

**T. C.**

**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**

**MERAM TIP FAKÜLTESİ**

**GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**KARACİĞER PARANKİM KANAMASI OLUŞTURULAN SIÇANLARDA TOPIKAL  
HEMOSTATİK AJANLARIN HEMOSTATİK ETKİNLİĞİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. BERKAN ACAR**

**UZMANLIK TEZİ**

**KONYA, 2022**



**T. C.**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**KARACİĞER PARANKİM KANAMASI OLUŞTURULAN SIÇANLARDA TOPIKAL  
HEMOSTATİK AJANLARIN HEMOSTATİK ETKİNLİĞİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. BERKAN ACAR**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**PROF.DR.TEVFİK KÜÇÜKKARTALLAR**

**KONYA, 2022**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca ilgi ve desteklerini her zaman hissettiğim, her türlü bilgi ve becerilerini bizimle paylaşan disiplinli davranışlarıyla örnek aldığım mesleki olarak gelişmemde büyük katkı sağlayan başta tez danışmanım Prof. Dr. Tefvik KÜÇÜKKARTALLAR olmak üzere tüm Genel Cerrahi öğretim üyesi hocalarım, bu tez hazırlamamda yardımlarını esirgemeyen Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı hocamız Doç. Dr. Sıddıka FINDIK'a, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı hocamız Dr. Öğr. Üyesi İbrahim KILINÇ'a,

Asistanlık hayatım boyunca beraber çalışmaktan keyif aldığım, tez konusunda da desteklerini esirgemeyen başta Dr. Abdulkadir ÇELİK ve Dr. İhsan Volkan PENÇEK olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Tüm hayatım boyunca desteğini esirgemeyen asistanlık sürecinde de hep arkamda hissettiğim annem ve babama,

Asistanlık süreci boyunca her zaman yanımda olan, sıkıntılarımı paylaşan desteği, gülü yüzü ve fedakârlıklarıyla bu süreci kolaylaştıran çok değerli eşime,

Asistanlık süreci boyunca yeterince ilgilenemediğim, ama bu süreçte sıkıntılarımı unutturan, huzur ve neşe kaynağım oğlum Kürşat Buğra'ya

Tüm samimi duygularıyla teşekkürlerimi sunuyorum.

## ÖZET

# KARACİĞER PARANKİM KANAMASI OLUŞTURULAN SIÇANLARDA TOPIKAL HEMOSTATİK AJANLARIN HEMOSTATİK ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. BERKAN ACAR

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2022

**Amaç:**Karaciğerin travmatik yaralanmalarında veya karaciğer ameliyatlarında mortalitenin en sık nedeni olan kanamalarda, topikal hemostatik ajanların etkinliğini karşılaştırarak mortalite ve morbidite oranlarının azalmasını sağlamaktır.

**Materyal ve Metod:**Randomize kontrollü çalışma olarak planlanan deneysel modelimizde 24 adet dişi Wistar Albino cinsi rat kullanıldı. Ratlar kendi içinde rastgele üç gruba ayrıldı. Tüm gruplardan preoperatif kan örnekleri alındı. Tüm gruplara genel anestezi altında laparotomi yapıldı ve karaciğer sol lateral lobuna anatomik olmayan rezeksiyon uygulandı. Kontrol grubunda (Grup 1) rezeksiyon yüzeyine % 0.9 NaCl solüsyonu, Grup 2 de rezeksiyon yüzeyine oksitlenmiş rejenere sellüloz (ORS) içerikli emilebilir hemostatik toz (Surgicel® Powder), Grup 3 de rezeksiyon yüzeyine fibrin doku yapıştırıcısı (Tisseel®) uygulandı. Postoperatif 24. saatte yeniden tüm gruplardan kan örnekleri alındı. Preoperatif ve postoperatif hemotokrit (Hct) ve hemoglobin (Hb) değerleri ölçülerek karşılaştırma yapıldı.Cerrahi girişimden 5 gün sonra genel anestezi altında rezeksiyon alanından histopatolojik değerlendirme için örnekleme yapıldı.

**Sonuçlar:**Bu çalışmada kontrol, ORS ve fibrin yapıştırıcı kullanılan gruplar arasındaki Hct ve Hb değerleri arasındaki farklar karşılaştırıldı. Bu değerler arasındaki farka bakıldığında fibrin yapıştırıcı ve ORS kullanılan grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Histopatolojik değerlendirmede; ORS ve fibrin yapıştırıcı kullanılan grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Ancak fibrin yapıştırıcının oransal olarak daha fazla nekroza yol açtığı görüldü. Ayrıca ORS bileşiklerinin antimikrobiyal etkilerinin olmasına rağmen ORS kullanılan grupta abse oluşumu görüldü.

**Tartışma:**Karaciğer kanamalarında ORS ve fibrin yapıştırıcının hemostatik olarak etkili olduğu, ancak fibrin yapıştırıcının istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen karaciğer parankiminde oransal olarak daha fazla nekroza yol açtığı tespit edildi.

**Anahtar Kelimeler:**Karaciğer parankim kanamaları,topikal hemostatik ajanlar, oksitlenmiş rejenere sellüloz,fibrin doku yapıştırıcısı

## **ABSTRACT**

### **EVALUATION OF THE HEMOSTATIC EFFECTIVENESS OF TOPICAL HEMOSTATIC AGENTS IN RATS WITH LIVER PARENCHYMAL HEMORRHAGE**

**BERKAN ACAR MD**

**MASTER THESIS**

**KONYA, 2022**

**Aim:** The aim is to reduce the mortality and morbidity rates by comparing the effectiveness of topical hemostatic agents in bleeding, which is the most common cause of mortality in liver traumatic injuries or liver surgeries.

**Material and Method:** In our experimental model, which was planned as a randomized controlled study, 24 female Wistar Albino rats were used. Rats were randomly divided into three groups.. Preoperative blood samples were taken from all groups.All groups underwent laparotomy under general anesthesia and non-anatomical resection of the left lateral lobe of the liver was performed. In the control group (Group 1), 0.9% NaCl solution was applied to the resection surface, in Group 2, absorbable hemostatic powder (Surgicel® Powder) containing oxidized regenerated cellulose (ORS) was applied to the resection surface, and in Group 3, fibrin tissue adhesive (Tisseel®) was applied to the resection surface.Blood samples were taken from all groups again at the postoperative 24th hour. Preoperative and postoperative hematocrit (Hct) and hemoglobin (Hb) values were measured and compared.5 days after the surgical intervention, sampling was performed from the resection area for histopathological evaluation under general anesthesia

**Results:** In this study, the differences in Hct and Hb values between control, ORS and fibrin glue groups were compared. Considering the difference between these values, a statistically significant difference was found between the group using fibrin glue and ORS and the control

group. In histopathological evaluation; There was no statistically significant difference between the ORS and fibrin glue group and the control group. However, it was observed that fibrin glue caused proportionally more necrosis. In addition, although ORS compounds have antimicrobial effects, abscess formation was observed in the ORS group.

**Conclusion:** ORS and fibrin glue were found to be hemostatically effective in hepatic hemorrhages, but fibrin glue caused proportionally more necrosis in the liver parenchyma, although it was not statistically significant.

**Key Words:** Liver parenchyma hemorrhages, topical hemostatic agents, oxidized regenerated cellulose, fibrin tissue adhesive

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....</b>	<b>viii</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ.....</b>	<b>x</b>
<b>TABLolar DİZİNİ.....</b>	<b>xi</b>
<b>RESİMLER DİZİNİ.....</b>	<b>xii</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>1</b>
2.1. TARİHÇE .....	1
2.2. KARACİĞER CERRAHİSİNDE HEMOSTAZIN ÖNEMİ.....	2
2.3. HEMOSTAZ.....	3
2.3.1. Hemostaz Mekanizması.....	3
2.3.1.1. Vazokonstrüksiyon.....	3
2.3.1.2. Trombosit Agregasyonu.....	4
2.3.1.3. Koagülasyon.....	4
2.3.1.4. Fibrinolizis.....	7
2.3.2. Hemostazın Değerlendirilmesi.....	8
2.4. KARACİĞERİN GENEL ÖZELLİKLERİ.....	9
2.4.1. Karaciğerin Anatomisi.....	9
2.5. KARACİĞER KANAMALARININ KLİNİK ÖNEMİ VE YÖNETİMİ.....	11
2.5.1. Karaciğer Travmalarında Sınıflama.....	12
2.6. KARACİĞER TRAVMALARININ TEDAVİSİ.....	13
2.6.1. Nonoperatif Tedavi Yaklaşımı.....	14
2.6.2. Operatif Tedavi Yöntemleri ve Teknik Yaklaşımlar.....	15
2.7. OKSİTLENMİŞ REJENERE SELLÜLOZ.....	16
2.8. FİBRİN YAPIŞTIRICILAR.....	17

<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>19</b>
3.1. Biyokimyasal İncelemeler .....	23
3.2. Histopatolojik İncelemeler .....	24
3.3. Verilerin Analizi.....	24
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>25</b>
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....</b>	<b>32</b>
<b>6. KAYNAKLAR.....</b>	<b>38</b>

## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

vWF	: Von Willebrand faktör
ADP	: Adenozin Difosfat
Ca	: Kalsiyum
HMWK	: Yüksek moleküler ağırlıklı kininojen
PK	: Prekallikrein
tPA	: Doku tipi plazminojen aktivatörü
uPA	: Ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitörü
PT	: Protrombin zamanı
aPTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
INR	: International Normalization Ratio
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
AAST	: Amerikan Travma Cerrahisi Derneği
BT	: Bilgisayarlı tomografi
Ark	: Arkadaşları
NOT	: Nonoperatif tedavi
ORS	: Oksitlenmiş rejenere selüloz
ONRS	: Oksitlenmiş rejenere edilmemiş selüloz
USG	: Ultrasonografi
SP	: Surgicel Powder
SF	: Surgicel Fibrillar
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
Hct	: Hematokrit
dk	: Dakika

ml : Mililitre  
cm : Santimetre  
NaCl : Sodyum klorür  
FY :Fibrin yapıştırıcı  
Hb : Hemoglobin

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1: Primer ve sekonder hemostaz.....	6
Şekil 2: Ekstrinsik ve intrinsik yolun şematik görünümü.....	7
Şekil 3: Fibrinolizin şematik görünümü .....	8
Şekil 4: Karaciğerin ligamentleri.....	10
Şekil 5: Karaciğerin segmentleri.....	11
Şekil 6: Fibrin yapıştırıcıların etki mekanizması .....	18
Şekil 7: Grupların preoperatif ve postoperatif Hb değerleri ve hemoglobin değişimlerinin grafiği.....	26
Şekil 8: Grupların preoperatif ve postoperatif hct değerleri ve hct değişimlerinin grafiği.....	27

## TABLULAR DİZİNİ

### Sayfa

Tablo 1: Koagülasyon faktörleri .....	5
Tablo 2: Karaciğer hasarı için kullanılan AAST derecelendirme ölçeği .....	13
Tablo 3: Histopatolojik değerlendirme skoru-I. ....	24
Tablo 4: Histopatolojik değerlendirme skoru-II.....	24
Tablo 5: Grupların preop ve postop hemogloblin değerlerinin karşılaştırılması. ....	25
Tablo 6: Grupların preop ve postop hematokrit değerlerinin karşılaştırılması.....	26
Tablo 7: Grupların(Grup 1-2-3) nekroz, granülasyon dokusu, kanama varlığı, fibrozis ve inflamasyon derecelerinin dağılımı .....	28
Tablo 8: Grupların(Grup 2-3) nekroz, granülasyon dokusu, kanama varlığı, fibrozis ve inflamasyon derecelerinin dağılımı.....	29
Tablo 9: Grupların inflamasyon hücrelerinin dağılımları.....	30

## RESİMLER DİZİNİ

### Sayfa

Resim 1:Sıçanların operasyona hazırlanması ve 45° eğimli platforma yerleştirilmesi .....	20
Resim 2:Laparotomi yapılmış Wistar-Albino cinsi sıçan.....	21
Resim 3:Karaciğer sol lateral lobun ortaya konulmuş hali.....	21
Resim 4:Sıçanlara anatomik olmayan karaciğer rezeksiyonu uygulaması.....	22
Resim 5:Fibrin yapıştırıcı (Tisseel®) uygulanmış rezeksiyon yüzeyi .....	22
Resim 6:Surgicel® Powder uygulanmış rezeksiyon yüzeyi.....	23
Resim 7:Karaciğerin histolojik kesitleri .....	31

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer, künt ve penetran abdominal travmalarda sık yaralanan organlardan biridir ve bu oran abdominal travmalarda % 16-30'dur (1, 2). Karaciğer yaralanmaları, ağır karın travmalarında önde gelen ölüm nedenlerinden biri olup %10-15 arasında ölüm oranına sahiptir (3). Modern tanı ve tedavi yöntemlerinin kullanılmasıyla karaciğer travmalarının tanı ve tedavisinde önemli ölçüde gelişme ve değişiklikler olmuştur (4). Ciddi olmayan karaciğer yaralanması olan hastaların %80'den fazlası ameliyatsız başarılı bir şekilde tedavi edilebilmektedir (5).

Karaciğerde çok yoğun bir damar ağı vardır ve bu damarlanma vazokonstriksiyon sağlayacak düz kas lifleri içermeyen sinüsoidal yapı ile birliktedir. Bu sebeple herhangi bir şekilde doku bütünlüğü bozulduğunda kontrol edilmesi zor ciddi kanamalarla karşılaşmaktadır (6).

Elektif karaciğer cerrahisi veya karaciğer travmalarından sonra karşılaşılan karaciğer parankim kanaması çok ciddi bir problemdir. Majör karaciğer cerrahisinde ölüm oranı %3-14'tür ve bunun en sık nedeni kanamadır (7). Kanamayı durdurmak için birçok yöntem denenmiş olup topikal hemostatik ajanların kullanımı da bu yöntemlerden biridir. Bu amaçla oksitlenmiş rejenere selüloz, emilebilir jelatin sünger, mikrofibriler kollajen ve fibrin yapıştırıcılar gibi hemostatik materyaller denenmiştir (8). Topikal hemostatik ajanlar günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle mekanik ve koterizasyon yöntemlerinin uygulanamadığı durumlarda oldukça faydalıdır (9).

Bu çalışma oksitlenmiş selüloz bileşiklerinden biri olan Surgicel® Powder (SP) ile fibrin yapıştırıcısı (FY) olan Tisseel®'in hemostatik etkinliğinin karşılaştırılmasını amaçlamaktadır. Hemostatik ajanların etkinliğinin karşılaştırılması ile majör karaciğer cerrahilerinde ölümün en sık nedeni olan kanamaları kontrol altına almak için daha başarılı sonuçların ortaya konması mümkün olabilecektir. Böylelikle mortalite,morbidite ve tedavi maliyeti azaltılabilecektir.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1 TARİHÇE

Karaciğer yaralanmalarına ait bilgiler mitolojik dönemlere kadar uzanmaktadır. Prometheus'un eski Yunan efsanesinde karaciğer rejenerasyonundan bahsedilmektedir. 19. yüzyılın sonlarına doğru Alman Von Brunsateşli silahlaoluşmuş karaciğer yaralanmasına

rezeksiyon uygulamıştır (10). 1897 yılında Eliot JW karaciğerin tamamen damarlarla dolu, çok dağılgan ve son derece dikiştürmez bir yapıda olduğunu ve bu sebeple karaciğerde meydana gelebilecek büyük bir yaralanmanın başarılı bir şekilde onarılmasının zor olduğunu yazmıştır (11).

Yirminci yüzyılın başında karaciğer cerrahisinde önemli değişimler olmuştur. Ana hepatic damarların dikilmesi ve küçük damarlarda koter kullanımı bu dönemde uygulanmıştır (12.). 1908 yılında J.HogarthPringle travmaya bağlı karaciğer yaralanmasında, portal ven ve hepatic arterin el ile kompresyonu yoluyla kanamanın kontrol altına alınabileceğini göstermiştir. Bu teknik günümüzde de elektif veya acil karaciğer ameliyatlarında hala uygulanmakta olan Pringle manevrası olarak bilinmektedir (13).

Karaciğer cerrahisinde modern çağ olarak nitelendirilen dönem anatomik olarak sağ hepatektominin 1952 yılında Fransa'da Lortat-Jacob tarafından uygulanması ile başlamıştır (14). 1957 yılında ise Couinaud karaciğerin ayrıntılı anatomik çalışmalarını yapmış ve karaciğerin segmenter anatomisini tarif etmiştir (15). 1970 yılında Clark ve Leather karaciğer rezeksiyonu sırasında hemoklipler kullanılmasını önermişlerdir (6).

Sonraki dönemlerde mikrofibriller kollajen, jelatin süngerler, fibrin yapıştırıcılar, otolog plazma ile kollajen kompozitleri, polyglactin meş gibi topikal hemostatik ajanlar, mikrodalga doku koagülatörü, su püskürtmeli bistüri, ultrasonografik etki gösteren harmonik kesici, stapler gibi aletler veya vasküler oklüzyon ve vaskülekseklüzyon gibi cerrahi teknikler üzerinde çalışılmıştır (16).

## **2.2. KARACİĞER CERRAHİSİNDE HEMOSTAZIN ÖNEMİ**

Karaciğer travmalarında acil cerrahinin tek amacı kanamayı durdurmaktır. Özellikle antikoagülan tedavi alan kişilerde durumu kontrol etmek daha zordur, bu da mortalite ve morbiditeyi artırmaktadır. Bunun yanında karaciğer cerrahisi son yıllarda teknik ilerlemeler, karaciğerin cerrahi anatomisine olan artmış hakimiyet, perioperatif ve postoperatif bakımdaki gelişmeler ve tanısal görüntüleme tekniklerinin etkinliği sayesinde büyük bir gelişme göstermiştir (17).

Karaciğer rezeksiyonu sırasında hepatic parankim bölündüğünde, geriye çıplak bir parankimal yüzey kalır. Kanama bu alandan kaynaklanabilir ve yüksek venöz basınçlar ile şiddetlenebilir. Ayrıca parankimal yüzeyin nispeten kırılkan yapısı nedeniyle sütür uygulamaları esnasında bu alandaki kanamalarda artış görülebilir (18,19). Hepatektomi

sırasında rezeksiyon sonrası parankimal yüzeylerden önemli kanamaların meydana gelebileceği göz ardı edilmemelidir (18). Anormal karaciğer parankimi olan sirozlu veya hepatosteatozu olan hastalarda normal parankimli karaciğere göre daha fazla kan kaybı olabilir (20).

Sonuç olarak, her türlü karaciğer cerrahisinde kan kaybını azaltmaya ve transfüzyon gereksinimlerini ortadan kaldırmaya daha fazla odaklanılmaktadır (19). Kanamanın hızlı ve etkili tedavisi kan kaybını azaltır ve perioperatif komplikasyonları azaltmaya yardımcı olur. Ayrıca kanamanın etkin yönetimi ameliyat süresini ve hastanede kalış süresini azaltabilir. Dolayısıyla hem hastalara, hem de sağlık sistemine önemli faydalar sağlar (21).

Karaciğer operasyonlarında cerrahi tekniklerin dikkatli uygulanmasına ve gelişmiş ekipmanların kullanılmasına rağmen parankimal yüzeyden önemli ölçüde kanama olmaktadır. Bu noktada topikal hemostatik ajanların kullanımı hemostaza katkı sağlayabilir. Sentetik veya biyolojik topikal hemostatik ajanların hemostaz süresini azalttığı ve perioperatif transfüzyon oranlarını en aza indirdiği düşünülmektedir (22).

## **2.3. HEMOSTAZ**

### **2.3.1. Hemostaz Mekanizması**

Hemostaz, vasküler yaralanma bölgesinde kanamayı durdurup vücudun kan kaybını önleyen ve aynı zamanda pıhtı oluşumu ile vasküler yapının bütünlüğünü koruyan fizyolojik bir yanıttır. Bu mekanizma aynı zamanda aşırı pıhtı oluşumunu engelleyen ve kanın akışkanlığını yeniden kazandıran sistemleri de içermektedir (23).

Hemostaz mekanizmasının 4 önemli aşaması vardır. Vazokonstrüksiyon, trombosit agregasyonu, koagülasyon ve fibrinolizistir. Sonuç olarak hemostazı, koagülasyon mekanizmaları ile antikoagülan mekanizmalar arasındaki hassas denge olarak tanımlayabiliriz (24). Hemostazda başlıca damar endoteli, Von Willebrand faktör, trombositler ve pıhtılaşma faktörleri yer almaktadır (25).

#### **2.3.1.1 Vazokonstrüksiyon**

Damar endotelinde hasar sonrası kanamayı kontrol altına almak için ilk yanıt lokal vazokonstrüksiyondur. Bunun sonucunda hasarlanan bölgedeki kan akımı dolayısıyla kanama azaltılarak pıhtılaşma için gerekli hücreler ve kimyasal maddelerin birikimi uyarılacaktır. Dokudaki hasar aynı anda kandaki Hageman faktörü (faktör XII) de aktive ederek pıhtılaşma

sistemini uyarır (26). Vazokontstrüktör bir madde olan Tromboksan A2 de trombosit tıkaçı oluşum aşamasında trombositlerden salgılanarak vazokontstrüksiyona katkıda bulunur (27).

### **2.3.1.2. Trombosit Agregasyonu**

Trombositler kemik iliğindeki megakaryositlerden kaynaklanan küçük çekirdeksiz hücrelerdir. Ortalama ömrü 10 gündür. Sağlıklı bir insan ortalama 150000-400000 mikrolitre trombositte sahiptir. Normal kan akımında ve sağlam damarda trombositler yüzeylere yapışmazlar veya birbirleriyle kümelenmezler. Ancak vasküler yaralanma durumunda trombositler subendotelyal matrikse maruz kalır ve takiben trombositlerin adezyonu ve aktivasyonu başlar. Damar endotel hasarı sonucunda subendotelyal dokudan açığa çıkan kollajen ve endotelinden serbestlenen von Willebrand faktör (vWF) trombositlerin bu hasarlı bölgeye yapışmalarını kolaylaştırır. Aktive olan trombositlerde GpIIb/IIIa reseptörleri açığa çıkar ve trombositlerdeki granüllerden ortama Tromboksan A2,ADP,Ca,serotonin ve fibrinojen gibi ürünler salgılanır. ADP trombosit agregasyonunu uyarıcı etki gösterir (28).

Trombosit granüllerinin ortama salınması bu alana daha da fazla trombosit gelmesini uyarır. Fibrinojen de aktifleşmiş trombosit yüzeyindeki GpIIb/IIIa reseptörlerine bağlanarak trombositlerin arasında bağlantı kurar. Böylelikle trombositler birbirine yapışarak birikir (agregasyon) ve endotel hasarı üzerinde trombosit tıkaçı oluşturur (29). Vasküler endotelyal yanıt ile başlayıp trombosit tıkaçı ile sonlanan bu süreç primerhemostaz olarak adlandırılır.

### **2.3.1.3.Koagülasyon**

Koagülasyon sistemi, pıhtılaşma faktörlerinin birbirlerini aktive ettiği art arda gerçekleşen zincir reaksiyonlardır. Pıhtılaşma kaskadı ekstrinsik yol ve intrinsik yol olmak üzere iki yoldan başlamaktadır.

Geçmişte her iki yolun da koagülasyon için eşit öneme sahip olduğu düşünülmekteyken günümüzde artık görüş değişmiştir. Günümüzde pıhtılaşmanın başlatılması için birincil yolun ekstrinsik yol olduğu kabul edilmektedir (30). Ekstrinsik yol doku faktörü ile, intrinsik yol ise aktive Faktör XII ile başlamaktadır. Her iki yol sonucunda faktör X aktive edilerek stabil pıhtı oluşumu sağlanır.

Koagülasyon sistemi farklı noktalarda birbiriyle iç içe geçmiş, birbirini pozitif veya negatif yönde etkileyen şekliyle aynı anda tek bir sistem gibi çalışır (31). Koagülasyon faktörlerinin aktivasyonu inaktif proenzimlerin(zimojen) aktive enzimlere dönüştüğü bir süreçtir. Koagülasyon faktörlerinin faktör IV (Ca<sup>2+</sup>) dışında hepsi proteindir ve çoğu zimojen olarak kanda bulunur. Aktif hale geçtiklerinde enzimatik etkileriyle pıhtılaşma kaskadında zincir reaksiyonlara neden olurlar ve bu zincirleme reaksiyonlar sonrasında da son ürün olarak fibrin oluşmaktadır.

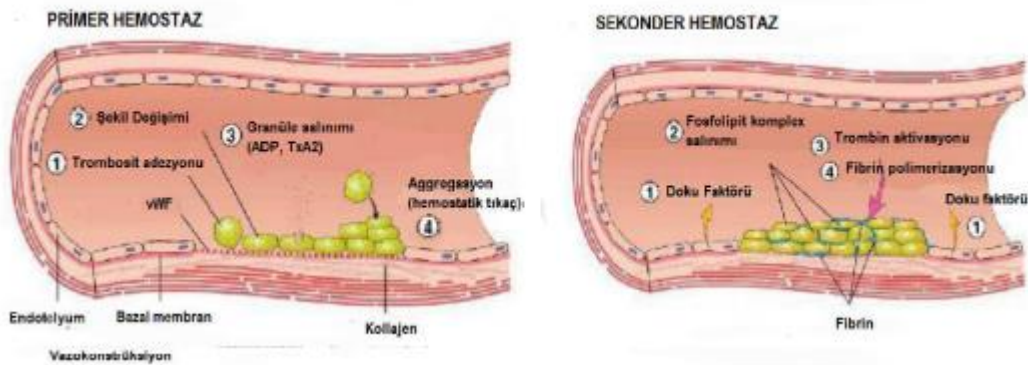
**Tablo 1.** Koagülasyon faktörleri

<b>Pıhtılaşma Faktörleri</b>	<b>İsim ve Fonksiyonları</b>
<b>Faktör I</b>	<b>Fibrinojen:</b> Plazma proteindir ve trombin tarafından fibrine dönüştürülür.
<b>Faktör II</b>	<b>Protrombin:</b> Yapımı için K vitamini gereklidir, karaciğerde sentezlenerek kana verilir.
<b>Faktör III</b>	<b>Doku faktörü(doku tromboplastini):</b> Protrombini trombine çeviren tromboplastinin şekillenmesinde Faktör 5,8,10 ve kalsiyum iyonu ile beraber görevlidir.
<b>Faktör IV</b>	<b>Kalsiyum:</b> Kanın pıhtılaşmasında mutlaka gerekli bir iyondur.
<b>Faktör V</b>	<b>Labil faktör (değişken faktör, prokselerin):</b> Serumda bulunmamasına karşın pıhtılaşma esnasında protrombini trombine çevirmede gereklidir.
<b>Faktör VI</b>	Yok
<b>Faktör VII</b>	<b>Stabil faktör (prokonvertin):</b> Faktör 3 tarafından protrombin aktivatörünün şekillenmesinde gereklidir.
<b>Faktör VIII</b>	<b>Antihemofilik faktör A:</b> Protrombin aktivatörünün şekillenmesinde gereklidir.
<b>Faktör IX</b>	<b>Antihemofilik faktör B (Christmas factor, plazma tromboplastin komponenti):</b> Plazma tarafından protrombin aktivatörünün şekillenmesinde gereklidir.
<b>Faktör X</b>	<b>Stuart-Prower faktörü:</b> Eksikliği kanamalara neden olur.
<b>Faktör XI.</b>	<b>Antihemofilik faktör C (plazma tromboplastin antesedent):</b> Plazma tromboplastininin şekillenmesinde gereklidir ve eksikliğinde kanamalar olur.
<b>Faktör XII</b>	<b>Hageman faktörü:</b> Kanın yabancı yüzeylerle temasında aktive olur ve plazma tromboplastininin şekillenmesinde gereklidir.
<b>Faktör XIII</b>	<b>Laki-Lorand faktörü:</b> Fibrini stabilize eden faktördür.

Pıhtılaşma kaskadı özetle şu şekildedir:

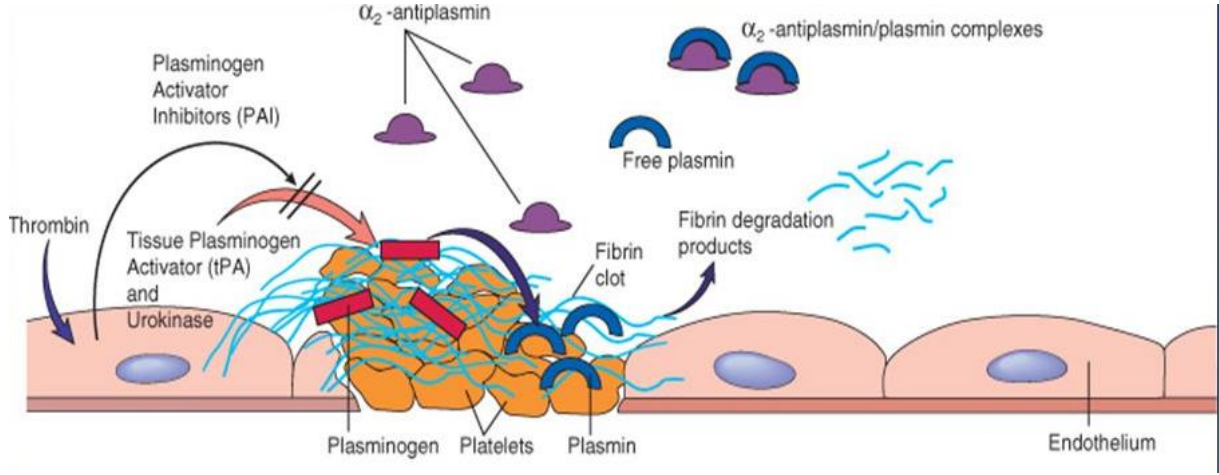
**1-Ekstrinsik yol:** Endotel hasarı sonucunda ortaya çıkan doku faktörü (TF) ve FX'i aktive eden FVII kompleksini içerir.

**2-İntrensek yol:** Koagülasyonun bu yolda başlaması için kontakt aktivasyonu gereklidir. Bu yol Faktör XII, XI, yüksek moleküler ağırlıklı kininojen (HMWK) ve prekallikrein (PK), FIX ve FVIII'i içerir. FVIII, FX'in FIXa aracılı aktivasyonu için bir kofaktör görevi görmektedir (32). İntrensek yolun pıhtılaşmada daha az etkinin olduğu FXII, HMWK ve kallikreinin ağır eksikliklerinde kanama olmaması ile gösterilebilir (33).



Şekil 1. Primer ve sekonder hemostaz





**Şekil 3.** Fibrinolizin şematik görünümü

### 2.3.2. Hemostazın Değerlendirilmesi

Normal koagülasyon sürecini değerlendirmek, kanama ya da tromboza yol açabilecek durumları saptamak için koagülasyon testleri istenir. Bu amaçla yapılan temel tarama testleri trombosit sayısı, kanama zamanı, protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve fibrinojen miktarı tayinidir. Koagülasyon mekanizmasının bu testler ile değerlendirilmesi hematolojik hastalıklarda olduğu kadar pıhtılaşma faktörlerinin sentez yeri olan karaciğere ait hastalıkların tanı ve tedavisinde hayati önem taşımaktadır.

Hemostaz en basit haliyle kanama zamanı ile değerlendirilebilir. Kanama zamanı primer hemostazın değerlendirilmesi için tasarlanmış ilk testtir (39). Standart bir kesi oluştuktan sonra kanamanın durana kadar geçen sürenin hesaplanmasını içerir. Normal süresi en fazla 8 dakikadır. Kanama zamanının hemostazda spesifikliğı yoktur ve tekrarlanma şansı yoktur. Günümüzde trombosit fonksiyon testi (yani PFA 100) büyük ölçüde kanama zamanının yerini almıştır (40). Protrombin zamanı (PT) koagülasyon kaskadının ekstrinsik yolunu, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ise intrinsik yolu değerlendirmek için kullanılan laboratuvar testleridir. PT için normal değer 11-12.5 saniye, aPTT için normal değer 30-40 saniyedir (41). PT zamanı laboratuvarlar arası değişkenlik gösterdiğinden PT'nin standardizasyonu için için Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1983 yılında International Normalization Ratio (INR) değerini hesaplamıştır (42). INR değeri aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanabilir.

$$\text{INR} = [\text{Hasta PT değeri (sn)} / \text{Kontrol PT değeri (sn)}] \times \text{ISI}$$

(ISI: International Sensitivity Index)

## 2.4. KARACİĞERİN GENEL ÖZELLİKLERİ

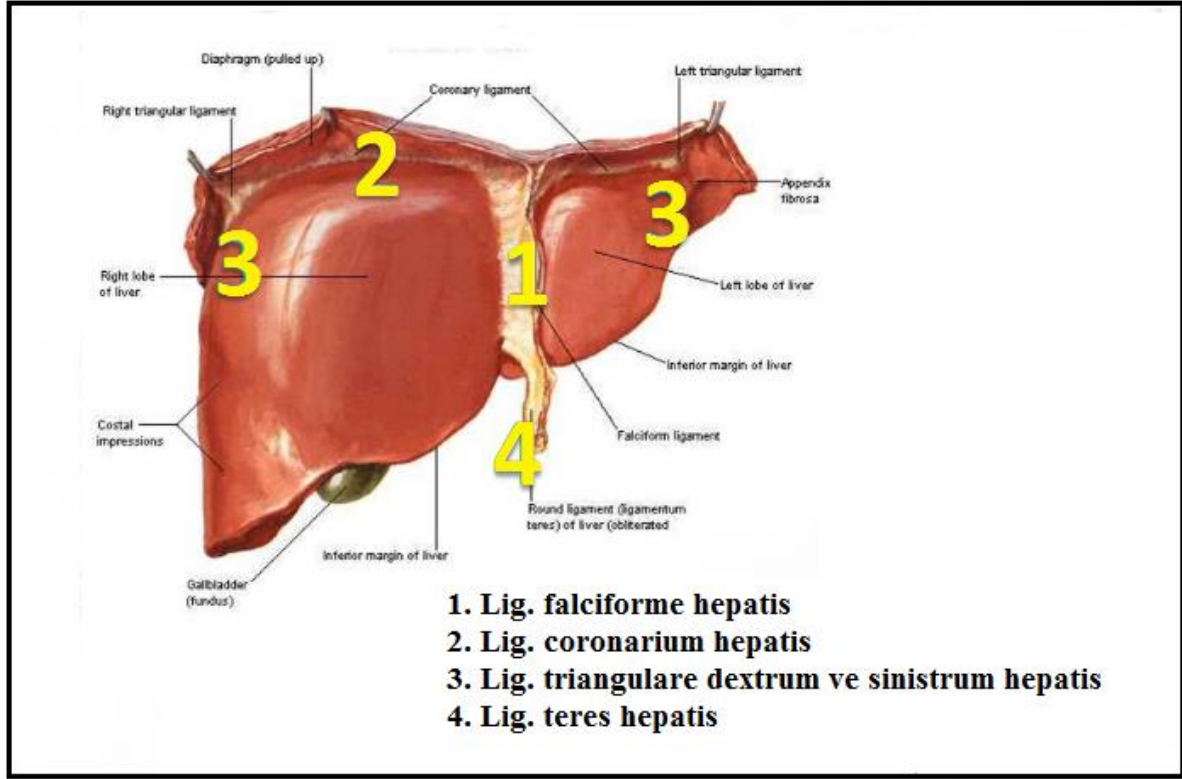
### 2.4.1. Karaciğerin anatomisi

Karaciğer yetişkin bir insanda ortalama vücut ağırlığının yaklaşık %2-3 'ünü oluşturan en büyük solid organ ve en büyük bezdir. Ortalama 1500 gr ağırlıktadır. Karaciğer kama şeklinde bir organ olup yumuşak kıvamlı, pembemsi kahverenkli, vaskülaritesi çok yüksek ve kolayca parçalanabilir yapıda bir organdır (43). Diyaframın altında bulunur, sağ üst kadranın neredeyse tamamını, epigastrik bölgenin büyük bölümünü kaplar ve sol hipokondriyumda sol meme çizgisine kadar uzanır. Karaciğer tipik olarak morfolojik ve fonksiyonel anatomi ile tanımlanan 2 loba sahiptir (44).

Karaciğerin diyafragmatik yüzey ve visseral yüzey olmak üzere iki yüzeyi vardır. Diyafragmatik yüzey süperiorde sağ ve sol plevra ile akciğerlerle, ayrıca kalp ve perikard ile komşuluk göstermekteyken visseral yüzeyde kolon, sağ böbrek ve sağ sürrenal bez, safra kesesi, duodenum, mide ve özofagusun abdominal parçası ile komşuluk göstermektedir (45). Karaciğerin üst arka yüzü, diyafragma ve alt vena kavanın bulunduğu çıplak bir alan içerir. Karaciğerin geri kalanı, koroner bağı oluşturan çıplak alanın sınırında diyaframla buluşan visseral periton ile kaplıdır. Karaciğeri kaplayan bu periton güçlü bir bağ dokusu şeklindedir ve Glisson kapsülünü oluşturmaktadır (46).

Karaciğer diyafragmanın alt yüzeyine ve karın ön duvarına falsiform, koroner, sağ ve sol trianguler ve yuvarlak (ligamentum teres hepatis) ligament yardımıyla bağlanır. Falsiform ligament karaciğerin ön yüzeyi boyunca kraniyal olarak ilerler, serbest olan alt kenarı embriyolojik göbek damarı (duktus venosus) kalıntısı olan ligamentum teres hepatisi içerir. Falsiform ligamanın cerrahi açıdan önemi tabanında hepatik venlerin doğrudan vena kava inferiora drene olmasıdır (47). Koroner bağ diyaframın peritoneal yansımalarından oluşan karaciğerin çıplak bölgesinin önünde ve arkasında yer alır. Bu alanlar sırasıyla sol ve sağ trianguler bağları oluşturmak için karaciğerin solunda ve sağında birleşir. Sağ koroner ve sağ trianguler bağlar karaciğeri retroperitona bağlayarak sağ böbreğe doğru posterior ve kaudal olarak seyreder. Koroner bağın sağ taraftaki arka tabakası hepatorenal ligament olarak adlandırılır. Karaciğer ayrıca mide küçük kurvatur tarafına hepatogastrik ve duodenuma hepatoduodenal ligament ile bağlanır. Hepatoduodenal ligament içerisinde portal triad olarak adlandırılan hepatik arter, portal ven ve koledok yer almaktadır (48). Karaciğerin karın

içerisinde sabitlenmesinde tüm bu ligamentöz yapılarla birlikte karın kaslarının tonusu, karaciğerin vasküler yapılarının asıci özelliği ve negatif hava basıncı rol oynamaktadır (49).

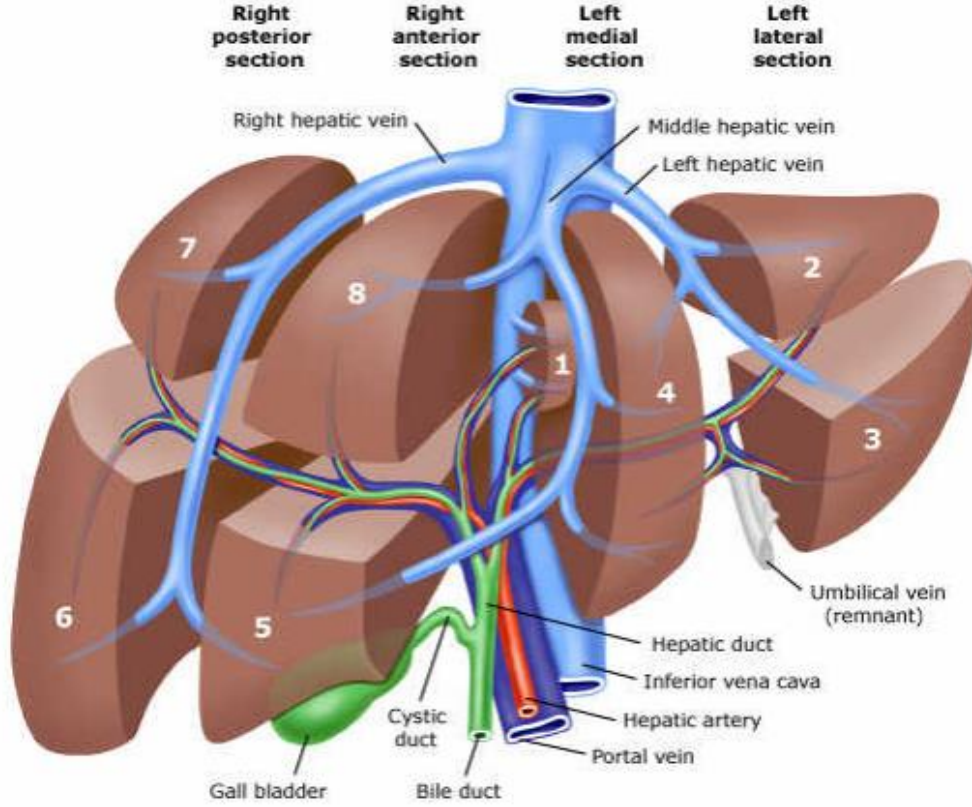


Şekil 4. Karaciğerin ligamentleri

Karaciğer fonksiyonel olarak vena kava inferiorun sağ kenarı ile safra kesesi yatağı arasındaki çizgi ile sağ ve sol loba ayrılmaktadır.1898 yılında Cantlie tarafından öne sürülen bu alan Cantlie çizgisi olarak adlandırılmaktadır (50).

Karaciğerin segmental anatomisi için birçok sınıflandırma yapılmış olsa da günümüzde en çok kabul gören Couinaud'un yapmış olduğu sınıflandırmadır. Bu sınıflandırmada portal ven ve hepatik venlerin dağılımı göz önünde bulundurulmuştur.Buna göre karaciğer 2 lob,4 sektör ve 8 segmentten oluşmaktadır. Sağ,sol ve orta hepatik venler karaciğeri longitudinal olarak 4 sektöre ayırır. Bu sektörler sağ ve sol ana portal damarlardan geçen hayali bir transvers hat ile segmentlere ayrılır. Buna göre segment I kaudat lobu,segment II ve segment III sol lob süperior ve inferior lateral segmentleri, segment IV sol lob medial segmenti, segment V ve segment VI sağ lob inferior anterior ve posterior segmentleri,segment VII ve segment VIII sağ lob süperior posterior ve anterior segmentleri oluşturur. Her segmentin kendi vasküler,lenfatik dolaşımı ve biliyer drenajı mevcuttur (51).

Bismuth'un 1982 yılında yapmış olduğu sınıflamada Couinaud sınıflamasından farklı olarak segment 4, segment 4a (süperior) ve segment 4b (inferior) olarak ikiye ayrılır (52).



**Şekil 5.** Karaciğerin segmentleri

Karaciğer vaskülaritesi yüksek bir organdır ve kalp debisinin yaklaşık % 25'ini alır. Karaciğerin kanlanmasının yaklaşık % 75'ini portal ven, % 25'ini ise hepatik arterden sağlanmaktadır. Portal ven pankreas boynunun arkasında süperior mezenterik ven, inferior mezenterik ven ve splenik venin birleşmesiyle oluşur (53). Karaciğerin venöz drenajı esas olarak sol, sağ ve orta hepatik venler yoluyla gerçekleşir (54). Karaciğer oksijenasyonunun %50-70'ini portal ven, %30-50'sini ise hepatik arter sağlar.

## 2.5. KARACİĞER KANAMALARININ KLİNİK ÖNEMİ VE YÖNETİMİ

Karaciğer künt karın travmalarında dalaktan sonra en sık yaralanan solid organdır. Bununla birlikte yapısındaki büyük damar sistemleri nedeniyle bu tür travmalarda karaciğer hasarı en yaygın ölüm nedenidir. Künt travma, motorlu araç kazaları, yaya kazaları ve

düşmeler sonucu oluşur. Belirgin künt karın yaralanması olan hastalarda karaciğer yaklaşık % 35-45 oranında etkilenir. Büyük boyutu nedeniyle karaciğer aynı zamanda penetran travmalarda sıklıkla yaralanan savunmasız bir organ haline gelir. Bıçaklanma nedeniyle laparotomi yapılan hastaların %40'ında, batına nafiz ateşli silah yaralanması olan hastaların %30'unda karaciğer hasarı saptanır (55). Konumu ve boyutu dışında karaciğer kırılğan parankim ile çevrilidir ve diyafragmanın altındaki konumu, deselerasyon yaralanmaları sırasında onu savunmasız hale getirir. Karaciğer aynı zamanda yüksek kan akışına sahip büyük, ince duvarlı damarlardan oluşan vasküler bir organdır. Şiddetli karaciğer travmasında kanama yaygın bir komplikasyondur ve kontrolsüz kanama genellikle ölümcüldür. Aslında ciddi karın travması olan hastalarda, karaciğer hasarı %10-15 ölüm oranıyla birincil ölüm nedenidir (56). Falsiform ligament boyunca sol lob önden çarpma yaralanmalarında yaygın olarak yaralanır. Sağ lob genellikle yan darbe travmasından yaralanır ve daha sık olarak diğer organ yapılarına eşlik eden yaralanmalarla ilişkilidir (57).

Karaciğerin elektif cerrahi işlemlerinde yapılan rezeksiyonlar esnasında da ciddi kanamalar görülebilir. Özellikle ana damarsal yapılara yakın veya damarlara invaze lezyonların rezeksiyonlarında hayatı tehdit eden kanamalar görülebilir. Bu tip kanamalar sonrası yapılan kan tranfüzyonlarında mortalite artmaktadır (58). Bununla birlikte, hepatoselüler karsinom vakalarında uygulanan rezeksiyon sonrası çok düşük seviyelerdeki transfüzyonlarla bile tümör rekürrensının arttığı görülmüştür. Yine kolorektal kanserin karaciğerin metastazlarında da tranfüzyonun rekürrensi arttırdığı bilinmektedir (59). Bu nedenle sadece kanamaya bağlı mortaliteyi engellemek için değil, aynı zamanda rezeksiyon sonrası rekürrensi engellemek için de kanama kontrolü önemlidir.

### **2.5.1. Karaciğer Travmalarında Sınıflama**

Karaciğer yaralanmaları, 2018 AAST (Amerikan Travma Cerrahisi Derneği) karaciğer hasarı ölçeğine göre derecelendirilir. Günümüzde en yaygın kabul gören ve en çok kullanılan yaralanma derecelendirme ölçeğidir. Derecelendirme kriterleri, görüntüleme bulgularına (arteriyel ve portal venöz fazlarda çift fazlı görüntüleme ile BT taraması), operatif kriterlere ve patolojik kriterlere (ölümden sonra yapılan) dayanmaktadır (60). AAST kriterleri evrensel olarak yaralanmanın ciddiyetini ifade etmek için kullanılsa da, tipik olarak operatif veya operatif olmayan yönetimi belirlemek için hemodinamik durumla birlikte kullanılır (61).

**Tablo 2.** Karaciğer hasarı için kullanılan AAST derecelendirme ölçeği

Derece	Açıklama
I	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Subkapsüler hematom &lt;%10 yüzey alanı</li><li>➤ Parankimal laserasyon &lt;1 cm derinliğinde</li></ul>
II	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Subskapular hematom % 10-50 yüzey alanı;</li><li>➤ intraparakimal hematom &lt;10 cm çapında</li><li>➤ 1–3 cm derinliğinde ve ≤10 cm uzunluğunda laserasyon</li></ul>
III	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Subkapsüler hematom &gt;%50 yüzey alanı; rüptüre subkapsüler veya parankimal hematom</li><li>➤ Parankimal hematom &gt;10 cm</li><li>➤ Laserasyon &gt;3 cm derinlik</li><li>➤ Karaciğer vasküler hasarı veya karaciğer parankiminde bulunan aktif kanama varlığında herhangi bir yaralanma</li></ul>
IV	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Hepatik lobun %25-75'ini içeren parankimal bozulma</li><li>➤ Karaciğer parankiminin ötesinde peritona uzanan aktif kanama</li></ul>
V	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Hepatik lobun &gt;%75'inde parankim bozulması</li><li>➤ Retrohepatik vena kava ve santral majör hepatik venleri içerecek şekilde jukstahepatik venöz yaralanma</li></ul>

## 2.6. KARACİĞER TRAVMALARININ TEDAVİSİ

Karaciğer travmalarında ana ölüm nedeni aşırı kan kaybıdır. Bu nedenle karaciğer travmalarında temel amaç kanamayı durdurmaktır (55).

### 2.6.1. Nonoperatif Tedavi Yaklaşımı

Travmaya bağlı gelişen karaciğer hasarının tedavisi 1990'ların başından beri, ağırlıklı olarak cerrahi bir yaklaşımdan, cerrahların, yoğun bakım uzmanlarının ve girişimsel radyologların hastayı yönetmek için birlikte çalıştığı, ameliyatsız multidisipliner bir yaklaşıma geçiş yaparak değişiklik göstermiştir. Nonoperatif tedavinin (NOT) karaciğer hasarı olan hastalarda yüksek başarı oranlarına (%82-100) ulaştığı görülmüştür. Kritik bakım ve minimal invaziv prosedürlerdeki gelişmeler, en şiddetli venöz yaralanmalı olgularda bile hemodinamik olarak stabil hasta için mevcut tedavinin ameliyatsız yönetim olduğunu göstermiştir (62). Nonoperatif tedavi yaklaşımı sonucunda batın içi enfeksiyonlarda azalma, kan transfüzyonlarında azalma, hastanede kalış süresinde kısalma, daha az hastane maliyeti, terapötik olmayan laparotomilerde azalma olmuştur (63). Ek olarak görüntüleme ile ilerlemeler, tedavi ekiplerinin karaciğer hasarını hızlı bir şekilde tanımlamasına ve hastanın tedavisine yönelik bir yaklaşım geliştirmesine olanak sağlamıştır.

Nonoperatif tedavinin karaciğer travmasında ilk klinik uygulaması 1986 yılında çocuklarda tanımlanmıştır. Oldham ve arkadaşları ciddi yaralanmaları olan ardışık 188 pediatrik hastayı incelemiştir. Bunların 53'ünde BT'de karaciğer yaralanmaları tespit edilmiş ve bunların %92'si (49 hasta) NOT ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir. Çalışma pediatrik künt karaciğer travması hastalarının büyük çoğunluğunun güvenli bir şekilde nonoperatif yaklaşım ile takip edilebileceğini göstermiştir (64). Erişkinlerde ise karaciğer travmalarının nonoperatif tedaviyle yönetilebileceği 1985 yılında Meyer ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma ile bildirilmiştir (65).

Künt karaciğer travmalarının yaklaşık %80'i ameliyatsız olarak tedavi edilir. NOT ayrıca delici kesici alet yaralanmaları ve ateşli silah yaralanması olan stabil hastalar için de tercih edilen tedavidir. NOT için en önemli kriterler hastalarda hemodinamik stabilitenin olması ve peritoneal irritasyonun bulgularının olmamasıdır. NOT hemoperitonumun derecesi veya hacmi ne olursa olsun, hemodinamik olarak stabil tüm hastalarda kullanılabilir. Yakın hasta takibi, radyolojik değerlendirmeye hızlı erişim ve acil laparotomi ihtiyacı durumunda yeterli hastane altyapısı desteği gerektirir. Tarchouli ve arkadaşları derece I-III minör karaciğer yaralanmalarında NOT'un % 89.5 başarı oranına sahip olduğunu gösterdi. Ayrıca çalışma NOT'un daha kısa hastanede kalış süresi, daha az kan transfüzyonu ihtiyacı ve daha düşük mortalite dahil olmak üzere laparotomiden kaynaklanan kısa vadeli ve uzun vadeli

komplikasyon riskini azaltabileceğini göstermiştir. NOT komplikasyonları arasında gecikmiş kanama, gözden kaçan bağırsak yaralanmaları, safra sızıntıları, safra peritoniti, hemobilia, abdominal kompartman sendromu ve hepatik nekroz/apse riski yer alır (66).

### **2.6.2. Operatif Tedavi Yöntemleri ve Teknik Yaklaşımlar**

Karaciğer travmalı hastalarda hemodinamik instabilite,NOT'un başarısız olması, yüksek hızlı ateşli silah yaralanması veya ilişkili bir içi boş iç organ yaralanması olması durumunda cerrahi tedavi uygulanmalıdır (67).

Acil laparotomi yönetimi önce kanamayı kontrol etmeyi ve daha sonra karın boşluğunu doldurarak ve yaralanmayı lokalize ederek gastrointestinal kontaminasyonu kontrol etmeyi içerir. Cerrahi tedavi olarak bir çok yöntem kullanılabilir. Başlıcaları hepatik manuel kompresyon, kompreslerle bası uygulamayı içeren perihepatik paketleme, Pringle manevrası,parmak diseksiyonu ile hepatotomive selektif vasküler ligasyon, intrahepatik balon tamponad uygulaması,hepatorafi,debritman, karaciğer rezeksiyonu, şant prosedürleri, meş ile sarma, bipolar koter, argon koagülasyonu,omental yama,topikal hemostatik ajanlar olarak sayılabilir (68).

Topikal hemostatik ajanlar eski uygarlıklar tarafından farklı şekillerde kullanılan eski bir kavramdır. Mısırlılar kanamayı durdurmak için balmumu, yağ ve arpa karışımını kullanmıştır. Antik Yunanistan'da, zamanın rahipleri ve şifacıları, savaş yaralarına hemostatik otlar uygulamışlardır (69). Son zamanlarda, biyoteknolojideki ilerlemeler, şu anda cerrahi prosedürlerde kullanıma açık olan topikal hemostatik ajanların geliştirilmesine yol açmıştır. Bu tür ajanlar, jelatinler, mikro fibriller kollajen ve rejenere oksitlenmiş selüloz gibi emilebilir topikal hemostatlardan trombin, biyolojik yapıştırıcılar ve diğer kombine ajanlar gibi biyolojik olarak aktif topikal hemostatlara kadar uzanır.

Ameliyat sırasında majör kanamayı kontrol etmeye yönelik geleneksel teknikler arasında basınç, sütür, ligasyon, koter veya diğer mekanik ve enerji bazlı mekanik yöntemler yer alır. Özellikle ameliyat sırasında yaygın kanama veya kontrol edilemeyen lokal kanamalar için, geleneksel yöntemlerin yetersiz olduğu veya pratik olmadığı durumlarda (pıhtılaşma bozuklukları ve/veya trombosit disfonksiyonu veya parankimal dokularda veya kemikli yüzeylerde kullanım için) topikal hemostatik ajanların kullanımı yardımcı tedavi olarak faydalıdır (70). Cerrahi ortamda kullanılan topikal hemostatik ajanın tipi, spesifik hasta

özellikleri, cerrahi prosedür tipi, kanama tipi ve ürün mevcudiyeti ile belirlenir. Trombin veya fibrinojen içeren ürünler gibi biyolojik olarak aktif hemostatik ajanlar pıhtılaşma kaskadı için katalizör görevi görürken mekanik (pasif) hemostatik ajanlar kanamaya karşı bir bariyer oluşturur ve trombosit aktivasyonu ve agregasyonu ile pıhtılaşmayı teşvik etmek için bir iskele görevi görür (71). İdeal bir topikal hemostatik madde kolay uygulanabilmeli, arteryel ve venöz kanamayı hızlı bir şekilde durdurabilmeli ve kontrol altına alabilmeli, ekonomik açıdan uygun olmalı, uzun süre stabilitesini koruyabilmeli ve uygulandığı alanda yan etki oluşturmamalıdır (72).

## **2.7.OKSİTLENMİŞ REJENERE SELLÜLOZ**

Oksitlenmiş rejenere selüloz (ORS), yüksek karboksil içerikli yapılar oluşturmak için doğal selülozun işlenmesiyle oluşturulan tamamen bitki bazlı hemostatik bir üründür (73). Fonksiyonel birimi anhidroglukuronik asittir. Oksitlenmiş selüloz ilk olarak 1942'de Frantz tarafından tanıtılmış, ardından oksitlenmiş rejenere selüloz 1960'da piyasaya sürülerek kullanılmaya başlanmıştır.ORS bileşiklerinin koagülasyon kaskadındaki mekanizmalara etki ederek hemostatik etki oluşturduğu düşünülmektedir.Bu nedenle normal hemostatik sisteme sahip bireylerde etki göstermektedir. ORS'nin suyu emdiği, tamponad sağlamak için hafifçe şiştiği ve yapay bir pıhtı oluşumuna yardımcı olduğu fiziksel etkileri olarak görülmektedir. ORS lifleri sıvıyı, kan proteinlerini, trombositleri ve hücreleri, kan akışına bir bariyer ve katı fibrin pıhtı oluşumu için bir matris görevi gören mekanik bir yapı iskelesi oluşturarak yakalar (74). ORS bulunduğu ortamın pH'sını düşürür. Bu düşük pH ajanın kanla temasından sonra kahverengi renk almasını açıklayan kırmızı kan hücrelerinin lizisine neden olur. Serbest kalan hemoglobin asitle reaksiyona girerek asit hematin oluşturur. Bu düşük pH'nın avantajlarından biri, çeşitli patojen mikroorganizmalara karşı görülen antimikrobiyal etkidir. Ayrıca düşük pH, yapay bir pıhtı oluşturarak hemostaz sağlayan bir kostik ajan olarak görev yapar. Oksitlenmiş selülozun dezavantajı, düşük pH'nın, trombin gibi diğer biyolojik olarak aktif topikal ajanları etkisiz hale getirmesi ve bunun diğer ajanlarla birlikte kullanılma kabiliyetini sınırlandırmasıdır. Ayrıca asidik yapısı çevre dokuların iltihaplanmasını artırabilir ve yara iyileşmesini geciktirebilir(69). ORS çeşitli topikal yardımcı hemostatik ürünlerin birincil bileşeni olarak giderek daha fazla kullanılmaktadır. Son zamanlarda hem açık, hem de laparoskopik cerrahide kullanım için yeni bir topikal emilebilir hemostat olan Emilebilir Hemostatik Toz (SP) geliştirilmiştir. Toz Surgicel Fibrillar (SF)'de kullanılan aynı ORS kumaş malzemesinden üretilir. SP özellikle geniş yüzey, hafif kanama veya sızma tedavisi için ve ligasyon veya diğer geleneksel kontrol yöntemleri pratik olmadığında veya etkisiz

olduğunda kılcal, venöz ve küçük arteriyel kanamanın kontrolüne yardımcı olmak için cerrahi prosedürlerde yardımcı olarak kullanılmak üzere tasarlanmıştır.

## 2.8.FİBRİN YAPIŞTIRICILAR

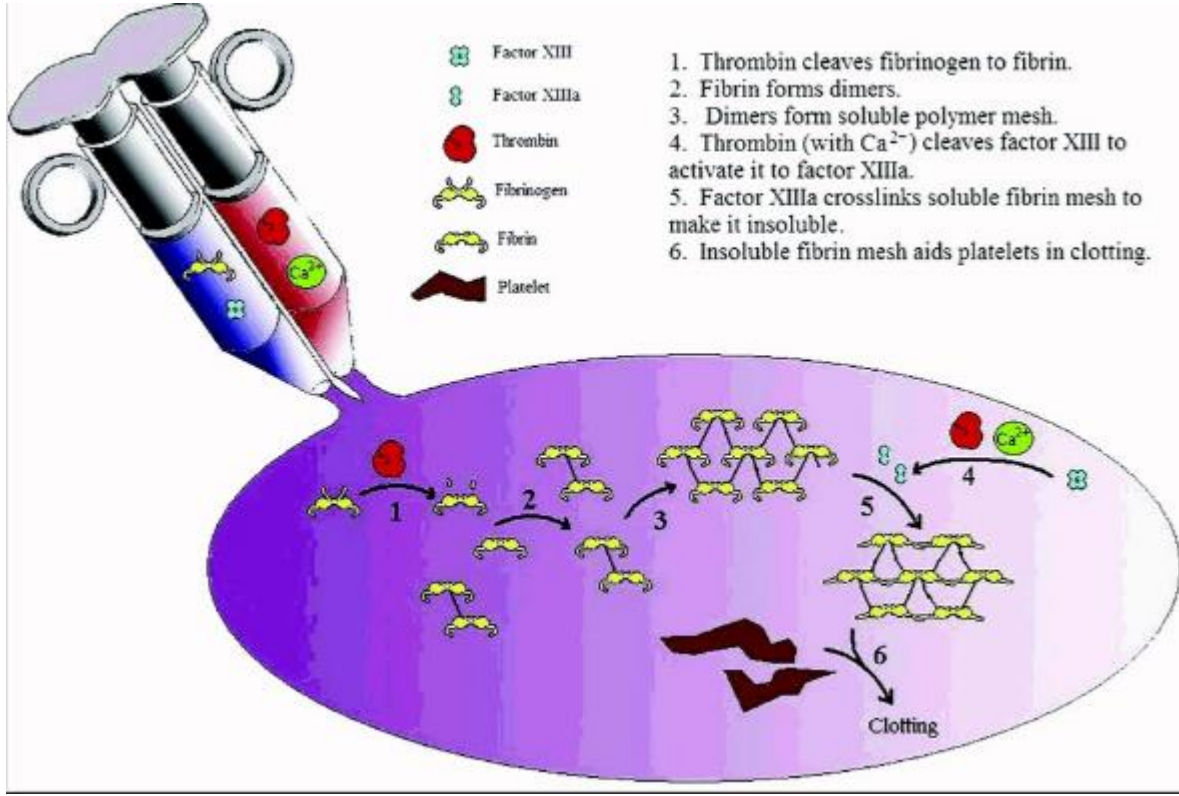
Fibrin yapıştırıcılar ile kez 1909 yılında hemostaz için kullanılmıştır. Ancak 1940'a kadar fibrinojenin doku yapışkan özelliği tanımlanmamıştır. 1940 yılında biyolojik olarak üretilen ilk doku dolgu macunu, insan kan plazmasından toplanmış ve sinir onarımı için bir fibrin yapıştırıcısı olarak kullanılmıştır (75). 1980'lerde biyolojik olarak üretilmiş bir fibrin yapıştırıcısı olan Tisseel® FDA tarafından insanlarda kullanım için onaylanmıştır (76). Fibrin, fibrinojen trombin ile etkileşime girdiğinde üç boyutlu bir protein ağı oluşturan çözünmeyen bir proteindir. Fibrin yapıştırıcılar olarak adlandırılan fibrin ürünleri iki ana bileşen içerir :Birinci bileşen insan kaynaklı fibrinojen içerir, ikinci bileşen ise trombin içerir. Bunların yanısıra fibrin yapıştırıcılara genellikle eklenen diğer aktif bileşenler Ca ve aprotinin gibi anti-fibrinolitik ajanlardır. Pıhtılaşma sisteminin son basamağını taklit ederek etki gösterir. Bu nedenle vücut pıhtılaşma mekanizmasından bağımsız olarak hareket eder. Fibrin yapıştırıcıların hemostatik etkileri şunlardır:

- Hemostat görevi görür, koagülasyon faktörlerini artırır ve kan pıhtılaşmasını aktive eder.
- Kan kaybını fiziksel olarak önleyen bir kapama bariyeri oluşturur.
- Kuru bir alanda uygulandığında kendi kendine polimerize olabilir ve yapıları birbirine yapıştırabilir.

Yaralanmış kan damarlarında kullanıldığında ne dolgu macunları, ne de yapıştırıcılar kanın pıhtılaşması için doğal bir hemostatik özelliğe sahip değildir. Ancak damarın yaralı bölgesini yapıştırarak ve kanamayı önleyerek hemostat olarak kullanılabilirler.

Fibrin yapıştırıcılar hemostatik ve yapıştırıcı özelliklere sahiptir, sızdırmazdır, toksik değildir, topikal hemostaz sağlar ve doku yakınlaşmasını destekler. Fibrin yapıştırıcılar çift şırınga tekniği ile uygulanır. Çoğu fibrin yapıştırıcının bileşimi benzer olsa da, farklı formülasyonlar ve faktör XIII gibi bileşenlerin değişen konsantrasyonları, oluşan pıhtıların özelliklerinde farklılıklara neden olur. Pıhtı oluşum hızı, yapışma kuvveti ve pıhtının dayanıklılığı gibi parametreler etkilenebilir. Fibrinojen ve trombin konsantrasyonu, diğer plazma proteinlerinin varlığı, kalsiyum konsantrasyonu, iyonik kuvvet ve sıcaklık gibi birçok faktör fibrin polimerizasyonunun hızını, kapsamını ve nihayetinde oluşan pıhtı yapısını

etkiler. Bütün bu özellikleri sayesinde fibrin yapıştırıcıların kullanımı plastik cerrahi, kardiyotorasik cerrahi, beyin cerrahisi, gastrointestinal cerrahi, genel cerrahi ve damar cerrahisi dahil olmak üzere çok çeşitli cerrahi disiplinlerde yaygın cerrahi uygulama haline gelmiştir (77).



Şekil 6. Fibrin yapıştırıcıların etki mekanizması (69)

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Deneysel Hayvanları Yerel Etik Kurulu (HADYEK) tarafından 06.07.2022 tarihinde 2022-038 onay numarası ile etik kurul onayı alındı. Bu tez çalışmasının deneysel aşamaları Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi. Deneysel çalışma için Wistar-Albino cinsi yetişkin dişi ratlar KONÜDAM'dan temin edildi. HADYEK onayı alındıktan sonra deneysel çalışmalara başlandı.

Çalışma için 24 adet 250-350 gram ağırlığında 2-5 aylık Wistar-Albino cinsi yetişkin dişi ratlar tercih edildi. Ratlar kafes başı 4 hayvan olacak şekilde, sabit sıcaklık ( $22\pm 2$  °C), nem(%51) ve 12 saat aydınlık/karanlık döngüsüne sahip bir ortamda barındırıldı. Tüm hayvanların beslenmesi ve su ihtiyaçları ad libitum olarak sağlandı. Deneyden 12 saat önce aç bırakıldılar. Ratlar 1'den 24'e rastgele numaralandırıldıktan sonra her grupta 8 rat olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. İşlem öncesi ratlara anestezi olarak ketamin (Ketalar, Pfizer ilaçları Ltd. şirketi, İstanbul, Türkiye) 90 mg/kg, ksilazin (Rompun, Bayer, İstanbul, Türkiye) 10 mg/kg intramusküler uygulandı.

Ameliyat öncesi (preoperatif) tüm ratların kuyruk veninden ikistandart hematokrit (Htc) tüpünü dolduracak kadar kan alındı. Bu tüpler 1500-2000devir/dk hızla dönen kan ölçüm cihazında 3 dk süreyle santrifüj edildi. Elde edilen Htc ve hemoglobin değeri, preoperatif Htc ve hemoglobin olarak kaydedildi.

İnsizyonun uygulanacağı karın orta hattı traşlandıktan sonra povidon iyot ile antisepti sağlandı. Ksifoidin hemen altından başlayan 3 cmlik vertikal orta hat kesisi ile karın boşluğuna girildi. Tüm cerrahi prosedür 45°lik eğimli yerleştirilen platform üzerinde gerçekleştirildi. Sıçanlarda sol lob orta hatta yakın olduğundan orta hat insizyonu ile ulaşılması teknik olarak kolay olduğundan, kanama modeli sol lateral lob üzerinde oluşturuldu. Dört lobdan oluşan sıçan karaciğerinin sol lateral lobu ortaya konuldu. Lobun anatomik pozisyonu değiştirilmeden en uzun transvers hat üzerinden anatomik olmayan rezeksiyon uygulandı. Bu standart uygulamadan sonra denekler 3 gruba ayrıldı:

Grup 1 (Kontrol Grubu, n=8): Rezeksiyon yüzeyine 2x2 cm boyutlarında, standart pamuklu iplikten üretilmiş ve % 0.9 NaCl solüsyonu emdirilmiş gazlı bezlerle üç dk süreyle kanamayı durduracak şekilde orta basınçta kompresyon uygulandı. Üç dk sonunda gazlı bez karın dışına alındı.

Grup 2 (Çalışma Grubu, n=8):Rezeksiyon yüzeyine 1 ml Surgicel® Powder uygulanıp 2x2 cm boyutlarında standart pamuk iplikten üretilmiş gazlı bez ile üç dk süreyle kanamayı durduracak şekilde orta basınçta kompresyon uygulandı. Üç dk sonunda gazlı bez karın dışına alındı.

Grup 3 (Çalışma Grubu, n=8):Rezeksiyon yüzeyine 1 ml Tisseel® uygulanıp 2x2 cm boyutlarında standart pamuk iplikten üretilmiş gazlı bez ile üç dk süreyle kanamayı durduracak şekilde orta basınçta uygulandı. Üç dk sonunda gazlı bez karın dışına alındı.

Tüm deneklerde parankim yüzeyine başka hiçbir müdahale yapılmadan fasya ve cilt 3/0 prolen ile devamlı suture edilerek karın orta hat insizyonu kapatıldı.

Tüm deneklerin kuyruk veninden cerrahi girişimden 24 saat sonra yeniden iki standart kan tüpünü dolduracak kadar örnek alındı ve ameliyat sonrası (postoperatif) Htc ve Hb değeri ölçülerek kaydedildi.

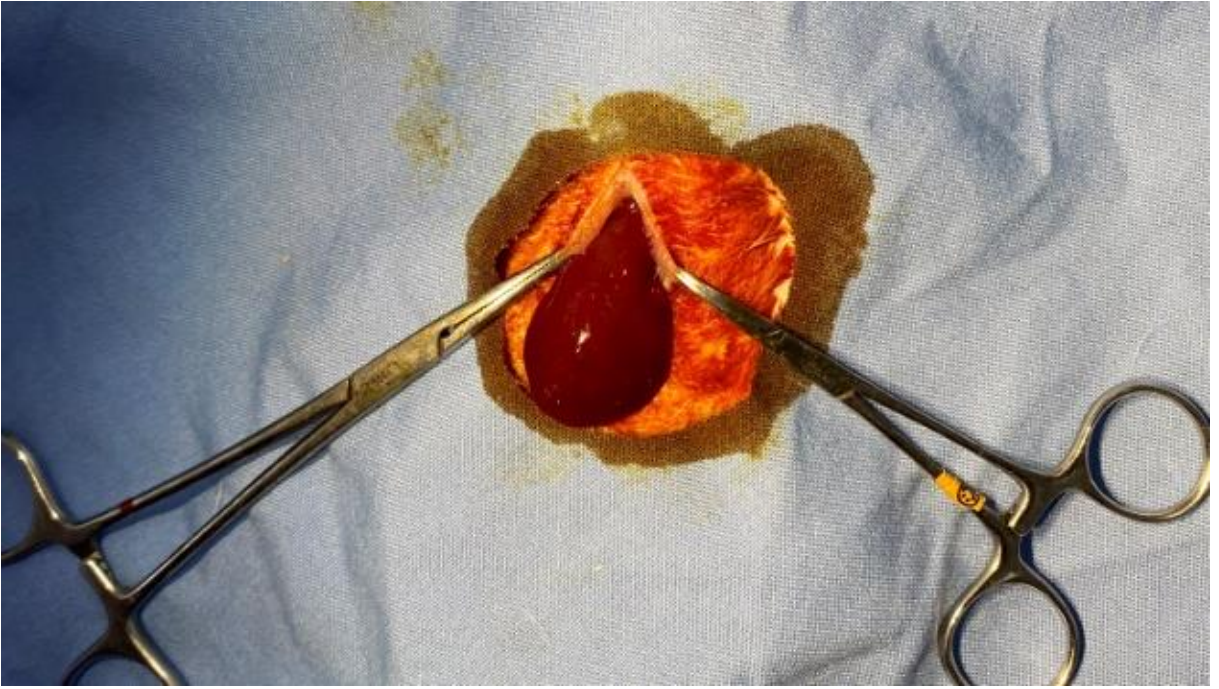
Tüm deneklerden cerrahi girişimden 5 gün sonra aynı anestezi tekniği ile genel anestezi altında histopatolojik değerlendirme için rezeksiyon alanından örnekleme yapıldı. Tüm denekler örnekleme sonrası servikal dislokasyon uygulanarak sakrifiye edildi.



**Resim 1.**Sıçanların operasyona hazırlanması ve 45° eğimli platforma yerleştirilmesi



**Resim 2.** Laparotomi yapılmış Wistar-Albino cinsi sıçan



**Resim 3.** Karaciğer sol lateral lobun ortaya konulmuş hali



**Resim 4.** Sıçanlara anatomik olmayan karaciğer rezeksiyonu uygulaması



**Resim 5.** Fibrin yapıştırıcı(Tisseel®) uygulanmış rezeksiyon yüzeyi



**Resim 6.** Surgicel® Powder uygulanmış rezeksiyon yüzeyi

### **3.1. Biyokimyasal incelemeler**

Çalışmada, hematokrit ve hemoglobin değerlerinin ölçülmesi amacıyla rat kan örnekleri iki ayrı heparinize mikrohematokrit tüpüne alındı. Kan örneklerinde hematokrit ve hemoglobin değerleri Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında ölçüldü.

Mikrohematokrit tüp örneklerinden birincisi Nüve Tokrit (Nüve, Ankara, Türkiye) cihazında 3000 rpm hızında ve 5 dakika süreyle santrifüj edilerek hematokrit değerleri ölçüldü.

Mikrohematokrit tüp örneklerinden ikincisinde Drabkin yöntemi ile hemoglobin ölçüldü. Eritrosit hemoglobin düzeyleri ferrosiyanomethemoglobin metodu ile çalışıldı. Mikroplate içerisine örnek ve reaktifler 1:250 (Örnek:Drabkin Çözeltisi) oranında konuldu. Oda sıcaklığında 15 dakika inkübasyon sonrası 540 nm dalga boyunda spektrofotometrik yöntemle absorbans değerleri ölçüldü. Absorbans-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre örneklerin hemoglobin değerleri hesaplandı.

Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikroplate absorbans okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, Kaliforniya, ABD) sistemi kullanıldı.

### 3.2. Histopatolojik incelemeler

Ratlardan alınan dokular %10 luk formaldehitte tespit edildi. Makroskopik olarak karaciğerden diseke edilen doku örnekleri rutin doku takibine alındı. Parafin bloklara gömülen örneklerden Hematoksilen&Eozin ve histokimyasal MassonTrikrom (MTK) boyama için 4-5 mikronluk kesitler alındı. Kesilen lamlara Artisan Link Pro model DAKO otomatik Histokimya cihazında MassonTrikrom boyama protokolü uygulandı. H&E ve histokimyasal boyalı lamlar; Olympus BX 46 ışık mikroskopunda uzman patolog tarafından değerlendirildi.

Işık mikroskopisinde; H&E boyalı lamlarda nekroz, iltihabi hücre yoğunluğu, iltihabi hücre natürü, kanama ve granülasyon dokusu değerlendirildi. MTK boyalı lamlarda fibrozis değerlendirildi. Histopatolojik değerlendirme aşağıda verilen kriterlere göre yapıldı.

**Tablo 3.** Histopatolojik değerlendirme skoru-I

Skor	Periportal ya da perisentral fibrozis	İnflamasyon
1	Hafif	Hafif
2	Orta	Orta
3	Belirgin	Yoğun

**Tablo 4.** Histopatolojik değerlendirme skoru-II

Skor	Kanama	Nekroz	Granülasyon dokusu
0	Yok	Yok	Yok
1	Var	Var	Var

İnflamatuar hücre natürü: Lenfosit, nötrofil polimorf, eozinofil, multinükleer dev hücre, histiosit.

### 3.3. Verilerin analizi

Araştırma sonucu elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18.0 paket programı ile analiz edildi.

Tanımlayıcı analizlerde frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) olarak, sayısal veriler ise ortalama  $\pm$  standart sapma kullanılarak gösterildi.

Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare ( $\chi^2$ ) testi ve Fisher'in kesin ki-kare testi kullanıldı.

Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Bağımlı iki grupta normal dağılan sayısal verilerin dağılımı Paired Samples T testi ile değerlendirildi.

Bağımsız ikiden fazla grupta sayısal verilerin dağılımı One-Way ANOVA testi ile değerlendirildi. ANOVA testi anlamlı bulunan değişkenler için Tukey veya Tamhane Post Hoc analizi kullanıldı.

Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirildi.

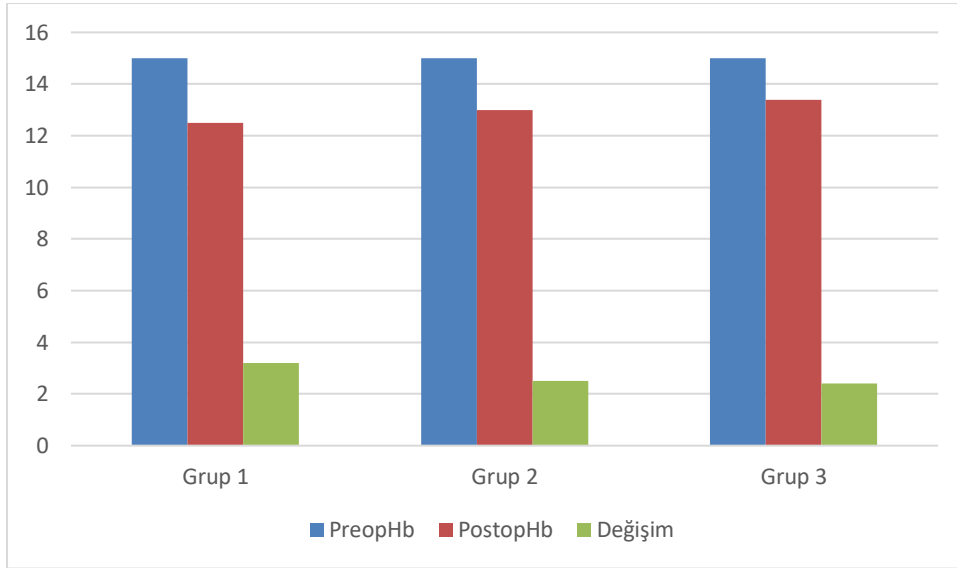
#### 4.BULGULAR

Çalışmamızda hiçbir grupta morbidite ve mortalite görülmedi.

Bu çalışmada toplam 24 tane Wistar-Albino cinsi yetişkin dişi rat kullanıldı. Çalışmaya dahil edilen 24 rat Grup 1 (Serum fizyolojik) (n=8), Grup 2 (Surgicel® Powder) (n=8) ve Grup 3 (Tisseel®) (n=8) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Gruplar arasında preop hemoglobin değerleri benzer olarak saptandı ( $p > 0,05$ ). Postop hemoglobin düzeyi Grup 1 de, Grup 2 ve Grup 3'e göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ( $p = 0,045$ ). Her üç grubun da postop hemoglobin değerleri preop hemoglobin değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ( $p$  değerleri sırasıyla;  $p = 0,012$ ,  $p = 0,001$ ,  $p < 0,001$ ) (Tablo 1) (Grafik 1).

**Tablo 5.** Grupların preop ve postop hemoglobin değerlerinin karşılaştırılması

	Preop Hemoglobin	Postop Hemoglobin	Hemoglobin farkı	p
Grup 1	15,81 $\pm$ 0,66	12,56 $\pm$ 0,64	3,25 $\pm$ 0,31	<b>0,012</b>
Grup 2	15,81 $\pm$ 1,11	13,28 $\pm$ 0,77	2,52 $\pm$ 1,24	<b>0,001</b>
Grup 3	15,95 $\pm$ 0,58	13,48 $\pm$ 0,75	2,46 $\pm$ 0,85	<b>&lt;0,001</b>
<b>Gruplar arası analiz (p)</b>	0,928	<b>0,045</b>		

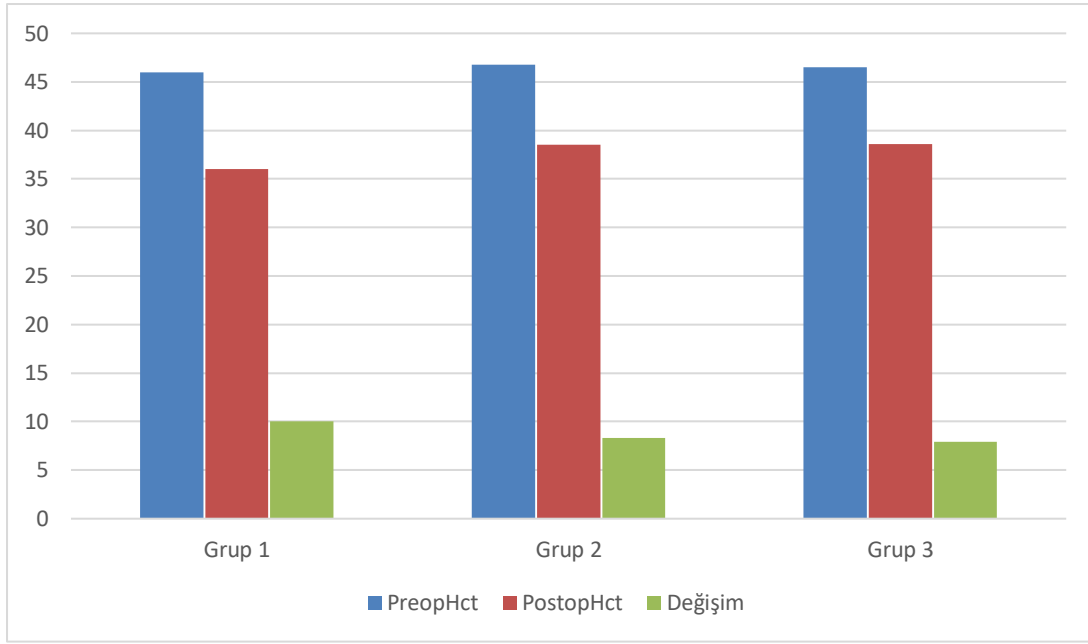


**Şekil 7.** Grupların preoperatif ve postoperatif Hb değerleri ve hemogloblin değişimlerinin grafiği

Gruplar arasında preop hematokrit değerleri benzer olarak saptandı ( $p>0,05$ ). Postop hematokrit değerlerinin Grup 1 de, Grup 2 ve Grup 3'e göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu belirlendi ( $p=0,042$ ). Her üç grubun da postop hematokrit değerleri preop hematokrit değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ( $p$  değerleri sırasıyla;  $p<0,001$ ,  $p=0,001$ ,  $p<0,001$ ) (Tablo 2) (Grafik 2).

**Tablo 6.** Grupların preop ve postop hematokrit değerlerinin karşılaştırılması

	<b>Preop Hematokrit</b>	<b>Postop Hematokrit</b>	<b>Hematokrit farkı</b>	<b>p</b>
Grup 1	46,00±1,92	36,00±2,13	10,00±0,92	<b>&lt;0,001</b>
Grup 2	46,87±2,58	38,50±2,44	8,37±3,24	<b>0,001</b>
Grup 3	46,50±2,00	38,62±1,92	7,87±1,45	<b>&lt;0,001</b>
<b>Gruplar arası analiz (p)</b>	0,729	<b>0,042</b>		



**Şekil 8.** Grupların preoperatif ve postoperatif hct değerleri ve hct değişimlerinin grafiği

Grupların nekroz, granülasyon dokusu, kanama varlığı, fibrozis ve inflamasyon derecelerinin dağılımı Tablo 3'te gösterildi. Grup 3'ün %75,0'ında (n=6) nekroz görülürken, Grup 2'nin %62,5'inde (n=5) nekroz varlığı tespit edildi. Grup 3'teki ratların tamamında kanama, %75,0'ında (n=6) granülasyon dokusu varlığı ve %75,0'ında (n=6) orta derecede inflamasyon tespit edildi.

**Tablo 7.** Grupların(Grup 1-2-3) nekroz, granülasyon dokusu, kanama varlığı, fibrozis ve inflamasyon derecelerinin dağılımı

	<b>Grup 1 (n=8) n (%)</b>	<b>Grup 2 (n=8) n (%)</b>	<b>Grup 3 (n=8) n (%)</b>
<b>Nekroz</b>			
Var	5 (62,5)	5 (62,5)	6 (75,0)
Yok	3 (37,5)	3 (37,5)	2 (25,0)
<b>Granülasyon dokusu</b>			
Var	5 (62,5)	6 (75,0)	6 (75,0)
Yok	3 (37,5)	2 (25,0)	2 (25,0)
<b>Kanama</b>			
Var	6 (75,0)	6 (75,0)	8 (100,0)
Yok	2 (25,0)	2 (25,0)	-
<b>Fibrozis</b>			
Hafif	3 (37,5)	5 (62,5)	3 (37,5)
Orta	3 (37,5)	2 (25,0)	2 (25,0)
Belirgin	2 (25,0)	1 (12,59)	3 (37,5)
<b>Inflamasyon derecesi</b>			
Hafif	3 (37,5)	2 (25,0)	1 (12,5)
Orta	1 (12,5)	2 (25,0)	6 (75,0)
Yoğun	4 (50,0)	4 (50,0)	1 (12,5)

\*: Sütun yüzdesi verilmiştir.

Grup 2 ve Grup 3'te nekroz, granülasyon dokusu, kanama varlığı, fibrozis ve inflamasyon derecelerinin karşılaştırılması Tablo 4'te sunuldu. Gruplar arasında bu özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ( $p>0,05$ ).

**Tablo 8.** Grupların(Grup 2-3) nekroz, granülasyon dokusu, kanama varlığı, fibrozis ve inflamasyon derecelerinin dağılımı

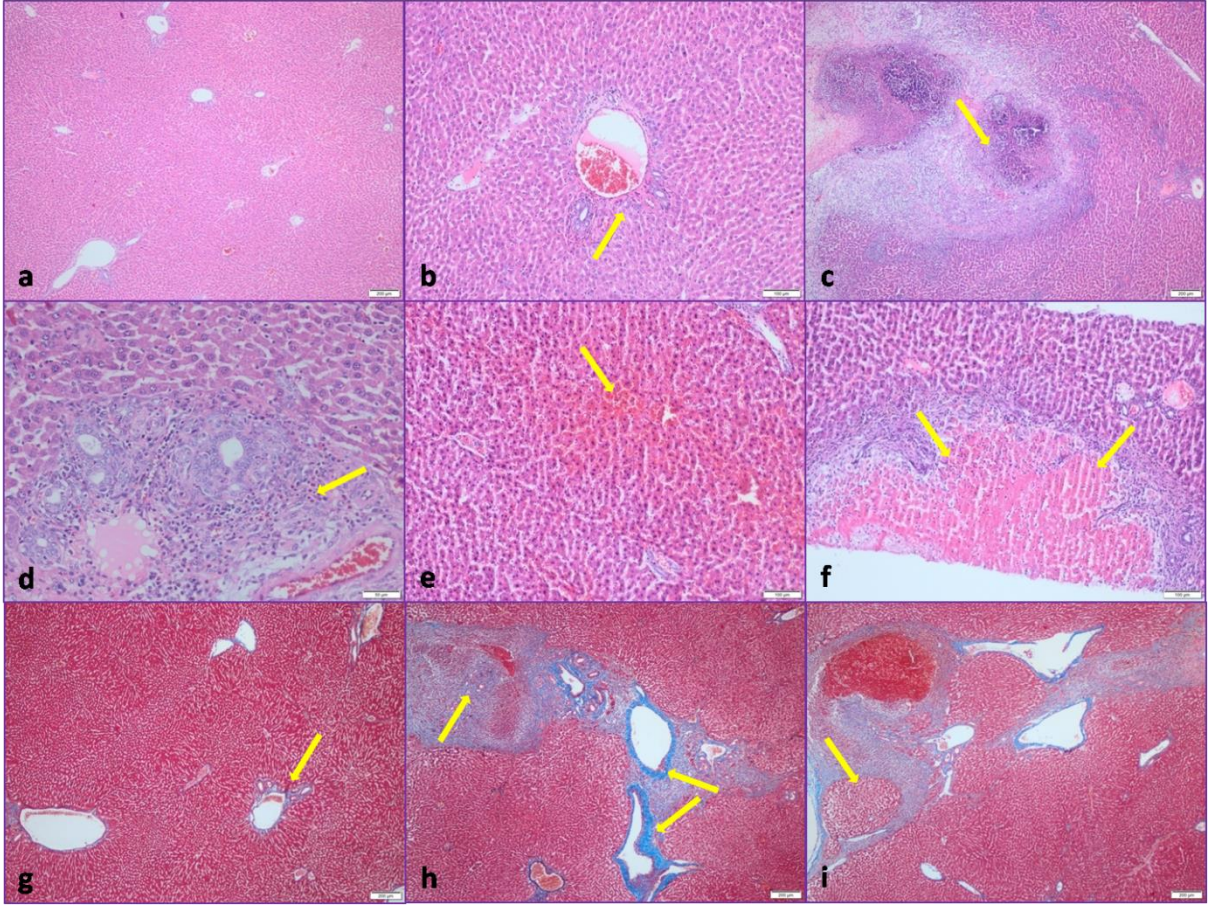
	<b>Grup 2</b> <b>(n=8)</b> <b>n (%)</b>	<b>Grup 3</b> <b>(G)</b> <b>(n=8)</b> <b>n (%)</b>	<b><math>\chi^2</math></b>	<b>p</b>
<b>Nekroz</b>				
Var	5 (62,5)	6 (75,0)	0,291	0,999
Yok	3 (37,5)	2 (25,0)		
<b>Granülasyon dokusu</b>				
Var	6 (75,0)	6 (75,0)	0,000	0,999
Yok	2 (25,0)	2 (25,0)		
<b>Kanama</b>				
Var	6 (75,0)	8 (100,0)	2,286	0,467
Yok	2 (25,0)	-		
<b>Fibrozis</b>				
Hafif	5 (62,5)	3 (37,5)		
Orta	2 (25,0)	2 (25,0)	1,000	0,619
Belirgin	1 (12,5)	3 (37,5)		
<b>Inflamasyon derecesi</b>				
Hafif	2 (25,0)	1 (12,5)		
Orta	2 (25,0)	6 (75,0)	4,000	0,132
Yoğun	4 (50,0)	1 (12,5)		

\*: Sütun yüzdesi verilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen ratlara SF,Surgicel® Powder ve Tisseel® uygulamalarından sonra tespit edilen inflamasyon hücrelerinin dağılımları Tablo 5’te gösterildi. Tüm grupların tamamında lenfosit ve NPL saptanırken, Grup 2 ve Grup 3’ün %87,5’inde (n=7) histiosit varlığı tespit edildi. Grup 2’nin %25,0’ında (n=2) apse varlığı belirlendi.

**Tablo 9.** Grupların inflamasyon hücrelerinin dağılımları

	<b>Grup 1 (n=8) n (%)</b>	<b>Grup 2 (n=8) n (%)</b>	<b>Grup 3 (n=8) n (%)</b>
<b>Lenfosit</b>	8 (100,0)	8 (100,0)	8 (100,0)
<b>NPL</b>	8 (100,0)	8 (100,0)	8 (100,0)
<b>Histiosit</b>	5 (62,5)	7 (87,5)	7 (87,5)
<b>Eozinofil</b>	4 (50,0)	4 (50,0)	7 (87,5)
<b>Multinükleer dev hücre</b>	2 (25,0)	2 (25,0)	1 (12,5)
<b>Apse</b>	-	2 (25,0)	-



**Resim 7.** Karaciğerin histolojik kesitleri

Resim Açıklamaları:

**a-** x40 H&E Normal Karaciğer Dokusu iltihap yok

**b-** x100 H&E Hafif iltihap

**c-** x40 H&E Yoğun iltihap abse formasyonu

**d-** x200 H&E İltihabi hücreler lenfosit, plazmosit, histiosit, nötrofil ve eozinofiller

**e-** x100 H&E Kanama

**f-** x100 H&E Nekroz

**g-** x40 MTK Hafif fibrozis (mavi ile boyanan alanlar-ok ile gösterilmiş)

**h-i:** x40 MTK Belirgin fibrozis (i de ok ile işaretlenmiş sirotik nodül)

## 5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Karaciğer batın travmalarında sık yaralanan organlardan biri olup hem travmatik karaciğer hasarında, hem de elektif karaciğer cerrahisi esnasında kanama önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir.Bu nedenle karaciğer cerrahisi esnasında kanamayı kontrol altına almak hastada oluşabilecek komplikasyonları azaltacaktır.

Karaciğer parankiminin kırılğan yapısı nedeniyle sütür uygulamaları esnasında kanama miktarında artış görülebilir.Ayrıca karaciğerde düz kas liflerinin olmaması vazokonstrüksiyon yeteneğini sınırladığından kanama önemli bir sorun teşkil etmektedir. Özellikle karaciğer fonksiyonlarının yetersiz olduğu siroz gibi durumlarda kanamayı kontrol altına almak zorlaşmaktadır. Son yıllarda gelişen cerrahi teknikler ve teknoloji sayesinde karaciğer cerrahisi farklı tıbbi cihazlar kullanılarak daha güvenli olarak yapılmaktadır. Buna rağmen postoperatif dönemde kanama,safra kaçağı ve doku hasarı gibi rezeksiyon yüzeyi ile ilgili komplikasyonlar hala ciddiyetini korumaktadır (78). Karaciğer cerrahisi geçiren hastalarda perioperatif kan kaybı ve kan transfüzyonuna bağlı komplikasyonlar nedeniyle, karaciğer ameliyatları sırasında geleneksel yöntemlerin uygulanmasına rağmen kanama durumunda kan kaybını en aza indirmek,cerrahi süresini kısaltmak ve kan ürünleri transfüzyonu ihtiyacını azaltmak için yeni etkili yöntemler ve materyaller üzerinde çalışılmaktadır. İşte bu noktada topikal hemostatik ajanların kullanımı hemostaza yardımcı olmaktadır. Hemostatik ajanların kullanımı ile ilgili yakın zamanda yapılan bir incelemede, bu ürünlerin cerrahi prosedürlerin %30'undan fazlasında kullanıldığını ve kullanımlarının arttığını göstermektedir (79). Topikal hemostatik ajanın seçimi, kanamanın karakterine, miktarına ve yerine, cerrahin tercihinine ve maliyet hususlarına bağlıdır. İdeal hemostatik ajan kanamayı kısa süre içerisinde durdurmalı, biyolojik olarak parçalanabilir ve emilebilir olmalı,klinik kullanımı güvenli olmalı,kullanımı kolay ve düşük maliyetli olmalıdır.

Topikal hemostatik ajanların bazıları, fibrinojen ve trombin içerdiklerinden ve bir fibrin pıhtısı oluşturmak üzere pıhtılaşma kademesinin sonuna aktif olarak katıldıkları için aktif ajanlar olarak kabul edilirler. Bu ajanlar spontan veya ilaca bağlı pıhtılaşma bozukluğu olan hastalarda etkin bir şekilde kullanılabilir. Sıvı akışkan formda olan fibrin yapıştırıcılar veya sert kollajen yapıda olan fibrin yamalar bu grupta sayılabilir. Bu ajanlar hemostatik ve doku sızdırmazlığı nedeniyle yapışkan hemostatlar olarak da bilinir (80).

Domuz jelatini, oksitlenmiş rejenere selüloz, sığır kollajeni ve bitki kaynaklı polisakkarit küreleri dahil diğerleri mekanik hemostatlar olarak bilinirler. Trombosit aktivasyonu ve agregasyonu sağlayarak ve kanama bölgesinde pıhtılaşmayı sağlayan bir

matriks oluşturarak etki gösterirler. Biyolojik olarak aktif olmadıklarından hemostaz sağlamak için hastanın kendi fibrin üretimine bağlıdır, bu ajanlar pasif hemostatlar olarak kabul edilir ve sadece sağlam bir pıhtılaşma sistemine sahip hastalar için uygundur (81).

Oksitlenmiş rejenere sellüloz yoğunlaştırılmış lifelere sahip son yıllarda kullanımı giderek artan topikal hemostatik ajanlardan biridir. Kanın emilimi, proteinler ve trombositler ile yüzey etkileşimleri ve intrinsek ve ekstrinsek yolların aktivasyonu dahil olmak üzere birçok mekanizmanın hemostatik etkilerine katkıda bulunmaktadır (82). Bu ajanların buldukları ortamı kimyasal reaksiyonlar sonucu asidiklaştırması nedeniyle aynı zamanda antibakteriyel etki göstermelerine yol açmaktadır. Günümüzde karaciğer cerrahisi, kolorektal cerrahi, jinekolojik ve ürolojik cerrahi gibi birçok prosedürde kullanılmaktadır. ORS bileşiklerinin kullanımı kolaydır, yapışkan değildir, sıvıların varlığında parçalanma yapmaz ve özelliğini kaybetmeden kompresyonu destekler. Ancak kullanımdan önce ortamın kuru olması gerekmektedir.

Oksitlenmiş rejenere selülozun çözünmesi kullanılan miktara bağlıdır ve 2-6 hafta arasında değişmektedir. Bununla birlikte kalp cerrahisinden birkaç yıl sonra okside selüloz liflerinin histolojik kanıtlarını açıklayan raporlar bildirilmiştir. Ayrıca torakotomi sırasında kanama kontrolü için kullanılan ORS bileşiklerinin intervertebral foramenlerden geçerek omurilik kompresyonuna neden olduğu vakalar bildirilmiştir. Bu nedenle gerekli olan en küçük miktar kullanılmalı ve hemostaz sağlandıktan sonra fazlalıkların çıkarılması önerilmektedir. Materyalin fazlalığı granülasyon oluşumuna yol açabilir ve klinik ve radyolojik olarak apse, tümör ve granülomların ayırıcı tanılarını zorlaştırabilir (83).

Karaciğerde kanama kontrolünün sağlanması ve doku hasarının onarımıyla ilgili birçok tıbbi ürün kullanılmaktadır. Biz de çalışmamızda ORS bileşiği olarak Surgicel® ailesinin yeni üyelerinden olan Surgicel® Emilebilir Hemostatik Toz'u(SP) ve fibrin yapıştırıcısı olarak Tisseel®'i kullandık. Kanama ve karaciğerdeki doku iyileşmesi üzerine olan etkilerini karşılaştırdık.

Literatürü incelediğimizde topikal hemostatik ajanlarla ilgili yapılmış pek çok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda farklı ajanlar birbirleri ile karşılaştırılmıştır.

Davidson ve ark. ORS ile fibrin doku yapıştırıcısı (Vivosat®) kullanarak yaptığı çalışmada domuzlarda karaciğer rezeksiyon modeli oluşturmuş ve ORS grubunda kontrol grubuna göre kanamanın daha az olduğunu tespit etmişlerdir. Karaciğer rezeksiyon yüzeyinin yapılan histopatolojik incelemesinde ise inflamasyon, granülasyon ve nekroz açısından kontrol grubuna göre anlamlı fark saptamamışlardır (84).

Karakaya ve ark. Ankaferd Blood Stopper ile ORS nin hemostatik etkilerini karşılaştırmak amacıyla hepatic laserasyon modeli oluşturmuşlar ve hemostatik etkilerinin benzer olduğunu bulmuşlardır (85).

Sharma ve ark. uterus perforasyonu olan kadınlarda laparoskopik olarak ORS kullanmış ve ORS nin laparoskopik olarak uygulanmasını, orta derecede kanamalı küçük uterus perforasyonları için intraperitoneal organlara zarar vermeden güvenli ve etkili olarak bulmuşlardır (86).

Lewis ve ark. domuzlarda yaptığı bir çalışmada oksidize rejenere edilmemiş selüloz(ONRS) ile ORS yi karşılaştırmış bakterisidal etkinliklerinin benzer olmasına rağmen ONRS nin ORS ye göre daha etkili hemostaz sağladığını ortaya koymuştur (87).

Sabino ve ark. domuzlarda yaptığı laparoskopik parsiyel nefrektomide ORS kullanmış ve hemostaz için etkin olduğunu bulmuşlardır. Ancak ORS kullanımının granülom benzeri yoğun bir yabancı cisim reaksiyonuna yol açtığını ve üriner fistül insidansının arttığını gözlemlemişlerdir. Yine benzer şekilde Agarwal ve ark. hemostaz için ORS ürünü (Surgicel®) kullanarak laparoskopik nefron koruyucu cerrahi uygulamışlar ve sonrasında takiplerde tümör benzeri yabancı cisim reaksiyonunun oluştuğunu gözlemlemişler ve tanısal ikileme yol açtığını göstermişlerdir (88).

Yapmış olduğumuz çalışmada ORS kullanılan grupta abse oluşumu olduğu görüldü. Bu durum kullanmış olduğumuz ORS bileşiğinin toz formda olmasından kaynaklanabilir. Antibakteriyel etki göstermelerine rağmen toz olarak uygulandığında daha geniş yüzeylere temas edebilme ihtimalinden dolayı bu alanlarda iltihaplanmayı artırabilir. Bu durum literatürde yapılmış olan bazı çalışmalar ile benzerlik göstermektedir.

Tessitore ve ark. tarafından sıçanların beyinlerinde oluşturulan bir hemorajik kontüzyon modelinde ORS ve mikrofibriller kollajen karşılaştırılmış ve iki grupta da kanama kaybının önemli ölçüde azaldığını tespit etmişlerdir (89).

Scher ve ark. ve Spangler ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda ORS nin enfeksiyon açısından mikrofibriller kollajen ve jelatin süngere göre avantajlı olduğu tespit edilmiştir.

MacDonald ve ark. domuzlarda oluşturduğu karaciğer kanama modelinde ORS grubundan Surgicel® Powder(SP) ile kollajen bazlı Hemoblast-B karşılaştırılmış SP'nin Hemoblast-B'ye göre daha etkili ve hızlı hemostaz sağladığını göstermişlerdir. Yine MacDonald ve ark. tarafından domuzlarda yapılan karaciğer punch biyopsi modelinde SP ile polisakkarit bazlı hemostat ve ONRS ile karşılaştırılmış. Sonuç olarak SP nin daha etkili hemostaz sağladığı ve hemostaz süresinin daha kısa olduğunu bulmuşlardır (90).

Bizim yaptığımız çalışmada da ORS ve FY'nin preoperatif ve postoperatif Hct değerleri benzer olarak sonuçlanmıştır. Bu sonuçla ORS ve FY nin hemostaz sağlamada etkili olduğu ve etkilerinin benzer olduğu sonucuna varabiliriz.

Fibrin doku yapıştırıcıları pıhtılaşma kaskadının son aşamasının taklit eden topikal hemostatik ajanlardandır.Esas olarak plazma bileşenlerinden elde edilir. Ticari olarak temin edilebilen ürünlerin çoğu, farklı miktarlarda faktör XIII, aprotinin gibi antifibrinolitik ajanlar ve kalsiyum klorür ile saflaştırılmış, viral olarak inaktive edilmiş insan fibrinojeni ve trombin içerir. Bu yapıştırıcı madde bir iğne ile, sprey olarak veya diğer cihazlar veya uygulamalar kullanılarak uygulanabilir. Bu doku yapıştırıcısının karaciğer rezeksiyon yüzeyine uygulanması sırasında fibrinojen ve trombin karıştırıldığında fibrinojen bileşeni fibrin monomerlerine dönüştürülür. Fibrin monomerlerinin polimerizasyonu, doku yapılarıyla etkileşime girebilen yarı sert bir fibrin pıhtısı oluşumuyla sonuçlanır. Fibrin doku yapıştırıcıları doğal olarak oluşan kan bileşenleri içerdiğinden, hemostatik olan ve vücudun kendi fibrinolitik mekanizmaları tarafından birkaç hafta içinde parçalanabilen pıhtılar üretirler (91).

Fibrin doku yapıştırıcıları ile ilgili de literatürde birçok çalışma mevcuttur.Chapman ve ark. yaptığı bir çalışmada otolog plazma ile birleştirilmiş fibrin doku yapıştırıcısını kullanmış ve karaciğer kaynaklı kanamayı kontrol etme ve durdurmada etkili bulmuşlardır (92).

Kakaei ve ark. tarafından 45 hasta içeren bir randomize klinik çalışmada fibrin yapıştırıcı,ORS ve siyanoakrilatın hepatik kanamayı kontrol etmede etkileri ve postoperatif komplikasyonlar(kanama,safra kaçağı, enfeksiyonlar)değerlendirilmiş. Hemostaz açısından anlamlı fark bulunmamış,ancak ORS grubunda postoperatif komplikasyonların fazla olduğu tespit edilmiştir (93).

Çalışmamızda FY grubunun histopatolojik etkileri ORS grubu ile karşılaştırıldığında FY nin istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen doku nekrozuna ve granülasyon yoğunluğuna oransal olarak daha fazla yol açtığı görüldü. Buradan FY nin karaciğer parankimine hasar verebileceği sonucuna varabiliriz.Ancak çalışmamızda kullanılan rat sayısı ve karaciğer fonksiyon testlerinin değerlendirilmemiş olması bu sonucu etkileyeceğinden daha kapsamlı çalışmalara gerek vardır.

Fischer ve ark. yaptığı bir çalışmada karaciğer rezeksiyonu uygulanan hastalarda fibrin yapıştırıcısı ile argon ışını koagülasyonu tekniği karşılaştırılmış ve rezeksiyon sonrası fibrin yapıştırıcısının argon ışınına göre daha hızlı hemostaz sağladığı görülmüş, ancak postoperatif morbidite ve mortalitenin her iki grupta benzer olduğu bulunmuştur (94).

Figueras ve ark. karaciğer rezeksiyonu uygulanan hastalarda fibrin yapıştırıcının etkinliğini araştırdıkları çalışmada; karaciğer rezeksiyonu sonrası postoperatif tekrar kanamanın, profilaktik olarak fibrin yapıştırıcısı uygulama ile azaldığına dair kanıt tespit edilememiştir. Tekrar kanama, postoperatif transfüzyon gereksinimi, safra kaçağı, batın içi apse gelişimi, tekrar ameliyat gereksinimi ile ilişkili komplikasyon sayısının da benzer şekilde değişmediği araştırma sonunda ortaya konmuştur (95).

Yine Fischer CP ve ark. elektif retroperitoneal veya intraabdominal cerrahi sırasında traneksamik asit ve aprotinin içermeyen fibrin doku yapıştırıcısı ile yumuşak dokuda emilebilir bir hemostatik madde(ORS bazlı ürün) arasındaki hemostatik etkinliği araştırdığı bir çalışmada fibrin doku yapıştırıcısının emilebilir hemostata göre daha kısa sürede hemostaz sağladığını göstermişlerdir.

Genyk ve ark. karaciğer rezeksiyonu uygulanan hastalarda fibrin doku yapıştırıcısı ile ORS bazlı hemostatik materyalin etkinliğini değerlendirmiştir.Çalışmada fibrin yapıştırıcının ORS grubuna göre hemostatik etkisi daha güvenli ve üstün bulunmuştur (96).

Detweiler ve ark. standart anastomozlara kıyasla fibrin yapıştırıcı ile birlikte emilebilir bir stent kullanılan domuz anastomozlarında daha az yapışma, daha hızlı iyileşme, daha az yabancı cisim reaksiyonu olduğunu tespit etmiştir (97).

Karaciğer rezeksiyonu uygulanan hastalarda Kohno ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada fibrin yapıştırıcı ile mikrokristal kollajen tozu karşılaştırılmış.Çalışmada postoperatif kanama,morbidite mortalite açısından anlamlı fark saptanmamasına karşın fibrin yapıştırıcı uygulanan grupta safra kaçağının daha az olduğu gösterilmiştir (98).

Topikal hemostat uygulanması sonrası dokuda tam emilim sağlanana kadar hemostat etrafında iltihaplanma gelişir. İdeal bir hemostatik ajan kullanımı sonrası dokuda meydana gelen iyileşmenin kalitesi önemlidir. İyileşen dokuda minimum inflamasyon, minimum nekroz, granülatöz reaksiyon oluşmaması, adezyon, apse ya da fistül meydana gelmemesi beklenir.

Sonuç olarak; topikal hemostatik ajanlar son yıllarda giderek artan kullanımıyla acil veya elektif karaciğer cerrahisinde kendisine yer edinmiştir. ORS bazlı ürün olan Surgicel® Powder ile fibrin yapıştırıcı olan Tisseel®'i kullanarak yaptığımız bu çalışmada her iki hemostatik ajanın hemostaz açısından etkili olduğu, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen fibrin yapıştırıcının oransal olarak karaciğer parankimine daha fazla hasar verdiği sonucuna vardık. Karaciğer fonksiyon testlerinin değerlendirilmemiş olması, çalışmada kullanılan sıçan sayısı ve FY'nin neden olduğu bu nekrozun sonucunu etkileyeceğinden daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca bu durum cerrahi

manipülasyonlardan da etkilenmiş olabilir. Surgicel® Powder'in toz formda olması bize ulaşılması zor yüzeylerde kullanım kolaylığı sağlamasına rağmen çalışmamızda abse oluşumuna neden olduğu görüldü. Toz formun uygulaması esnasında daha fazla alana temas etmesinden kaynaklanan bir durum gibi gözükse de kullanım esnasında dikkatli olunması gerektiğini bize göstermiştir. Bu hemostatik ajanların gerek tek başına, gerekse kombine halde kullanımı için veya bu ajanların hangi formlarda en iyi etkiye yol açtığını bulmak için daha fazla deneysel çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu çalışmalar sonucunda da uygulanan cerrahi prosedüre göre optimal topikal hemostatik ajanın seçimi kolaylaşacak böylelikle morbidite ve mortalite oranlarında azalma olacaktır.

## 6. KAYNAKLAR

1. Tinkoff G, Esposito TJ, Reed J, et al. American Association for the Surgery of Trauma Organ Injury Scale I: spleen, liver, and kidney, validation based on the National Trauma Data Bank. *J Am Coll Surg* 2008;207:646-55.
2. Leenen LP. Abdominal trauma: from operative to nonoperative management. *Injury*. 2009;40(Suppl 4):S62–68.
3. Badger SA, Barclay R, Campbell P, Mole DJ, Diamond T. Management of liver trauma. *World J Surg*. 2009 Dec;33(12):2522-37.
4. Peitzman AB, Richardson JD. Surgical treatment of injuries to the solid abdominal organs: a 50-year perspective from the *Journal of Trauma*. *J Trauma*. 2010 Nov;69(5):1011-21.
5. Petrowsky H, Raeder S, Zuercher L, Platz A, Simmen HP, Puhan MA, Keel MJ, Clavien PA. A quarter century experience in liver trauma: a plea for early computed tomography and conservative management for all hemodynamically stable patients. *World J Surg*. 2012 Feb;36(2):247-54.
6. Clark WR Jr, Leather RP. Hemostasis during liver resections. *Surgery* 1970; 67: 556-7.
7. Carmona RH, Lim RC Jr, Clark GC. Morbidity and mortality in hepatic trauma. A 5 year study. *Am J Surg*. 1982 Jul;144(1):88-94.
8. Sakon M, Monden M, Gotoh M, Kobayashi K, Kambayashi J, Mori T, Okamura J. Use of microcrystalline collagen powder and fibrinogen tissue adhesive for hemostasis and prevention of rebleeding in patients with hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis of the liver. *Surg Gynecol Obstet*. 1989 May;168(5):453-4
9. Takács I, Wegmann J, Horváth S, Ferencz A, Ferencz S, Jávör S, Odermatt E, Róth E, Weber G. Efficacy of different hemostatic devices for severe liver

bleeding: a randomized controlled animal study. *Surg Innov.* 2010 Dec;17(4):346-52.

10. Carrillo EH, Reed DN, Gordon L, Spain DA, Richardson JD: Delayed laparoscopy facilitates the management of biliary peritonitis in patients with complex liver injuries. *Surg Endosc.* 2001, 15 (3): 319-22.
11. Elliot JW. IV. Surgical Treatment of Tumor of the Liver, with the Report of a Case. *Ann Surg.* 1897 Jul;26(1):83-95.
12. Fortner JG, Blumgart LH. A historic perspective of liver surgery for tumors at the end of the millennium. *J Am Coll Surg.* 2001 Aug;193(2):210-22.
13. Pringle JH V. Notes on the Arrest of Hepatic Hemorrhage Due to Trauma. *Ann Surg* 1908; 48: 541-9.
14. Lortat-Jacob J, Robert H. Well defined technic for right hepatectomy. *Presse Med* 1952; 60: 549-51.
15. Couinaud C. Contribution of anatomical research to liver surgery. *Presse Med* 1956;19: 5-12
16. Davidson BR, Burnett S, Javed MS, Seifalian A, Moore D, Doctor N. Experimental study of a novel fibrin sealant for achieving haemostasis following partial hepatectomy. *Br J Surg.* 2000 Jun;87(6):790-5.
17. Nathan H, Segev DL, Mayo SC, Choti MA, Cameron AM, Wolfgang CL, Hirose K, Edil BH, Schulick RD, Pawlik TM. National trends in surgical procedures for hepatocellular carcinoma: 1998-2008. *Cancer.* 2012 Apr 1;118(7):1838-44.
18. Foster JH, Berman MM. Solid liver tumors. *Major Probl Clin Surg.* 1977;22:1-342.
19. Schwarz L, Lubrano J, Scotté M. Treatment of the liver cross section following hepatectomy. *J Visc Surg.* 2011 Oct;148(5):e336-45

20. Morris-Stiff G, Tan YM, Vauthey JN. Hepatic complications following preoperative chemotherapy with oxaliplatin or irinotecan for hepatic colorectal metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2008 Jun;34(6):609-14.
21. Boucher BA, Traub O. Achieving hemostasis in the surgical field. *Pharmacotherapy*. 2009 Jul;29(7 Pt 2):2S-7S.
22. Huntington JT, Royall NA, Schmidt CR. Minimizing blood loss during hepatectomy: a literature review. *J Surg Oncol*. 2014; 109: 81– 88.
23. Schenone M, Furie BC, Furie B. The blood coagulation cascade. *Curr Opin Hematol*. 2004 Jul;11(4):272-7.
24. Plaisier BR. Surgical perspectives to control bleeding in trauma. *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain* 2001; 20: 11-17.
25. Sadler JE. Von Willebrand factor, ADAMTS-13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2008; 112: 11-8.
26. Méndez Rojano R, Mendez S, Lucor D, Ranc A, Giansily-Blaizot M, Schved JF, Nicoud F. Kinetics of the coagulation cascade including the contact activation system: sensitivity analysis and model reduction. *Biomech Model Mechanobiol*. 2019 Aug;18(4):1139-1153.
27. Furie B. Pathogenesis of thrombosis. *Harvard Medical School Hematology*; 2009
28. Gardiner EE, Andrews RK. Structure and function of platelet receptors initiating blood clotting. *Adv Exp Med Biol*. 2014;844:263-75.
29. Morgan EG, Mikhail MS, Murray MJ. *Klinik Anesteziyoloji*. IV. Basım. Ankara: Öncü Basımevi;2008;783-788.
30. Choig,SchulzMJ, Levi M(2006) the relationship between inflamation and the coagulation system. *Swiss med weekly* 136: 139-144

31. Szántó T, Joutsu-Korhonen L, Deckmyn H, Lassila R. New insights into von Willebrand disease and platelet function. *Semin Thromb Hemost* 2012;38(1):55-63.
32. Davie EW, Ratnoff OD. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science*. 1964;145:1310–1312. doi: 10.1126/science.145.3638.1310.
33. Ferhanoglu B. Hemostaz Mekanizması. Kanama ve Tromboza Eğilim, *Türk Pediatri Arsivi Ankara*: 2003;1: 9–16.
34. Theresa A. Moran and Carol S.Viele (2005)Normal clotting.Seminars in oncology nursing 21 : 1-11
35. Lin H., Xu L., Yu S., Hong W., Huang M., Xu P. Therapeutics targeting the fibrinolytic system. *Exp. Mol. Med*. 2020;52:367–379.
36. Longstaff C., Kolev K. Basic mechanisms and regulation of fibrinolysis. *J. Thromb. Haemost*. 2015;13:S98–S105.
37. Mosnier LO, Bouma BN. Regulation of fibrinolysis by thrombin activatable fibrinolysis inhibitor, an unstable carboxypeptidase B that unites the pathways of coagulation and fibrinolysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:2445–53.
38. Kurata M,Horii I.(2004) Blood coagulation tests in toxicological studies - review of methods and their significans for drug safety assessment- *The Journal of Toxicological sciences* :29 Nol.13-32
39. Duke WW. The relation of blood platelets to hemorrhagic disease. Description of a method for determining the bleeding time and the coagulation time and report of three cases of hemorrhagic disease relieved by blood transfusion. *JAMA*. 1910;55:1185–1192.
40. Kruse-Jarres R, Singleton TC, Leissinger CA. Identification and basic management of bleeding disorders in adults. *J Am Board Fam Med*. 2014 Jul-Aug;27(4):549-64.

41. Pagana KD, Pagana TJ, Pagana TN. Mosby's Diagnostic & Laboratory Test Reference. 14th ed. St. Louis, Mo: Elsevier; 2019.
42. Ohara M, Takahashi H, Lee MT, Wen MS, Lee TH, Chuang HP, et al. Determinants of the Over-Anticoagulation Response during Warfarin Initiation Therapy in Asian Patients Based on Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Analyses. PLoS One. 2014. 9(8):e105891
43. Gray H, Lewis WH. Gray's Anatomy of the Human Body. 20th Ed. New York, NY: Bartleby; 2000.
44. Bismuth H. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. World J Surg. 1982;6(1):3-9.
45. Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. Çeviri: Seven R, Yaltı T, Erbil Y, Değerli Ü. Cerrahi anatomi ve teknik 2. Baskı Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2000, sf. 531-72.
46. D'Angelica M, Fong Y. The liver. In: Townsend CM Jr, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL eds. Sabiston Textbook of Surgery 17nd ed. Elsevier Saunders, Philadelphia 2004, pp. 1513-69.
47. Nota CL, Hagendoorn J, Fong Y. ASO Author Reflections: The Role of Robotic Surgery in Liver Resection. Ann Surg Oncol. 2019 Feb;26(2):591-592.
48. Vernon H, Wehrle CJ, Kasi A. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Jul 31, 2021. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Liver.
49. Arıncı K, Elhan A. Anatomi, 1. Cilt, 7. Baskı. Güneş Tıp Kitabevi A 2020; s:265-273.
50. Cantlie, J. On a new arrangement of the right and left lobes of the liver. Proceedings of the Anatomical Society of Great Britian and Ireland 32, 4-9 (1897)
51. Couinaud C. Liver anatomy: portal (and suprahepatic) or biliary segmentation. Digest Surg 1999;16:459-67.

52. Bismuth H. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. *World journal of surgery*. 1982;6(1):3-9.
53. Blumgart LH, Belghiti J. *Surgery of the liver, biliary tract, and pancreas*. 3rd edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. pp. 3–30.
54. Tani K, Shindoh J, Akamatsu N, Arita J, Kaneko J, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N. Venous drainage map of the liver for complex hepatobiliary surgery and liver transplantation. *HPB (Oxford)*. 2016 Dec;18(12):1031-1038.
55. Feliciano D V, Rozycki G S. Hepatic trauma. *Scand J Surg*. 2002;91(01):72–79.
56. Taghavi S, Askari R. *Treasure Island, FL: StatPearls; 2020. Liver Trauma*.
57. Padia S A, Ingraham C R, Moriarty J M. Society of Interventional Radiology Position Statement on endovascular intervention for trauma *J Vasc Interv Radiol* 2020;31(03):363–369. doi:10.1016/j.jvir.2020.03.001, e2
58. 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.
59. 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.
60. AAST Patient Assessment Committee . Kozar R A, Crandall M, Shanmuganathan K. Organ injury scaling 2018 update: spleen, liver, and kidney. *J Trauma Acute Care Surg*. 2018;85(06):1119–1122.
61. Ruscelli P, Gemini A, Rimini M. The role of grade of injury in non-operative management of blunt hepatic and splenic trauma: case series from a multicenter experience. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(35):e16746.

62. Melloul E, Denys A, Demartines N. Management of severe blunt hepatic injury in the era of computed tomography and transarterial embolization. *J Trauma Acute Care Surg* 2015;79:468-74.
63. Green CS, Bulger EM, Kwan SW. Outcomes and complications of angioembolization for hepatic trauma. *J Trauma Acute Care Surg* 2016;80:529-37.
64. Oldham KT, Guice KS, Ryckman F, Kaufman RA, Martin LW, Noseworthy J. Blunt liver injury in childhood: evolution of therapy and current perspective. *Surgery* 1986;100:542-9.
65. Meyer AA, Crass RA, Lim RC, Jeffrey RB, Federle MP, Trunkey DD. Selective nonoperative management of blunt liver injury using computed tomography. *Arch Surg* 1985;120:550-4.
66. Tarchouli M, Elabsi M, Njoumi N, Essarghini M, Echarrab M, Chkoff M R. Liver trauma: What current management? *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2018;17(01):39-44.
67. Alghamdi HM. Management of Liver Trauma. *Saudi J Med Med Sci.* 2017;5(2):104-109.
68. Letoublon C, Arvieux C. Traumatisme fermés du foie, Principes de technique et de tactique chirurgicales. *EMC. Techniques chirurgicales – Appareil digestif*, 40-785, 2003, 20 p.
69. Achneck HE, Sileshi B, Jamiołkowski RM, Albala DM, Shapiro ML, Lawson JH. A comprehensive review of topical hemostatic agents: efficacy and recommendations for use. *Ann Surg.* 2010;251(2):217-28.
70. Emilia M, Luca S, Francesca B, et al. Topical hemostatic agents in surgical practice. *Transfus Apher Sci.* 2011;45(3):305-311.
71. Samudrala S. Topical hemostatic agents in surgery: a surgeon's perspective. *AORN J.* 2008;88(3):S2-S11.

72. 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
73. Lewis KM, Spazierer D, Urban MD, Lin L, Redl H, Goppelt A. Comparison of regenerated and non-regenerated oxidized cellulose hemostatic agents. *Eur Surg.* 2013;45:213–220.
74. Hutchinson RW, George K, Johns D, Craven L, Zhang G, Shnoda P. Hemostatic efficacy and tissue reaction of oxidized regenerated cellulose hemostats. *Cellulose.* 2013;20(1):537–545.
75. Webster I, West PJ, Adhesives for medical applications. In: Dumutriu S, editor. *Polymeric biomaterials.* 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 2002. p.703–37.
76. de Carvalho MV, Marchi E, Pantoroto M, Rossini M, da Silva DM, Teodoro LF, et al. [Topical haemostatic agents and tissue adhesives]. *Rev Col Bras Cir.* 2013;40(1):66-71. Portuguese
77. Dickneite G, Metzner H, Pfeifer T, Kroeze M, Witzke G: A comparison of fibrin sealants in relation to their in vitro and in vivo properties. *Thromb Res* 2003;112:73–82.
78. R. A. Schroeder, C. E. Marroquin, B. P. Bute, S. Khuri, W. G. Henderson, and P. C. Kuo, “Predictive indices of morbidity and mortality after liver resection,”*Annals of surgery*,vol.243,no.3,pp.373379,Mar.2006.
79. Wright JD, Ananth CV, Lewin SN, et al. Patterns of use of hemostatic agents in patients undergoing major surgery. *J Surg Res.* 2014;186(1):458–466.)
80. Chapman WC, Singla N, Genyk Y, McNeil JW, Renkens KL, Reynolds TC. A phase 3, randomized, double-blind comparative study of the efficacy and safety of topical recombinant human thrombin and bovine thrombin in surgical hemostasis. *J Am Coll Surg.* 2015;2007:256–265.

81. Chiara O, Cimbanassi S, Bellanova G, Chiarugi M, Mingoli A, Olivero G, Ribaldi S, Tugnoli G, Basilicò S, Bindi F, Briani L, Renzi F, Chirletti P, Di Grezia G, Martino A, Marzaioli R, Noschese G, Portolani N, Ruscelli P, Zago M, Sgardello S, Stagnitti F, Miniello S. A systematic review on the use of topical hemostats in trauma and emergency surgery. *BMC Surg.* 2018 Aug 29;18(1):68.
82. Kanko M, Liman T, Topcu S. A low-cost and simple method to stop intraoperative leakage-type bleeding: use of the vancomycin-oxidized regenerated cellulose (ORC) sandwich. *J Invest Surg* 2006; 19: 323–327.
83. Sabino L, Andreoni C, Faria EF, Ferreira PSVS, Paz AR, Kalil W, et al. Evaluation of renal defect healing, hemostasis, and urinary fistula after laparoscopic partial nephrectomy with oxidized cellulose. *J Endourol.* 2007;21(5):551–556.
84. Davidson BR, Burnett S, Javed MS, et al. Experimental study of a novel fibrinsealant for achieving haemostasis following partial hepatectomy *Br J Surg.*2000;87: 790-5
85. Karakaya K, Ucan HB, Tascilar O, et al. M. Evaluation of a new hemostatic agent Ankaferd Blood Stopper in experimental liver laceration. *J Invest Surg* 2009; 22: 201-206
86. Sharma JB, Malhotra M, Pundir P. Laparoscopic oxidized cellulose (Surgicel) application for small uterine perforations. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 83: 271–275.
87. Lewis KM, Spazierer D, Urban MD, Lin L, Redl H, Goppelt A. Comparison of regenerated and non-regenerated oxidized cellulose hemostatic agents. *Eur Surg.* 2013;45:213–220.
88. Agarwal MM, Mandal AK, Agarwal S, Lal A, Prakash M, Mavuduru R, et al. Surgicel granuloma: unusual cause of “recurrent” mass lesion after laparoscopic nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma. *Urology.* 2010;76(2):334–335.

89. Tessitore E, Schatlo B, Schaller C, Schonauer C (2012) Fibrillary structure is key for hemostasis: a similar effect of collagen fleece and oxidized cellulose on experimental hemorrhagic brain injury. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 73(2):89–92.
90. MacDonald MH, Tasse L, Wang D, Zhang G, De Leon H, Kocharian R (2020) Evaluation of the hemostatic efficacy of two powdered topical absorbable hemostats using a porcine liver abrasion model of mild to moderate bleeding. *J Invest Surg* 1–9.
91. Mosesson MW: Fibrin polymerization and its regulatory role in hemostasis. *J Lab Clin Med* 1990;116:8–17.
92. W. C. Chapman, P. A. Clavien, J. Fung, A. Khanna, A. Bonham, and H. B. Kram, “Effective control of hepatic bleeding with a novel collagen-based composite combined with autologous plasma: results of a randomized controlled trial,” *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)*, vol. 135, no. 10, pp. 1200–1205, 2000.
93. Kakaei F, Seyyed Sadeghi MS, Sanei B, Hashemzadeh S, Habibzadeh A. A randomized clinical trial comparing the effect of different haemostatic agents for haemostasis of the liver after hepatic resection. *HPB Surg.* 2013;2013:587608.
94. Fischer L, Seiler CM, Broelsch CE, de Hemptinne B, Klempnauer J, Mischinger HJ, Gassel HJ, Rokkjaer M, Schauer R, Larsen PN, Tetens V, Büchler MW. Hemostatic efficacy of TachoSil in liver resection compared with argon beam coagulator treatment: an open, randomized, prospective, multicenter, parallel-group trial. *Surgery.* 2011 Jan;149(1):48-55.
95. Figueras J, Llado L, Miro M, Ramos E, Torras J, Fabregat J, Serrano T. Application of fibrin glue sealant after hepatectomy does not seem justified: results of a randomized study in 300 patients. *Ann Surg.* 2007 Apr;245(4):536-42.

96. Genyk Y, Kato T, Pomposelli JJ, Wright JK Jr, Sher LS, Tetens V, Chapman WC. Fibrin Sealant Patch (TachoSil) vs Oxidized Regenerated Cellulose Patch (Surgicel Original) for the Secondary Treatment of Local Bleeding in Patients Undergoing Hepatic Resection: A Randomized Controlled Trial. *J Am Coll Surg*. 2016 Mar;222(3):261-8.
97. M. B. Detweiler, V. Durastante, A. Verbo, I. Mutillo, M. Piantelli, and J. W. Kobos, "Sutureless anastomosis of the small intestine and the colon in pigs using an absorbable intraluminal stent and fibrin glue," *Journal of Investigative Surgery*, vol. 8, no. 2, pp. 129-140, 1995.
98. Kohno H, Nagasue N, Chang YC, Taniura H, Yamanoi A, Nakamura T. Comparison of topical hemostatic agents in elective hepatic resection: a clinical prospective randomized trial. *World J Surg*. 1992 Sep-Oct;16(5):966-9; discussion 970.