininin ana kaynağıdır. Albumin, fibrinojen, koagülasyon faktörleri ve globülinler karaciğerde sentezlenir (26).

**Albumin – Prealbumin:** Albumin karaciğerde sentezlenen en önemli proteindir ve hepatic fonksiyonun en değerli belirteçlerindedir. Yarı ömrü 20 gün olduğundan akut karaciğer hastalıklarında güvenilir değildir. Prealbuminin yarı ömrü kısa olduğundan albumin seviyesindeki değişiklikler hakkında ön bilgi sağlar. Özellikle ilaçlara bağlı hepatotoksite değerlendirmesinde önemlidir (26).

**Protrombin zamanı (PT):** Koagülasyon proteinlerinin 11 tanesi karaciğerde sentezlenir. Akut ve kronik karaciğer hastalıklarında PT artışı prognostik değer taşır. Artışı kötü prognozu gösterir (26).

**Diğer proteinler:** Karaciğer hastalıklarını gösteren diğer proteinler  $\alpha$ -fetoprotein,  $\alpha$ 1-antitripsin, prokollajen III'dür (26).

### 2.9. Karaciğer Kanamalarının Etiyolojisi ve Klinik Önemi

Karaciğer yaralanması ve kanaması ciddi karın travmalarında ölümün ana nedenidir (94). Karaciğer travmasının mortalitesi Birinci Dünya Savaşı'nda %60 olarak bildirilirken, bu oran İkinci Dünya Savaşı'nda %27, Kore Savaşı'nda %14, Vietnam'da %8,5 olarak bildirilmiştir. Son dönem sivil serilerde mortalite %10 – 15 seviyelerindedir (1).

Karaciğer rezeksiyonları sırasında da ciddi kanamalar görülebilir. Özellikle ana damarsal yapılara yakın veya infiltrate lezyonların rezeksiyonlarında hayatı tehdit eden

kanamalar görülebilir. Bu tip kanamalar sonrası kan transfüzyonları mortaliteyi arttırır (97). Ayrıca, hepatoselüler karsinom olgularında rezeksiyon sonrası çok düşük seviyelerdeki transfüzyonlarla bile tümör rekürrensi artmaktadır (99). Kolorektal kanser metastazlarında da transfüzyonun rekürrensi arttırdığı bilinmektedir (101, 102). Bu nedenle sadece kanamaya bağlı mortaliteyi engellemek için değil, aynı zamanda rezeksiyon sonrası transfüzyonu engellemek için de kanama kontrolü önemlidir (23).

Karaciğerin selim vasküler bir lezyonu olan hemanjiomlar spontane karın içi kanamaya neden olabilmektedir ve buna bağlı acil girişim gerekebilmektedir (104).

## **2.10. Karaciğer Yaralanmalarında Tanı ve Sınıflama**

Değişik merkezlerden çıkan yayınlarda kullanılan çeşitli sınıflama sistemleri, yaralanmaların, operatif tekniklerin ve sonuçlarının karşılaştırılabilmesine olanak tanımadığından, 1989 yılında Amerikan Travma Cerrahisi Derneği'nin (American Association for the Surgery of Trauma: AAST) "Organ Yaralanma Şiddeti Komitesi" tarafından oluşturulan ve daha sonra 1994 yılında bazı değişiklikler yapılan sınıflandırma sistemi (Tablo 2.4.) günümüzde kullanılmaktadır. Bu sınıflandırma sistemi ameliyat öncesi ve sonrası dönemde hepatik yaralanmanın değerlendirilebilmesini detaylı ve özgün bir biçimde sağlamaktadır (111).



**Tablo 2.4.** AAST'ye göre karaciğer yaralanmalarının derecelendirilmesi.

<b>Şiddet</b>	<b>Yaralanmalar</b>
<b>Grade 1</b>	<b>Hematom:</b> Subkapsüler, genişlemeyen, 10 cm' den az yüzeyi tutan hematom
<b>Grade 2</b>	<b>Hematom:</b> Subkapsüler genişlemeyen yüzeyin %10-50' sini tutan, intraparankimal genişlemeyen 10 cm' den küçük çaplı hematom <b>Laserasyon:</b> Derinliği 1-3 cm, uzunluğu 10 cm' den büyük, aktif kanayan
<b>Grade 3</b>	<b>Hematom:</b> Subkapsüler, yüzeyin % 50' den fazlasını tutan ve genişleyen, aktif kanamalı rüptüre subkapsüler hematom, 10 cm' den büyük, genişleyen intraparankimal hematom <b>Laserasyon:</b> Derinliği 3 cm' den fazla yırtık
<b>Grade 4</b>	<b>Hematom:</b> Aktif kanamalı rüptüre intraparankimal hematom <b>Laserasyon:</b> Hepatik lobun %25-75' ini tutan, veya tek lobun 1-3 segmentini tutan
<b>Grade 5</b>	<b>Laserasyon:</b> Hepatik lobun %75' den fazlasını tutan, tek lobun 3 segmentinden fazlasını tutan yırtık Vasküler jukstahepatik venöz yaralanma
<b>Grade 6</b>	Vasküler hepatik avülziyon

### 2.10.1. Bilgisayarlı tomografi

Hemodinamik olarak stabil olan karın içi solid organ yaralanmalı hastalarda en iyi sonuç veren yardımcı tanısal yöntemdir. Spiral BT'nin kullanıma girmesi ile 5-10 dakika gibi kısa bir sürede karın içinde kan varlığı gösterilebilmektedir. Doğru bir şekilde intra-abdominal ve retroperitoneal solid organ yaralanmalarının tanımlanmasını sağlamaktadır (113). Hemodinamik olarak unstabil hastalarda BT kontrendikedir ve yatak başı USG çoklu travmatik yaralanması olan hastalarda öncelikli olarak düşünülmelidir. Pozitif periton lavajı nedeniyle geçmişte ameliyat edilen izole

pankreatik yaralanmalı hastalar günümüzde BT'nin daha etkin bir şekilde kullanıma girmesiyle nonoperatif tedavi edilebilmektedir.

BT geniş bir şekilde kullanıma girmesi ile karaciğerin künt travma sonucu en sık yaralanan organ olduğu ve pek çok şüphelenilmeyen durumda da karaciğer yaralanmasının olduğu görüldü. Pek çok klinisyen bütün karaciğer yaralanmalarının iyileşmesi için cerrahi hemostaz gerektiğini düşünürken, az sayıda kendiliğinden iyileştiğini de bildirmeye başlamışlardır. 1990 yılında Knudson ve arkadaşları künt karaciğer travmalı, seçilmiş erişkin hastalarda, nonoperatif tedavinin başarı ile uygulanabilirliğini 52 vakalık bir çalışma ile göstermişlerdir (114). Hastaları seri BT ler ile takip etmişler ve hiç başarısızlık olmadığını bildirmişlerdir. Bu tarihten sonra hemodinamik açıdan stabil künt karaciğer yaralanması olan her yaşta hasta için nonoperatif tedavi tercih edilen bir yaklaşım olmuştur. Abdominal BT, yaralanmaların saptanması ve derecelendirilmesinde tercih edilen yöntemdir. Günümüzde travma merkezlerinin ve travma cerrahlarının nonoperatif tedavi için hasta seçiminde en önemli kriteri görüntülemeye bağlı derecelendirme değil de hemodinamik stabilite olmuştur (115). BT'nin, solid organ yaralanmalarının tespitinde tama 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 derecelendirmeden daha düşük, % 43 olguda ise daha yüksek bulunmuştur (116).

BT derecelendirmesi dalak yaralanmalarında karaciğer yaralanmalarından daha güvenilirdir. Ancak yapılan çalışmalar göstermiştir ki yaralanmaların derecelendirmesi karaciğer yaralanmalarında dalak yaralanmalarına göre daha az önemlidir (106). 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 (118).

### **2.10.2. Ultrasonografi**

Yatak başı USG künt karın travmalı hemodinamik olarak unstabil hastalarda, intraabdominal serbest kanın belirlenmesinde ağırlıklı olarak kullanılmaya başlamıştır. Sensitivitesi %82, spesifitesi %99 olan bu yöntem kişiye bağımlıdır. Visseral organ yaralanmalarını göstermemekte ve BT kadar ayrıntılı bilgi verememektedir. Hasta yatağında ve bir çok kez uygulanabilir. BT' ye göre daha ucuz ve invaziv olmayan bir tanı yöntemidir. Son yıllarda travma cerrahları tarafından tüm karın incelemesi yatak başı USG ile 3 dakika gibi bir sürede gerçekleştirilmekte ve FAST (Focused Assesment for the Sonographic Examination of the Trauma Patient) olarak tanımlanmaktadır. Günümüzde yaygın olarak kabul gören yaklaşım; hemodinamik olarak stabil olan

hastalarda BT ile izole karaciğer yaralanmasının derecesinin belirlenmesi ve nonoperatif tedavi planlandığında yatak başı USG ile izlem yapılması yönündedir (119).

## **2.11. Cerrahi Tedavi ve Teknik Yaklaşımlar**

Yukarıda anlatılan nonoperatif yaklaşım kriterlerine uymayan karaciğer yaralanmalarında veya nonoperatif takip sırasında komplikasyon gelişmesi durumunda cerrahi tedavi uygulanır (115). Cerrahi tedavide birçok yöntem kullanılabilir. Bu yöntemlerin önde gelenleri; Kompreslerle bası uygulaması, Pringle manevrası, Parmak diseksiyonu ile hepatotomi, Derin karaciğer dikişi, Debridman, Hasar kontrol cerrahisi, Omental yama, Drenaj, Karaciğer rezeksiyonu, Mesh ile sarma, Perihepatik packing: İntrahepatik balon tamponad, Hemostatik maddeler, Şant sistemleri, Hepatik arterin selektif bağlanması: Total hepatik vasküler eksklüzyon, Selektif hepatik vasküler eksklüzyondur.

### **2.11.1. Hepatorafi**

Kanamayı durdurmak üzere derin matres veya basit dikişler geçilir. Bu yöntemle derin kanamaları durdurmak mümkün değildir. Eğer derin bir kanama odağına hepatorafi uygulanırsa, intrahepatik hematoma ve buna bağlı abse gelişebilir. Aynı zamanda dikişin kendisi iskemi ve nekroza neden olabilir (131, 132).

### 2.11.2. Parmak diseksiyonu ile hepatotomi (Finger fracture)

Pringle manevrası ile birlikte kompleks karaciğer yaralanmalarının tedavisinde %90' a ulaşan başarıyla kullanılmaktadır. Özellikle derin aktif kanayan penetran yaralanmalarda tercih edilmektedir. Elektrokoter ile Glisson kapsülü çizildikten sonra Lin' in tanımladığı parmak diseksiyonu yöntemi ile hepatik parankim disseke edilerek vasküler yapılar ve safra yolları görülerek bağlanır. Diseksiyon ilerletilirken sağ ve sol hepatik kanalların lokalizasyonu istenmeyen yaralanmaların olmaması için akılda tutulmalı, segment 4b ve 5 diseksiyonunda daha dikkatli olunmalıdır. Karaciğer mobilize edilir ve birinci asistanın sağ elinde sabit olarak tutulur ve 1958'de Lin ve 1963'de Ton tarafından tanımlanan "finger fracture" tekniği ile yaralanma ile aynı doğrultuda parankim insizyonu yapılır. Kanayan odak bulunduktan sonra direk olarak bağlanır veya kliplenir. Bu insizyon sırasında ana safra yollarının korunması gerekir (132, 134). Bu tekniğin uygulanması sırasında Pringle manevrası yapılarak kanama azaltılabilir (10).

### 2.11.3. Komplikasyonlar

**Tekrarlayan kanama:** Genellikle ameliyat sonrası ikinci günden sonra görülür. Drenlerden kan gelmesi ya da abdominal distansiyon, hipotansiyon ve hemotokritte düşme ile karakterizedir. Hemodinamik olarak stabil hastalarda anjiyografik embolizasyon, unstabil hastalarda ise reoperasyon endikasyonu vardır. Reoperasyonda konservatif davranılmamalı daha önceden tanımlanan yöntemler kullanılarak hemostaz

sağlanmalıdır. Eğer aktif kanayan bir odak bulunamamışsa genellikle neden transfüzyona bağlı koagülopatidir. Bu durumda kompreslerle bası uygulanarak relaparotomi planlanmalıdır (60).

**Hemobili:** Travma sonrası 4-30. günlerde ve %1 oranında görülmektedir. Üst gastrointestinal kanama, kolik tarzda sağ üst kadranda ağrısı ve sarılık ile karakterizedir. Bazen sadece tekrarlayan üst gastrointestinal kanama ile kendini belli eder. Selektif çölyak anjiyografi ile tanı konur ve kanayan damarın anjiyografik embolizasyonu ile başarılı sonuçlar elde edilmektedir (126). Anjiyografik embolizasyonun yapılamadığı, yetersiz kaldığı durumlarda veya geniş bir intrahepatik kavite varlığında karaciğer rezeksiyonu yapılmalıdır.

**Apse:** Karaciğer travması sonrası karaciğer apse oluşumu %1.9-9.7, mortalite ise %9.5-41 olarak bildirilmiştir (1). Eşlik eden intestinal yaralanmalar, yaralanmanın şiddeti, transfüzyon miktarı ve operatif tedavi yöntemi apse oluşumunu etkileyen faktörlerdir. Açık drenaj, safra kaçağı ve eşlik eden kolonik yaralanma apse oluşum riskini artırmaktadır. İyi bir hemostaz, nekrotik dokuların tam bir debridmanı ve kapalı drenaj ile apse oluşum riski azaltılabilir. Tanı genellikle BT ile konur. Perkütan drenaj ile oldukça başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Perkütan drenaja rağmen 48 saat içinde hastanın klinik durumunda bir düzelme görülüyorsa laparotomi tercih edilmelidir. Drenaj ve antibiyotik tedavisine rağmen septik şok, çoklu organ yetmezliği ve ölümle sonuçlanabilecek bir klinik seyir gösterebilir.

**Safra kaçağı ve safra fistülü:** Safra kaçaqları çeşitli serilerde %5-28 bildirilmiştir ve genellikle iki hafta içinde kapalı drenaj ile düzelirler. Karın içi abse

oluşum riskini artırmaları dışında önemli bir morbidite nedeni değildir. Günde 50 ml' den çok ve iki haftadan uzun süren safra kaçakları safra fistülü olarak tanımlanır. Günlük 300-400 ml' den çok drenaj daha ileri araştırma yapılmasını gerektirir (1). Fistülografi ya da ERCP ile safra yollarının anatomisi tanımlandıktan sonra gerekli girişim yapılmalıdır. Sağ ya da sol hepatik duktus fistülleri genellikle cerrahi girişim gerektirir. ERCP + Papillotomi, stent uygulanması nazobilyer drenaj yapılarak safra yollarının dekompresyonu sağlanabilir.

**Diğer komplikasyonlar:** Yara enfeksiyonu, atelettazi, pnömoni, gastrointestinal fistüller, arteriyel-portal fistül diğer görülebilecek komplikasyonlar arasında sayılabilir

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu deneysel çalışma Fatih Üniversitesi tarafından P 53010804-2 proje numarası ile desteklendi ve Gazi Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Merkezi laboratuvarlarında 06.03.2008 tarih ve 23-3868 sayılı Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurul onayı ile yapıldı.

Çalışmada toplam 48 adet Wistar Albino cinsi erkek rat kullanıldı. Hayvanlar ameliyattan 1 hafta önce laboratuvar koşullarına alındı, 22°C’de barındırıldı. Ağırlıkları 320-420 gram olan ratlar 12 saat gece 12 saat gündüz olacak şekilde beşerli kafeslerde tutuldu. Deney hayvanlarına preoperatif ve postoperatif dönemde normal diyet verildi. Çalışma için kırk sekiz adet rat rastgele olarak heparin verilen ve verilmeyen olarak iki ana gruba ayrıldı. Operasyondan 2 saat önce ana gruplardan birine 400 U/kg heparin sodyum (Nevparin enjektabl flakon 5 ml - Mustafa Nevzat) subkutan uygulandı İkinci ana gruba ise heparin verilmedi. Heparin uygulamasından 2 saat sonra tüm ratların kuyruklarından alınan kandan hemoglobin, PT, INR, aPTT bakıldı. Bu iki ana grup üç alt gruba ayrıldı. Bu alt gruplardan kontrol alt grubuna standart grade 2 karaciğer laserasyonu yapıldı ve hemostaz için sadece gaz tampon ile kompresyon uygulandı. Surgicel (Johnson & Johnson Wound Management, a division of Ethicon, Inc., Somerville, NJ – USA) alt grubunda standart yaralanma sonrası Surgicel ve kompresyon uygulandı. ABS (Ankaferd Sağlık Ürünleri A. Ş.) alt grubuna ise yine standart yaralanma sonrası ABS’li tampon ve kompresyon uygulandı. Grupların içerikleri ve tanımlamaları Tablo 3.1’de gösterilmiştir



**Tablo 3.1.** Araştırmada kullanılan grupların tanımları.

<b>Tanım</b>	<b>Grup Adı</b>
<b>Grup 1</b>	Non-Heparinize Kontrol
<b>Grup 2</b>	Non-Heparinize Sırgıcel
<b>Grup 3</b>	Non-Heparinize ABS
<b>Grup 4</b>	Heparinize Kontrol
<b>Grup 5</b>	Heparinize Sırgıcel
<b>Grup 6</b>	Heparinize ABS

### **3.1. Ameliyat Tekniği**

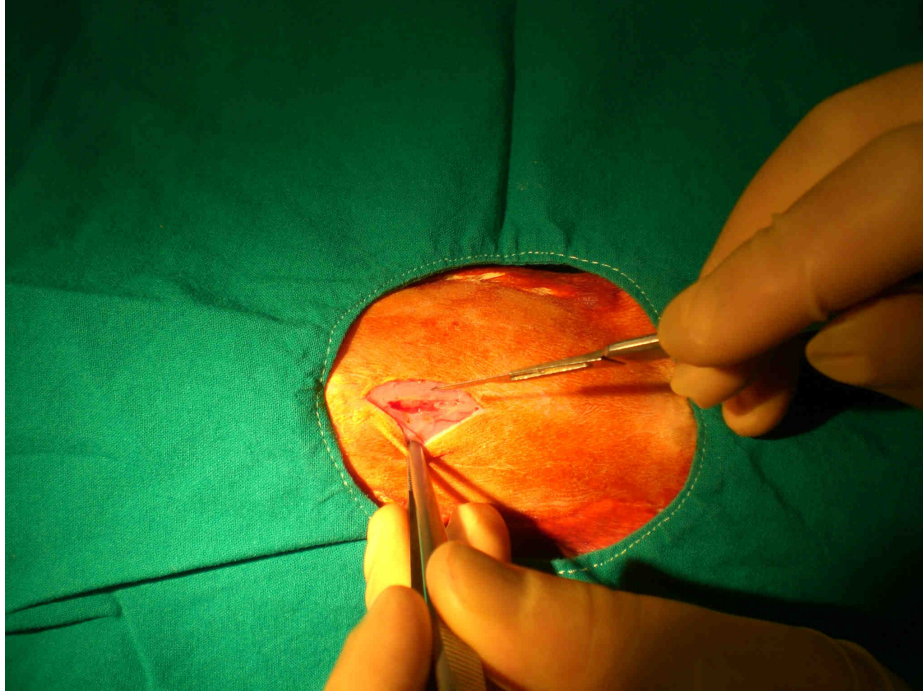
Ameliyatlar temiz ancak steril olmayan koşullarda gerçekleştirilmiştir. 50 mg/kg Ketamin hidroklorür (Ketalar, Pfizer İlaçları Lmt. Őirketi, İstanbul, T¼rkiye) + 5 mg/kg Xylazine (Rompun, Bayer, Germany) intraperitoneal olarak verilerek anestezi uygulanmıştır. Deney sırasında farelerin spontan solumaları sağlanmıştır. Deneklerin v¼ct sıcaklıklarını 37 °C da tutmak için masa lambası kullanılmıştır. 1. ve 2. laparotomiler aynı cerrahlar tarafından yapılmıştır. T¼m denek hayvanlarının abdomen b¼lgesi tıraşlandıktan ve temizlendikten sonra % 7.5 povidon iyot ile silindi (Şekil 3.1). Laparotomi xiphoid process' e kadar 30 mm'lik orta hat insizyonu ile yapıldı. T¼m ratlarda karaciğer sol lobu serbest kenarına yakın 15 numara bist¼ri ile 10 - 15 mm uzunlukta ve 1 – 1.5 mm derinliğinde grade 2 laserasyon oluşturuldu (Şekil 3.2). T¼m ratlar için yapılan laserasyonun y¼zey alanı ol¼ld¼ ve kaydedildi (Şekil 3.3). T¼m gruplarda hemostaz sağlanmasında kompresyon standart olarak uygulandı. Bu

uygulama sırasında otuz saniyelik kompresyon sonunda kanama durumu gözlemlendi, eğer devam ediyorsa duruncaya kadar yine 30 saniyelik sürelerle kompresyona ve gözleme devam edildi. Kanama durduktan sonra batın kapatılmadan ve kompresyon uygulanmadan on dakika daha geç kanama olasılığına karşı beklendi.

İşlem sırasında kanama zamanı, postoperatif dönemde de kanama miktarı hesaplanarak kaydedildi. Kanama miktarı gaz tamponlar preoperatif ve postoperatif hassas tartı (Mettler Toledo AB 204 – S – USA) ile tartılarak hesap edildi. Kanama zamanı cerrahi yüzeyinde on dakika kanama görülmemesi üzerine tespit edildi. Tüm gruplarda preoperatif dönemin yanı sıra postoperatif 24 saat sonra hemoglobin değerleri kuyruklarından alınan kandan tespit edilerek kaydedildi. Çalışma süresi içinde ölen ratlara nekropsi yapılacak ve geç kanama varlığı araştırılacaktı. Çalışma sürecinde ölen rat olmadı. Postoperatif 7. gün anesteziyi takiben batın ön duvarı tam kat ve geniş olarak açılarak ve karaciğer ve diğer dokular arasındaki yapışıklıklar dissekte edilerek diseksiyon zorluğuna göre Erkol ve ark. tanımladığı skala kullanılarak değerlendirme yapıldı (Tablo 3.2.) (39). Çalışmanın sonunda intrakardiak 4-5 ml kan alınarak ratlar kurban edildi.

**Tablo 3.2.** Adezyon evre skorları.

Evre	Tanım
0	Yapışıklık yok
1	İnce veya dar kolaylıkla ayrılan yapışıklık
2	Bir alanda sınırlı kalın adezyon
3	Kalın ve geniş bir alana yayılan yapışıklık
4	Kalın ve geniş adezyonlar, organların ön ve/veya arka karın duvarına olan yapışıklık



**Şekil 3.1.** Karın bölgesinin hazırlanması ve laparotomi uygulanması.



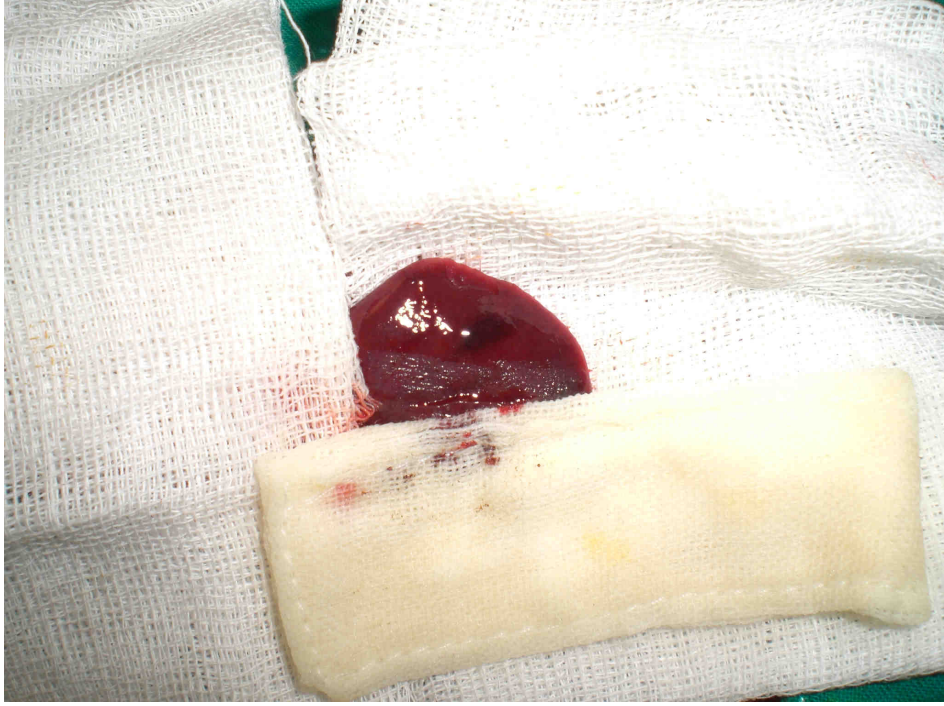
**Şekil 3.2.** Karaciğer sol lobunda grade 2 laserasyon oluşturulması ve kanama.



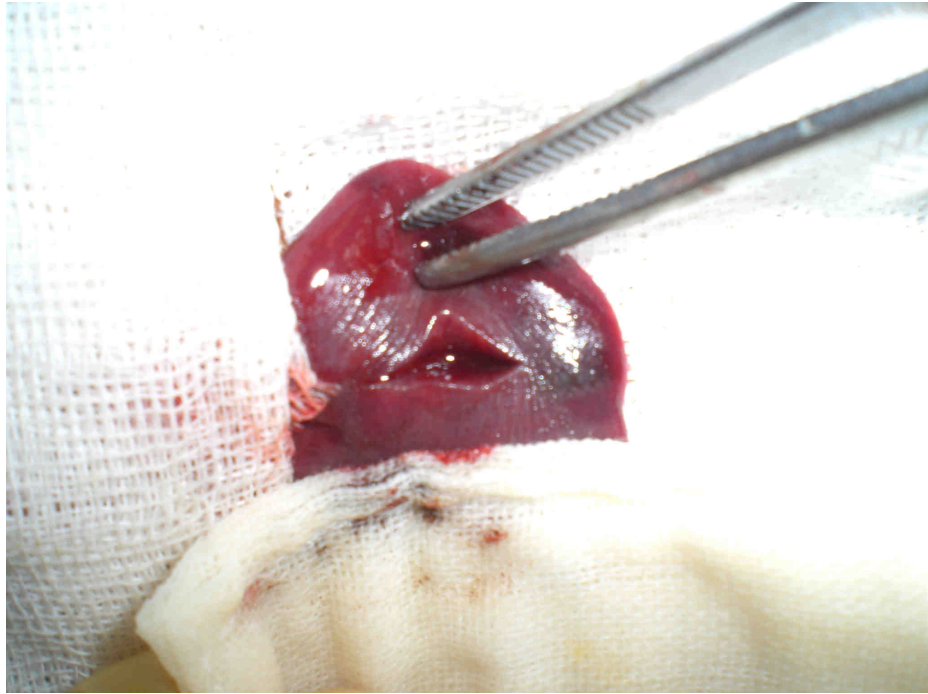
**Şekil 3.3.** Laserasyon yüzey alanının ölçülmesi.



**Şekil 3.4.** Surgicel ile hemostaz sağlanması. (Hemostaz sonrası yara kenarlarından itibaren fazla Surgicel kesilerek çıkarılmıştır)



**Şekil 3.5.** ABS ile hemostaza başlanması



**Şekil 3.6.** ABS ile hemostaz sağlanması.

### 3.2. Biyokimyasal analiz:

Alınan kan örneklerinden protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı ve INR, preoperatif ve postoperatif hemoglobin ölçümleri yapıldı.

- Protrombin Zamanı; Thromborel S (Dade Behring OUHP G29) kiti kullanılarak koagülometrik yöntemle, optik okuyucuyla 405 nm dalga boyunda tayin edildi. Metodun prensibi; plazma ile kitin 37°C'deki inkübasyonundan sonra koagülasyonun başlamasına kadar geçen süreyi belirleme esasına dayanır. 100 µl sitratlı plazma ve 200 µl Thromborel S kiti 37°C'de inkübe edilerek koagülasyon zamanı koagülometri saati ile ölçülür. Tespit edilen süre PT'dir (35, 36).
- Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı: Pathromtin SL (Dade Behring OQGS G17) kiti kullanılarak, koagülometrik yöntemle, optik okuyucuyla 405 nm dalga boyunda tayin edildi. Metodun prensibi; plazma ve kitin inkübasyonundan sonra kalsiyum klorid eklenmesiyle koagülasyonun aktivasyonuna ve koagülasyonun başlama zamanının tespit edilmesine dayanır. Buna göre; 100 µl sitratlı plazma ve 100 µl Pathromtin SL kiti 2 dakika 37 °C'de 2 dakika inkübe edildikten sonra 37 °C'deki kalsiyum klorür (Amax – Trinity Biotech Product Wicklov/İreland) solüsyonundan 100 µl eklenir. Kalsiyum klorid solüsyonunun eklenmesinden hemen sonra koagülometri saati koagülasyonun başlama zamanını ölçmektedir. Tespit edilen süre aPTT'dir (35, 36).
- Hemoglobin: EDTA lı tüplerde Blood Counter (Beckman Coulter HMX California/USA) cihazı kullanılarak tespit edildi.

### 3.3. Histopatolojik analiz

24 saat %10'luk formalinde tespit edilmiş ve parafin emdirilmiş karaciğerden 5-7 mikrometre kesitler alındıktan sonra bu kesitler hematoksilin-eozin ile boyandı. Örnekler histopatolojik olarak dokulardan haberi olmayan aynı patolog tarafından randomize bir şekilde değerlendirildi. Histopatolojik değerlendirme Tablo 3.3'deki kriterlere göre yapıldı.

**Tablo 3.3.** Histopatolojik değerlendirme kriterleri.

Skor	İnflamasyon Yerleşimi	İnflamasyon Yoğunluğu	Fibrozis	Omental Adezyon	Yabancı Cisim Reaksiyonu	Taze Kanama	Hücre Nekrozu
0	İnflamasyon yok	İnflamasyon yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
1	Kapsülde sınırlı	Hafif derecede lenfosit-plazma hücreli infiltrasyonu	Minimal, gevşek fibrozis	Karaciğer lobları arasında adezyon	Hafif derecede	Fokal odakta, küçük	Fokal, kapsülde
2	Kapsül + bir kaç periportal – portal alanda hafif şiddette	Orta derecede lenfosit -plazma, nötrofil lökosit, histiyosit infiltrasyonu	Orta derecede fibrozis	Omental yapışıklık, hafif inflamasyon	Orta derecede	Multi fokal odakta	Parankimde multifokal, küçük odaklar halinde
3	Periportal – portal alanda orta-ağır şiddetle	Ağır derecede mikst inflamasyon veya mikroapse varlığı	Yoğun fibrozis	Omental yapışıklık, ağır şiddette inflamasyon, fibrozis	Ağır derecede	Masif	Parankimde, geniş
4	-	Yaygın apse oluşumu	-	Komşu organ ve yapılara yapışıklık	-	-	-

### 3.4. İstatistiksel Analizler

Öncelikle verilerin normal dağılıma uygunlukları grafiksel olarak ve Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildi (Tablo 4.4). Normal dağılıma uygunluk testi sonucunda; ratların ağırlığı, preoperatif hemoglobin ve postoperatif hemoglobin, kanama miktarı, PT ile

INR parametrelerinin normal dağılıma uyduğu, yüzey alanı, kanama zamanı ve aPTT parametrelerinin ise normal dağılıma uymadıkları görüldü. Normal dağılıma uymayan parametreler için çeşitli dönüşüm yöntemleri uygulanarak normal dağılıma uygunlukları tekrar kontrol edildi. İki grup (Heparinize – non-Heparinize gibi) karşılaştırmalarında Student's t testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki'den fazla grubun (Kontrol – Sürgecel – ABS gibi) karşılaştırılması için varyans analizinden (ANOVA) veya non-parametrik karşılığı olan Kruskal-Wallis varyans analizinden yararlanıldı. Varyans analizi sonucunda farklılık bulunması durumunda farkın kaynağını belirleyebilmek amacı ile Bonferroni post-hoc testi veya Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi uygulandı. Hemostat ve Grup etkisinin klinik parametreler üzerine etkisi araştırılırken çok yönlü varyans analizi yöntemi kullanıldı. Çok yönlü varyans analizi sonucunda farklılık bulunduğu durumlarda farkın kaynağını bulabilmek amacı ile Fisher LSD post-hoc testi uygulandı. Grafik çizimleri, istatistiksel hesaplamalar ve analizler için MS-Excel, SPSS for Win. Ver. 15.00 (SPSS Inc., Chicago, IL., USA) ve Statistica 7.0 (StatSoft Inc., Tulsa, OK., USA) paket programları kullanıldı. İstatistiksel karşılaştırmalarda  $p \leq 0.05$  seviyesi anlamlı farklılığın göstergesi olarak kabul edildi.



#### 4. BULGULAR

Hemostatlara göre ratların fiziksel, klinik ve biyokimyasal ölçüm parametreleri heparinize ve non-heparinize gruplar bazında Tablo 4.1 ve Tablo 4.2’de verilmiştir.

**Tablo 4.1.** Gruplara göre; rat ağırlığı, laserasyon yüzey alanı, kanama miktarı, kanama zamanı, hemoglobin değerleri (non-Heparinize).

Grup	No	Ağırlık (gr)	Yüzey			Kanama Zamanı (dk)	Hb (gr/dL)		Kanama Miktarı (gr)
			En (mm)	Boy (mm)	Alan (mm <sup>2</sup> )		Önce	Sonra	
Grup 1	1	363.90	1.10	10.00	11.00	3.07	16.20	14.00	1.54
	2	341.40	1.10	10.00	11.00	4.30	15.20	12.60	2.28
	3	366.40	0.90	10.00	9.00	2.14	15.10	13.40	1.46
	4	321.00	1.20	11.00	13.20	5.02	15.60	11.20	3.34
	5	363.60	1.00	9.00	9.00	3.17	14.20	11.80	1.40
	6	326.88	0.90	11.00	9.90	3.01	16.90	13.60	2.75
	7	293.20	1.00	12.00	12.00	4.31	16.40	12.90	2.21
	8	354.30	1.10	11.00	12.10	4.37	18.60	13.70	3.46
Grup 2	1	411.90	1.10	10.00	11.00	3.17	15.30	13.70	1.24
	2	391.60	1.10	11.00	12.10	6.00	14.20	11.20	1.60
	3	323.70	1.10	11.00	12.10	3.60	15.80	13.30	1.81
	4	346.70	1.20	11.00	13.20	5.29	19.80	13.70	3.04
	5	338.10	0.90	9.00	8.10	4.50	16.30	12.50	2.80
	6	347.20	1.00	11.00	11.00	4.18	13.70	9.60	1.94
	7	348.40	1.10	11.00	12.10	3.48	15.90	12.90	2.07
	8	313.60	1.10	10.00	11.00	3.29	16.30	13.70	1.54
Grup 3	1	410.30	1.30	12.00	15.60	3.50	14.90	11.50	2.30
	2	367.80	0.90	10.00	9.00	2.26	16.70	15.90	0.30
	3	366.50	1.10	11.00	12.10	4.17	15.90	11.90	3.31
	4	358.30	1.20	11.00	13.20	3.29	16.00	13.10	2.04
	5	387.00	1.00	11.00	11.00	3.31	14.90	11.50	2.07
	6	330.60	1.00	10.00	10.00	4.24	14.80	13.20	1.73
	7	336.40	1.10	10.00	11.00	5.35	14.80	12.20	1.87
	8	398.90	1.10	12.00	13.20	4.36	16.50	12.90	2.43

**Tablo 4.2.** Gruplara göre; rat ağırlığı, laserasyon yüzey alanı, kanama miktarı, kanama zamanı, hemoglobin değerleri (Heparinize).

Grup	No	Ağırlık (gr)	Yüzey			Kanama Zamanı (dk)	Hb (gr/dL)		Kanama Miktarı (gr)
			En (mm)	Boy (mm)	Alan (mm <sup>2</sup> )		Preop	Postop	
Grup 4	1	357.40	1.00	10.00	10.00	7.02	17.30	14.30	2.28
	2	356.20	1.00	11.00	11.00	7.20	15.50	12.10	2.13
	3	421.30	1.10	12.00	13.20	9.02	15.30	11.60	2.47
	4	319.40	1.20	11.00	13.20	9.14	15.80	13.20	2.79
	5	361.40	1.00	10.00	10.00	8.18	15.90	11.80	3.18
	6	396.70	0.90	10.00	9.00	7.50	16.10	11.60	3.58
	7	399.30	1.10	11.00	12.10	6.20	15.60	12.90	2.10
	8	323.60	1.10	10.00	11.00	7.30	16.70	12.20	3.25
Grup 5	1	343.30	1.10	9.00	9.90	4.30	17.40	15.30	1.21
	2	360.40	0.90	12.00	10.80	9.00	15.40	12.90	1.72
	3	349.30	1.10	10.00	11.00	10.02	16.40	10.20	3.56
	4	327.40	1.20	11.00	13.20	9.21	15.90	11.20	3.47
	5	358.90	0.90	10.00	9.00	9.10	17.80	14.40	2.21
	6	334.50	1.00	10.00	10.00	8.05	16.00	13.30	2.08
	7	339.30	1.10	12.00	13.20	6.58	15.10	12.90	2.00
	8	367.80	1.00	10.00	10.00	8.30	13.50	9.00	2.56
Grup 6	1	340.30	1.20	10.00	12.00	10.08	14.60	12.90	2.54
	2	330.20	1.30	12.00	15.60	7.40	16.20	13.90	1.77
	3	346.60	1.00	10.00	10.00	6.14	15.60	13.20	1.46
	4	311.10	1.20	11.00	13.20	8.02	17.10	11.20	3.47
	5	353.70	1.00	9.00	9.00	6.41	15.20	12.80	1.71
	6	357.90	1.10	10.00	11.00	5.42	14.90	13.30	1.08
	7	392.40	1.10	12.00	13.20	9.50	16.60	10.90	4.00
	8	352.80	1.00	11.00	11.00	6.30	14.70	11.90	1.86

Heparinize ve non-heparinize gruplarda hemostatlarla göre koagülasyon parametreleri ölçüm değerleri Tablo 4.3’de verilmiştir.

**Tablo 4.3.** Koagülasyon parametreleri ölçüm değerleri.

Denek No	ABS			Surgicel			Kontrol			
	PT	aPTT	INR	PT	aPTT	INR	PT	aPTT	INR	
non-Heparinize	1	13.4	19.9	0.98	11.7	17.2	0.85	15.4	21.5	1.13
	2	12.3	16.6	0.89	13.4	19.3	0.98	11.8	17.0	0.85
	3	13.9	20.1	1.02	15.5	23.4	1.14	11.7	18.6	0.85
	4	10.6	18.2	0.77	11.6	26.4	0.84	14.5	19.1	1.06
	5	13.9	18.6	1.02	12.5	17.2	0.91	11.5	18.7	0.84
	6	15.1	24.3	1.10	14.6	20.1	1.06	16.8	25.3	1.23
	7	14.6	20.8	1.07	13.6	19.2	0.99	15.1	23.3	1.10
	8	15.6	25.0	1.14	15.2	22.1	1.11	14.6	20.8	1.07
Heparinize	1	11.2	48.6	0.82	14.2	63.5	1.04	15.2	58.5	1.11
	2	12.5	62.4	0.91	12.9	58.2	0.94	15.0	55.3	1.10
	3	13.5	74.7	0.98	12.4	56.4	0.90	15.3	69.2	1.12
	4	16.8	67.5	1.23	16.1	72.1	1.18	16.4	66.3	1.21
	5	16.9	64.4	1.24	14.0	56.3	1.02	15.8	73.4	1.16
	6	14.4	62.3	1.06	10.3	48.3	0.74	13.2	56.6	0.96
	7	13.5	50.4	0.99	16.5	72.1	1.21	11.6	43.2	0.84
	8	14.9	64.2	1.09	15.0	65.3	1.10	13.8	64.1	1.01

Öncelikle verilerin normal dağılıma uygunlukları grafiksel olarak ve Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildi (Tablo 4.4). Normal dağılıma uygunluk testi sonucunda; Ratların ağırlık, Hb preop ve Hb postop ile, Kanama miktarı, PT ve INR parametrelerinin normal dağılıma uyduğu, Yüzey alanı, Kanama zamanı ve aPTT parametrelerinin ise normal dağılıma uymadıkları görüldü. Normal dağılıma uymayan parametreler için çeşitli dönüşüm yöntemleri uygulanarak normal dağılıma uygunlukları tekrar kontrol edildi. Yapılan dönüşümler sonucunda Yüzey alanı parametresi logaritmik (ln) dönüşümü ile normal dağılıma uygunluk sağlarken, aPTT parametresi normal dağılıma uymadı.

**Tablo 4.4.** Parametrelerin normal dağılıma uygunluk testi sonuçları.

	Shapiro-Wilk testi		
	Test İstatistiği	Df*	p
Ağırlık	0.967	47	0.196
Yüzey alanı (ln)	0.954	47	0.060
Hb preop	0.965	47	0.162
Hb postop	0.984	47	0.754
Kanama zamanı (ln)	0.957	47	0.080
Kanama miktarı	0.954	47	0.060
PT	0.969	47	0.233
aPTT	0.822	47	<0.001
INR	0.969	47	0.239

\*: df (Degrees of Freedom) Serbestlik Derecesi

Klinik parametrelerden Hb postop değeri heparinize ve non-heparinize grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ( $t=2.303$ ;  $p=0.032$ ). non-Heparinize deneklerde Hb postop değeri heparinize deneklere göre daha yüksektir. Kanama zamanı (ln) değeri non-heparinize deneklerde heparinize deneklere göre daha düşüktür ve

aradaki fark istatistiksel olarak da önemlidir ( $t=7.351$ ;  $p<0.001$ ). Klinik parametrelere göre karşılaştırma sonuçları Tablo 4.5’de verilmiştir.

**Tablo 4.5.** Klinik parametrelerin heparinize ve non-heparinize gruplara göre karşılaştırılması.

Parametre	Grup	n	Ortalama	Std.Sapma	t	p
Ağırlık	non-Heparinize	24	354.48	30.37	0.032	0.974
	Heparinize	24	354.22	26.73		
Yüzey alanı (ln)	non-Heparinize	24	2.42	0.15	0.106	0.916
	Heparinize	24	2.42	0.15		
Hb preop	non-Heparinize	24	15.70	1.48	1.949	0.058
	Heparinize	24	14.90	1.32		
Hb postop	non-Heparinize	24	12.83	1.63	2.206	<b>0.032</b>
	Heparinize	24	11.83	1.52		
Kanama zamanı (ln)	non-Heparinize	24	1.33	0.25	7.351	<b>&lt;0.001</b>
	Heparinize	24	1.94	0.31		
Kanama miktarı	non-Heparinize	24	1.55	0.97	2.303	<b>0.026</b>
	Heparinize	24	2.14	0.80		
PT	non-Heparinize	24	13.70	1.65	1.061	0.294
	Heparinize	24	14.22	1.80		
INR	non-Heparinize	24	1.00	0.12	1.063	0.293
	Heparinize	24	1.04	0.14		

Ağırlık, Yüzey alanı (ln), Hb preop, PT ve INR değerleri açısından heparinize ve non-heparinize gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ( $p>0.05$ ). Ratlar non-heparinize ve heparinize gruplara rastgele olarak dengeli dağıtılmıştır.

Kanama miktarı heparinize grupta non-heparinize gruba göre daha yüksektir ( $t=2.303$ ;  $p<0.026$ ).

Yapılan cerrahi işlemin Hb preop ve postop değerlerini arasında oluşturduğu farklılığı karşılaştırmak amacı ile bağımlı gruplarda iki ortalama arasındaki farkın önemi (student’s t testi) testi uygulandı. Preop dönemde ortalama 15.29 gr/dL olan Hb değeri postop dönemde 12.07 gr/dL değerine düşmüştür. Hb parametresi preop – postop

dönemleri arasındaki 3.02 gr/dL'lik fark istatistiksel olarak da anlamlıdır ( $t=13.872$ ;  $p<0.001$ ).

Klinik parametrelerin heparinize ve non-heparinize gruplara ve hemostatlara göre ölçüm değerlerinden elde edilen tanımlayıcı istatistikleri ve güven aralıkları Tablo 4.6 - 4.8'de verilmiştir.

**Tablo 4.6.** Klinik parametrelerin non-heparinize ve heparinize gruplara göre tanımlayıcı istatistikleri.

Para- metre	Grup	Min.	Maks.	Ortanca	Ortalama	Std. Sapma	%95 Güven Aralığı	
							Alt	Üst
Ağırlık	non-Heparinize	293.20	411.90	351.35	354.48	30.37	341.66	367.31
	Heparinize	311.10	421.30	353.25	354.22	26.73	342.93	365.50
Yüzey alanı	non-Heparinize	8.10	15.60	11.00	11.37	1.71	10.65	12.09
	Heparinize	9.00	15.60	11.00	11.32	1.72	10.59	12.04
Hb preop	non-Heparinize	13.70	19.80	15.85	15.84	1.34	15.27	16.41
	Heparinize	13.50	17.80	15.85	15.86	0.99	15.44	16.28
Hb postop	non-Heparinize	9.60	15.90	12.90	12.75	1.26	12.22	13.28
	Heparinize	9.90	15.30	12.85	12.50	1.32	11.94	13.06
PT	non-Heparinize	10.58	16.80	13.91	13.69	1.65	12.98	14.40
	Heparinize	10.27	16.87	14.34	14.22	1.80	13.51	14.93
aPTT	non-Heparinize	16.60	26.40	20.00	20.53	2.82	17.95	23.11
	Heparinize	43.20	74.70	62.95	61.39	8.43	58.80	63.97
INR	non-Heparinize	0.77	1.23	1.02	0.99	0.12	0.95	1.05
	Heparinize	0.74	1.24	1.05	1.04	0.14	0.99	1.09
Kanama zamanı	non-Heparinize	2.14	6.00	3.89	3.89	0.95	3.49	4.29
	Heparinize	4.30	10.08	7.76	7.72	1.51	7.09	8.36
Kanama miktarı	non-Heparinize	0.30	3.46	2.06	2.11	0.75	1.79	2.42
	Heparinize	1.08	4.00	2.25	2.44	0.81	2.09	2.78

**Tablo 4.7.** Klinik parametrelerin hemostatlara göre tanımlayıcı istatistikleri.

Parametre	Hemostat	Min.	Maks.	Ortanca	Ortalama	Std. Sapma	%95 Güven Aralığı	
							Alt	Üst
Ağırlık	Kontrol	293.20	421.30	356.80	354.12	33.29	336.38	371.86
	Surgicel	313.60	411.90	346.95	350.13	24.71	336.97	363.30
	ABS	311.10	410.30	355.80	358.80	27.41	344.19	373.41
Yüzey alanı	Kontrol	9.00	13.20	11.00	11.04	1.49	10.25	11.84
	Surgicel	8.10	13.20	11.00	11.11	1.50	10.31	11.90
	ABS	9.00	15.60	11.50	11.88	2.02	10.80	12.96
Hb preop	Kontrol	14.20	18.60	15.85	16.04	1.02	15.50	16.58
	Surgicel	13.50	19.80	15.90	15.93	1.56	15.10	16.75
	ABS	14.60	17.10	15.40	15.59	0.84	15.14	16.04
Hb postop	Kontrol	11.20	14.30	12.75	12.68	0.96	12.17	13.19
	Surgicel	9.60	15.30	12.90	12.54	1.66	11.66	13.43
	ABS	10.90	15.90	12.85	12.64	1.23	11.99	13.30
PT	Kontrol	11.50	16.80	14.79	14.23	1.76	13.34	15.11
	Surgicel	10.27	16.45	13.80	13.71	1.75	12.83	14.59
	ABS	10.58	16.87	13.91	13.94	1.75	13.06	14.82
aPTT	Kontrol	17.00	73.40	34.25	40.68	21.88	29.59	51.78
	Surgicel	17.20	72.10	37.35	41.07	21.98	29.97	52.16
	ABS	16.60	74.70	36.80	41.13	22.25	30.03	52.22
INR	Kontrol	0.84	1.23	1.08	1.04	0.13	0.97	1.11
	Surgicel	0.74	1.21	1.01	1.00	0.13	0.93	1.07
	ABS	0.77	1.24	1.02	1.02	0.13	0.95	1.08
Kanama zamanı	Kontrol	2.14	9.14	5.61	5.68	2.29	4.47	6.90
	Surgicel	3.17	10.02	5.65	6.13	2.46	4.82	7.44
	ABS	2.26	10.08	5.39	5.61	2.27	4.40	6.82
Kanama miktarı	Kontrol	1.40	3.58	2.38	2.51	0.71	2.13	2.89
	Surgicel	1.21	3.56	2.04	2.18	0.72	1.79	2.56
	ABS	0.30	4.00	1.96	2.12	0.91	1.64	2.61

Klinik parametreleri hemostat grupları arasında karşılaştırabilmek amacı ile öncelikle varyans analizinin (ANOVA) varsayımları arasında yer alan varyansların homojenliği varsayımı kontrol edildi ve normal dağılıma uyan tüm klinik parametrelerin varyanslarının da homojen olduğu görüldü ( $p>0.05$ ).

Klinik parametrelerin (Ağırlık, yüzey alanı, Hb preop, Hb postop, kanama zamanı, kanama miktarı, PT, INR) hemostatlara göre karşılaştırılması sonucunda istatistiksel olarak önemli sayılabilecek bir farklılık bulunamamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8.** Klinik parametrelerin hemostatlara göre varyans analizi (ANOVA) ile karşılaştırılması.

Parametre	Hemostat	n	Ortalama	Std. Sapma	F	p
Ağırlık	Kontrol	16	354.12	33.29	0.366	0.696
	Surgicel	16	350.13	24.71		
	ABS	16	358.80	27.41		
Yüzey alanı (ln)	Kontrol	16	2.39	0.14	1.044	0.360
	Surgicel	16	2.40	0.14		
	ABS	16	2.46	0.17		
Hb preop	Kontrol	16	15.23	1.32	0.081	0.922
	Surgicel	16	15.43	1.83		
	ABS	16	15.28	1.15		
Hb postop	Kontrol	16	12.31	1.57	0.004	0.996
	Surgicel	16	12.36	2.03		
	ABS	16	12.33	1.35		
Kanama zamanı (ln)	Kontrol	16	1.65	0.45	0.067	0.935
	Surgicel	16	1.60	0.41		
	ABS	16	1.65	0.42		
Kanama miktarı	Kontrol	16	1.44	0.73	2.541	0.090
	Surgicel	16	1.97	1.03		
	ABS	16	2.12	0.91		
PT	Kontrol	16	14.23	1.76	0.349	0.349
	Surgicel	16	13.71	1.75		
	ABS	16	13.94	1.75		
INR	Kontrol	16	1.04	0.13	0.349	0.707
	Surgicel	16	1.00	0.13		
	ABS	16	1.02	0.13		



Deneklerden elde edilen klinik parametre ölçümlerinin gruplara göre tanımlayıcı istatistikleri Tablo 4.9’da verilmiştir.

**Tablo 4.9.** Klinik parametrelerin gruplara göre tanımlayıcı istatistikleri.

Parametre	Grup	Min.	Maks.	Ortanca	Ortalama	Std. Sapma	%95 Güven Aralığı	
							Alt	Üst
Ağırlık	Grup 1	293.20	366.40	347.85	341.33	26.03	319.56	363.09
	Grup 2	313.60	411.90	346.95	352.65	33.14	324.95	380.35
	Grup 3	330.60	410.30	367.15	369.48	28.24	345.87	393.08
	Grup 4	319.40	421.30	359.40	366.91	36.38	336.50	397.32
	Grup 5	327.40	367.80	346.30	347.61	13.99	335.92	359.31
	Grup 6	311.10	392.40	349.70	348.13	23.50	328.48	367.77
Yüzey alanı	Grup 1	9.00	13.20	11.00	10.90	1.52	9.63	12.17
	Grup 2	8.10	13.20	11.55	11.33	1.51	10.06	12.59
	Grup 3	9.00	15.60	11.55	11.89	2.10	10.14	13.64
	Grup 4	9.00	13.20	11.00	11.19	1.54	9.90	12.48
	Grup 5	9.00	13.20	10.40	10.89	1.55	9.59	12.18
	Grup 6	9.00	15.60	11.50	11.88	2.09	10.12	13.63
Hb preop	Grup 1	14.20	18.60	15.90	16.05	1.33	14.94	17.16
	Grup 2	13.70	19.80	15.85	15.91	1.84	14.38	17.45
	Grup 3	14.80	16.70	15.40	15.56	0.80	14.89	16.23
	Grup 4	15.30	17.30	15.85	16.03	0.67	15.47	16.58
	Grup 5	13.50	17.80	15.95	15.94	1.35	14.81	17.07
	Grup 6	14.60	17.10	15.40	15.61	0.93	14.83	16.39
Hb postop	Grup 1	11.20	14.00	13.15	12.90	0.98	12.08	13.72
	Grup 2	9.60	13.70	13.10	12.58	1.47	11.34	13.81
	Grup 3	11.50	15.90	12.55	12.78	1.44	11.58	13.97
	Grup 4	11.60	14.30	12.15	12.46	0.94	11.67	13.25
	Grup 5	9.90	15.30	12.90	12.51	1.93	10.90	14.13
	Grup 6	10.90	13.90	12.85	12.51	1.07	11.62	13.40
PT	Grup 1	11.62	16.43	15.08	14.53	1.57	13.25	15.81
	Grup 2	10.27	16.45	14.13	13.92	2.04	12.64	15.20
	Grup 3	11.24	16.87	13.99	14.22	1.96	12.94	15.50
	Grup 4	11.50	16.80	14.56	13.92	2.00	12.64	15.20
	Grup 5	11.55	15.51	13.48	13.50	1.51	12.22	14.78
	Grup 6	10.58	15.56	13.91	13.66	1.61	12.38	14.94

**Tablo 4.9.** Klinik parametrelerin gruplara göre tanımlayıcı istatistikleri (Devam).

Parametre	Grup	Min.	Maks.	Ortanca	Ortalama	Std. Sapma	%95 Güven Aralığı	
							Alt	Üst
aPTT	Grup 1	43.20	73.40	61.30	60.83	9.51	56.14	65.51
	Grup 2	48.30	72.10	60.85	61.53	8.29	56.84	66.21
	Grup 3	48.60	74.70	63.30	61.81	8.59	57.12	66.50
	Grup 4	17.00	25.30	19.95	20.54	2.75	15.85	25.23
	Grup 5	17.20	26.40	19.70	20.61	3.18	15.92	25.30
	Grup 6	16.60	25.00	20.00	20.44	2.91	15.75	25.13
INR	Grup 1	0.84	1.21	1.10	1.06	0.12	0.97	1.16
	Grup 2	0.74	1.21	1.03	1.02	0.15	0.92	1.11
	Grup 3	0.82	1.24	1.02	1.04	0.15	0.94	1.14
	Grup 4	0.84	1.23	1.06	1.02	0.15	0.92	1.11
	Grup 5	0.84	1.14	0.98	0.99	0.11	0.89	1.08
	Grup 6	0.77	1.14	1.02	1.00	0.12	0.90	1.09
Kanama zamanı	Grup 1	2.14	5.02	3.74	3.67	0.96	2.87	4.48
	Grup 2	3.17	6.00	3.89	4.19	1.02	3.34	5.04
	Grup 3	2.26	5.35	3.84	3.81	0.93	3.04	4.58
	Grup 4	6.20	9.14	7.40	7.70	1.01	6.85	8.54
	Grup 5	4.30	10.02	8.65	8.07	1.83	6.54	9.60
	Grup 6	5.42	10.08	6.91	7.41	1.68	6.01	8.81
Kanama miktarı	Grup 1	1.40	3.46	2.25	2.31	0.82	1.62	2.99
	Grup 2	1.24	3.04	1.88	2.01	0.62	1.48	2.53
	Grup 3	0.30	3.31	2.06	2.01	0.84	1.30	2.71
	Grup 4	2.10	3.58	2.63	2.72	0.56	2.25	3.19
	Grup 5	1.21	3.56	2.15	2.35	0.82	1.67	3.03
	Grup 6	1.08	4.00	1.82	2.24	1.02	1.38	3.09

Denekler heparinize ve non-heparinize olarak iki ayrı gruba bölünerek klinik parametrelerin alt gruplar arasındaki değişimi incelendiğinde, gruplara bölünmeden önceki sonuçlara benzer şekilde alt gruplar arasında klinik parametreler bakımından anlamlı bir farklılık görülmedi ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.10).

**Tablo 4.10.** Klinik parametrelerin heparinize ve non-heparinize gruplarda hemostatlarla göre varyans analizi (ANOVA) ile karşılaştırılması.

Grup	Parametre	Hemostat	n	Ortalama	Std. Sapma	F	p
non-Heparinize	Ağırlık	Kontrol	8	341.33	26.03	1.871	0.179
		Surgicel	8	352.65	33.14		
		ABS	8	369.48	28.24		
	Yüzey alanı (ln)	Kontrol	8	2.38	0.14	0.560	0.579
		Surgicel	8	2.42	0.15		
		ABS	8	2.46	0.17		
	Hb preop	Kontrol	8	16.05	1.33	0.262	1.772
		Surgicel	8	15.91	1.84		
		ABS	8	15.56	0.80		
	Hb postop	Kontrol	8	12.90	0.98	0.124	0.884
		Surgicel	8	12.58	1.47		
		ABS	8	12.78	1.44		
	Kanama zamanı (ln)	Kontrol	8	1.27	0.28	0.619	0.548
		Surgicel	8	1.41	0.23		
		ABS	8	1.31	0.26		
	Kanama miktarı	Kontrol	8	2.31	0.82	0.404	0.673
		Surgicel	8	2.01	0.62		
		ABS	8	2.01	0.84		
	PT	Kontrol	8	13.92	2.00	0.121	0.887
		Surgicel	8	13.50	1.51		
		ABS	8	13.66	1.61		
	INR	Kontrol	8	1.02	0.15	0.122	0.886
		Surgicel	8	0.99	0.11		
		ABS	8	1.00	0.12		

**Tablo 4.10.** Klinik parametrelerin heparinize ve non-heparinize hemostatlara göre varyans analizi (ANOVA) ile karşılaştırılması (Devam).

Grup	Parametre	Hemostat	n	Ortalama	Std. Sapma	F	p
Heparinize	Ağırlık	Kontrol	8	366.91	36.38	1.402	0.268
		Surgicel	8	347.61	13.99		
		ABS	8	348.13	23.50		
	Yüzey alanı (ln)	Kontrol	8	2.41	0.14	0.608	0.554
		Surgicel	8	2.38	0.14		
		ABS	8	2.46	0.17		
	Hb preop	Kontrol	8	16.03	0.67	0.361	0.701
		Surgicel	8	15.94	1.35		
		ABS	8	15.61	0.93		
	Hb postop	Kontrol	8	12.46	0.94	0.003	0.997
		Surgicel	8	12.51	1.93		
		ABS	8	12.51	1.07		
	Kanama zamanı (ln)	Kontrol	8	2.03	0.13	0.271	0.765
		Surgicel	8	2.06	0.27		
		ABS	8	1.98	0.22		
	Kanama miktarı	Kontrol	8	2.72	0.56	0.764	0.478
		Surgicel	8	2.35	0.82		
		ABS	8	2.24	1.02		
	PT	Kontrol	8	14.53	1.57	0.217	0.806
		Surgicel	8	13.92	2.04		
		ABS	8	14.22	1.96		
	INR	Kontrol	8	1.06	0.12	0.217	0.807
		Surgicel	8	1.02	0.15		
		ABS	8	1.04	0.15		

aPTT parametresi normal dağılıma uymadığından ikili karşılaştırmalarda student's t testinin non-parametrik karşılığı olan Mann-Whitney U testi uygulandı.

aPTT parametresi normal dağılıma uymadığından tanımlayıcı istatistiklerde ortanca da verildi (Tablo 4.11).

**Tablo 4.11.** aPTT parametresinin heparinize ve non-heparinize gruplar arası karşılaştırılması.

Parametre	Grup	n	Ortanca	Sıra Ortalaması	Z	p
aPTT	Non-Heparinize	24	20.00	12.50	5.399	<0.001
	Heparinize	24	62.95	36.50		

aPTT parametresinin sıra numarası ortalaması heparinize grupta non-heparinize gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ( $p < 0.001$ ).

Denekler heparinize ve non-heparinize olarak iki ayrı gruba bölünerek aPTT klinik parametresinin deney grupları arasındaki değişimi incelendiğinde, gruplara bölünmeden önceki sonuçlara benzer şekilde hemostatlar (Kontrol, Surgicel, ABS) arasında aPTT parametresi bakımından anlamlı bir farklılık görülmedi ( $p > 0.05$ ) (Tablo 4.12).

**Tablo 4.12.** Heparinize ve non-heparinize gruplarda aPTT için Kruskal-Wallis varyans analizi sonuçları.

Grup	Hemostat	n	Ortanca	Sıra Ortalaması	X <sup>2</sup>	p
non-Heparinize	Kontrol	8	61.30	12.50	0.061	0.970
	Surgicel	8	60.85	12.94		
	ABS	8	63.30	12.06		
Heparinize	Kontrol	8	19.95	12.38	0.065	0.968
	Surgicel	8	19.70	12.13		
	ABS	8	20.00	13.00		

Klinik parametreler ve bu parametreler üzerinde etkili olduğu düşünülen heparinize ve non-heparinize gruplar ile Kontrol, Surgicel ve ABS alt gruplarına göre değişimler, çok değişkenli varyans analizi ile tek tek incelendi.

Ağırlık, Hb preop ve Hb postop ile, Yüzey alanı (ln) parametreleri üzerinde Heparin \* Hemostat etkileşimi istatistiksel olarak önemli değildir ( $p>0.05$ ).

Kanama Zamanı (ln) üzerinde Heparin \* Hemostat etkileşimi istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmaktadır ( $F=54.193$ ;  $p<0.001$ ). Farklılığın kaynağını anlamak için yapılan Fisher LSD post-hoc testi sonuçlarına göre; Grup 1’de yer alan deneklerle Grup 4 ( $p<0.001$ ), Grup 5 ( $p=0.008$ ) ve Grup 6’daki ( $p<0.001$ ) denekler arasında Kanama zamanı (ln) ortalamaları farklıdır. Diğer ikili karşılaştırmalar için LSD post-hoc test sonuçları Tablo 4.13’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.13.** Kanama zamanı (ln) parametresi üzerinde Grup \* Hemostat etkileşimi Fisher LSD post-hoc test sonuçları.

Gruplar	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6
Grup 1						
Grup 2	0.333					
Grup 3	0.773	0.495				
Grup 4	<0.001	<0.001	<0.001			
Grup 5	0.001	0.010	0.002	0.100		
Grup 6	<0.001	<0.001	<0.001	0.718	0.195	

Kanama miktarı üzerinde Heparin \* Hemostat etkileşimi istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmaktadır ( $F=5.611$ ;  $p=0.022$ ). Farklılığın kaynağını anlamak için yapılan Fisher LSD post-hoc testi sonuçlarına göre; Grup 1’de yer alan deneklerle Grup 3’te yer alan deneklerin Kanama miktarı ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ( $p=0.025$ ). Diğer non-heparinize ve heparinize grupları arasında

Kanama miktarı açısından farklılık bulunamamıştır. Sonuçlar Tablo 4.14'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.14.** Kanama miktarı parametresi üzerinde Grup \* Hemostat etkileşimi Fisher LSD post-hoc test sonuçları.

Gruplar	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6
<b>Grup 1</b>						
<b>Grup 2</b>	0.155					
<b>Grup 3</b>	<b>0.025</b>	0.388				
<b>Grup 4</b>	0.051	0.577	0.758			
<b>Grup 5</b>	<b>0.004</b>	0.127	0.498	0.326		
<b>Grup 6</b>	<b>0.007</b>	0.167	0.596	0.404	0.881	

aPTT klinik parametresi üzerinde Grup \* Hemostat etkileşimi istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmaktadır ( $p < 0.001$ ). aPTT parametresi üzerindeki Heparin \* Hemostat etkileşiminde farklılığın kaynaklandığı grubu incelemek amacı ile Fisher LSD post-hoc testi uygulandığında; non-heparinize tüm gruplar ile heparinize tüm gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılık vardır ( $p < 0.001$ ). Gerek non-heparinize gerekse heparinize gruplar kendi içerisinde farksızdır. Sonuçlar Tablo 4.15'de verilmiştir.

**Tablo 4.15.** aPTT parametresi üzerinde Grup \* Hemostat etkileşimi Fisher LSD post-hoc test sonuçları.

Gruplar	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6
<b>Grup 1</b>						
<b>Grup 2</b>	0.896					
<b>Grup 3</b>	0.954	0.942				
<b>Grup 4</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>			
<b>Grup 5</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.685		
<b>Grup 6</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.343	0.179	

Makroskobik adezyon skalası değerleri, heparinizasyona, hemostatlara, gruplara göre dağılımı Tablo 4.16 – Tablo 4.21’de verilmiştir.

**Tablo 4.16.** Makroskobik adezyon skalası.

Denek No	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6
1	2	2	2	0	3	2
2	0	4	0	1	1	2
3	2	3	1	2	2	1
4	1	3	2	2	3	1
5	3	2	1	0	0	1
6	0	3	1	2	2	1
7	2	1	1	2	3	2
8	1	3	0	1	1	0

**Tablo 4.17.** Makroskobik adezyon skorlarının heparinizasyona göre dağılımı.

Heparinizasyon		0	1	2	3	4
<b>non-Heparinize</b> (n=24)	<b>n</b>	4	7	7	5	1
	<b>%</b>	16.7	29.2	29.2	20.8	4.2
<b>Heparinize</b> (n=24)	<b>n</b>	4	8	9	3	0
	<b>%</b>	16.7	33.3	37.5	12.5	0.0
<b>Toplam</b> (n=48)	<b>n</b>	8	15	16	8	1
	<b>%</b>	16.7	31.3	33.3	16.7	2.1

**Tablo 4.18.** Makroskobik adezyon skorlarının hemostatlara göre dağılımı.

Hemostat		0	1	2	3	4
<b>Kontrol</b> (n=16)	<b>n</b>	4	4	7	1	0
	<b>%</b>	25.0	25.0	43.8	6.3	0.0
<b>ABS</b> (n=16)	<b>n</b>	3	8	5	0	0
	<b>%</b>	18.8	50.0	31.3	0.0	0.0
<b>Surgicel</b> (n=16)	<b>n</b>	1	3	4	7	1
	<b>%</b>	6.3	18.8	25.0	43.8	6.3
<b>Toplam</b> (n=48)	<b>n</b>	8	15	16	8	1
	<b>%</b>	16.7	31.3	33.3	16.7	2.1



**Tablo 4.19.** Makroskobik adezyon skorlarının gruplara göre dağılımı.

<b>Grup</b>		<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Grup 1</b>	<b>n</b>	2	2	3	1	0
	<b>%</b>	25.0	25.0	37.5	12.5	0.0
<b>Grup 2</b>	<b>n</b>	0	1	2	4	1
	<b>%</b>	0.0	12.5	25.0	50.0	12.5
<b>Grup 3</b>	<b>n</b>	2	4	2	0	0
	<b>%</b>	25.0	50.0	25.0	0.0	0.0
<b>Grup 4</b>	<b>n</b>	2	2	4	0	0
	<b>%</b>	25.0	25.0	50.0	0.0	0.0
<b>Grup 5</b>	<b>n</b>	1	2	2	3	0
	<b>%</b>	12.5	25.0	25.0	37.5	0.0
<b>Grup 6</b>	<b>n</b>	1	4	3	0	0
	<b>%</b>	12.5	50.0	37.5	0.0	0.0
<b>Toplam</b>	<b>n</b>	8	15	16	8	1
	<b>%</b>	16.7	31.3	33.3	16.7	2.1

**Tablo 4.20.** Makroskobik adezyon skorlarının tanımlayıcı istatistikleri.

<b>Heparinizasyon / Hemostat / Grup</b>	<b>Min</b>	<b>Maks</b>	<b>Ortanca</b>	<b>Ortalama</b>	<b>Std. Sapma</b>	<b>%95 Güven Aralığı</b>	
						<b>Alt</b>	<b>Üst</b>
<b>non-heparinize</b>	0.00	4.00	2.00	1.67	1.13	1.19	2.14
<b>Heparinize</b>	0.00	3.00	1.50	1.46	0.93	1.06	1.85
<b>Kontrol</b>	0.00	3.00	1.50	1.31	0.95	0.81	1.82
<b>Surgicel</b>	0.00	4.00	2.50	2.25	1.07	1.68	2.82
<b>ABS</b>	0.00	2.00	1.00	1.13	0.72	0.74	1.51
<b>Grup 1</b>	0.00	3.00	1.50	1.38	1.06	0.49	2.26
<b>Grup 2</b>	1.00	4.00	3.00	2.63	0.92	1.86	3.39
<b>Grup 3</b>	0.00	2.00	1.00	1.00	0.76	0.37	1.63
<b>Grup 4</b>	0.00	2.00	1.50	1.25	0.89	0.51	1.99
<b>Grup 5</b>	0.00	3.00	2.00	1.88	1.13	0.93	2.82
<b>Grup 6</b>	0.00	2.00	1.00	1.25	0.71	0.66	1.84

Makroskobik adezyon skorları heparinize ve non-heparinize gruplar arasında istatistiksel olarak farklı değildir ( $t=0.614$ ;  $p=0.438$ ). Hemostatlar arasında ise makroskobik adezyon skorları istatistiksel olarak farklıdır ( $F=6.853$ ;  $p=0.003$ ). Farkın hangi alt gruptan kaynaklandığını belirleyebilmek amacı ile Bonferroni post-hoc testi uygulandı. Post-hoc test sonucunda; Kontrol ve Surgicel ile ABS ve, Surgicel hemostatları arasındaki makroskobik adezyon skoru farkı istatistiksel olarak önemliyken ( $p<0.05$ ) kontrol ve ABS hemostatları arasında makroskobik adezyon skoru açısından fark yoktur ( $p=0.533$ ). Post-hoc test sonuçları Tablo 4.21’de verilmiştir.

**Tablo 4.21.** Hemostatlara göre makroskobik adezyon skorlarının post-hoc karşılaştırması.

Hemostat	Kontrol	Surgicel	ABS
	p	p	p
<b>Kontrol</b>			
<b>Surgicel</b>	<b>0.013</b>		
<b>ABS</b>	0.533	<b>0.001</b>	

Tablo 4.21 incelendiğinde; Kontrol ve Surgicel hemostatları arasında makroskobik adezyon skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ( $p=0.013$ ). Surgicel hemostatında Kontrol hemostatına göre makroskobik adezyon skoru daha yüksektir. Benzer şekilde ABS ve Surgicel hemostatları arasında da makroskobik adezyon skoru bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ( $p=0.001$ ). Surgicel hemostatının makroskobik adezyon skoru ABS hemostatından daha yüksektir. Hemostatlar arasında en yüksek makroskobik adezyon skoru Surgicel’de gözlenirken ABS en düşük makroskobik adezyon skoruna sahiptir.

Çalışmada incelenen ratların gruplara göre; inflamasyon yerleşimi, inflamasyon yoğunluğu, fibrozis, adezyon, yabancı cisim reaksiyonu, hücre nekrozu ve taze kanama açısından histopatolojik değerlendirme sonuçları aşağıdaki tablolarda (Tablo 4.22 – 4.29) verilmiştir.

**Tablo 4.22.** Grup 1 histopatolojik değerlendirme sonuçları.

Denek No	İnflamasyon Yerleşimi	İnflamasyon Yoğunluğu	Fibrozis	Adezyon	Yabancı cisim reaksiyonu	Hücre nekrozu	Taze Kanama
1	2	1	1	0	1	2	2
2	1	2	1	2	1	1	0
3	2	2	1	2	1	1	2
4	1	1	1	0	1	0	0
5	1	2	1	0	1	1	2
6	2	1	1	0	2	2	2
7	2	2	1	0	1	0	0
8	1	1	0	0	1	0	0

**Tablo 4.23.** Grup 2 histopatolojik değerlendirme sonuçları.

Denek No	İnflamasyon Yerleşimi	İnflamasyon Yoğunluğu	Fibrozis	Adezyon	Yabancı cisim reaksiyonu	Hücre nekrozu	Taze Kanama
1	2	2	1	3	3	2	0
2	3	3	3	4	3	3	1
3	3	3	2	3	3	0	0
4	2	3	2	1	3	2	0
5	1	3	1	3	3	2	0
6	1	4	2	4	3	2	1
7	2	4	2	3	3	2	0
8	3	4	3	3	3	1	0

**Tablo 4.24.** Grup 3 histopatolojik değerlendirme sonuçları.

Denek No	İnflamasyon Yerleşimi	İnflamasyon Yoğunluğu	Fibrozis	Adezyon	Yabancı cisim reaksiyonu	Hücre nekrozu	Taze Kanama
1	3	2	2	2	2	2	1
2	1	1	1	0	1	0	0
3	1	2	1	0	2	1	0
4	3	2	1	1	3	0	0
5	2	2	1	1	2	0	0
6	2	2	2	1	2	1	0
7	2	2	2	2	3	0	0
8	2	2	3	1	2	2	1

**Tablo 4.25.** Grup 4 histopatolojik değerlendirme sonuçları.

Denek No	İnflamasyon Yerleşimi	İnflamasyon Yoğunluğu	Fibrozis	Adezyon	Yabancı cisim reaksiyonu	Hücre nekrozu	Taze Kanama
1	1	2	2	3	1	1	1
2	3	3	2	2	2	1	0
3	3	3	3	4	3	3	0
4	1	3	1	0	1	3	0
5	1	1	0	0	1	0	0
6	1	3	1	3	1	2	2
7	2	2	1	0	1	0	0
8	3	2	3	3	3	3	2

**Tablo 4.26.** Grup 5 histopatolojik değerlendirme sonuçları.

Denek No	İnflamasyon Yerleşimi	İnflamasyon Yoğunluğu	Fibrozis	Adezyon	Yabancı cisim reaksiyonu	Hücre nekrozu	Taze Kanama
1	1	2	1	1	3	0	0
2	1	3	2	4	3	1	0
3	1	2	1	3	3	0	0
4	2	1	1	1	3	2	0
5	1	2	1	1	2	0	1
6	2	4	2	3	3	1	2
7	2	2	2	4	3	3	0
8	3	3	2	3	3	1	2

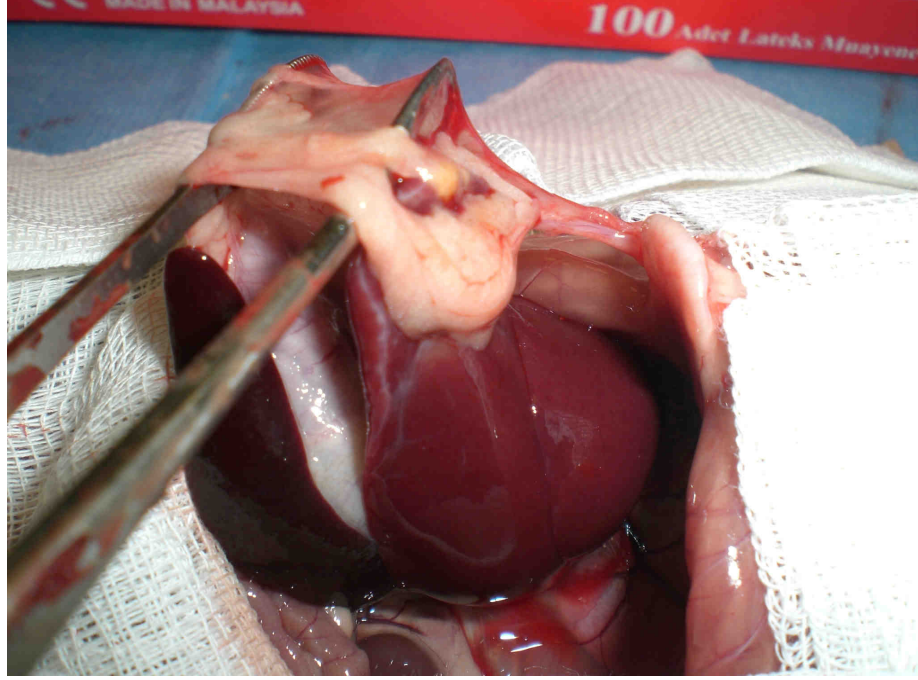
**Tablo 4.27.** Grup 6 histopatolojik değerlendirme sonuçları.

Denek No	İnflamasyon Yerleşimi	İnflamasyon Yoğunluğu	Fibrozis	Adezyon	Yabancı cisim reaksiyonu	Hücre nekrozu	Taze Kanama
1	3	2	2	2	3	2	0
2	1	2	1	1	1	1	0
3	2	2	1	1	2	0	0
4	3	2	3	2	2	1	1
5	1	1	1	0	1	0	0
6	2	2	2	2	2	0	0
7	2	1	2	1	3	0	0
8	3	2	2	2	2	1	0

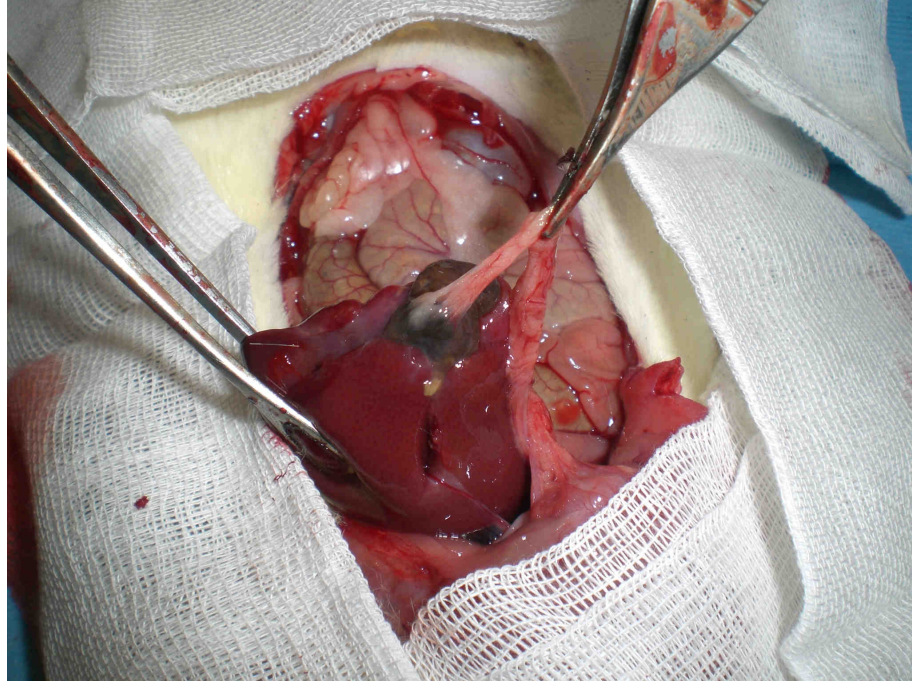
**Tablo 4.28.** Histopatolojik değerlendirme sonuçları (Tüm gruplar).

Histopatoloji	Skor	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6
<b>İnflamasyon yerleşimi</b>	0	-	-	-	-	-	-
	1+	4	2	2	4	4	2
	2+	4	3	4	1	3	3
	3+	-	3	2	3	1	3
<b>İnflamasyon yoğunluğu</b>	0	-	-	-	-	-	-
	1+	4	-	1	1	1	2
	2+	4	1	7	3	4	6
	3+	-	4	-	4	2	-
<b>Fibrozis</b>	0	1	-	-	1	-	-
	1+	7	2	4	3	4	3
	2+	-	4	3	2	4	4
	3+	-	2	1	2	-	1
<b>Adezyon</b>	0	6	-	2	3	-	1
	1+	-	1	4	-	3	3
	2+	2	-	2	1	-	4
	3+	-	5	-	3	3	-
<b>Yabancı Cisim Reaksiyonu</b>	0	-	-	-	-	-	-
	1+	7	-	1	5	-	2
	2+	1	-	5	1	1	4
	3+	-	8	2	2	7	2
<b>Hücre nekrozu</b>	0	3	1	4	2	3	4
	1+	3	1	2	2	3	3
	2+	2	5	2	1	1	1
	3+	-	1	-	3	1	-
<b>Taze kanama</b>	0	4	6	6	5	5	7
	1+	-	2	2	1	1	1
	2+	4	-	-	2	2	-
	3+	-	-	-	-	-	-

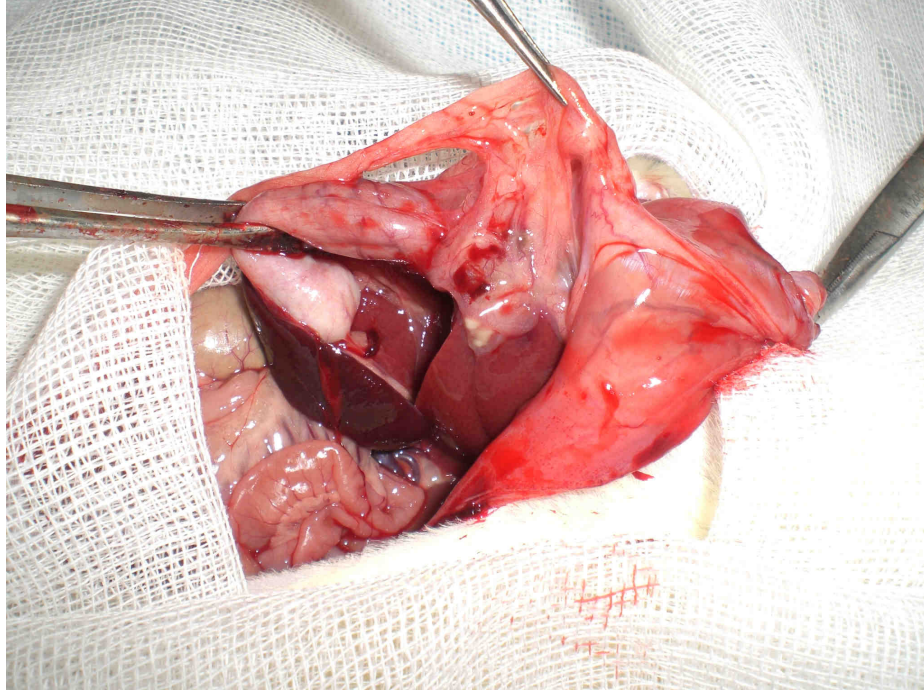
Gruplarda Erkol ve ark. tanımladığı makroskobik adezyon skorlamasına göre yapılan değerlendirmeler aşamasında elde edilen örnek görüntüler aşağıda verilmiştir (Şekil 4.1 – 4.4).



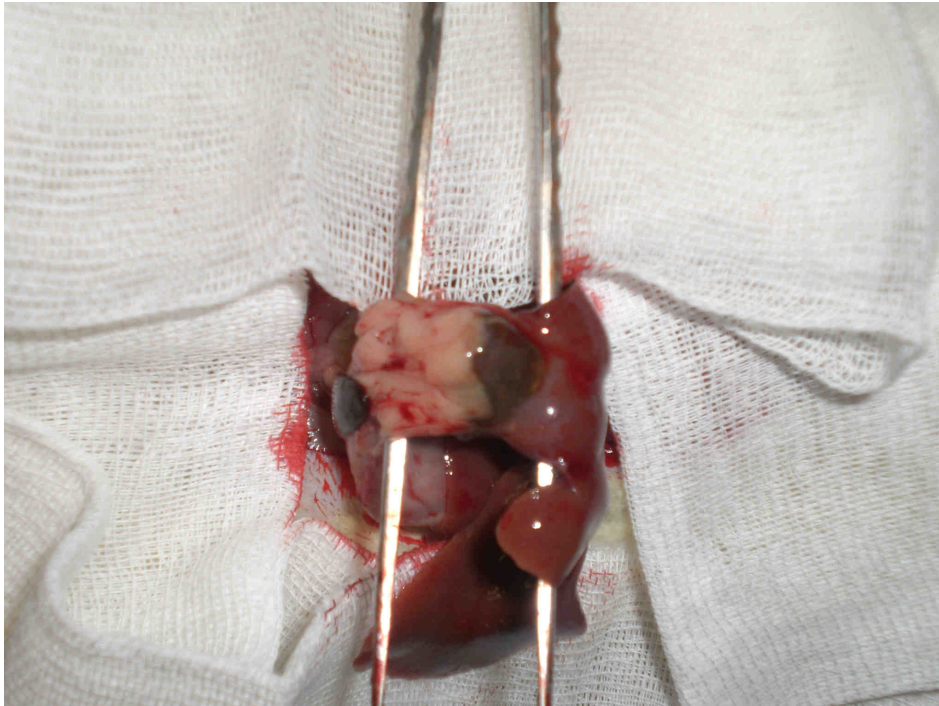
Şekil 4.1. Grup 1'de evre 2 yapışıklık.



Şekil 4.2. Grup 2'de evre 1 yapışıklık.

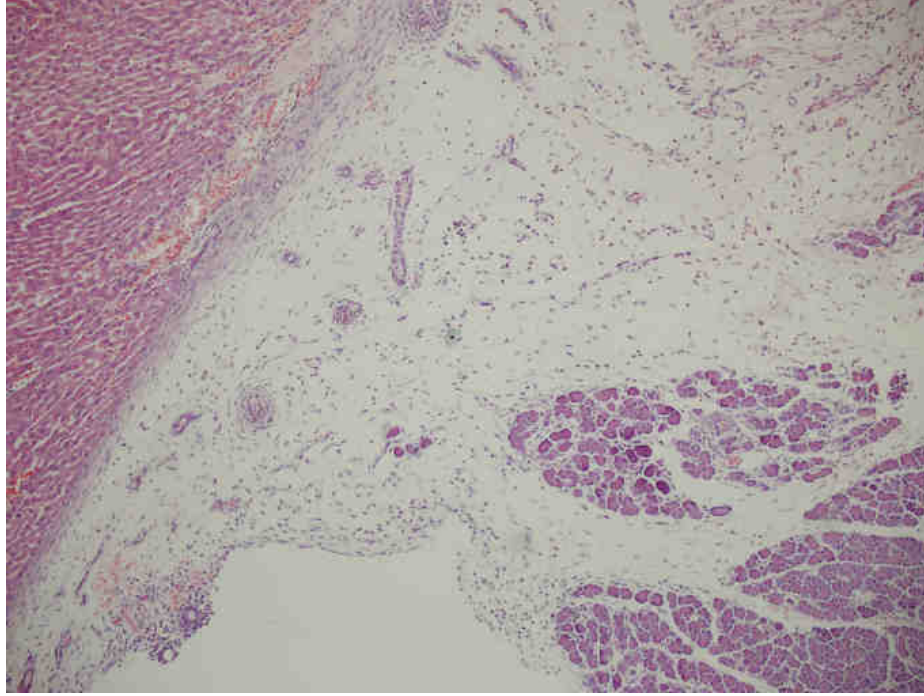


**Şekil 4.3.** Grup 2’de evre 4 yapışıklık.

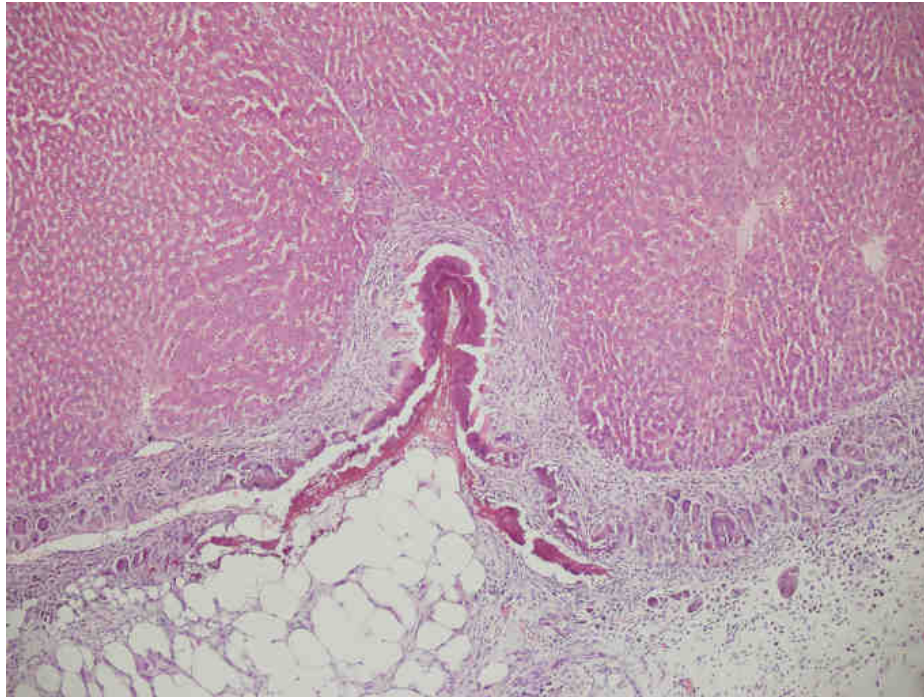


**Şekil 4.4.** Grup 2’de evre 3 yapışıklık.

Gruplarda histopatolojik değerlendirme aşamasında elde edilen örnek görüntüler Şekil 4.5. – 4.9. da verilmiştir.

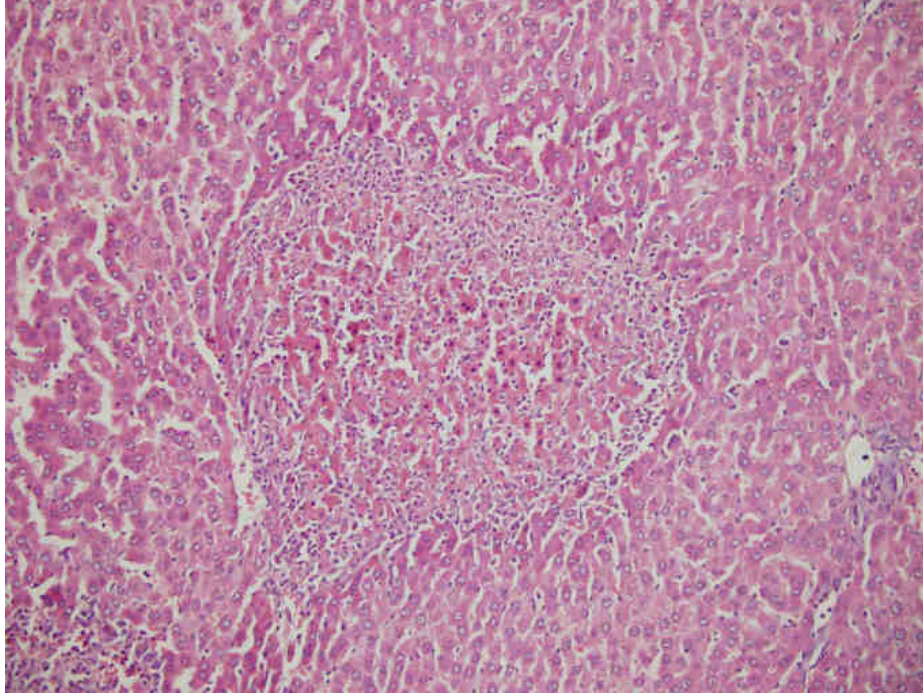


Şekil 4.5. Grup 5’te omental dokuya ve pankreasa adezyon (denek 7) (H&E) (X100).

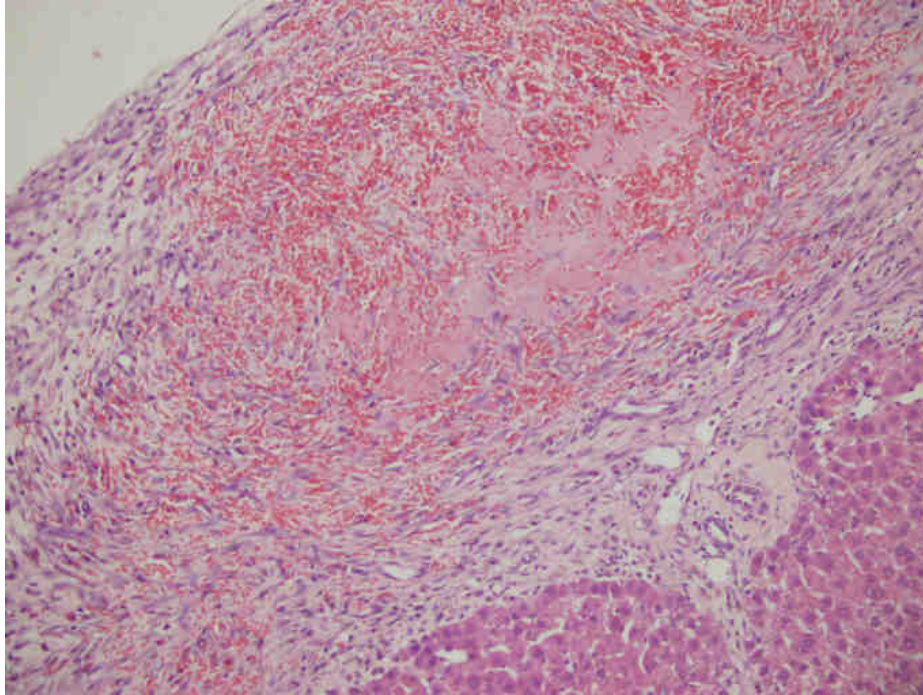


Şekil 4.6. Grup 6’da mikst iltihabi hcre infiltrasyonu (denek 6) (H&E) (X200).

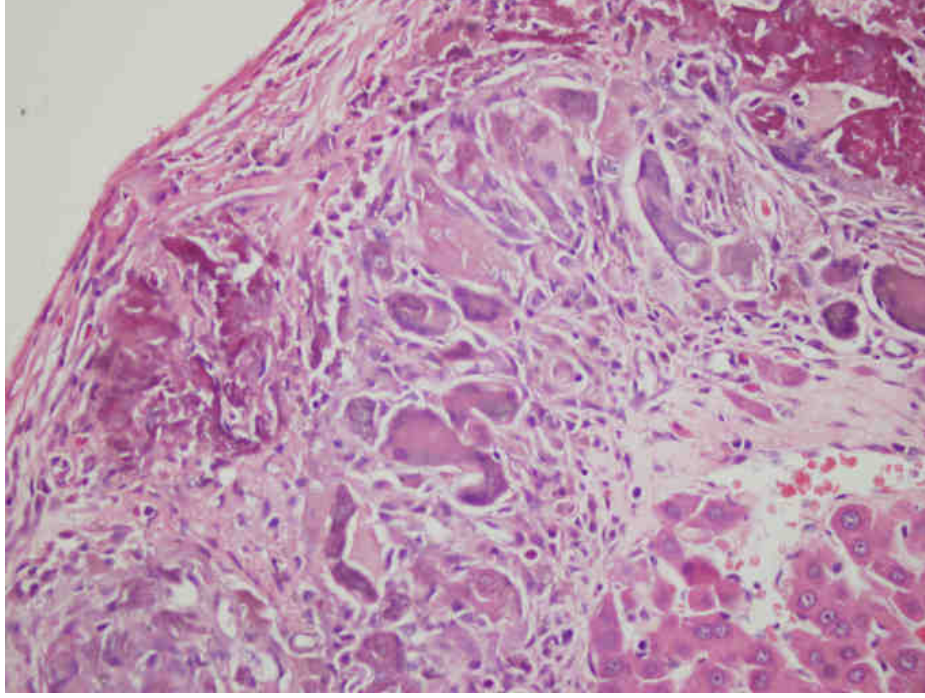




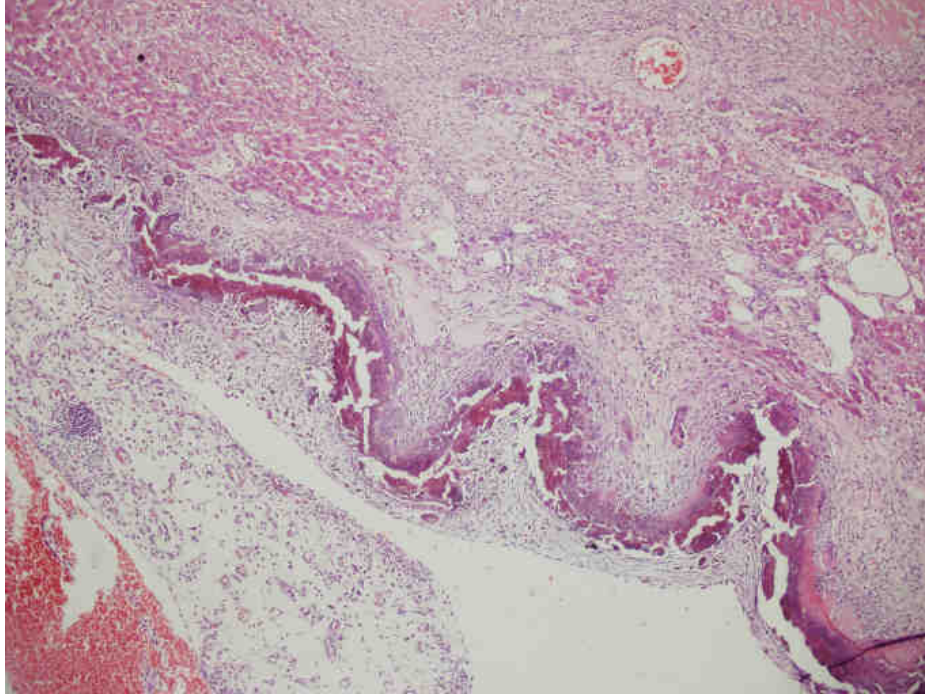
**Şekil 4.7.** Grup 4'te odak halinde hücre nekrozu (denek 2) (H&E) (X200).



**Şekil 4.8.** Grup 4'te yeni kanama alanı (denek 1) (H&E) (X200).



**Şekil 4.9.** Grup 6’da multinükleer yabancı cisim tipi histiyositler(denek 3) (H&E) (X400).



**Şekil 4.10.** Grup 6’da orta derecede fibrozis alanları (denek 7) (H&E) (X100).

Histopatolojik değerlendirmede; inflamasyon yerleşimi heparinizasyona, hemostatlara ve gruplara göre incelenmiştir. İnflamasyon yerleşim değerlendirmeleri Tablo 4.29 – 4.32’de verilmiştir.

**Tablo 4.29.** İnflamasyon yerleşimi skorlarının heparinizasyona göre dağılımı.

Heparinizasyon		1 Kapsülde sınırlı	2 Kapsül + birkaç periportal-portal alanda hafif şiddette	3 Periportal-portal alanda orta-ağır şiddette
<b>non-Heparinize</b> (n=24)	n	8	11	5
	%	33.3	45.8	20.8
<b>Heparinize</b> (n=24)	n	10	7	7
	%	41.7	29.2	29.2
<b>Toplam</b> (n=48)	n	18	18	12
	%	37.5	37.5	25.0

Heparinize veya non-heparinize ratlarda inflamasyon yerleşim skorları benzerdir (Z=0.066; p=0.947).

**Tablo 4.30.** İnflamasyon yerleşimi skorlarının hemostatlara göre dağılımı.

Hemostat		1 Kapsülde sınırlı	2 Kapsül + birkaç periportal-portal alanda hafif şiddette	3 Periportal-portal alanda orta-ağır şiddette
<b>Kontrol</b> (n=16)	n	8	5	3
	%	50.0	31.3	18.8
<b>ABS</b> (n=16)	n	4	7	5
	%	25.0	43.8	31.3
<b>Surgicel</b> (n=16)	n	6	6	4
	%	37.5	37.5	25.0
<b>Toplam</b> (n=48)	n	18	18	12
	%	37.5	37.5	25.0

Heparinizasyona benzer şekilde Kontrol, Surgicel ve ABS hemostatları arasında da inflamasyon yerleşim skorları istatistiksel olarak farksızdır ( $X^2=1.887$ ;  $p=0.389$ ).

**Tablo 4.31.** İnflamasyon yerleşimi skorlarının gruplara göre dağılımı.

Grup		1 Kapsülde sınırlı	2 Kapsül + birkaç periportal-portal alanda hafif şiddette	3 Periportal-portal alanda orta-ağır şiddette
		n	4	4
Grup 1	%	50.0	50.0	0.0
	n	2	3	3
Grup 2	%	25.0	37.5	37.5
	n	2	4	2
Grup 3	%	25.0	50.0	25.0
	n	4	1	3
Grup 4	%	50.0	12.5	37.5
	n	4	3	1
Grup 5	%	50.0	37.5	12.5
	n	2	3	3
Grup 6	%	25.0	37.5	37.5
	n	18	18	12
Toplam	%	37.5	37.5	25.0

**Tablo 4.32** İnflamasyon yerleşimi skorlarının tanımlayıcı istatistikleri.

Heparinizasyon / Hemostat / Grup	Min	Maks	Ortanca	Ortalama	Std. Sapma	%95 Güven Aralığı	
						Alt	Üst
non-Heparinize	1.00	3.00	2.00	1.88	0.74	1.56	2.19
Heparinize	1.00	3.00	2.00	1.88	0.85	1.52	2.23
Kontrol	1.00	3.00	1.50	1.69	0.79	1.26	2.11
Surgicel	1.00	3.00	2.00	1.88	0.81	1.45	2.30
ABS	1.00	3.00	2.00	2.06	0.77	1.65	2.47
Grup 1	1.00	2.00	1.50	1.50	0.54	1.05	1.95
Grup 2	1.00	3.00	2.00	2.13	0.84	1.43	2.82
Grup 3	1.00	3.00	2.00	2.00	0.76	1.37	2.63
Grup 4	1.00	3.00	1.50	1.88	0.99	1.05	2.70
Grup 5	1.00	3.00	1.50	1.63	0.74	1.00	2.25
Grup 6	1.00	3.00	2.00	2.13	0.84	1.43	2.82

İnflamasyon yerleşimine heparinizasyonun ve hemostatın anlamlı etkisi olmadığından heparinizasyon hemostat etkileşimi de anlamlı bulunmamıştır.

Histopatolojik değerlendirmede; inflamasyon yoğunluğu heparinizasyona, hemostatlara ve gruplara göre incelenmiştir. İnflamasyon yoğunluğu değerlendirmeleri Tablo 4.33 – 4.41’de verilmiştir.

**Tablo 4.33.** İnflamasyon yoğunluğu skorlarının heparinizasyona göre dağılımı.

<b>Grup</b>		<b>1 Hafif derecede lenfosit-plazma hücresi infiltrasyonu</b>	<b>2 Orta derecede lenfosit-plazma, nötrofil lökosit, histiyosit</b>	<b>3 Ağır derecede mikst inflamasyon veya mikroapse varlığı</b>	<b>4 Yaygın apse oluşumu</b>
<b>non-Heparinize</b> (n=24)	<b>n</b>	5	12	4	3
	<b>%</b>	20.8	50.0	16.7	12.5
<b>Heparinize</b> (n=24)	<b>n</b>	4	13	6	1
	<b>%</b>	16.7	54.2	25.0	4.2
<b>Toplam</b> (n=48)	<b>n</b>	9	25	10	4
	<b>%</b>	18.8	52.1	20.8	8.3

İnflamasyon yoğunluk skorlarının heparinize ve non-heparinize gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılık göstermediği bulundu ( $Z=0.034$ ;  $p=0.973$ ).

**Tablo 4.34.** İnflamasyon yoğunluğu skorlarının hemostatlara göre dağılımı.

<b>Hemostat</b>		<b>1 Hafif derecede lenfosit-plazma hücresi infiltrasyonu</b>	<b>2 Orta derecede lenfosit-plazma, nötrofil lökosit, histiyosit</b>	<b>3 Ağır derecede mikst inflamasyon veya mikroapse varlığı</b>	<b>4 Yaygın apse oluşumu</b>
<b>Kontrol</b> (n=16)	<b>n</b>	5	7	4	0
	<b>%</b>	31.3	43.8	25.0	0.0
<b>ABS</b> (n=16)	<b>n</b>	3	13	0	0
	<b>%</b>	18.8	81.3	0.0	0.0
<b>Surgicel</b> (n=16)	<b>n</b>	1	5	6	4
	<b>%</b>	6.3	31.3	37.5	25.0
<b>Toplam</b> (n=48)	<b>n</b>	9	25	10	4
	<b>%</b>	18.8	52.1	20.8	8.3

**Tablo 4.35.** İnflamasyon yoğunluğu skorlarının gruplara göre dağılımı.

Grup	1 Hafif derecede lenfosit-plazma hücresi infiltrasyonu		2 Orta derecede lenfosit-plazma, nötrofil lökosit, histiyosit		3 Ağır derecede mikst inflamasyon veya mikroapse varlığı		4 Yaygın apse oluşumu	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Grup 1	n	4	4	50.0	0	0.0	0	0.0
	%	50.0	50.0					
Grup 2	n	0	1	12.5	4	50.0	3	37.5
	%	0.0	12.5					
Grup 3	n	1	7	87.5	0	0.0	0	0.0
	%	12.5	87.5					
Grup 4	n	1	3	37.5	4	50.0	0	0.0
	%	12.5	37.5					
Grup 5	n	1	4	50.0	2	25.0	1	12.5
	%	12.5	50.0					
Grup 6	n	2	6	75.0	0	0.0	0	0.0
	%	25.0	75.0					
Toplam	n	9	25	52.1	10	20.8	4	8.3
	%	18.8	52.1					

**Tablo 4.36.** İnflamasyon yoğunluğu skorlarının tanımlayıcı istatistikleri.

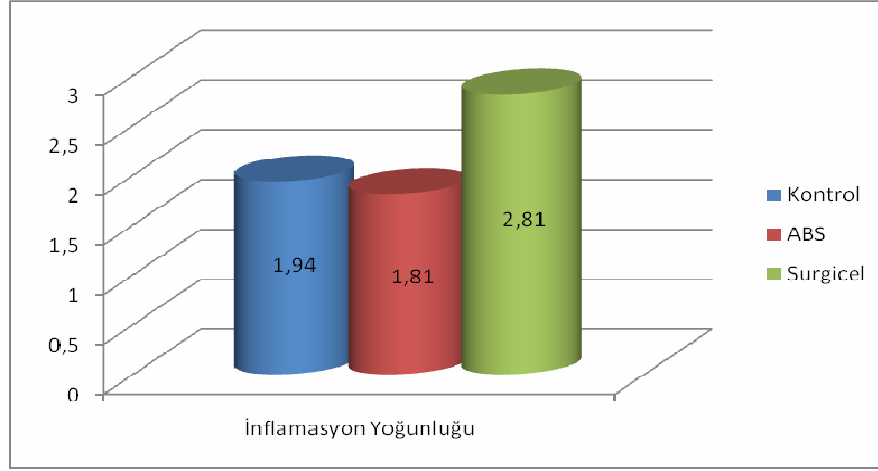
Heparinizasyon / Hemostat / Grup	Min	Maks	Ortanca	Ortalama	Std. Sapma	%95 Güven Aralığı	
						Alt	Üst
non-Heparinize	1.00	4.00	2.00	2.21	0.93	1.81	2.60
Heparinize	1.00	4.00	2.00	2.17	0.76	1.85	2.49
Kontrol	1.00	3.00	2.00	1.94	0.77	1.53	2.35
Surgicel	1.00	4.00	3.00	2.81	0.91	2.33	3.30
ABS	1.00	2.00	2.00	1.81	0.40	1.60	2.03
Grup 1	1.00	2.00	1.50	1.50	0.54	1.05	1.95
Grup 2	2.00	4.00	3.00	3.25	0.71	2.66	3.84
Grup 3	1.00	2.00	2.00	1.88	0.35	1.58	2.17
Grup 4	1.00	3.00	2.50	2.38	0.74	1.75	3.00
Grup 5	1.00	4.00	2.00	2.38	0.92	1.61	3.14
Grup 6	1.00	2.00	2.00	1.75	0.46	1.36	2.14

Kontrol, Surgicel ve ABS hemostatlarında inflamasyon yoğunluğu skorları istatistiksel açıdan da anlamlı düzeyde farklıdır ( $X^2=12.342$ ;  $p=0.002$ ). Farkın hangi alt gruptan kaynaklandığını belirleyebilmek amacı ile Bonferroni düzeltilmeli ikili karşılaştırmalar (Mann-Whitney U testi) yapıldı. Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Kontrol ve Surgicel ile ABS ve Surgicel alt grupları arasındaki fark istatistiksel olarak da önemliyken ( $p<0.05$ ) Kontrol ve ABS alt grupları arasında inflamasyon yoğunluğu skoru açısından fark yoktur ( $Z=0.438$ ;  $p=0.661$ ). İkili karşılaştırma sonuçları Tablo 4.37’de verilmiştir.

**Tablo 4.37.** Hemostatlara göre inflamasyon yoğunluğu skorlarının ikili karşılaştırması.

Hemostat	Kontrol		Surgicel		ABS	
	Z	p	Z	p	Z	p
<b>Kontrol</b>						
<b>Surgicel</b>	2.569	<b>0.010</b>				
<b>ABS</b>	0.438	0.661	3.387	<b>&lt;0.001</b>		

Tablo 4.37 incelendiğinde; Kontrol ve Surgicel hemostatları arasında inflamasyon yoğunluğu bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ( $Z=2.569$ ;  $p=0.010$ ). Surgicel’de Kontrol’e göre inflamasyon yoğunluğu skoru daha yüksektir. Benzer şekilde Surgicel inflamasyon yoğunluğu skoru (Kontrolde de olduğu gibi) ABS’den daha yüksektir ( $Z=3.387$ ;  $p<0.001$ ). Hemostatlar arasında en yüksek inflamasyon yoğunluğu skoru Surgicel’de gözlenirken ABS hemostatu en düşük inflamasyon yoğunluğu skoruna sahiptir (Şekil 4.11).



**Şekil 4.11.** Hemostatlarla göre inflamasyon yoğunluğu dağılımı.

Histopatolojik değerlendirilmede; fibrozis heparinizasyona, hemostatlarla ve gruplara göre incelenmiştir. Fibrozis değerlendirmeleri Tablo 4.38 – 4.48’de verilmiştir.

**Tablo 4.38.** Fibrozis skorlarının heparinizasyona göre dağılımı.

Heparinizasyon		0 Yok	1 Minimal, gevşek fibrosis	2 Orta derecede fibrosis	3 Yoğun fibrosis
non-Heparinize (n=24)	n	1	11	7	5
	%	4.2	45.8	29.2	20.8
Heparinize (n=24)	n	1	7	10	6
	%	4.2	29.2	41.7	25.0
Toplam (n=48)	n	2	18	17	11
	%	4.2	37.5	35.4	22.9

Fibrozis skorları heparinize ve non-heparinize denekler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $Z=0.917$ ;  $p=0.359$ ).



**Tablo 4.39.** Fibrozis skorlarının hemostatlara göre dağılımı.

<b>Hemostat</b>		<b>0 Yok</b>	<b>1 Minimal, gevşek fibrosis</b>	<b>2 Orta derecede fibrosis</b>	<b>3 Yoğun fibrosis</b>
<b>Kontrol</b> (n=16)	<b>n</b>	2	10	2	2
	<b>%</b>	12.5	62.5	12.5	12.5
<b>ABS</b> (n=16)	<b>n</b>	0	7	7	2
	<b>%</b>	0.0	43.8	43.8	12.5
<b>Surgical</b> (n=16)	<b>n</b>	0	1	8	7
	<b>%</b>	0.0	6.3	50.0	43.8
<b>Toplam</b> (n=48)	<b>n</b>	2	18	17	11
	<b>%</b>	4.2	37.5	35.4	22.9

**Tablo 4.40.** Fibrozis skorlarının gruplara göre dağılımı.

<b>Grup</b>		<b>0 Yok</b>	<b>1 Minimal, gevşek fibrosis</b>	<b>2 Orta derecede fibrosis</b>	<b>3 Yoğun fibrosis</b>
<b>Grup 1</b>	<b>n</b>	1	7	0	0
	<b>%</b>	12.5	87.5	0.0	0.0
<b>Grup 2</b>	<b>n</b>	0	4	4	0
	<b>%</b>	0.0	50.0	50.0	0
<b>Grup 3</b>	<b>n</b>	0	4	3	1
	<b>%</b>	0.0	50.0	37.5	12.5
<b>Grup 4</b>	<b>n</b>	1	3	2	2
	<b>%</b>	12.5	37.5	25.0	25.0
<b>Grup 5</b>	<b>n</b>	0	1	4	3
	<b>%</b>	0.0	12.5	50.0	37.5
<b>Grup 6</b>	<b>n</b>	0	3	4	1
	<b>%</b>	0.0	37.5	50.0	12.5
<b>Toplam</b>	<b>n</b>	2	18	17	11
	<b>%</b>	4.2	37.5	35.4	22.9

**Tablo 4.41.** Fibrozis skorlarının tanımlayıcı istatistikleri.

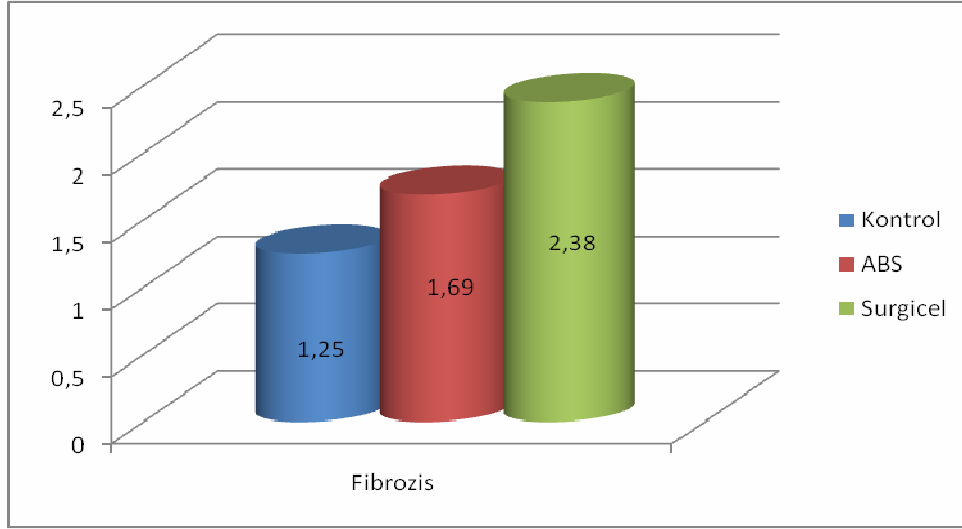
Heparinizasyon / Hemostat / Grup	Min	Maks	Ortanca	Ortalama	Std. Sapma	%95 Güven Aralığı	
						Alt	Üst
non-Heparinize	0.00	3.00	1.50	1.67	0.87	1.30	2.03
Heparinize	0.00	3.00	2.00	1.88	0.85	1.52	2.23
Kontrol	0.00	3.00	1.00	1.25	0.86	0.79	1.71
Surgicel	1.00	3.00	2.00	2.38	0.62	2.05	2.70
ABS	1.00	3.00	2.00	1.69	0.70	1.31	2.06
Grup 1	0.00	1.00	1.00	0.88	0.35	0.58	1.17
Grup 2	2.00	3.00	2.50	2.50	0.54	2.05	2.95
Grup 3	1.00	3.00	1.50	1.63	0.75	1.00	2.25
Grup 4	0.00	3.00	1.50	1.63	1.06	0.74	2.51
Grup 5	1.00	3.00	2.00	2.25	0.71	1.66	2.84
Grup 6	1.00	3.00	2.00	1.75	0.71	1.16	2.34

Hemostatlar arasında ise fibrozis skorları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklıdır ( $X^2=14.551$ ;  $p=0.001$ ). Farkın hangi hemostattan kaynaklandığını belirleyebilmek amacı ile Bonferroni düzeltilmeli ikili karşılaştırmalar (Mann-Whitney U testi) yapıldı. Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Kontrol ve Surgicel ile ABS ve Surgicel arasındaki fibrozis skoru farkı istatistiksel olarak önemliyken ( $p<0.05$ ) Kontrol ve ABS arasında fibrozis skoru açısından fark yoktur ( $Z=0.438$ ;  $p=0.661$ ). İkili karşılaştırma sonuçları Tablo 4.42’de verilmiştir.

**Tablo 4.42.** Hemostatlara göre fibrozis skorlarının ikili karşılaştırması.

Hemostat	Kontrol		Surgicel		ABS	
	Z	p	Z	p	Z	p
Kontrol						
Surgicel	3.482	<0.001				
ABS	1.741	0.082	2.621	0.009		

Tablo 4.42. incelendiğinde; Sürjicel’de Kontrol’e göre fibrozis skoru daha yüksektir ( $p<0.001$ ). Benzer şekilde Sürjicel ABS’den daha yüksektir ( $p=0.009$ ). Hemostatlar arasında en yüksek fibrozis skoru Sürjicel’de gözlenirken Kontrol en düşük fibrozis skoruna sahiptir (Şekil 4.12).



Şekil 4.12. Hemostatlara göre fibrozis skorlarının dağılımı

Histopatolojik değerlendirmede; adezyon skorları heparinizasyona, hemostatlara ve gruplara göre incelenmiştir. Adezyon skorları değerlendirmeleri Tablo 4.43 – 4.47’de verilmiştir.

Tablo 4.43. Adezyon skorlarının heparinizasyona göre dağılımı.

Heparini- zasyon		0 Yok	1 Karaciğer lobları arasında adezyon	2 Omental yapışıklık, hafif inflamasyon	3 Omental yapışıklık, ağır şiddette inflamasyon, fibrozis	4 Komşu organ ve yapılar yapışıklık
		n	%	n	%	n
non- Heparinize (n=24)	n	6	7	4	5	2
	%	25	29.2	16.7	20.8	8.3
Heparinize (n=24)	n	4	5	6	6	3
	%	16.7	20.8	25.0	25.0	12.5
Toplam (n=48)	n	10	12	10	11	5
	%	20.8	25	20.8	22.9	10.5

Adezyon skorları heparinize ve non-heparinize gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $Z=1.003$ ;  $p=0.316$ ).

**Tablo 4.44.** Adezyon skorlarının hemostatlara göre dağılımı.

Hemostat		0 Yok	1 Karaciğer lobları arasında adezyon	2 Omental yapışıklık, hafif inflamasyon	3 Omental yapışıklık, ağır şiddette inflamasyon, fibrozis	4 Komşu organ ve yapılara yapışıklık
<b>Kontrol</b> (n=16)	n	8	1	3	3	1
	%	50	6.2	18.8	18.8	6.2
<b>ABS</b> (n=16)	n	2	8	6	0	0
	%	12.5	50	37.5	0.0	0.0
<b>Surgical</b> (n=16)	n	0	3	1	8	4
	%	0.0	18.8	6.2	50.0	25.0
<b>Toplam</b> (n=48)	n	10	12	10	11	5
	%	20.8	25	20.8	22.9	10.5

**Tablo 4.45.** Adezyon skorlarının gruplara göre dağılımı.

Grup		0 Yok	1 Karaciğer lobları arasında adezyon	2 Omental yapışıklık, hafif inflamasyon	3 Omental yapışıklık, ağır şiddette inflamasyon, fibrozis	4 Komşu organ ve yapılara yapışıklık
<b>Grup 1</b>	n	5	1	2	0	0
	%	62.5	12.5	25.0	0.0	0.0
<b>Grup 2</b>	n	0	1	0	5	2
	%	0.0	12.5	0.0	62.5	25.0
<b>Grup 3</b>	n	1	5	2	0	0
	%	12.5	62.5	25.0	0.0	0.0
<b>Grup 4</b>	n	3	0	1	3	1
	%	37.5	0.0	12.5	37.5	12.5
<b>Grup 5</b>	n	0	2	1	3	2
	%	0.0	25	12.5	37.5	25.0
<b>Grup 6</b>	n	1	3	4	0	0
	%	12.5	37.5	50.0	0.0	0.0
<b>Toplam</b>	n	10	12	10	11	5
	%	20.8	25	20.8	22.9	10.5

**Tablo 4.46.** Adezyon skorlarının tanımlayıcı istatistikleri

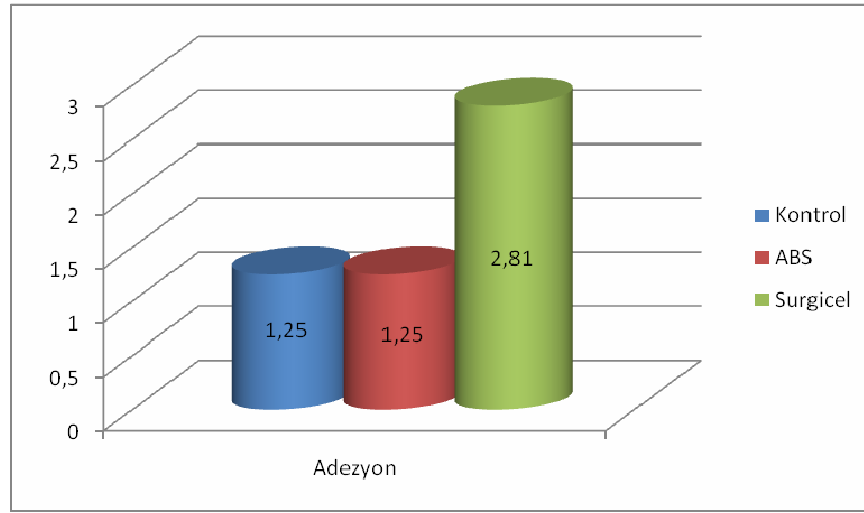
Heparinizasyon / Hemostat / Grup	Min	Maks	Ortanca	Ortalama	Std. Sapma	%95 Güven Aralığı	
						Alt	Üst
non-Heparinize	0.00	4.00	1.00	1.58	1.32	1.03	2.14
Heparinize	0.00	4.00	2.00	1.96	1.30	1.41	2.51
Kontrol	0.00	4.00	0.50	1.25	1.44	0.48	2.02
ABS	0.00	2.00	1.00	1.25	0.68	0.89	1.61
Surgicel	1.00	4.00	3.00	2.81	1.05	2.25	3.37
Grup 1	0.00	2.00	0.00	0.63	0.92	-0.14	1.39
Grup 2	1.00	4.00	3.00	3.00	0.93	2.23	3.77
Grup 3	0.00	2.00	1.00	1.13	0.64	0.59	1.66
Grup 4	0.00	4.00	2.50	1.88	1.64	0.50	3.25
Grup 5	1.00	4.00	3.00	2.63	1.19	1.63	3.62
Grup 6	0.00	2.00	1.50	1.38	0.74	0.75	2.00

Hemostatlar arasında adezyon skorları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklıdır ( $X^2=15.017$ ;  $p=0.001$ ). Farkın hangi hemostattan kaynaklandığını belirleyebilmek amacı ile Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar (Mann-Whitney U testi) yapıldı. Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Kontrol ve Surgicel ile, ABS ve Surgicel arasındaki adezyon skoru farkı istatistiksel olarak önemliyken ( $p<0.05$ ) Kontrol ve ABS arasında adezyon skoru açısından fark yoktur ( $Z=0.431$ ;  $p=0.666$ ). İkili karşılaştırma sonuçları Tablo 4.47.'de verilmiştir.

**Tablo 4.47.** Hemostatlara göre adezyon skorlarının ikili karşılaştırması.

Hemostat	Kontrol		Surgicel		ABS	
	Z	p	Z	p	Z	p
Kontrol						
Surgicel	3.037	<b>0.002</b>				
ABS	0.431	0.666	3.709	<b>0.009</b>		

Tablo 4.47 incelendiğinde; Surgicel’de Kontrol’e göre adezyon skoru daha yüksektir ( $Z=3.037$ ;  $p=0.002$ ). Surgicel’de adezyon skoru ABS’ye göre de daha yüksektir ( $Z=2621$ ;  $p=0.009$ ). Hemostatlar arasında en yüksek adezyon skoru Surgicel’de gözlenirken Kontrol ve ABS hemen hemen eşit adezyon skoruna sahiptir (Şekil 4.13).



Şekil 4.13. Hemostatlara göre adezyon skorlarının dağılımı.

Histopatolojik değerlendirmede; yabancı cisim reaksiyonu heparinizasyona, hemostatlara ve gruplara göre incelenmiştir. Yabancı cisim reaksiyonu değerlendirmeleri Tablo 4.48 – 4.52’de verilmiştir.

Tablo 4.48. Yabancı cisim reaksiyonu skorlarının heparinizasyona göre dağılımı.

Grup		1 Hafif derecede	2 Orta derecede	3 Ağır derecede
Non-heparinize (n=24)	n	7	9	8
	%	29.2	37.5	33.3
Heparinize (n=24)	n	5	12	7
	%	20.8	50.0	29.2
Toplam (n=48)	n	12	21	15
	%	25.0	43.75	31.25

Yabancı cisim reaksiyonu skorları heparinize ve non-Heparinize gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $Z=0.166$ ;  $p=0.868$ ).

**Tablo 4.49.** Yabancı cisim reaksiyonu skorlarının hemostatlarla göre dağılımı

Grup		1 Hafif derecede	2 Orta derecede	3 Ağır derecede
<b>Kontrol</b> (n=16)	<b>n</b>	8	7	1
	<b>%</b>	50.0	43.8	6.3
<b>ABS</b> (n=16)	<b>n</b>	4	12	0
	<b>%</b>	25	75	0
<b>Surgicel</b> (n=16)	<b>n</b>	0	2	14
	<b>%</b>	0.0	12.5	87.5
<b>Toplam</b> (n=48)	<b>n</b>	12	21	15
	<b>%</b>	25	43.75	31.25

**Tablo 4.50.** Yabancı cisim reaksiyonu skorlarının gruplara göre dağılımı.

Grup		1 Hafif derecede	2 Orta derecede	3 Ağır derecede
<b>Grup 1</b>	<b>n</b>	5	3	0
	<b>%</b>	62.5	37.5	0.0
<b>Grup 2</b>	<b>n</b>	0	0	8
	<b>%</b>	0	0.0	100.0
<b>Grup 3</b>	<b>n</b>	2	6	0
	<b>%</b>	25	75	0
<b>Grup 4</b>	<b>n</b>	3	4	1
	<b>%</b>	37.5	50	12.5
<b>Grup 5</b>	<b>n</b>	0	2	6
	<b>%</b>	0	25	75
<b>Grup 6</b>	<b>n</b>	2	6	0
	<b>%</b>	25.0	75.0	0
<b>Toplam</b>	<b>n</b>	12	21	15
	<b>%</b>	25	43.75	31.25

**Tablo 4.51.** Yabancı cisim reaksiyonu skorlarının tanımlayıcı istatistikleri.

Heparinizasyon / Hemostat /Grup	Min	Maks	Ortanca	Ortalama	Std. Sapma	%95 Güven Aralığı	
						Alt	Üst
non-Heparinize	1.00	3.00	2.00	2.04	0.81	1.70	2.38
Heparinize	1.00	3.00	2.00	2.08	0.72	1.78	2.39
Kontrol	1.00	3.00	1.50	1.56	0.63	1.23	1.90
Surgicel	2.00	3.00	3.00	2.88	0.34	2.69	3.06
ABS	1.00	2.00	2.00	1.75	0.45	1.51	1.99
Kontrol	1.00	2.00	1.00	1.38	0.52	0.94	1.81
Surgicel	3.00	3.00	3.00	3.00	-	-	-
ABS	1.00	2.00	2.00	1.75	0.46	1.36	2.14
Kontrol	1.00	3.00	2.00	1.75	0.71	1.16	2.34
Surgicel	2.00	3.00	3.00	2.75	0.46	2.36	3.14
ABS	1.00	2.00	2.00	1.75	0.46	1.36	2.14

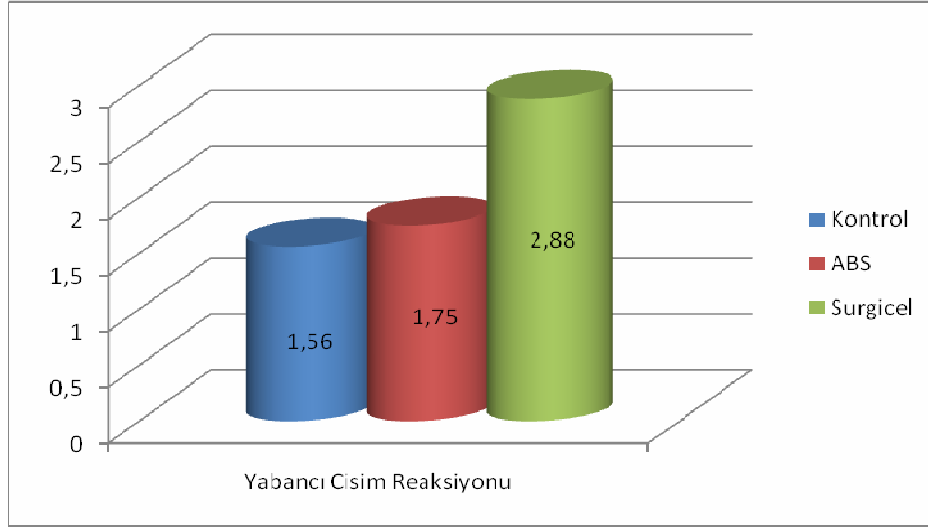
Hemostatlar arasında ise yabancı cisim reaksiyonu skorları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklıdır ( $X^2=28.986$ ;  $p<0.001$ ). Farkın hangi hemostattan kaynaklandığını belirleyebilmek amacı ile Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar (Mann-Whitney U testi) yapıldı. Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Kontrol ve Surgicel ile ABS ve Surgicel arasındaki yabancı cisim reaksiyonu skoru farkı istatistiksel olarak önemliyken ( $p<0.001$ ) Kontrol ve ABS arasında yabancı cisim reaksiyonu skoru açısından fark yoktur ( $Z=1.140$ ;  $p=0.254$ ). Post-hoc test sonuçları Tablo 4.52’de verilmiştir.

**Tablo 4.52.** Hemostatlara göre yabancı cisim reaksiyonu skorlarının post-hoc karşılaştırması.

Hemostat	Kontrol		Surgicel		ABS	
	Z	p	Z	p	Z	p
Kontrol						
Surgicel	4.552	<0.001				
ABS	1.140	0.254	4.795	<0.001		



Tablo 4.52 incelendiğinde; Surgicel’de Kontrol’e göre yabancı cisim reaksiyonu skoru daha yüksektir ( $Z=4.5542$ ;  $p<0.001$ ). Benzer şekilde Surgicel’in yabancı cisim reaksiyonu skoru ABS’den daha yüksektir ( $Z=4.795$ ;  $p<0.001$ ). Hemostatlar arasında en yüksek yabancı cisim reaksiyonu skoru Surgicel’de gözlenirken Kontrol en düşük yabancı cisim reaksiyonu skoruna sahiptir (Şekil 4.14).



Şekil 4.14. Hemostatlara göre yabancı cisim skorlarının dağılımı.

Histopatolojik olarak; hücre nekrozu heparinizasyona, hemostatlara ve gruplara göre incelenmiştir. Hücre nekrozu değerlendirmeleri Tablo 4.53 – 4.58’de verilmiştir.

Tablo 4.53. Hücre nekrozu skorlarının heparinizasyona göre dağılımı.

Heparinizasyon		0 Yok	1 Fokal odakta küçük	2 Multifokal odakta	3 Masif
<b>non-Heparinize</b> (n=24)	<b>n</b>	8	6	9	1
	<b>%</b>	33.3	25.0	37.5	4.2
<b>Heparinize</b> (n=24)	<b>n</b>	9	8	3	4
	<b>%</b>	37.5	33.3	12.5	16.7
<b>Toplam</b> (n=48)	<b>n</b>	17	14	12	5
	<b>%</b>	35.4	29.2	25.0	10.4

Hücre nekrozu skorları heparinize ve non-heparinize gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $Z=0.313$ ;  $p=0.755$ ).

**Tablo 4.54.** Hücre nekrozu skorlarının hemostatlara göre dağılımı.

Hemostat		0 Yok	1 Fokal odakta küçük	2 Multifokal odakta	3 Masif
<b>Kontrol</b> (n=16)	<b>n</b>	5	5	3	3
	<b>%</b>	31.3	31.3	18.8	18.8
<b>ABS</b> (n=16)	<b>n</b>	8	5	3	0
	<b>%</b>	50.0	31.3	18.8	0.0
<b>Surgicel</b> (n=16)	<b>n</b>	4	4	6	2
	<b>%</b>	25.0	25.0	37.5	12.5
<b>Toplam</b> (n=48)	<b>n</b>	17	14	12	5
	<b>%</b>	35.4	29.2	25.0	10.4

**Tablo 4.55.** Hücre nekrozu skorlarının gruplara göre dağılımı.

Grup		0 Yok	1 Fokal odakta küçük	2 Multifokal odakta	3 Masif
<b>Grup 1</b>	<b>n</b>	3	3	2	0
	<b>%</b>	37.5	37.5	25.0	0.0
<b>Grup 2</b>	<b>n</b>	1	1	5	1
	<b>%</b>	12.5	12.5	62.5	12.5
<b>Grup 3</b>	<b>n</b>	4	2	2	0
	<b>%</b>	50.0	25.0	25.0	0.0
<b>Grup 4</b>	<b>n</b>	2	2	1	3
	<b>%</b>	25.0	25.0	12.5	37.5
<b>Grup 5</b>	<b>n</b>	3	3	1	1
	<b>%</b>	37.5	37.5	12.5	12.5
<b>Grup 6</b>	<b>n</b>	4	3	1	0
	<b>%</b>	50.0	37.5	12.5	0.0
<b>Toplam</b>	<b>n</b>	17	14	12	5
	<b>%</b>	35.4	29.2	25.0	10.4

**Tablo 4.56.** Hücre nekrozu skorlarının tanımlayıcı istatistikleri.

Heparinizasyon / Hemostat / Grup	Min	Maks	Ortanca	Ortalama	Std. Sapma	%95 Güven Aralığı	
						Alt	Üst
non-Heparinize	0.00	3.00	1.00	1.13	0.95	0.73	1.52
Heparinize	0.00	3.00	1.00	1.08	1.10	0.62	1.55
Kontrol	0.00	3.00	1.00	1.25	1.13	0.65	1.85
Surgicel	0.00	3.00	1.50	1.38	1.03	0.83	1.92
ABS	0.00	2.00	0.50	0.69	0.79	0.26	1.11
Kontrol	0.00	2.00	1.00	0.88	0.84	0.18	1.57
Surgicel	0.00	3.00	2.00	1.75	0.89	1.01	2.49
ABS	0.00	2.00	0.50	0.75	0.89	0.01	1.49
Kontrol	0.00	3.00	1.50	1.63	1.30	0.54	2.71
Surgicel	0.00	3.00	1.00	1.00	1.07	0.11	1.89
ABS	0.00	2.00	0.50	0.63	0.74	0.00	1.25

Hemostatlar arasında hücre nekrozu skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ( $X^2=3.969$ ;  $p=0.167$ ).

Histopatolojik olarak; taze kanama skorları heparinizasyona, hemostatlara ve gruplara göre incelenmiştir. Taze kanama skorlarının değerlendirmeleri Tablo 4.57 – 4.60’da verilmiştir.

**Tablo 4.57.** Taze kanama skorlarının heparinizasyona göre dağılımı.

Heparinizasyon		0 Yok	1 Fokal, kapsülde	2 Parankimde multifokal, küçük odaklar halinde
non-Heparinize (n=24)	n	16	4	4
	%	66.7	16.7	16.7
Heparinize (n=24)	n	17	3	4
	%	70.8	12.5	16.7
Toplam (n=48)	n	33	7	8
	%	68.8	14.6	16.7

Taze kanama skorları heparinize ve non-heparinize gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $Z=0.252$ ;  $p=0.801$ ).

**Tablo 4.58.** Taze kanama skorlarının hemostatlara göre dağılımı.

Hemostat		0 Yok	1 Fokal, kapsülde	2 Parankimde multifokal, küçük odaklar halinde
<b>Kontrol</b> (n=16)	<b>n</b>	9	1	6
	<b>%</b>	56.3	6.3	37.5
<b>ABS</b> (n=16)	<b>n</b>	13	3	0
	<b>%</b>	81.3	18.8	0.0
<b>Surgicel</b> (n=16)	<b>n</b>	11	3	2
	<b>%</b>	68.8	18.8	12.5
<b>Toplam</b> (n=48)	<b>n</b>	33	7	8
	<b>%</b>	68.8	14.6	16.7

**Tablo 4.59.** Taze kanama skorlarının gruplara göre dağılımı.

Grup		0 Yok	1 Fokal, kapsülde	2 Parankimde multifokal, küçük odaklar halinde
<b>Grup 1</b>	<b>n</b>	4	0	4
	<b>%</b>	50.0	0.0	50.0
<b>Grup 2</b>	<b>n</b>	6	2	0
	<b>%</b>	75.0	25.0	0.0
<b>Grup 3</b>	<b>n</b>	6	2	0
	<b>%</b>	75.0	25.0	0.0
<b>Grup 4</b>	<b>n</b>	5	1	2
	<b>%</b>	62.5	12.5	25.0
<b>Grup 5</b>	<b>n</b>	5	1	2
	<b>%</b>	62.5	12.5	25.0
<b>Grup 6</b>	<b>n</b>	7	1	0
	<b>%</b>	87.5	12.5	0.0
<b>Toplam</b>	<b>n</b>	33	7	8
	<b>%</b>	68.8	14.6	16.7

**Tablo 4.60.** Taze kanama skorlarının tanımlayıcı istatistikleri.

Heparinizasyon / Hemostat /Grup	Min	Maks	Ortanca	Ortalama	Std. Sapma	%95 Güven Aralığı	
						Alt	Üst
non-Heparinize	0.00	2.00	0.00	0.50	0.78	0.17	0.83
Heparinize	0.00	2.00	0.00	0.46	0.78	0.13	0.79
Kontrol	0.00	2.00	0.00	0.81	0.98	0.29	1.34
Surgicel	0.00	2.00	0.00	0.44	0.73	0.05	0.83
ABS	0.00	1.00	0.00	0.19	0.40	-0.03	0.40
Grup 1	0.00	2.00	1.00	1.00	1.07	0.11	1.89
Grup 2	0.00	1.00	0.00	0.25	0.46	-0.14	0.64
Grup 3	0.00	1.00	0.00	0.25	0.46	-0.14	0.64
Grup 4	0.00	2.00	0.00	0.63	0.92	-0.14	1.39
Grup 5	0.00	2.00	0.00	0.63	0.92	-0.14	1.39
Grup 6	0.00	1.00	0.00	0.13	0.35	-0.17	0.42

Hemostatlar arasında da taze kanama skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ( $X^2=3.749$ ;  $p=0.153$ ).

## 5. TARTIŞMA

Günümüzde karaciğer yaralanmalarında bildirilen mortalite oranları Grade I ve II dahil %10 civarındadır. Bu oran majör yaralanmalarda 20 yıl öncesinde %50 civarında iken, son yıllarda %20'ye dek düşmüştür. Künt abdominal travmalar sonucu gelişen karaciğer yaralanmaları, penetran yaralanmalara göre daha komplike yaralanmalar şeklindedir ve mortalite oranları daha yüksektir. Künt karaciğer yaralanmalarında mortalite oranı %31'e çıkmaktadır. Yaralanma derecelerine göre bildirilen mortalite oranları Grade III için %7-13, Grade IV için %30, Grade V için %66-82'dir. Mortalitenin en önemli nedeni kanamadır (1).

Yaralanma derecesine bakmaksızın, karaciğer yaralanmalarının büyük bölümü kompresyonla durur. Karaciğer bağları açılarak serbestleştirilir ve ılık serum fizyolojik emdirilmiş kompresler kullanılarak iki el arasında bası uygulanır. Bu yöntem, pringle manevrası ile birlikte uygulanarak ameliyat sırasında hemodinaminin ve metabolik tablonun düzeltilmesine vakit sağlarken, kesin tedavi için de görüş sağlar (131, 132). Aynı zamanda bu yöntemden hasar kontrol cerrahisinin ilk basamağında yararlanılmaktadır. Hasar kontrol cerrahisinde; kanama kontrolü yapılması ve kontaminasyonun engellenmesi, yoğun bakım ünitesinde normal fizyolojinin sağlanması ve günler sonra hasarın kesin onarımının yapılması aşamaları vardır (103, 122). Birinci aşamada kanama kontrolü amacıyla perihepatik packing uygulanır. Bu yöntemde karaciğer çevresine bası oluşturacak şekilde kompresler yerleştirilir . Batın bir sonraki ameliyata kadar Bogato Bag ile kapatılır . Bu amaçla silo gibi özel örtüler kullanılabilir gibi steril serum torbası da kullanılabilir (17). İkinci aşama yoğun bakım ünitesinde takip ve metabolik tablonun düzeltilmesidir (51). Son aşamada ise

kesin tedaviye yönelik girişim yapılır. Perihepatik packing'e bağlı hepatik komplikasyonlar sağkalımı etkilemez. Yerleştirilen kompreslerin 36–72 saat içinde çıkarılması karaciğere bağlı komplikasyonları artırmaksızın yeniden kanama riskini azaltır (163, 168). Bu bilgiler ışığında, çalışmada hemostaz sağlanması sırasında kompresyon hemostatların yanında standart olarak uygulanmıştır.

Özellikle Grade I-III karaciğer yaralanmalarında hemostaz için kanamanın nedenine bağlı olarak birçok yöntem denenmiştir. Bu yöntemler içinde elektrokoter, argon lazer ve radyofrekans gibi teknik uygulamaların yanı sıra topikal hemostatik ajanlar da kullanılmaktadır (17, 38, 39, 61- 82). Lokal hemostatik maddelerin çoğunda temel etki mekanizması; trombositlerle temas ettikten sonra aktivasyonlarına yol açarak doğal hemostaz sağlayıcı mediyatörlerin salgılanmalarıdır. Bazı maddelerde yardımcı etki mekanizmaları da mevcuttur. Örnek olarak fibrin preparatlarda yapıştırıcı, selüloz ve sığır kollajeninde tıkaç oluşturucu etkiler vardır (164).

Bu amaçla kitosan, mikroporlu polisakkarit hemisfer, fibrin yapıştırıcı, siyanoakrilat, trombin, alüminyum sülfat, polyglactin, mikrofibriler kollajen, oksidize sellüloz sünger, glukozamin asetilat gibi bir çok hemostat denenmiş ancak henüz ideal diyebileceğimiz bir hemostatik ajan bulunmamaktadır (76,164). Bu nedenle farklı bir hemostatik etki mekanizması bulunan ABS'yi günlük cerrahide lokal hemostatik ajan olarak sıkça kullanılan Surgicel (Oksidize rejenere selüloz) ile karşılaştırarak güncel cerrahide kullanılabilme ihtimalini değerlendirdik.

Surgicel (Oksidize rejenere selüloz) gaz bezi veya pamuk tampon şeklinde uygulanır. Uygulandıkları yerde su çekerek şişer ve selülozik aside dönüşerek yapay bir pıhtı oluşturur. Özellikle; karaciğer, dalak, böbrek ve pankreas gibi karın organlarının rezeksiyon veya yaralanmaları, sindirim kanalı üzerinde yapılan rezeksiyonlar, meme,

tiroid veya prostat rezeksiyonları, safra yolları ameliyatları, kulak-boğaz-burun cerrahisi, ağız cerrahisi, amputasyonlar ve bazı beyin cerrahisi ameliyatlarında kullanılmaktadır (164).

ABS ise beş bitkisel ekstrenin belirli oranlarda standardize edilmiş karışımıdır. Her birinin hematolojik ve vasküler etkileri vardır. ABS, plazma ve serum içinde kısa sürede bir yapı ağı oluşturur. Yapılan genel hemostaz ve biyokimyasal testler sonucu bu yapı ağının ABS'nin kan içindeki proteinler ve asıl olarak da fibrinojen'le kurduğu karşılıklı etkileşim sayesinde ortaya çıkmaktadır. ABS plazmadaki faktör II, V, VII, VIII, IX, X, XI ve XIII'ü etkilememektedir (136). Plazma fibrinojen aktivitesi ve buna bağlı olarak trombin zamanı uzar ve total protein, albümin, ve globülin seviyeleri ABS uygulanmasını takiben önemli derecede azalır. Hemostaz temel olarak protein aglütinasyonuna bağlıdır. Kan hücreleri de bu ağa katılmak için birleşirler. ABS ağında fizyolojik hemostatik işlem bireysel kan pıhtılaşımı yapısından bağımsız olarak gelişir. Bu yüzden de ABS hem normal bireylerde hem de birincil ya da ikincil hemostazı bozuk bireylerde etkili olabilmektedir (136).

ABS'nin topikal hemostatik ajan olarak visseral parankimatöz organlarda klinik kullanımına temel teşkil edecek yayınlanmış bir çalışma henüz bulunmamaktadır. Diğer yandan Kurt ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir olgu sunumunda endoskopik transduodenal yapılan biyopsi sonrası oluşan kanamanın durdurulmasında kullanılmış ve etkili olduğu bildirilmiştir (137).

Bu çalışma ile travmatik karaciğer yaralanmasına bağlı kanamalarda, özellikle de antikoagülan tedavi altında olan vakalarda daha olumlu sonuçlar elde edilip edilemeyeceğini deneysel ortamda ortaya koymayı amaçladık. Böyle bir sonucun ortaya konulması durumunda ABS'nin insanlar üzerinde kullanılabilmesinin önü açılacağını ve



söz konusu olan alanda morbidite ve mortaliteyi azaltmaya katkıda bulunacağını düşündük. Bu amaçlar göz önünde bulundurularak çalışma modelimizde heparinize ve non-heparinize olmak üzere 2 ana grup ve yalnız tamponun uygulandığı Kontrol alt grubu yanında tampon ile birlikte uygulanan Surgicel ve ABS alt grupları oluşturuldu.

Temel çalışma konusu hemostatik etkinliği değerlendirme olduğu için orta derecede bir yaralanma modelini kullandık. Nitekim tüm gruplarda kanamaya bağlı denek kaybı olmamıştır.

Gruplar arasında yapılan karşılaştırmada ağırlık, laserasyon yüzey alanı, PT ve INR değerleri açısından anlamlı fark bulunamadı ( $p>0.05$ ). Bu sonuç işlemin tüm deneklere standart olarak uygulandığının bir göstergesi olup PT ve INR değerlerinin değişmemesi de antikoagülan olarak kullanılan heparinin söz konusu parametreleri direkt etkilememesindedir. Heparinize grupta aPTT'nin anlamlı olarak uzun ( $Z=5.399$ ;  $p<0.001$ ) bulunması da heparinin beklenen etkisini doğrulayan sonuçtur.

İntraoperatif ve postoperatif hemoraji ciddiyetini oraya koymada kullandığımız parametrelerden, hemoglobin değeri, kanama zamanı, kanama miktarı ölçümlerinin değerlendirilmesinde beklenildiği gibi farklılıklar saptanmıştır. Heparinize grupta kanama zamanı daha uzun ( $t=7.351$ ;  $p<0.001$ ), kanama miktarı daha fazla ( $t=2.303$ ;  $p=0.026$ ), hemoglobin değerindeki düşüş daha belirgin olarak bulunmuştur. Hemostatik ajanların etkileri konusunda ise Grup 1'e göre Grup 3'te istatistiksel olarak anlamlı şekilde kanama miktarı daha düşük bulunmuştur. Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Ancak heparinize grupların karşılaştırılmasında istatistiksel anlam bulunmamasına rağmen klinik olarak anlamlı kabul edilebilecek farklar bulunmaktadır. Örneğin Grup 4'e göre Grup 5 ve, 6'da %18 oranında daha az

kanama olmuştur. Bu sonucun istatistiksel anlam taşımamasının nedeni denek sayısının azlığıdır.

Yapılan çalışmalarda Heparinin ve Surgicel'in postoperatif intraperitoneal antiadeziv özellikleri olduğu bildirilmektedir (170-172). Bu çalışmada literatürdeki bilgilerin aksine makroskopik adezyon açısından yapılan değerlendirmelerde heparinizasyonun ve Surgicel'in antiadeziv etkisini doğrulayacak sonuç çıkmadı. Kontrol ve ABS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yokken, Surgicel bu iki hemostata nazaran istatistiksel olarak da kinik gözlem ve skorlama açısından da daha fazla adezyona neden olmuştur. Bu sonuç ABS'nin antiadeziv etkisinden veya daha az adezyon oluşturma etkisinden ortaya çıkmış olabilir.

Heparinizasyon işlemi tüm histopatolojik parametreler göz önüne alındığında sonuçlar üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farka neden olmamıştır.

Histopatolojik değerlendirmeler sonucunda İnflamasyon yoğunluğu, yabancı cisim reaksiyonu, fibrozis, omental adezyonun Surgicel grubunda anlamlı düzeyde fazla olduğu, ABS ve Kontrol grubu arasında fark olmadığı tespit edildi. Arnold ve ark. yayınladıkları çalışmada Surgicel kullanılan kolesistektomilerde bilgisayarlı tomografide abse ile karışabilen inflamatuvar reaksiyona ikincil görünüm bildirilmiştir (88). Sandhu ve ark. yayınladıkları olgu sunumunda intrakraniyal menenjioma nedeniyle opere edilen ve hemostaz için Surgicel kullanılan 2 vakada BT' de nüks ile karışabilecek görünümle karşılaştığı, bununda sebebinin oluşturduğu yabancı cisim reaksiyonu olduğu düşünülmüş (39). Bu çalışmadaki bulgular yukarıdaki literatür sonuçları ile koreledir.

## 6. SONUÇ

Bu çalışma ile ABS'nin kanama miktarı açısından anlamlı hemostatik etkisi olduğu tespit edildi. Diğer parametrelerde farklılık olmasına rağmen bu istatistiksel anlama ulaşamamıştır. Denek sayısının artırılması durumunda istatistiksel anlama ulaşılacağı düşünülmektedir.

ABS Surgicel'e göre daha az makroskobik adezyona ve histopatolojik değişikliklere neden olmaktadır. Bu sonuçlar ABS'nin insanlarda topikal hemostatik ajan olarak visseral parankimal organ hemorajilerinde kullanılabileceğini ortaya koymaktadır.

Diğer taraftan bu çalışmada ABS daha az intraperitoneal adezyona neden olmuştur. Akkoç ve arkadaşlarının yaptıkları in-vitro çalışmada ise ABS'nin gram pozitif ve gram negatif bakteriler üzerinde inhibitör etkili olduğu görülmüştür (120). Bu iki ön bulgu başka deneysel çalışmalarla incelenerek ABS'nin farklı etkileri ortaya konabilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Carmona RH, Lim RC Jr, Clark GC. Morbidity and mortality in hepatic trauma. A 5 year study. *Am J Surg.*, 1982; 144: 88-94.
2. Adam R, Chiche L, Aloia T, Elias D ve ark. Hepatic resection for noncolorectal nonendocrine liver metastases: analysis of 1,452 patients and development of a prognostic model. *Ann Surg.*, 2006; 244: 524-35.
3. Schwartz SI. Hepatic resection. *Ann Surg.*, 1990; 211: 18.
4. Clark WR Jr, Leather RP. Hemostaz during liver resections. *Surgery* 1970; 67: 556-57.
5. Sakon M, Monden M, Gotoh M, Kobayashi K ve ark. Use of microcrystalline collagen powder and fibrinogen tissue adhesive for hemostaz and prevention of rebleeding in patients with hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis of the liver. *Surg Gynecol Obstet.*, 1989; 168: 453-54.
6. Carrillo EH, Reed DN Jr, Gordon L, Spain DA ve ark. Delayed laparoscopy facilitates the management of biliary peritonitis in patients with complex liver injuries. *Surg Endosc.*, 2001; 15: 319-22.
7. Eddler L. Die traumatischen verletzungen der parenchymatosen unterleibsorgane. *Arch Klin Chir.*, 1987; 34: 343.
8. Elliot JW. IV. Surgical Treatment of Tumor of the Liver, with the Report of a Case. *Ann Surg.*, 1897; 26: 83-95.
9. Fortner JG, Blumgart LH. A historic perspective of liver surgery for tumors at the end of the millennium. *J Am Coll Surg.*, 2001; 193: 210-22.
10. Pringle JH. V. Notes on the Arrest of Hepatic Hemorrhage Due to Trauma. *Ann Surg.*, 1908; 48: 541-9.

11. Lortat-jacob J, Robert H. Well defined technic for right hepatectomy. *Presse Med.*, 1952; 60: 549-51.
12. Couinaud C. Contribution of anatomical research to liver surgery. *Presse Med.*, 1956; 19: 5-12.
13. Goldsmith NA, Woodburne RT. The surgical anatomy pertaining to liver resection. *Surg Gynecol Obstet.*, 1957; 105: 310-18.
14. Elerding SC, Moore EE Jr. Recent experience with trauma of the liver. *Surg Gynecol Obstet.*, 1980; 150: 853-55.
15. Foster JH, Berman MM. Solid liver tumors. *Major Probl Clin Surg.*, 1977; 22: 1-342.
16. Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP ve ark. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg.*, 2002; 236: 397-406.
17. Morgenstern L, Michel SL, Austin E. Control of hepatic bleeding with microfibrillar collagen. *Arch Surg.*, 1977; 112: 941-3.
18. Davidson BR, Burnett S, Javet MS, Seifalian A ve ark. Experimental study of a novel fibrin sealant for achieving haemostasis following partial hepatectomy. *Br J Surg.*, 2000; 87: 790-5.
19. Soliman TH, Langer F, Puhalla H, Pokorny H, Grunberger TH, Berlakovich GA, Muhlbacher F, Steininger R. Use of absorbable mesh in the treatment of parenchymal liver injuries during orthotopic liver transplantation. *Eur J Surg.*, 2001; 167: 29-34.
20. Tabuse K, Katsumi M, Kobayashi Y, Noguchi H ve ark. Microwave surgery: hepatectomy using a microwave tissue coagulator. *World J Surg.*, 1985; 9: 136-145.
21. Schemmer P, Friess H, Hinz U, Mehrabi A ve ark. Stapler hepatectomy is a safe dissection technique: analysis of 300 patients. *World J Surg.*, 2006; 30: 419-30.

22. Zhou W, Li A, Pan Z, Fu S ve ark. Selective hepatic vascular exclusion and Pringle maneuver: A comparative study in liver resection. *Eur J Surg Oncol.*, 2007; 18: 26.
23. Smyrniotis V, Farantos C, Kostopanagiotou G, Arkadopoulos N. Vascular control during hepatectomy: review of methods and results. *World J Surg.*, 2005; 29: 1384-96.
24. Meyer AA, Crass RA, Lim RC Jr, Jeffrey RB ve ark. Selective nonoperative management of blunt liver injury using computed tomography. *Arch Surg.*, 1985; 120:550-4.
25. Vinay Kumar M.D., Ramzi S. Cotran, M.D., Stanley L. Robbins, M.D. *Temel Patoloji*, 6. Baskı. Çeviri: Uğur Çevikbaş, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, sf. 517 - 2000.
26. William A. Sodeman, JR., M.D., Thomas M. Sodeman, M.D. *Sodeman's Fiziopatoloji*, 1. Baskı, 2. Cilt. Çeviri: Hekimler Birliği Vakfı, Türkiye.
27. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology. The liver as an organ.* 9. edition, Philadelphia: WB Saunders company, 1996; 883-88.
28. Thapa BR, Walia A. Liver function tests and their interpretation. *Indian J Pediatr.*, 2007; 74: 663-71.
29. Gren RM, Flam S. AGA technical review of evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology* 2002; 123: 1367-84.
30. Nalpus B, Vassault A, Charpin S, Lacour B ve ark. Serum mitochondrial aspartate aminotransferase as a marker of chronic alcoholism: diagnostic value and interpretation in a liver unit. *Hepatology* 1986; 6: 608-14.
31. Park GJ, Lin BP, Ngu MC, Jones DB ve ark. Aspartate aminotransferase: alanine aminotransferase ratio in chronic hepatitis C infection: is it a useful predictor of cirrhosis? *J Gastroenterol Hepatol.*, 2000; 15: 386-90.

32. Ayşan E, Kılıç K, Kınacı E, Başak F ve ark. Karaciğer parankim kanamasının engellenmesinde alüminyum sulfatın etkinliği. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 2004; 20: 147-52.
33. Hagerstrand I. On histochemical enzyme changes in association with canalicular activity of alkaline phosphatase in human liver. *Acta Pathol Microbiol Scand.*, 1975;83: 527-33.
34. Forman WB, Barnhart MI. Cellular site for fibrinogen synthesis. *JAMA*. 1964;187:168-74.
35. Dahlback Blood Coagulation 2000 May 6; 355-1627.
36. Blood coagulation and Fibrinolysis. Vol. 1, Chapter:21. In: Wintrobe's Clinical Hematology, Ed.: J.P. Greer, G.M. Rodgers, J.Foerster, F. Paraskevas, J.N. Lukens, B. Glader. Eleventh edition, Philadelphia:Lippincott williams&wilkins.
37. Ferhanoğlu, B. (2003). Koagülasyon Mekanizması. Tromboz, Hemostaz ve Anjiyoloji (4. Ulusal Tromboz, Hemostaz ve Anjiyoloji Kongresi, 26-28 Eylül 2003). Ed. Orhan N. Ulutin. Edirne: May Matbaacılık Ltd. Şti.).
38. Hanks JB, Kjaergard HK, Hollingsbee DA. A comparison of the haemostatic effect of Vivostat patient-derived fibrin sealant with oxidised cellulose (Surgicel) in multiple surgical procedures. *Eur Surg Res.*, 2003 Sep-Oct;35 (5):439-44.
39. Sandhu G. S., Elexpuru-Camiruaga J. A., Buckley S. Oxidized cellulose Surgicel granulomata mimicking tumour recurrence. *British Journal of Neurosurgery*, Volume 10, Number 6, 1 December 1996; pp. 617-620.
40. Esmon, C.T. The Roles of Protein C and Thrombomodulin in the Regulation of Blood Coagulation. *J. Biol. Chem.*, 1989; 264: 4743-4746.
41. Handan RI:Diseases of the trombosit and vesel wall, in hematology of infancy and childhood, 5th ed., Nathan DG et al (eds) Philadelphia, Saunders, 1997; pp1511-1530.

42. Mann KC: Biochemistry and physiology of blood coagulation. *Tromb Haemost.*, 1999; 82:165.
43. Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, Rosendal FR, Dirven RH, de Ronde H, van der Velden PA, Petisma PH. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369:64–67.
44. Bertina RM, Reitsma PH, Rosendal FR, Vandenbroucke JP. Resistance to activated protein C and factor V Leiden as risk factors for venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1995; 74: 449-453.
45. Glannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ* 2005; 172: 367-79.
46. Tabata H, Nakamura S, Matsuzawa T. Some species differences in false prolongation of prothrombin times and activated partial thromboplastin times in toxicology. *Comp Haematol Int.*, 1995; 5: 140-4.
47. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR ve ark. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests. *Clin Chem.*, 2000; 46:2027-49.
48. Born GVR. Quantitative investigations into the aggregation of blood thrombocytes. *J Physiol.*, 1962; 162: 67-8.
49. Cardinal DC, Flower RJ. The electronic aggregatometer: A novel device for assessing thrombocyte behavior in blood. *J Pharmacol Meth.*, 1980;3:135-158.
50. Salzman EW. Measurement of thrombocyte adhesiveness. *J Lab Clin Med.*, 1963; 62: 724-35.
51. Tokyay R. Travmatik şok ve tedavisi. Ed: Ertekin C, Taviloğlu K, Güloğlu R, Kurtoğlu M. *Trauma*. 1. baskı. İstanbul: İstanbul medikal yayıncılık, 2005; 147-69.
52. Goris RJ. Pathophysiology of shock in trauma. *Eur J Surg.*, 2000;166:100-11.



53. Sandford, P.A. Chitosan: commercial uses and potential applications, in: G. Skjak-Brack, T. Anthonsen, P. Sandford (Eds.), *Chitin and Chitosan Sources, Chemistry, Biochemistry, Physical Properties and Applications*, Elsevier Science Publishers Ltd, England 1989; pp. 51-69.
54. Burkhanova, N.D., Yugai, S.M., Pulatova, K.P., Voropaeva, G.V., Rashidova, S.S. Structural investigations of chitin and its deacetylation products, *Chemistry of Natural Compounds* 2000; 36: 352-355.
55. Kristl, J., Smid-Korbar, J., Strue, E., Schara, M., Rupprecht, H. Hydrocolloids and gels of chitosan as drug carriers. *Int. J. Pharm.*, 1993; 99: 13-19.
56. Felt, O., Buri, P., Gurny, R. Chitosan: a unique polysaccharide for drug delivery. *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 1998; 24: 979-993.
57. Nemtsev, S.V., Gamzazade, A.I., Rogozhin, S.V., Bykova, V.M., Bykov, V.P. Deacetylation of chitin under homogeneous conditions, *Applied. Biochem. Microbiol.*, 2002; 38: 521-526.
58. Illum, L. Chitosan and its use as a pharmaceutical excipient. *Pharm. Res.*, 1998; 15: 1326-1331.
59. Singla, A.K., Chawla, M. Chitosan: some pharmaceutical and biological aspects-an update. *J. Pharm. Pharmacol.*, 2001; 53: 1047-1067.
60. Beal SL. Fatal hepatic hemorrhage: an unresolved problem in the management of complex liver injuries. *J Trauma* 1990; 30-63.
61. Minami, S., Suzuki, H., Okamoto, Y., Fujinaga, T., Shigemasa, Y. Chitin and chitosan activate complement via the alternative pathway. *Carbohydr. Polym.*, 1998; 36: 151-155.
62. Suzuki, Y., Okamoto, Y., Morimoto, M., Sashiwa, H., Saimoto, H., Tanioka, S., Shigemasa, Y., Minami, S. Influence of physico-chemical properties of chitin and chitosan on complement activation. *Carbohydrate Polymers*, Volume 42, Number 3, July 2000; pp. 307-310 (4).

63. Ueno, H., Mori, T., Fujinaga, T. Topical formulations and wound healing applications of chitosan, *Adv. Drug. Del. Rev.*, 2001; 52: 105-115.
64. Usami, Y., Okamoto, Y., Takayama, T., Shigemasa, Y., Minami, S. Chitin and chitosan stimulate canine polymorphonuclear cells to release leukotriene B4 and prostaglandin E2, *J. Biomed. Mat. Res.*, 1998; 42: 517-522.
65. Rao, S.B., Sharma, C.P. Use of chitosan as a biomaterial: Studies on its safety and hemostatic potential. *J. Biomed. Mater. Res.*, 1997; 34: 21-28.
66. Klokkevold, P.R., Subar, P., Fukayama, H., Bertolami, C.N. Effect of chitosan on lingual hemostaz in rabbits with trombosit dysfunction induced by epoprostenol. *J. Oral. Maxillofac. Surg.*, 1992; 50: 41-45.
67. Hoekstra, A., Struszczyk, H., Kivekas, O., (1998): Percutaneous microcrystalline chitosan application for sealing arterial puncture sites, *Biomaterials*, 19, 1467-1471.
68. Ishihara, M., Nakanishi, K., Ono, K., Sato, M., Kikuchi, M., Saito, Y., Yura, H., Matsui, T., Hattori, H., Uenoyama, M., Kurita, A. Photocrosslinkable chitosan as a dressing for wound occlusion and accelerator in healing process. *Biomaterials* 2002; 23: 833-840.
69. Okamoto, Y., Yano, R., Miyatake, K., Tomohiro, I., Shigemasa, Y., Minami, S. Effects of chitin and chitosan on blood coagulation. *Carbonhydr. Polym.*, 2003; 53: 337-342.
70. Chou, T.C., Fu, E., Wu, C.J., Yeh, J.H. Chitosan enhances trombosit adhesion and aggregation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2003; 302: 480-483.
71. Huang, R., Du, Y., Yang, J., Fan, L. Influence of functional groups on the in vitro anticoagulant activity of chitosan sulfate. *Carbonhydr. Res.*, 2003; 338: 483-489.
72. Ronghua, H., Yumin, D., Jianhong, Y. Preparation and anticoagulant activity of carboxybutyrylated hydroxyethyl chitosan sulfates. *Carbonhydr. Polym.* 2003; 51: 431-438.

73. Vongchan, P., Sajomsang, W., Subyen, D., Kongtawelert, P. Anticoagulant activity of a sulfated chitosan. *Carbonhydr. Res.*, 2002; 337: 1239-1242.
74. Grey E. Fibrin as a hemostatic in cerebral surgery. *Surg Gynecol Obstet.*, 1915;21:452.
75. Schelling G, Block T, Gokel M, Blanke E, Hammer C, Brendel W. Application of a fibrinogen-thrombin-collagen-based hemostyptic agent in experimental injuries of liver and spleen. *J Trauma* 1988; 28: 472-5.
76. Alam HB, Burriss D, DaCorta JA, Rhee P. Hemorrhage control in the battlefield: role of new hemostatic agents. *Mil Med.*, 2005;170:63-9.
77. Neuffer MC, McDivitt J, Rose D, King K, Cloonan CC, Vayer JS. Hemostatic dressings for the first responder: a review. *Mil Med.*, 2004;169:716-20.
78. Pusateri AE, Holcomb JB, Kheirabadi BS, Alam HB, Wade CE, Ryan KL. Making sense of the preclinical literature on advanced hemostatic products. *J Trauma* 2006; 60: 674-82.
79. Holcomb J, MacPhee M, Hetz S, Harris R, Pusateri A, Hess J. Efficacy of a dry fibrin sealant dressing for hemorrhage control after ballistic injury. *Arch Surg.*, 1998;133: 32-35.
80. Holcomb JB, Pusateri AE, Harris RA, Charles NC, Gomez RR, Cole JP, et al. Effect of dry fibrin sealant dressings versus gauze packing on blood loss in grade V liver injuries in resuscitated swine. *J Trauma* 1999; 46: 49-57.
81. Agus GB, Bono AV, Mira E, Olivero S, Peilowich A, Homdrum E, et al. Hemostatic efficacy and safety of TachoComb in surgery. Ready to use and rapid hemostatic agent. *Int Surg* 1996; 81:316-9.
82. Alam HB, Uy GB, Miller D, Koustova E, Hancock T, Inocencio R, et al. Comparative analysis of hemostatic agents in a swine model of lethal groin injury. *J Trauma* 2003; 54: 1077-82.

83. Alam HB, Chen Z, Jaskille A, Querol RI, Koustova E, Inocencio R, et al. Application of a zeolite hemostatic agent achieves 100% survival in a lethal model of complex groin injury in Swine. *J Trauma* 2004; 56: 974-83.
84. Arnold, Alicia, Sodickson, Aaron. Postoperative Surgicel mimicking abscesses following cholecystectomy and liver biopsy. *Emergency Radiology*, Volume 15, Number 3, May 2008; pp. 183-185 (3).
85. Wright JK, Kalns J, Wolf EA, Traweek F, Schwarz S, Loeffler CK, et al. Thermal injury resulting from application of a granular mineral hemostatic agent. *J Trauma* 2004; 57: 224-30.
86. Belghiti J, Guevara OA, Noun R, Saldinger PF ve ark. Liver hanging maneuver: a safe approach to right hepatectomy without liver mobilization. *J Am Coll Surg.*, 2001; 193: 109-11.
87. Wright FL, Hua HT, Velmahos G, Thoman D, Demetriades D, Rhee PM. Intracorporeal use of the hemostatic agent QuickClot in a coagulopathic patient with combined thoracoabdominal penetrating trauma. *J Trauma* 2004; 56: 205-8.
88. Pusateri AE, Delgado AV, Dick EJ Jr, Martinez RS, Holcomb JB, Ryan KL. Application of a granular mineral-based hemostatic agent (QuikClot) to reduce blood loss after grade V liver injury in swine. *J Trauma* 2004; 57: 555-62.
89. Ahuja N, Ostomel TA, Rhee P, Stucky GD, Conran R, Chen Z, et al. Testing of modified zeolite hemostatic dressings in a large animal model of lethal groin injury. *J Trauma* 2006; 61: 1312-20.
90. Baker SE, Sawvel AM, Zheng N, Stucky GD. Controlling bioprocesses with inorganic surfaces: Layered clay hemostatic agents. *Am Chemical Society* 2007; (18), pp 4390–4392.
91. Ersoy G, Kaynak MF, Yilmaz O, Rodoplu U, Maltepe F, Gokmen N. Hemostatic effects of microporous polysaccharide hemsphere in a rat model with severe femoral artery bleeding. *Adv Ther.*, 2007; 24: 485-92.

92. Mc Magnus JG, Wedmore I, Wedmore F, et al. Modern hemostatic agent for hemorrhage control: a review and discussion of use in current combat operation. *Emergency Medicine Review* 2005; 1-4.
93. A. R. Brodbelt, J. B. Miles, P. M. Foy, and J. C. Broome. Intraspinal oxidised cellulose (Surgicel) causing delayed paraplegia after thoracotomy a report of three cases. *Ann R Coll Surg Engl.*, 2002 March; 84 (2): 97-99.
94. Parks RW, Chrysos E, Diamond T. Management of liver trauma. *Br J Surg.*, 1999; 86:1121-35.
95. Lim RC Jr, Knudson J, Steele M. Liver trauma: current method of management. *Arch Surg.*, 1972; 104: 544-50.
96. Livingstone DH, Tortella BJ, Blackwood J, Machiedo GW, Rush BF. The role of laparoscopy on abdominal trauma. *J. Trauma* 1992; 33-471.
97. Sitzmann JV, Grene PS. Perioperative predictors of morbidity following hepatic resection for neoplasm. A multivariate analysis of a single surgeon experience with 105 patients. *Ann Surg.*, 1994; 219: 13-7.
98. Delva E, Camus Y, Nordlinger B, Hannoun L ve ark. Vascular occlusions for liver resections. Operative management and tolerance to hepatic ischemia: 142 cases. *Ann Surg.*, 1989; 209: 211-8.
99. Gozzetti G, Mazziotti A, Grazi GL, Jovine E ve ark. Liver resection without blood transfusion. *Br J Surg.*, 1995; 82: 1105-10.
100. Poon RT, Fan ST, Ng IO, Wong J. Significance of resection margin in hepatectomy for hepatocellular carcinoma: A critical reappraisal. *Ann Surg.*, 2000; 231: 544-51.
101. Kooby DA, Stockman J, Ben-Porat L, Gonen M ve ark. Influence of transfusions on perioperative and long-term outcome in patients following hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg.*, 2003; 237: 860-9.

102. Rosen CB, Nagorney DM, Taswell HF, Helgeson SL ve ark. Perioperative blood transfusion and determinants of survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma. *Ann Surg.*, 1992; 216: 493-504.
103. Rotondo MF, Schwab CW, McGonigal MD, Phillips GR ve ark. 'Damage control': an approach for improved survival in exsanguinating penetrating abdominal injury. *J. Trauma* 1993; 35: 375-82.
104. Caldwell KP. Spontaneous intraperitoneal haemorrhage due to haemangioma of liver. *Br Med J.*, 1950; 2: 1155.
105. Kono M, Yahagi N, Kitahara M, Fujiwara Y ve ark. Cardiac arrest associated with use of an argon beam coagulator during laparoscopic cholecystectomy. *Br. J Anaesth.*, 2001; 87: 644-6.
106. Moore EE, Cogbill Th, Jurkovich GJ, Schackford SR ve ark. Organ injury scaling: Spleen and liver (1994 revision). *J Trauma* 1995; 38: 323-4.
107. Smyrniotis VE, Kostopanagiotou GG, Contis JC, Farantos CI, Voros DC, Kannas DC, Koskinas JS. Selective hepatic vascular exclusion versus Pringle maneuver in major liver resections: prospective study. *World J Surg.*, 2003; 27: 765-9.
108. Velmahos GC, Toutouzas K, Radin R, Chan L ve ark. High success with nonoperative management of blunt hepatic trauma: the liver is a sturdy organ. *Arch Surg.*, 2003; 138: 475-80.
109. Malhotra AK, Fabian TC, Croce MA, Gavin TJ ve ark. Blunt hepatic injury: a paradigm shift from operative to nonoperative management in the 1990s. *Ann Surg.*, 2000; 231: 804-13.
110. Kozar RA, Moore JB, Niles SE, Holcomb JB ve ark. Complications of nonoperative management of high-grade blunt hepatic injuries. *J Trauma* 2005; 59: 1066-71.
111. American Association for the Surgery of trauma. AAST injury Scaling and Scoring System, Daphne, AL, 1998.

112. Davis RA, Shayne JP, Max MH, Woolfitt RA, Schwab W. The use of computerized axial tomography versus peritoneal lavage in the evaluation of blunt abdominal trauma: a prospective study. *Surgery* 1985; 798-845.
113. DiGiacomo JC, McGonigal MD, Haksal ZJ, Audu PB, Schwab CW. Arterial bleeding diagnosed by CT hemodynamically stable victims of blunt trauma. *J. Trauma* 1996; 40-249.
114. Knudson MM, Lim RC, Jr Oakes DD, Jeffrey RB, Jr. Nonoperative management of blunt liver injuries in adults: the need for continued surveillance. *J. Trauma* 1990; 30-1494.
115. Croce MA, Fabian TC, Menke PG, Waddle-Smith L, Minard G, Kudsk KA, Patton JH Jr, Schurr MJ, Pritchard FE. Nonoperative management of blunt hepatic trauma is the treatment of choice for hemodynamically stable patients. Results of a prospective trial. *Ann Surg.*, 1995; 221- 44.
116. Fabian TC, Mangiante EC, White TJ. A prospective study of 91 patients undergoing both computed tomography and peritoneal lavage following blunt abdominal trauma. *J. Trauma* 1986; 26-602.
117. Nance ML, Peden GW, Shapiro MB, Kauder DR, Rotondo MF, Schwab CW. Solid viscus injury predicts major hollow viscus injury in blunt abdominal trauma. *J. Trauma* 1997; 43-618.
118. Davis KA, Brody JM, Cioffi WG. Computed tomography in blunt hepatic trauma. *Arch. Surg.* 1996; 131-155.
119. R othlin M, Naf R, Amgwerd M, Candinas D. Ultrasound in blunt abdominal and thoracic trauma. *J. Trauma* 1993; 34 (4):488-495.
120. Akkoc N, Akcelik M, Haznedaroglu I, Goker H, Aksu S, Kirazli S, Firat HC. In vitro anti-bacterial activities of Ankaferd blood stopper. *Int J Lab Hematol.*, 2008; 30:95.
121. Dogan OF, Ozyurda U, Uymaz OK, Ercetin S, Haznedaroglu IC. New anticoagulant agent for CABG surgery. *Eur J Clin Invest.*, 2008; 38:341.

122. Johnson JW, Gracias VH, Gupta R, Guillamondegui O ve ark. Hepatic angiography in patients undergoing damage control laparotomy. *J Trauma* 2002; 52: 1102-6.
123. McConnel DB, Trunkey DD. Nonoperative management of abdominal trauma. *Surg. Clin. North Am.*, 1990 Jun;70 (3):677-88.
124. Andersson R, Bengmark S. Conservative treatment of liver trauma. *World Journal of Surgery* 1990;14: 483-6
125. Pachter HL, Knudson MM; Esrig B, Ross S, Hoyt D, Cogbill T, Sherman H, Scalea T, Harrison P; Shackford S, et al. Status of nonoperative management of blunt hepatic injuries in 1995: a multicenter experience with 404 patients. *J. Trauma* 1996; 40-31.
126. Ciraulo DL, Luk S, Palter M, Cowel V, Welch J, Cortes V, Orlando R, Banever T, Jacobs L. Selective hepatic arterial embolization of grade 4 and 5 blunt hepatic injuries: an extension of resuscitation in the nonoperative management of traumatic hepatic injuries. *J. Trauma* 1998; 45: 353-359.
127. Fischer RP, Miller-Crothcett P, Reed RL. Gastrointestinal disruption: the hazard of nonoperative management in adults with blunt abdominal injury. *J. Trauma* 1988; 28:1445.
128. Ogata S, Belghiti J, Varma D, Sommacale D ve ark. Two hundred liver hanging maneuvers for major hepatectomy: a single-center experience. *Ann Surg.*, 2007; 245: 31-35.
129. Menegaux F, Langlois P, Chigot JP Severe blunt trauma of the liver: Study of mortality factors. *J. Trauma* 1993; 35: 865-869.
130. Kim SH, Park SJ, Lee SA, Lee WJ ve ark. Various liver resections using hanging maneuver by three glisson's pedicles and three hepatic veins. *Ann Surg.*, 2007; 245:201-5.



131. Pachter HL, Liang HG, Hofstetter SR. Liver and biliary tract trauma. Ed: Feliciano DV, Moore EE, Mattox KL. Trauma, 3rd edition. Connecticut: Appleton & Lange, Stamford, 1996; 487-523.
132. Pachter HL, Liang HG, Hofstetter SR. Liver and biliary tract trauma. Ed: Mattox KL, Feliciano DV, Moore EE. Trauma. 4th edition. New York: McGraw-Hill 2000; 633-682.
133. Igawa S, Sakai K, Kinoshita H, Hirohashi K. Intraoperative sonography: Clinical usefulness in liver surgery. Radiology 1985;156:473-8.
134. Pachter HL, Spencer FC, Hofstetter SR, Coppa GF. Experience with the finger fracture technique to achieve intra-hepatic hemostaz in 75 patients with severe injuries of the liver. Ann Surg., 1983; 197: 771-8.
135. Asensio JA, Demetriades D, Chahwan S, Gomez H ve ark. Approach to the management of complex hepatic injuries. J Trauma 2000; 48: 66-9.
136. Goker H, Haznedaroglu IC, Ercetin S, et al. Haemostatic actions of the folkloric medicinal plant extract, Ankaferd blood stopper. J Int Med Res., 2008; 36: 163-170.
137. Kurt M, Disibeyaz S, Akdogan M, Sasmaz N, Aksu S, Haznedaroglu IC. Endoscopic application of Anfaferd Blood Stopper as a novel experimental treatment modality for upper gastrointestinal bleeding: A case report. Am J Gastroenterol 2008 (In Press).
138. Matsuda H, Ando S, Morikawa T et al. Inhibitors from the rhizomes of *Alpinia officinarum* on production of nitric oxide in lipopolysaccharide-activated macrophages and the structural requirements of diarylheptanoids for the activity. Bioorg Med Chem., 2006; 14: 138-142.
139. Lee SJ, Umamo K, Shibamoto T, et al. Identification of volatile components in basil (*Ocimum basilicum* L.) and thyme leaves (*Thymus vulgaris* L.) and their antioxidant properties. Food Chem., 2007; 91: 131-137.

140. Testai L, Chericoni S, Calderone V, et al. Cardiovascular effects of *Urtica dioica* L. (Urticaceae) roots extracts: in vitro and in vivo pharmacological studies. *J Ethnopharmacol.*, 2002; 81: 105-109.
141. Sheela ML, Ramakrishna MK, Salimath BP. Angiogenic and proliferative effects of the cytokine VEGF in Ehrlich ascites tumor cells is inhibited by *Glycyrrhiza glabra*. *Int Immunopharmacol.*, 2006; 6: 494-498.
142. Barka EA, Belarbi A, Hachet C, et al. Enhancement of in vitro growth and resistance to gray mould of *Vitis vinifera* co-cultured with plant growth-promoting rhizobacteria. *FEMS Microbiol Lett.*, 2000; 186: 91-95.
143. Barka E, Gognies S, Nowak J, et al. Inhibitory effect of endophyte bacteria on *Botrytis cinerea* and its influence to promote the grapevine growth. *Biol Control* 2002; 24: 135-142.
144. Zhao J, Wang J, Chen Y, et al. Anti-tumor-promoting activity of a polyphenolic fraction isolated from grape seeds in the mouse skin two-stage initiation-promotion protocol and identification of procyanidin B5-3'-gallate as the most effective antioxidant constituent. *Carcinogenesis* 1999; 20: 1737-1745.
145. Steven L. Bennett, David A. Melanson, David F. Torchiana, David M. Wiseman, and Amarpreet S. Sawhney. Next-Generation HydroGel Films as Tissue Sealants and Adhesion Barriers. *J Card Surg.*, 2003;18:494-499.
146. O'Shaughnessy BA, Schafernak KT, DiPatri AJ Jr, Goldman S, Tomita T. A granulomatous reaction to Avitene mimicking recurrence of a medulloblastoma. Case report. *J Neurosurg.*, 2006 Jan; 104 (1 Suppl):33-6.
147. Sirlak M, Eryilmaz S, Yazicioglu L, Kiziltepe U, Eyiletten Z, Durdu MS, Tasoş R, Eren NT, Aral A, Kaya B, Akalin H. Comparative study of microfibrillar collagen hemostat (Colgel) and oxidized cellulose (Surgicel) in high transfusion-risk cardiac surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.*, 2004; 126 (3):666-70.

148. Paik CN, Kim SW, Lee IS, Park JM, Cho YK, Choi MG, Chung IS. The therapeutic effect of cyanoacrylate on gastric variceal bleeding and factors related to clinical outcome. *J Clin Gastroenterol.*, 2008 Sep; 42 (8): 916-22.
149. Ramesh J, Limdi JK, Sharma V, Makin AJ. The use of thrombin injections in the management of bleeding gastric varices: a single-center experience. *Gastrointest Endosc.*, 2008; 68 (5): 883-6.
150. Hosbein D. J., Blumenstock D. A. Anastomosis of small arteries using tissue adhesive. *Surg Gynecol Obstet.*, 1964; 118:112.
151. Souther S. G., Levitsky S., Roberts W. C. Bucrylate tissue adhesive for microvascular anastomosis. *Arch Surg.*, 1971; 103:496.
152. Minni F, Taffurelli M, Grassigli A, Luchini U, Carlomagno G. Isobutyl-2-cyanoacrylate in atypical liver resection in rats and rabbits: surgical technic and histostructural observations. *Chir Ital.*, 1980 Feb; 32 (1): 242-51.
153. Babayan R, Klöppel G. Isobutyl-2-cyanoacrylate in the treatment of liver injuries in animal experiments. *Med Welt.*, 1982 Apr 8; 33 (14):517-9.
154. Oz M.C., Rondinone J.F., Shargill N.S. Floseal Matrix: New Generation Topical Hemostatic Sealant. *Journal of Cardiac Surgery*, Volume 18, Number 6, November 2003; pp. 486-493 (8).
155. Scher KS, Coil JA Jr. Effects of oxidized cellulose and microfibrillar collagen on infection. *Surgery.* 1982 Mar; 91 (3):301-4.
156. George L. Adams, Roberto J. Manson, Vic Hasselblad, Linda K. Shaw and Jeffrey H. Lawson. Acute in-vivo evaluation of bleeding with Gelfoam plus saline and Gelfoam plus human thrombin using a liver square lesion model in swine. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2008 Jul 16. (Epub ahead of print)

157. Rupa Patel, MD, Robert P. Caruso, MD, Samir Taneja, MD, Michael Stifelman, MD. Use of Fibrin Glue and Gelfoam to Repair Collecting System Injuries in a Porcine Model: Implications for the Technique of Laparoscopic Partial Nephrectomy. *Journal of Endourology*. November 1, 2003;17 (9): 799-804.
158. Villaggi ve Ratti, 1997, s.:2.4.2.
159. Villaggi ve Ratti, 1997, s.:2.4.10.
160. Ochsner MG, Maniscalco-Theberge ME, Champion HR. Fibrin glue as a hemostatic agent in hepatic and splenic trauma. *J. Trauma* 1990; 30-884.
161. Pusateri AE, Delgado AV, Dick EJ Jr, Martinez RS ve ark. Application of a granular mineral-based hemostatic agent (QuikClot) to reduce blood loss after grade V liver injury in swine. *J Trauma* 2004; 57: 555-62.
162. Burch JM, Ortiz VB, Richardson RJ, Martin RR ve ark. Abbreviated laparotomy and planned reoperation for critically injured patients. *Ann Surg.*, 1992; 215: 476-83.
163. Caruso DM, Battistella FD, Owings JT, Lee SL, Samaco RC. Perihepatic packing of major liver injuries: complications and mortality. *Arch Surg.*, 1999; 134: 958-62.
164. Kohno H, Nagasue N, Chang YC, Taniura H ve ark. Comparison of topical hemostatic agents in elective hepatic resection: a clinical prospective randomized trial. *World J Surg.*, 1992; 16: 966-9.
165. Castaing D, Garden OJ, Bismuth H. Segmental liver resection using ultrasoundguided selective portal venous occlusion. *Ann Surg.*, 1989; 210: 20-3.
166. Kershisnik MM, Ro JY, Cannon GH, Ordonez NG ve ark. Histiocytic reaction in pelvic peritoneum associated with oxidized regenerated cellulose. *Am J Clin Pathol* 1995; 103: 27-31.

167. Berguerr, Stoerkel RL, Moore EE, Moore FA ve ark. Warning: Fatal reaction to use of fibrin glue in deep hepatic wounds. Case reports. *J Trauma* 1991; 31: 408-11.
168. Sutton E, Bochicchio GV, Bochicchio K, Rodriguez ED, Henry S, Joshi M, Scalea TM. Long term impact of damage control surgery: a preliminary prospective study. *J. Trauma* 2006; 61: 831-4.
169. Biondo-Simões Mde L, Petrauskas R, Dobrowolski AG, Godoy G, Kaiber F, Ioshii SO. Validity of microporous polysaccharide hemispheres as a hemostatic agent in hepatic injuries: an experimental study in rats. *Acta Cir Bras.*, 2007 Mar-Apr; 22 Suppl 1:29-33.
170. Larsson B, Nisell H, Granberg I. Surgicel an absorbable hemostatic material in prevention of peritoneal adhesions in rats. *Acta Chir Scand.*, 1978; 144 (6):375-8.
171. Raftery AT. Absorbable haemostatic materials and intraperitoneal adhesion formation. *Br J Surg.*, 1980 Jan; 67 (1):57-8.
172. Fukasawa M, Girgis W, diZerega GS. Inhibition of postsurgical adhesions in a standardized rabbit model: II. Intraperitoneal treatment with heparin. *Int J Fertil.*, 1991 Sep-Oct; 36(5): 296-301.
173. Dixon E, Vollmer CM Jr, Bathe OF, Sutherland F. Vascular occlusion to decrease blood loss during hepatic resection. *Am J Surg.*, 2005; 190: 75-86.