

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

**DENEYSEL KÜNT KARACİĞER TRAVMASI OLUŞTURULAN
RATLARDA ABOUND BESLENME SOLÜSYONUNUN
KARACİĞER DOKU İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Uğur BULUT**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Erhan AYGİN**

**ELAZIĞ
2013**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Yavuz Selim İLHAN

Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı

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

Prof. Dr. Erhan AYGİN

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....
.....
.....
.....
.....

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince cerrahinin teorik ve pratik prensiplerini öğreten, iyi bir cerrah ve iyi bir insan olmam konusunda destek ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Yavuz Selim İLHAN, Prof. Dr. Ziya ÇETİNKAYA, Prof. Dr. Erhan AYGEN, Doç. Dr. Refik AYTEN, Yrd. Doç. Dr. Cüneyt KIRKIL, Yrd. Doç. Dr. Koray KARABULUT, Yrd. Doç. Dr. Mustafa GİRGİN 'e candan teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Tez çalışmam süresince her türlü kolaylığı sağlayan hocam Prof. Dr. Erhan AYGEN'e, Prof. Dr. Necip İLHAN'a ve Prof. Dr. İ. Hanifi ÖZERCAN'a ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince beraber çalıştığım, dostlukları ile hep yanımda hissettiğim asistan arkadaşlarıma, klinikte beraber çalıştığım ve her zaman yardımlarını gördüğüm hemşire, personel ve sekreter arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Yaşamım boyunca bana vermiş oldukları destek ve sevgiyle kendime, aileme, vatanıma ve milletime yararlı bir insan olmam için yetiştiren sevgili babama ve anneme teşekkür ederim.

Bu tez Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP) yönetim birimi başkanlığı tarafından TF. 12.57 numaralı proje ile desteklenmiştir.

ÖZET

Travma Dünya’da genç nüfusun ensık ölüm nedenlerinden biridir. Künt batın travmalarında yaralanan organlar sıklık sırasına göre dalak, karaciğer ve diafragmadır. Günümüzde künt karaciğer yaralanmaları çoğunlukla konservatif tedavi edilmektedir. Bu çalışma ile künt karaciğer yaralanmalarında Abound Beslenme Solüsyonunun karaciğer doku iyileşmesi üzerine etkilerini incelemeyi amaçladık.

Wistar-Albino cinsi 200-250 gr ağırlığında 21 dişi rat kullanıldı. Genel anestezi sonrasında ratların sağ üst batın duvarına sabit ağırlık düşürülerek karaciğer travması oluşturuldu. Travma sonrası ratlar üç gruba ayrıldı. 7 gün boyunca her grup kendi kafesinde takip edildi. Grup I; travma uygulanmadı, sadece standart beslenme verildi. Grup II; karaciğerde travma sonrası herhangi bir tedavi verilmedi. Grup III; karaciğerde travma sonrası oral Abound Beslenme Solüsyonu verildi.

Travma sonrası yedinci günde laparotomi yapıp vena kava inferiordan kan örneği alındı ve ratlar sakrifiye edilip karaciğer total eksize edildi. Kan örneklerinden AST, ALT, ALP, Total protein, Albumin, Globulin, MDA, SOD, CAT, GSH, GST tayini yapıldı. Total olarak rezeke edilen karaciğer dokusunun histopatolojik incelemesinde karaciğerdeki inflamasyon derecesi ile Ki-67, bcl-2 ve bax boyanma yüzdeleri değerlendirildi.

Travma sonrası AST, ALT, ALP ve MDA düzeyleri Grup II’de diğer gruplardan daha yüksekti. Grup III’te Grup II’ye göre anlamlı enzim düşüşleri tespit edildi ($p<0,05$). Travma sonrasında total protein, albumin, globulin, GSH, GST ve SOD düzeyleri benzerdi ($p>0,05$). Karaciğerdeki inflamasyon skoru en yüksek Grup II’de izlendi. Grup III’te azalmıştı ama istatistiksel olarak benzerdi ($p>0,05$). Bcl-2, bax ve Ki-67’nin gruplar arasında değişimi istatistiksel olarak anlamlı izlendi ($p<0,05$).

Sonuç olarak; Abound Beslenme Solüsyonunun künt karaciğer travması sonrasında karaciğer yara iyileşmesi üzerine olumlu değişime sebep olmuştur. Bu olumlu sonuç klinik çalışmalar ile desteklendiğinde daha da anlamlı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Travma, abound, karaciğer, iyileşme

ABSTRACT

THE EFFECT OF EFFECTOF ABOUND ALIMENTATION SOLUTION FOR TISSUE HEALING ON RATS WHICH EXPERIMENTAL BLUNT LIVER TRAUMA APPLIED

Trauma is one of the most common causes of death of the young population in the world. The most common injured organs in blunt abdominal trauma are spleen, liver and dyaphragma, respectively. Today, blunt hepatic injuries are mostly treated conservatively. We aimed to investigate the effects of Abound Nutrition Solution on the healing of liver tissue in blunt liver injuries with this study.

21 Wistar-Albino female rats weighing 200-250 grams were used. After general anesthesia, reduced to constant weight in the upper right abdominal wall of rats, liver injury was created. After trauma rats divided three groups. Each group followed up for 7 days in their cage. Group I; trauma is not implemented. Was only a standard diet. Group II; no treatment was given in the liver after trauma. Group III; oral Abound Nutrition Solution was given in the liver after trauma.

On 7th day of trauma laparotomy applied, blood samples had taken from Vena Cava Inferior than rats sacrificed and liver had totally excised. In blood samples with AST, ALT, ALP, Total protein, Albumin, Globulin, MDA, SOD, CAT, GSH and GST levels were studied. The liver inflammation degree with Ki-67, bcl-2 and bax dyeing percentages were evaluated histopathologically in the all totally resected livers.

Post trauma period AST, ALT, ALP and MDA levels were higher in group II than other groups. There was significant decrease of liver enzymes level in group III in comparison group II ($p<0,05$). Total protein, albümin, globülin, GSH, GST and SOD levels after trauma were similar ($p>0,05$). The inflammation score of liver were the highest in Group II. Decreased in Group III but statistically similar ($p>0,05$). Bcl-2, bax and Ki-67 viewed a statistically significant difference between the groups ($p<0,05$).

In conclusion; After blunt liver trauma, abound nutrition solution causes positive changes on wound healing at liver. If this positive result is supported by clinical studies, it will be more significant.

Keywords: Trauma, abound, liver, healing

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Karaciğer	3
1.1.1. Karaciğerin Anatomisi	3
1.1.2. Karaciğerin Damarsal Yapıları	5
1.1.3. Karaciğerin Fizyolojisi	6
1.1.4. Karaciğerin Fonksiyonel Cerrahi Anatomisi	7
1.2. Travma	9
1.2.1. Travmaya Yaklaşımın Tarihçesi	10
1.2.2. Travma Epidemiyolojisi	11
1.2.3. Travmaya Sistemik Yanıt	11
1.2.4. Travma Sonrası Ölümünün Sıklığı	12
1.2.5. Multitравmalı Hastanın Değerlendirilmesi	12
1.2.5.1. Hazırlık	13
1.2.5.2. Triaж	13
1.2.5.3. İlk Değerlendirme	13
1.2.5.4. Resüsitasyon	16
1.3. Batın Travmalı Hastaya Yaklaşım	17
1.3.1. Karaciğer Travmalarında Tanı Yöntemleri	17
1.4. Künt Karaciğer Yaralanmalarında Tedavi	20
1.4.1. Künt Karaciğer Yaralanmalarında Nonoperatif Tedavi	20
1.4.2. Künt Karaciğer Yaralanmalarında Cerrahi Tedavi	22
1.5. Travma ve İnflamasyon	23

1.6. Karaciğer doku iyileşmesi ve rejenerasyonu	24
1.6.1. Karaciğer İyileşmesine Etkili Maddeler	25
1.6.2. Hepatoselüler Zedelenmenin Değerlendirilmesi	26
1.7. Abound Beslenme Solüsyonu	26
1.8. Apoptozis	27
1.8.1. Anti Apoptotik Proteinler	29
1.8.2. Pro- Apoptotik Proteinler	29
1.8.3. Apoptozisin Saptanmasında Kullanılan Yöntemler	30
1.8.4. Apoptozis ve Nekroz	31
1.8.5. Apoptozis ve Nekroz Arasındaki Farklar	31
1.8.6. Apoptozisin Görüldüğü Olaylar	33
1.9. Ki-67 /MIB-1	34
1.10. Oksidatif Stress Parametreleri	35
1.10.1. Oksidatif stress	36
1.10.2. Antioksidanlar	37
1.10.2.1. Glutasyon (GSH)	37
1.10.2.2. Süperoksid dismutaz (SOD)	38
1.10.2.3. Katalaz (CAT)	38
1.10.2.4. Glutasyon S Transferaz (GST)	39
2. GEREÇ VE YÖNTEM	40
2.1. Deneklerin hazırlanması	40
2.2. Deneklerin Gruplara Ayrılması	40
2.3. Anestezi ve Travmanın Uygulanması	40
2.4. Sonuçların Değerlendirilmesi	42
2.5. Histopatolojik İnceleme İçin Örneklerin Hazırlanması	42
2.6. İstatistiksel değerlendirme	43
3. BULGULAR	44
4. TARTIŞMA	52
5. KAYNAKLAR	59
6. ÖZGEÇMİŞ	75

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Periton lavajının pozitif olarak yorumlandığı durumlar	18
Tablo 2. Karaciğer yaralanmalarının sınıflandırılması	21
Tablo 3. İnflamasyon düzeyinin değerlendirilmesi.	42
Tablo 4. Gruplardaki ortalama AST, ALT, ALP, Total Protein, Albumin, Globulin, MDA, SOD, CAT, GSH, GST, İnflamasyon, Ki 67, Bcl 2, Bax düzeyleri	45
Tablo 5. Grupların ortalama AST, ALT, ALP, Total Protein, Albumin, Globulin, MDA, SOD, CAT, GSH, GST, Ki-67, Bcl-2, Bax ve inflamasyon değerlerinin istatistiksel değerlendirilmesi.	45

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Karaciğerin ligamanları ile birlikte anterior görünümü	4
Şekil 2.	Karaciğerin porta hepatis ve ligamanlarının görünümü	5
Şekil 3.	Karaciğerin segmental yapısı.	7
Şekil 4.	Deney için özel imal edilen platform	41
Şekil 5.	Travma sonrası Grup III'deki bir ratda karaciğerdeki iyileşmenin posttravmatik 7. gün sonunda %10'luk formolle muamele sonrası görünümü.	41
Şekil 6.	Gruplardaki ortalama AST değerlerinin grafik olarak gösterilmesi.	44
Şekil 7.	Gruplardaki ortalama ALT değerlerinin grafik olarak gösterilmesi.	46
Şekil 8.	Gruplardaki ortalama ALP değerlerinin grafik olarak gösterilmesi	47
Şekil 9.	Gruplardaki ortalama MDA değerlerinin grafik olarak gösterilmesi	48
Şekil 10.	Gruplardaki ortalama Ki-67 yüzdelerinin grafik olarak gösterilmesi.	49
Şekil 11.	Gruplardaki ortalama inflamasyon değerlerinin grafik olarak gösterilmesi	50
Şekil 12.	Gruplardaki ortalama bcl 2 değerlerinin grafik olarak gösterilmesi	51
Şekil 13.	Gruplardaki ortalama bax değerlerinin grafik olarak gösterilmesi	51

KISALTMALAR LİSTESİ

ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ATH	: Acil Tıp Hizmetleri
Bax	: Bcl-2–associated X protein.(apopitoz provake edici gen)
Bcl2	: B-cell lymphoma 2 (Apopitoz düzenleyici protein)
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CAT	: Katalaz
DD	: Ölüm Parçaları
DED	: Ölüm Effektör Parçaları
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
GSH	: Glutasyon
GSH-Px	: Glutasyon Peroksidaz
GST	: Glutasyon S Transferaz
HE	: Hematoksilen & Eosin
HGF	: Hepatosit büyüme faktörü
HMB	: Beta-hidroksi-beta-metilbütirat
HSS	: Hepatosit Uyarıcı Madde
IL	: İnterlökin
Ki67	: Hücre proliferasyonu ile ilgili nükleer protein
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MDA	: Malondialdehid
MIB-1	: Ki-67 monoklonal antikoru
SOD	: Süperoksit Dismutaz
SOR	: Serbest Oksijen Radikali
TGF- α	: Transforme edici büyüme faktörü alfa
TL	: Tanısal Laparaskopi
TNF	: Tümör Nekrozan Faktör
TPL	: Tanısal Peritoneal Lavaj
TUNEL	: Terminal deoxytransferase-mediated dUTP-biotin nick end labeling
USG	: Ultrasonografi

1. GİRİŞ

Karaciğer karın boşluğunun sağ üst bölümünde yer alır. Ağırlığı yetişkinde yaklaşık 1500 gr dır. Normal yetişkinde kosta kavsi altında olan karaciğerin üzeri Glisson kapsülü adı verilen peritonla örtülüdür. Bu periton sadece karaciğerin arka – alt bölümünde inferior vena kava ve hepatik venlere yakın bir bölümünü örtmez. Buraya çıplak alan adı verilir (1). Karaciğer, organizmanın en büyük organı olup, metabolik fonksiyonların düzenlenmesin de büyük rol oynar. Kan glikoz dengesi, plazma protein sentezi, lipit ve lipoprotein sentezi, safra asit sentezi ve sekresyonu, vitamin depolanması (A, D, E, K ve B12), endojen ve eksojen bileşiklerin biyotransformasyonu, detoksifikasyonu ve ekskresyonu gibi birçok temel fizyolojik olaylarda merkezi bir rolü vardır (2).

Travma tüm dünyada genç nüfusun halen en sık ölüm nedenidir (3). Travmaya bağlı ölümlerin %10'u batın travmasına bağlıdır (3). Künt batın travmalarında en çok yaralanan organlar sıklık sırasına göre dalak, karaciğer ve diafragmadır (4). Tüm hepatik yaralanmaların mortalitesi % 10'lar civarındadır ve hepatik yaralanmaların %70-90'ı küçük yaralanmalardır. Komplike hepatik yaralanmalar %10-30 civarındadır ve mortalitesi son on yılda komplike karaciğer yaralanmalarının takip ve tedavisindeki büyük değişikliklerle %10'lara kadar inmiştir (5). Künt karaciğer yaralanmaları ilerleyen tıbbi yoğun bakım koşulları ve tomografinin daha yaygın kullanıma girmesi ile mümkün oldukça nonoperatif olarak takip edilmektedir (6).

Bilgisayarlı tomografinin geniş bir şekilde kullanıma girmesi ile karaciğerin künt travma sonucu en sık yaralanan organ olduğu ve pekçok süphelenilmeyen durumda da karaciğer yaralanmasının olduğu görüldü. Pekçok klinisyen bütün karaciğer yaralanmalarının iyileşmesi için cerrahi hemostaz gerektiğini düşünürken, az sayıda cerrah karaciğerin spontan hemostazı sağlamakla kalmayıp aynı zamanda kendiliğinden iyileştiğini de bildirmeye başlamışlardır (6, 7).

1990 yılında Knudson ve ark. (6) künt karaciğer travmalı, seçilmiş erişkin hastalarda, nonoperatif tedavinin başarı ile uygulanabilirliğini 52 vakalılık bir çalışma ile göstermişlerdir. Hastaları seri bilgisayarlı tomografilerle takip etmişler ve hiç başarısızlık olmadığını bildirmişlerdir. Bu tarihten sonra hemodinamik açıdan stabil

künt karaciğer yaralanması olan her yaştan hasta için nonoperatif tedavi tercih edilen bir yaklaşım olmuştur.

Abdominal bilgisayarlı tomografi 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 (6, 8).

Abund beslenme solüsyonu yara iyileşmesini destekleyen ve yağsız vücut kitlesinin yapılanmasını sağlayan arginin, glutamin ve beta-hidroksi-beta-metilbütirat ve tatlandırıcı içeren özel bir formüldür. Arginin yan zinciri olarak bir guanidinyum grubu ve nötral pH'da pozitif yük taşıyan temel bir aminoasittir (9). İlk olarak İsviçreli kimyacı Ernst Schule tarafından acıbakla fidesi ekstresinden izole edilmiştir. Arginin; protein, üre ve kreatin sentezi için bir öncü olarak hizmet eden başka birçok metabolik işlevleri için kabul edilmiştir. Arginin, memelilerde rapamisin yolunun hedef aktivasyonu yoluyla protein sentezi, hücre proliferasyonunu stimüle edebilir (10). Yapılan deneylerde arginin takviyesi; yara iyileşmesi, bağışıklık, inflamasyon, kan akımı ve yara kollajen birikimi ile iyileştirmeler içeren mekanizmalar için yararlı olduğunu göstermiştir (11-19). Ayrıca DNA sentezini artırarak hücre proliferasyonun artması ve yara iyileşmesini hızlandırmaktadır (20). Esansiyel olmayan bir aminoasit olmakla beraber travma ve yanıkta endojen sentezi optimum iyileşme için yeterli olmayabilir. Bu nedenle yariesansiyel bir aminoasittir (11).

Glutamin; insan vücudunda önemli miktarda bulunan ve üretilebilen, serbest, non esansiyel, nötral aminoasittir (21). Glutamin ince barsakta önemli enerji kaynağıdır. İntestinal mukoza üzerinde trofik etkisi ve permeabiliteyi azaltıcı etkisiyle, barsak metabolizması ve fonksiyonunun devamı için vazgeçilmezdir (22). Takahashi ve ark. (23) İnce barsak mukozal faktörlerinin portal ven yolu ile karaciğerde gelişme ve rejenerasyona katkıda bulunduğu yönünde kanıtlara varmıştır. Alınan glutamin barsak mukozası tarafından alınır fazlası karaciğere enerji arzı olarak sunulur ve rejenerasyonu hızlandırır. Ayrıca intestinal protein üretiminde artış ve buna bağlı salınan faktörler, bakteriyel translokasyon ve endojen endotoksin translokasyonunun inhibisyonu bunu desteklemektedir (24).

Beta-hidroksi-beta-metilbütirat (HMB) proteokatabolik hastalığın tedavisinde veya egzersiz sırasında kas kütlesi ve / veya kas gücünü artırmak için kullanılabilen protein anabolizmasına etkili bir lösün metabolitidir. Ayrıca karaciğer içinde belirli dokularda protein sentezi üzerinde önemli bir etkisi bulunmakla beraber bu proteinlerin tiplendirilmesi ile ilgili çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (25).

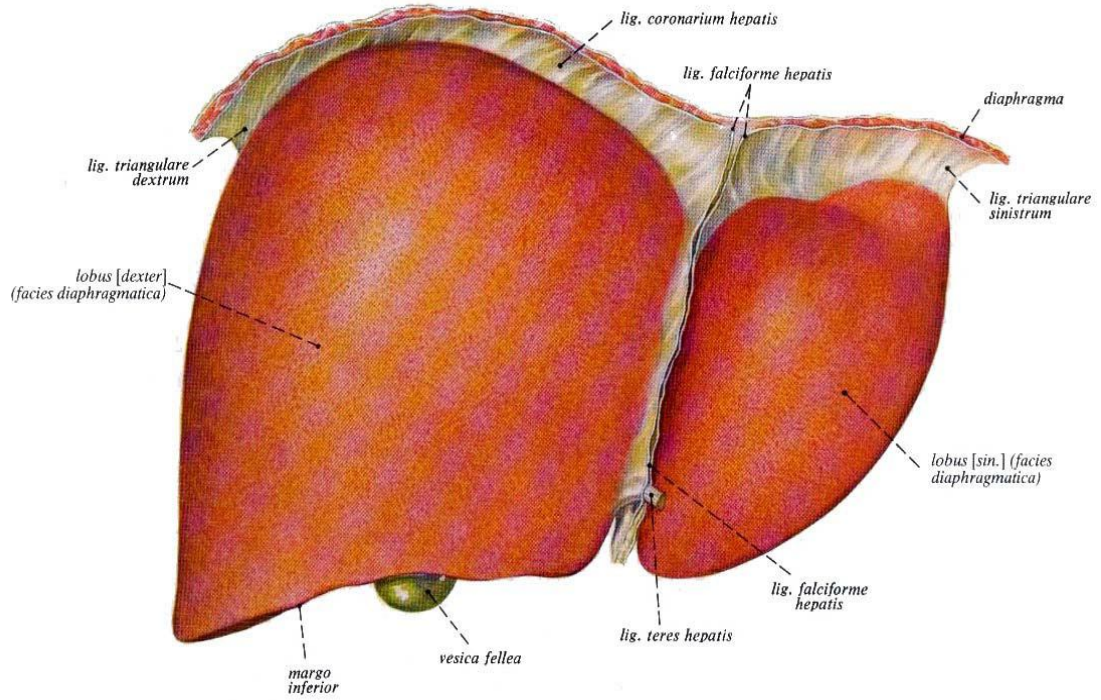
Literatürde konservatif tedavi ile cerrahi yaklaşımın karşılaştırıldığı pek çok çalışma mevcuttur (6-8). Bu çalışma gün geçtikçe daha çok konservatif tedavi uygulanan karaciğer yaralanmalarında Abound beslenme solüsyonunun karaciğer doku iyileşmesi üzerine olası etkilerini incelemek için yapılmıştır.

1.1. Karaciğer

1.1.1.Karaciğerin Anatomisi

Karaciğer karın boşluğunun en büyük organıdır. Normal ağırlığı erişkin erkeklerde 1400-1600 gr, erişkin bayanda 1200-1400 gr'dır (12). Karaciğerin üzeri, glisson kapsülü denilen peritonla örtülüdür. Bu periton, karaciğerin sadece arka-alt bölümünde inferiyor vena kava ve hepatik venlere yakın bir bölümünü örtmez. Karaciğerin diafragmatik ve visseral olmak üzere 2 yüzü vardır (26, 27).

Diafragmatik yüzü, üstte diafragma aracılığı ile sağdan sola sağ plevra ve sağ akciğer, perikard ve kalp, sol plevra ve sol akciğer ile komşudur. Önde diafragma, sternumun ksifoidi ve ön karın duvarına komşuluk gösterir. Karaciğerin arka bölümü diafragma, alt kostalar ile komşu olup inferior vena kava sulkusu ve çıplak alan bu bölgededir. Diafragmatik yüz, visseral yüzden keskin bir sınırla ayrılır. Visseral yüz, sağdan sol kolonun hepatik fleksurası, transvers kolonun sağ yarısı, safra kesesi, duodenum, solda mide ve özofagusla komşuluk gösterir. Sağda periton aracılığı ile sağ böbrek ve sağ sürrenal glandına komşudur. Sürrenal glandı ile karaciğer, peritonsuz kısımda yani çıplak alanda doğrudan temas halindedirler (28).



Şekil 1. Karaciğerin ligamanları ile birlikte anterior görünümü. (29)

Karaciğer; falsiform ve teres hepatis ligamanları ile karın ön duvarı ve diafragmaya bağlanır. Karaciğeri örten periton (glisson kapsülü), iki yaprağa ayrılarak diafragmaya yapışır. Bu iki yaprağına, anterior ve posterior koroner ligamanlar denir. Bu ligamanlar, sağda ve solda triangüler ligamanları oluşturur, önde birleşerek falsiform ligamanını meydana getirirler. Falsiform ligaman içinde, sol umbilikal ven kalıntısının oluşturduğu ligamentum teres hepatis vardır. Falsiform ve teres hepatis ligamanları karaciğeri yüzeysel olarak sağ ve sol iki loba ayırırlar. Teres hepatis ligamanının oluşturduğu oluk ile safra kesesi yatağı arasındaki kısım kuadrat lob olarak adlandırılır. Porta hepatis, kuadrat lobu kaudat lobtan ayırır. Gastrohepatik ligaman, içinde karaciğere kan getiren portal ven ve hepatik arterin ve biliyer elemanların olduğu hepatoduodenal ligaman (karaciğer pedikülü), karaciğeri yerinde tutan diğer anatomik oluşumlardır (27, 29).

dökülür. II. ve III. segmentlerin kanını alan sol hepatik ven, orta hepatik venle ortak bir ağız aracılığı ile inferior vena cavaya açılır. İnsanların % 50 sinde III. ve IV. segmentten kan alıp sol hepatik vene getiren ve umbilikal fissür veni adı verilen bir ven daha vardır (28, 30).

1.1.3.Karaciğerin Fizyolojisi

Safra; safra asitleri pig mentleri, fosfolipidler, kolesterol, proteinler ve elektrolitlerden oluşur. Yağların ve vitaminlerin ince barsaklardan emilimi için gerekli olan karışık bir miçheldir. Safranin hepatositlerce oluşturulması kanaliküler membran düzeyinde gerçekleşen aktif bir süreçtir. Osmolalitesi plazma gibi 300mOsm/kg'dır. Safra duktusları safranin su içeriğini aktif olarak değiştirir ve yetişkinde salgılanan safra miktarı günde 600-1000 ml arasında değişir. Entero hepatik dolaşım sonucunda safra asitlerinin yaklaşık % 95'i portal dolaşım yoluyla aktif olarak taşınır ve tekrar karaciğere döner. Safra asitleri barsak yağlarının çözünürlüğü için gereklidir ve yağların emilimi için kritik olan tuz miçhelleri oluştururlar. Benzer şekilde barsak mukozası içerisinde proteinler lipoproteinleri oluşturmak üzere lipidlerle birleşir. Karaciğer yağ asitleri ile nötral yağları hem sentez, hem de katabolize eden bir organdır. Kolesterol sentezi ve esterleştirilmesi temel olarak karaciğerde cereyan eden olaylardır. Karaciğer fosfolipid ve lipoproteinlerin sentezinde ve parçalanmasında önemli rol oynar (31, 32).

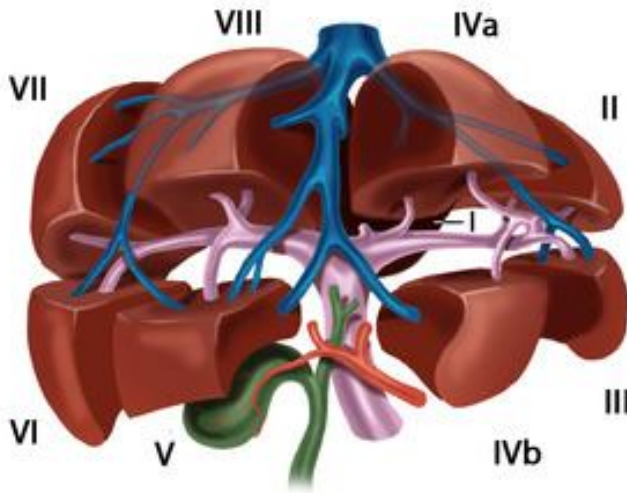
Karaciğer barsaklardan emilen pentoz ve heksoz'ları vücuttaki en önemli karbonhidrat depolama şekli olan glikojen haline getirir. Bu enzimatik işlem, glikojenez olarak bilinir. Bunu aksi de mümkündür, yani karaciğer glikojeni parçalayarak vücut için gerekli glikozu sağlayabilir. Bu işleme ise glikojenoliz adı verilmektedir. Karaciğer amoniasitlerden yararlanarak çeşitli proteinleri sentez eder. Karaciğer albumin ve globulin yapan tek organdır. Protein metabolizmasının son ürünü olan ürenin yapıldığı en önemli yerlerden biridir. Kanın pıhtılaşmasında rol oynayan proteinlerin çoğu, öncelikle karaciğerde sentez edilir. Bu arada fibrinogen, protrombin ve faktör V, VII, VIII, IX, X, XI ve XII'nin sentezi karaciğerde yapılır. Protrombin ile faktör VII, IX ve X'nun yapımında K vitamini gereklidir (2, 28, 32).

Bütün vitaminler karaciğerde depolanır ve aynı organ tarafından kullanılır. Karaciğer A, D, E, K ve B12 vitaminlerinin ana deposudur. Karaciğer vücudun detoksifikasyon merkezidir. Oksidasyon, redüksiyon, metilasyon, asetilasyon,

esterifikasyon ve konjugasyon gibi işlemlerle karaciğer; steroid hormonlar gibi iç-kaynaklı, ilaç ve kimyasal madde gibi dış-kaynaklı maddeleri yıkıma veya değişime uğratar (28). Retiküloendoteliyal sistemdeki kupffer hücreleri aracılığı ile karaciğer; bakterilerin, boya maddelerinin ve diğer artıkların fagositoz yoluyla kandan temizlendikleri büyük bir filtre rolünü oynar (2).

1.1.4. Karaciğerin Fonksiyonel Cerrahi Anatomisi

Karaciğerin internal yapısı, hepatik venleri içeren hatların ayırdığı seri segmentlerin birleşmesiyle oluşur (27, 33). Temelde 3 ana hepatik ven, karaciğeri 4 segmente ayırır. Bu segmentler portal pedikül dallarını da alırlar ve bu portal dallar hepatik venlere alternatif oluştururlar. Ana portal fissür, middle hepatik veni içerir ve anteriyorda safra kesesi yatağının ortasından, posteriyorda vena kava inferiyor soluna doğru ilerler, sağ ve sol karaciğer ana portal fissüre göre ifade edilir, terim olarak arteriyel, portal vaskülarizasyon ile biliyer drenajdan bağımsızdır (27, 34, 35).



Şekil 3. Karaciğerin segmental yapısı. (30)

Sağ ve sol karaciğerler kendi aralarında geriye kalan portal fissürler ile ikiye ayrılırlar. Bu 4 alt grup Goldsmith ve Woodburne tarifine göre segment olarak ifade edilirken, Couinaud'un bilimsel adlandırmasında sektör olarak ifade edilir (27, 33). Karaciğer, portal triyadın dalları ile beslenen ve hepatik venler tarafından drene edilen karaciğer segmentlerinden oluşturulan sektörlere ayrılır (27, 36).

Sağ ile sol karaciğer arasındaki anatomik bölünme, safra kesesi yatağının medial kenarından inferiyor vena kavanın posteriyorunun soluna doğru olan bir plan boyuncadır (principe plan-Cantilie çizgisi) (27, 34, 35). Ligamentum teresin solunda

kalan karaciğer kısmını sol lob, ligamentum teresin sağında kalan kısmını sağ lob oluşturur. Portal venöz ve hepatik arteriyel dallar, segmental organizasyona uyar ve segmentlerin içinde dağılır. Sektörler arası drenajı sağlayan hepatik venler, posteriyorda vena kavaya doğru birbirine yaklaşır ve karaciğer içine ana fissürü belirler (27, 33).

Supin pozisyonunda frontal planda, sağ portal fissür, sağ karaciğeri anteromedial (anteriyor) ve posterolateral (posteriyor) olarak iki sektöre ayırır. Sağ hepatik ven, sağ fissür içinde seyreder. Sağ karaciğer, içinden sağ hepatik venin seyrettiği sağ portal fissür ile ikiye ayrılır. Her iki sektör kendi içinde de ikiye ayrılır; anteriyor sektör (segment V inferiyor ve segment VIII süperiyor) ve posteriyor sektör (segment VI inferiyor ve segment VII süperiyor) (2, 34).

Sol karaciğer, içinde sol portal venin seyrettiği sol portal fissür ile 2 sektöre ayrılır. Sol portal fissür, gerçekte ligamentum teresin posteriyorunda, sol hepatik venin yönü ile aynı doğrultudadır. Böylece sol karaciğerin anteriyor sektörü, sağ lobun ana portal fissürünün solunda kalan bir kısmı ve sol lobun anteriyor kısmından oluşur. Posteriyor sektör, segment II denilen ve sadece sol lobun posteriyorundan oluşan tek segmentten oluşur. Bu, tek segmentten oluşan tek sektördür. Anteriyor sektör, umblikal fissür ile iki segmente ayrılır. Bunlar, mediyal segment (guadrat lob, segment IV) ve sol lobun anteriyor kısmı olan lateral segmenttir (segment III) (34, 35).

Karaciğer hilusunda, sağ portal triyad, sağ karaciğere girmeden 1-1, 5 cm'lik kısa bir yol izler. Bununla birlikte sol tarafta portal triyad, guadrat lobun altında 3-4 cm ilerler ve gastrohepatik ligamanın üst bitiminde peritoneal kılıf ile örtülür ve alt yüzeyde guadrat lobtan bağ dokusu ile ayrılır. Sol portal dal, bu seyri esnasında anteriyora döner, umblikal fissür içinde kuyruk gibi uzanır ve segment II, III'ün dallarını ve segment IV'ün rekürren dallarını verir. Quadrant lobun altındaki pedikül, portal venin sol dalı ve sol hepatik kanaldan oluşur. Fakat bu pedikül, umblikal fissürünün tabanında hepatik arterin sol dalıyla birleşir (28).

Portal pedikülün hilusta dallanması ve Scheele'nin (1994) tanımladığı sağ (segment V-VIII) ve sol (segment II-III) karaciğere işaretlenebilir simetrik dağılımı, segment IV'ün süperior (IVa) ve inferiyor (IVb) olarak ikiye ayrılmasına neden olur. Subsegmentlerin bu dizilişi, sağ tarafta V ve VII için uygulanabilir. Umblikal ven,

middle hepatik ven bağlandıktan sonra segment IVb'nin drenajını sağlar ve bu, segmenter rezeksiyonun başarısı için önemlidir (35).

Kaudat lob (segment I), posteriyora uzanan karaciğerin dorsal kısmıdır ve retrohepatik olarak vena kava inferioryu sarar. Bu lobun, major vasküler yapıların arasında olması (posterorda inferiyor vena kava, inferiyorda sol portal triyad ve vena kava inferiyor, superiyorda middle ve sol hepatik ven) önemini artırır. Kaudat lobun sınırı sol portal venden sol hepatik vene uzanan oblik düzlemdir. Sabit bir sol kısım ve değişken boyutta sağ kısımdan oluşur. Parankim içindeki anterior yüzey, segment IV'ün posteriyor yüzeyi ile örtülüdür ve sağda segment VI ve VII'nin içine karışır. Kaudat lob, kan damarlarını ve biliyer dallarını, sağ ve sol portal triyaddan alır. Kaudat lobun kaudat procesi içeren sağ kısmı, portal venöz kanını, sağ portal ven veya ana portal ven bifurkasyonundan sağlarken, sol kısmı sadece sol portal venden sağlar. Benzer şekilde, arteriyel dolaşım ve biliyer drenaj, sağ tarafta posteriyor sektoral damarlar veya pedikülden sağlanırken, sol tarafta sol ana damarlardan sağlanır. Kaudat lobun hepatik venöz drenajı tektir ve direkt olarak inferiyor vena kavaya dökülür (33, 34, 36).

Genellikle, kaudat lobun posteriyor kenarı, sol tarafta hafifçe diafragmanın crural alanına bitişik olup fibröz bir yapıya sahiptir. Fakat önemli oranda posteriyorda vena kavanın arkasına genişler ve benzer yapıda fibröz doku segment VII'nin posteriyor yüzünden protrude olur ve vena kavayı sarar. Bu ligament %50'nin üzerinde hastada mevcuttur.

Hepatik doku ve kaudat lob inferiyor vena kavayı çevreleyip kısmen veya tamamen sağ tarafta segment VII' ile birleşir. Kaudat lobun kaudal kenarı, papiller oluşuma sahiptir ve lobun kalan kısmına yakın komşuluk yoluyla yaklaşır. %27 hastada bu oluşum büyüktür ve komputeze tomografide lenf nodu olarak değerlendirilebilir (27, 35).

1.2.Travma

Travma veya yaralanma çevresel enerjide vücudun dayanma gücünün ötesindeki değişim sonucu oluşan hasar olarak tanımlanmıştır. Travma sözcüğü Yunanca kökenli yara yani “Tpavma” kelimesinden gelmektedir. Anglosakson literatüründe travma ile eş anlamlı olarak kullanılan “injury” ise latince’ den köken alan haksızlık ya da hata anlamına gelen bir sözcüktür. Ancak, ingilizce literatürde

sıklıkla yaralanma anlamında kullanılmaktadır. Travma tüm dünyada genç nüfusta en sık görülen ölüm sebebi olmaya devam etmektedir. Yaş göz önüne alınmadığında ise en sık üçüncü ölüm sebebidir. Artan nüfus, yoğun trafik ve sosyal olaylar ile birlikte travma da artmaktadır. Travmaya maruz kalan insanlarda karın içi solid organ yaralanmaları, hayatı tehdit ettiğinden hızlı tanı ve tedavi önemlidir. Karaciğer künt ve delici karın travmalarında dalaktan sonra en sık yaralanan organdır ve genellikle birlikte diğer organ yaralanmaları da vardır (37, 38). Travma nedeni ile ölümlerin oldukça büyük bir kısmı “golden hour” denilen ilk bir saat içerisinde olmaktadır. Bu ilk bir saat içindeki ölümlerin azaltılabilmesi için tüm dünyada hastane öncesinde, triaj esnasında ve hastaneye ilk başvurulduğunda yapılması gerekenler konusunda pek çok çalışma yapılmaktadır ve bu çalışma sonuçlarına göre düzenlemeler yapılmaktadır (38, 39).

1.2.1. Travmaya Yaklaşımın Tarihçesi

Travma ile ilgili ilk yazıya Mısır’da, M.Ö 3000 ve 1600 yılları arasında yazıldığı düşünülen Edwin Smith papirüs’ünde rastlanmıştır. Burada baştan ayağa kadar multipl yaralanmalı 48 olgu ele alınmaktadır. Yine M.Ö. 2500 ile 1500 yılları arasında Sushruta adlı Hintli bir hekim 100 civarında cerrahi aleti tanımlamış, kopan kulakların dikilmesi ve bunun rekonstrüksiyonundan bahsetmiştir. Antik Yunan’ da Hipokrat’ ın travmalı hasta tedavisi konusunda çalışmaları olmuştur (40, 41). Daha sonraki dönemlerde, travma konusunda gelişmeler ise askeri hekimlerin savaşlar sırasındaki birikimlerini kaleme alması ile olmuştur (42).

Ülkemizde tıp eğitiminin temeli Selçuklular dönemine rastlamaktadır. Bu dönemde eğitim Türkçe olarak yapılmış, ancak yazılar arapça olarak gerçekleşmiştir. Bu durum Türk hekimliği üzerinde doğunun etkisinin uzun sürmesine neden olmuştur. Osmanlıların son döneminde ordumuz tüm cephelerde savaştığı için çeşitli seyyar hastaneler kurulmuş ve dönemin askeri cerrahları travma konusundaengin deneyimler edinmişlerdir. Asıl gelişmeler ise cumhuriyetin kurulması ile bu çalışmaların Gülhane Askeri Tıp Akademisi çatısı altında yapılması ile yaşanmıştır. Zaman içinde cerrahlar savaşların azalması ile daha çok sivil travmalar ile uğraşmış ve travma cerrahisi eğitiminde, sivil ya da askeri tüm cerrahların konu ile ilgilenmesini gerektirmiştir (42).

1.2.2. Travma Epidemiyolojisi

Gelişmiş ülkelerde travma, 0–44 yaş grubunda birinci ölüm nedeni olarak yer almaktadır. ABD’ de 1992 yılında travma nedeni ile ölümler % 47 ile ilk sırayı almıştır (43, 44). Ülkemizde, travma nedeniyle ölümlerde, trafik kazaları birinci sırada iş kazaları ise ikinci sırada yer almaktadır Travma epidemiyolojisi bir üçgen ile şematize edilmektedir. Bu üçgenin kenarları insan, etken ve çevre olarak tanımlanır. Bu üçgenden yola çıkarak düşünüldüğün de travmadan korunma yöntemlerinin bilinmesi ve uzman ekiplerin oluşturulması ciddi sakatlıklar ve ölümlerle sonuçlanan bu sorunu kısmen önleyebilecektir. Bu konuda Hoddon’ un önerileri ortaya sürülmüştür. Bu yöntemler ile tehlikenin yaratılmasını önlemek (örnek; silah üretiminin ve satışının durdurulması), tehlikenin yayılmasını önlemek, tehlikeyi ayırmak, tehlikeyi bariyerlerle ayırmak önerilmiştir (44).

Karaciğer karın içinde anatomik yerleşiminden dolayı, künt travmalarda ön kot yayları, arka da vertebralar arasında sıkışarak veya karın içinde anatomik bağlarıyla sabit olduğu bölgelerden ayrılması şeklinde yaralanma olmaktadır. Sağ göğsün meme seviyesi altındaki bölümü ile karının sağ üst kadranını içeren ateşli silah veya kesici-delici alet yaralanmalarında karaciğerin yaralanma ihtimali yüksektir. Künt travmalarda ve yüksek ivmeli ateşli silah yaralanmalarında karaciğerdeki harabiyet fazla ve önemli olmaktadır (44, 45).

1.2.3. Travmaya Sistemik Yanıt

Travma sonrasında organizmada, endokrin, metabolik ve immünolojik değişiklikler gelişir. İlk cevap sıklıkla inflamatuvar yanıtta olduğu gibi hücresel düzeydedir. Endokrin sistemler; yaralanan dokudan salınan mediyatörlerle, yaralanma bölgesinden gelen nöral ve noziseptif uyarılarla ya da hacim kaybına bağlı olarak baroreseptörlerle uyarılırlar. Hacim kaybını karşılamak için, vücut bir yandan aldosteronu devreye sokarak tuzu tutmaya çalışırken; bir yandan da renin anjiotensin mekanizması ve katekolaminler ile vazokonstriksiyon yapmaya çalışır. Travma sonrasında hormonların büyük bir çoğunluğu artış gösterir. Azalan hormonlar ise; insülin, seks ve tiroid hormonlarıdır. Kortizol artışına bağlı olarak lökositoz, ateş, taşikardi ve sitokin aktivasyonu görülür. Bu nedenlerle travma sonrasında glukagonun artması ve insülinin azalması ile şeker metabolizması negatif yönde etkilenir (46). Travma sonrası organizmayı çeşitli dokularından sitokinler salınır.

Bunlar arasında TNF (tümör nekrozan faktör), IL-1 (interlökin), IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13 sayılabilir. Sitokinlerin yara iyileşmesini arttırmak, ateş, akut faz reaktanlarını uyarmak ve apoptozisi (hücre ölümü) azaltmak gibi etkileri vardır (46, 47).

1.2.4. Travma Sonrası Ölümünün Sıklığı

Günümüzde acil yardım hizmetlerinin gelişmesi ile birlikte majör karaciğer travması, geçiren hastalarda hastane mortalitesini artıran birçok faktör vardır. Hastaların nakli ve ilk yardım ünitelerinin yetersiz oluşu, karaciğer travmasını saptayacak tecrübeli bir hekimin bulunmaması, hastanın büyük merkezlere nakli sırasında kaybedilen süre majör karaciğer travmasında mortaliteyi artıran sebeplerdendir.

Travma sonrasında, ölen hastaların % 50'si olay yerinde, %30'u travmayı takiben ilk gün içinde, %20'si ise ilk günden sonra kaybedilirler. Olay yerinde olan dakikalar içindeki ani ölümler; sıklıkla kafa, toraks ve karın içi ciddi rüptür ya da hematomlar nedeniyle olurlar. Bunların hastaneye yetiştirilme şansları çok düşük ve mortaliteleri çok yüksek olduğundan çoğu kez önlenemez ölümler grubuna girerler. İkinci grup, travmalı hastanın olay yerinde erken dönemi atlatıp, nakil ve hastanede resusitasyon sırasında, ameliyatta ya da ameliyat sonrası erken dönemde yoğun bakımda veya acil serviste kaybedilmektedir. İşte bu grup, önlenemez ölümler grubuna girer ve hekimlerin uğraşlarının tümü bu grup için olmalıdır (44, 45, 48).

İkinci grupta yer alan hastaların ele alınması standart bir uygulama haline getirmek amacıyla ilk olarak 1980 yılında ABD'de Advanced Trauma Life Support (ATLS) adı altında bir kurs geliştirilmiş ve zaman içinde, acil servislerde çalışan ve hastalara müdahale yapan tüm hekimlere bu kursu almaları zorunlu kılınmıştır (47).

1.2.5. Multitravmalı Hastanın Değerlendirilmesi

Travma hastasının tedavisi Acil Tıp Hizmetleri (ATH) personeli tarafından yaralanma sahasında başlatılır ve rehabilitasyon uzmanlarınca tamamlanır. Ağır travmalı hastanın hızla değerlendirilmesi ve hayat kurtarıcı tedavinin başlatılması gerekir. Geçen zaman çok önemli olduğundan sistematik bir yaklaşım istenir. Genel değerlendirme dönemi; hazırlık, triaj, ilk değerlendirme (ABCDEFG), resusitasyon, resusitasyon sonrası monitörizasyon, detaylı değerlendirme ve kesin tedavi bölümlerinden oluşur (45).

1.2.5.1.Hazırlık

Hastane öncesi ve hastane dönemi olarak incelenir. Hastane öncesi dönemde öncelikle hava yolunun sağlanması, harici kanama ve şokla mücadele, hastanın immobilizasyonu üzerinde durulmalıdır. Anamnezde; kaza zamanı ve yaralanma ve yaralanma ile ilgili olayların öğrenilmesi önem taşır. Hastane dönemi; hastanın nakli ilk müdahaleyi yapan ekip tarafından belirtilince gerekli hazırlıklara başlanmalıdır. Tercihen travma hastalarının karşılanabileceği ayrı bir alan ayrılmalı ve ayakta hastaların giriş yeri ile ambulans girişi birbirinden ayrılmalıdır. Havayolu için gerekli malzemeler, her an el altında olmalıdır. Kristaloid solüsyonlar her an hazır ve hatta asılı durumda olmalıdır. Hastaya girişimde bulunan hekim ve tüm sağlık görevlileri bulaşıcı hastalıkların ileti riski nedeniyle maske, gözlük, su geçirmez önlük, eldiven ve galoşlar gibi koruyucu önlemleri uygulamalıdır (45).

1.2.5.2.Triaj

Hastaların hangi tedavi kurumuna gideceklerine ve ne düzeyde tedavi göreceğine karar verilmesi ve bu yönde hasta seçimi işlemine “ triaj “ denir. Bu esnada ABC ilkeleri esas alınır. Hasta sayısının sağlık görevlisi sayısından az olması durumunda, hayati yaralanmaları olan ve multiorgan yaralanması olan hastalar öncelikle tedavi edilir. Hasta sayısının sağlık görevlisi sayısından çok olması durumunda ise en fazla yaşam şansı olan hastalara ve kısa sürede müdahale edilebilecek hastalara öncelik tanınır. Doğal afet durumları bu gruba girer (45).

1.2.5.3. İlk Değerlendirme

Hastaların değerlendirilmesi ve tedavi öncelikleri, hastanın yaralanma türüne ve hemodinamik stabilitesine göre belirlenir. Vital fonksiyonlar seri ve düzgün bir şekilde ele alınmalıdır. Hayatı tehdit eden durumlarda, İngilizce 7 kelimenin ilk harfleri alınarak ABCDEFG şeklinde bir sıralama oluşturulur (45).

Bu harflerin açılımı:

A-Airway: Havayolunun sağlanması(servikal immobilizasyon ile birlikte)

B- Breathing: Solunum ve ventilasyon

C- Circulation: Dolaşım ve kanama kontrolü

D- Disability: Nörolojik durum

E- Exposure: Elbiselerin çıkartılması

F- Foley sonda

G-Gastrik sonda (Nazogastrik sonda)

A- Airway (Hava yolunun sağlanması ve servikal immobilizasyon):

Yeterli hava yolunun sağlanması ilk incelemenin birinci öncelikli konusudur. Kardiyovasküler bütünlüğün yeniden sağlanması kanın oksijen içeriği yeterli olmadıkça bir anlam ifade etmeyeceğinden, hava yolu esastır. Aynı zamanda bütün künt travmalı hastalarda yaralanma ekarte edilinceye kadar servikal immobilizasyon gerekir. Yaralıya “nasılsınız?” “size ne oldu?” türünde basit sorular yönelterek şokun durumu ve havayolu hakkında fikir sahibi olunabilir. İlk müdahaleyi yapan hekim eline eldiven giyerek yaralının ağız boşluğunu temizlemeli, dili öne doğru çekmeli ve ağız boşluğuna “airway” yerleştirmelidir (49).

B- Breathing (Solunum):

Güvenli bir hava yolu sağlandıktan sonra yeterli oksijenizasyon ve havalanmanın sağlanması gerekir. Bütün travma geçiren hastalara ek oksijen verilmeli ve pulse oksimetre ile monitörizasyon yapılmalıdır. Tansiyon pnömotoraks, açık pnömotoraks, pulmoner kontüzyon, yelken göğüs deformitesi ve masif hemotoraks gibi durumlarda yetersiz havalanmaya bağlı olarak yaşama yönelik ani bir tehdit söz konusu olabilir (49). Bu patolojiler fizik muayene ve akciğer filmi ile saptanabilir. Tansiyon pnömotoraksın tanısı solunum sıkıntısına eşlik eden travmalı olmayan tarafa doğru trakeal deviasyon, boyun venlerinde distansiyon veya sistemik hipotansiyon, travmalı tarafta subkutan amfizem varlığıyla konabilir. Acil olarak göğüs tüpü takılmalıdır. Tansiyon pnömotoraksta kollabe olmuş akciğerler tek yönlü-valf olarak çalışırlar. Her inspirasyonda plevral alanda hava birikimi artar. Negatif olan intraplevral basınç pozitifleşir ve aynı taraf diyafram çökerek mediastinal yapıları karşı tarafa doğru iter. Kontralateral akciğer komprese olur. Kalp superior ve inferior vena cava ekseninde rotasyona uğrar ve venöz dönüş azalır. Kardiyak atım düşer ve boyundaki venler belirginleşirler. Farkına varılmayan basit pnömotoraksda hasta, pozitif basınçlı mekanik ventilatöre alındığında tansiyon pnömotoraksa dönüşebilir. Açık pnömotoraks tam kat göğüs duvarı hasarı olduğunda gerçekleşir. Kesin tedavi yaranın kapatılması ve göğüs tüpünün takılmasıyla yapılır. Pulmoner kontüzyon kosta kırığı olsun olmasın oksijenasyonu ve ventilasyonu bozar. Enfeksiyon ve mekanik ventilasyonda bu durumda en başlangıçta çekilen akciğer

filmi hasarın genişliğini göstermeyebilir. Zaman içinde lezyon tanımlanabilir hale gelir (49).

C- Circulation (Dolaşım ve kanama kontrolü):

Güvenli bir hava yolu ve yeterli havalanmanın sağlanmasıyla sıra dolaşıma gelir. Hastanın kardiyovasküler durumunun kabaca ilk değerlendirilmesi periferik nabızların palpe edilmesiyle yapılabilir. Yaralanma sonrası hipotansiyon, aksi ispat edilmedikçe hipovolemi ile açıklanmalıdır. Hipovolemide perfüzyon bozulur ve bu da bilinç düzeyi değişikliklerine neden olur. Buna karşın; şuuru açık olan bir hastanın da önemli miktarda kan kaybı olabileceğini unutmamak gerekir. Karotis nabzının palpe edilmesi için en az 60 mmHg, femoral arter nabzının palpe edilmesi için 70 mmHg, radial arter nabzının palpe edilmesi için ise 80 mmHg sistolik tansiyon gerekir. Manuel olarak kanayan yerin kompresyonu turnike uygulanmasına oranla ekstremitelerdeki kanamaları daha etkin kontrol etmektedir. İntravenöz sıvı desteği iki adet periferik katater yolu ile yapılmalıdır. Kan alınmalı, kan grubuna bakılmalı ve hemogram takibi yapılmalıdır. Sıvıların akışı konan intravenöz tüpün kalınlığı ile doğru orantılı, uzunluğu ile ters orantılıdır. Bu yüzden kalın ve kısa anjiyotatlar tercih edilmelidir (49).

D- Disability (Nörolojik durum):

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

E-Exposure (Elbiselerin çıkarılması):

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

F-Foley sonda:

İdrar çıkışı hastanın hemodinamik durumu hakkında iyi bir göstergedir. Travma hastalarında idrar rutin olarak tetkike gönderilmelidir. Üretra yaralanması düşündüren; dış meatusta kan görülmesi, skrotumda hematoma, prostatın yüksekte bulunması veya rahme eklenmesi gibi durumlarda mesane sondası takmaya

uğraşılmalıdır. Mesane sondası takmadan önce mutlaka genital ve rektal muayene yapılmalıdır (49).

G- Gastrik sonda:

Mide gerginliğini azaltmak ve aspirasyon riskini önlemek için nazogastrik sonda takılmalıdır. Nazogastrik sondadan kan gelmesi, yutulmuş ağız boşluğu kanı, takma girişimi sırasında mukozanın zedelenmesi veya mide yaralanmasından dolayı olabilir (49).

1.2.5.4. Resüsitasyon

Sıvı resüsitasyonunun amacı doku perfüzyonunu sağlamaktır. Damar yolu sağlandığında mutlaka kan grubu tayini ve “crossmatch” için örnek alınmalıdır. Ayrıca, tam kan sayımı, üre, şeker, kreatinin, sodyum, potasyum ve izoenzimlere bakılır. Femoral arter veya radial arterden kan gazı bakılır. Kangazında pH, PaO₂, PaCO₂, HCO₃ bakılır. İntravenöz sıvı tedavisine dengeli bir kristaloid solüsyon ile başlanması uygundur. Travma sonrası oluşan şok çoğunlukla hipovolemiktir. Erişkinlerde genellikle 15 dakika içinde 2 litre ringer laktat, çocuklarda ise 20 ml/ kg solüsyonun verilmesi ve hastanın hemodinamik durumunun bu sürenin sonunda tekrar değerlendirilmesi uygundur. Bu işlem erişkinlerde 1 kez, çocuklarda 2 kez kan transfüzyonu yapılana dek tekrarlanmalıdır. Sıvı replasmanına rağmen hemodinamik stabilize sağlanamıyorsa kan transfüzyonuna başlanılmalıdır. Şayet hastanın kendi grubundan kan yoksa 0 Rh negatif kan verilebilir (45, 49). Travma sonrası en sık hipovolemik şok görülür. Klasik şok bulguları; taşikardi, mental değişiklik, hipotansiyon, terleme, takipne, solukluktur. Tüm politravma hastalarında EKG gereklidir. Açıklanamayan taşikardi, atrial fibrilasyon, prematüre ventriküler kontroksiyonlar ve ST segmenti değişiklikleri gibi ritim bozuklukları kalp kontüzyonunun belirtisi olabilir. İlk resüsitasyona rağmen hastanın genel durumu düzelmezse; ciddi kafa yaralanmaları, trakeobronşiyal sistem yaralanmaları, durmayan intratorasik kanamalar, perikard tamponadı, koroner arter hava embolisi, karın içi kanamalar akla gelebilir. Kardiyojenik şokun ayırıcı tanısında; tansiyon pnömotoraks, perikard tamponadı, miyokard kontüzyonu veya enfaktüsü, koroner arter hava embolisi düşünülmelidir (45, 49).

1.3. Batın Travmalı Hastaya Yaklaşım

Karın travmalarında ana hedef karın içi organlarda yaralanma olup olmadığının saptanmasıdır. Tüm travma hastalarında olması gerektiği gibi, izole karın travmalarına yaklaşımda da öncelikle ABCDEF ilk değerlendirme sistemi kullanılır ve daha sonra karın travmasının teşhisine yönelinir (49).

1.3.1. Karaciğer Travmalarında Tanı Yöntemleri

Batın travmalarında künt travmalar bunun içinde de trafik kazaları ilk sırada yer alır. Alkol, yandaş sistem travması gibi nedenlerle bilincin kapalı veya konfüze olması fizik muayenenin tanıya katkısını azaltır. Belirgin batın içi yaralanması olan hastaların %23-36'sında fizik muayene ile bulgular gözden kaçmakta ve %24-48'inde yanlış pozitif sonuçlar vermektedir (49).

Tanısal peritoneal lavaj (TPL):

Tanısal peritoneal lavaj gereksiz laparotomi sorununu çözememekle birlikte tanıda en etkili yöntemlerden biri olmaya devam etmektedir ve tüm dünyada en yaygın kullanılan tanı yöntemi (50). TPL'nin yanlış pozitif sonuçları değişik serilerde, değişik sayılar verilmekle birlikte %2-20 arasındadır (50, 51). Peritoneal lavaj sıvısında 100.000/mm³ eritrositin tespit edilmesi karın içi kanamayı gösteren pozitif bulgudur (50, 52).

TPL intraperitoneal kanı %98 göstermesine rağmen bazı önemli dezavantajları vardır. Bunlar hangi organın yaralandığını göstermemesi, invaziv olması, az miktarda kan için bile çok duyarlı olması ve retroperitoneal ve diafragma yaralanmalarını tespit edememesidir. Avantajları ise hızlı ve ucuz olması, hastanın başka bir departmana gitmesine gerek olmaması, hemodinamik stabilite gerektirmemesi, karın içi sıvının karakterini gösterebilmesidir. Bu avantajlara rağmen aktif kanamanın var olup olmadığını göstermez ve içi boş organ yaralanmalarında güvenilirliği azdır (4- 6 saat geçmeden lökositoz gösterilemez). Buna rağmen TPL günümüzde ultrasonografinin ve tomografinin kullanılmadığı veya net bilgi veremediği durumlarda, intraperitoneal kan veya içi boş organ içeriğinin varlığını tetkik etmek için tanı yöntemi olarak kullanılabilir (53, 54).

Tablo 1. Periton lavajının pozitif olarak yorumlandığı durumlar (55)

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

Ultrasonografi (USG): Travmalı hastada Avrupa ve Japonya’da ultrasonografi ilk tercih edilen tanı yöntemi iken Amerika’da BT, ultrasonografiden daha fazla tercih edilmektedir (56, 57).

Künt batın travmalı hastanın USG ile değerlendirilmesi hızla artmaktadır. Tekniğin öğrenilmesinin kolay olması, kısa bir süre içinde intraperitoneal kan varlığı göstermesi ve ucuz olması bu konuda etkindir (56). Yapılan bir çalışmada acil serviste travma cerrahı tarafından yapılan ultrasonografik incelemenin % 81.5 sensitivite ve % 99.7 spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir. Avantajları; pahalı olmaması, hasta başında yapılabilmesi, hemodinamik stabilitenin şart olmaması, oldukça duyarlı olması, solid organ yaralanmalarında güvenilebilir olması ve künt travmalarda başarılı olmasıdır. Dezavantajları ise; yapan kişinin deneyimi ve yorumunun çok önemli olması, karın içi sıvının karakterini göstermemesi, aktif kanamanın var olup olmadığını göstermemesi, içi boş organ yaralanmalarında başarısız olması, diafragma ve retroperitoneal organlarda başarısız olması, solid organ yaralanmasında derecelendirmenin zor olması ve penetran yaralanmalarda güvenilirliğinin az olmasıdır (57).

Bilgisayarlı tomografi: Çeşitli serilerde, visseral yaralanmalarda, kontrastlı BT’nin hassasiyetinin %93-98 arasında olduğu bildirilmiştir (58). Künt solid organ yaralanmalarının nonoperatif tedavisinin önünü açan en büyük faktör BT olmuştur. BT özellikle retroperitoneal hematoma, diyafragmanın küçük yırtıkları, pankreas ve mezenterik bölge lezyonların da faydalıdır (59). Geçmişte travma hastasında BT’nin yeri, preoperatif ve postoperatif sıvı varlığını kontrol etmekten günümüzde ise üst karın BT’si künt travmalarda karaciğer yaralanması tanısında kullanılan ana tanı

yöntemi olmuştur (58). Künt abdominal travmalı hastalar, 20- 30 yıl öncesine dek iki şekilde tedavi edilebiliyordu. Hemodinamik açıdan stabil olmayan veya aşık peritoneal bulguları olan hastalar hemen abdominal operasyon için ameliyata alınırken, hemodinamik açıdan stabil olan hastalara ise TPL yapıp, TPL sonucuna göre TPL (+) ise gecikmeden laparotomi yapıldı. Bu hastaların önemli bir bölümünde de genelde az miktarda intraperitoneal kan ve patolojik olarak anlamı olmayan önemsiz yaralanmalar saptanırdı (49). Bu dönemde yapılan çeşitli yayınlarda (+) TPL sonucu yapılan nonterapotik laparotomi oranının % 67' lere kadar çıktığı fark edildi (54). Yüksek rezolüsyonlu ve süratli BT'lerin gelişmesiyle yaralı karaciğerin spontan hemostaz sağladığı ve iyileştiği, enterik yaralanmaların da sanıldığı kadar çok olmadığı görüldü. Ayrıca TPL'de görülmeyen retroperitoneum ve diyafram da değerlendirme içine alındı (60, 61).

Dezavantajları; uzun sürer, pahalıdır, radyoloji birimine hastanın gitmesi gerekir, hemodinamik stabilite şarttır, yapan kişinin deneyimi önemlidir, karın içi sıvının karakterini göstermez, içi boş organ yaralanmalarında çok güvenilir değildir. Avantajlarıysa; İnvaziv değildir, solid organ yaralanmalarında çok güvenilirdir, solid organ yaralanmalarının derecelendirmesini yapabilir (60).

Peritoneal lavaj ve BT tanıda USG, sintigrafi ve anjiyografiye göre daha güvenilir neticeler verir (62, 63). Wing ve ark. (52) 125 künt karın travmasında %97.6 karaciğer yaralanması tanısını BT ile koymuştur. Künt travmada BT ve USG'nin karşılaştırmalı bir çalışmasında karaciğer yaralanmasını BT ile %93, USG ile %83 doğruluk derecesi ile saptamıştır. BT'nin doğruluk derecesi tecrübeli bir radyoloğun yorumlaması halinde artmasına rağmen, Farnell ve ark. (64) ise BT'nin hiçbir zaman klinik değerlendirme ve peritoneal lavajın yerini alamayacağını belirtmektedir.

Anjiografi: BT ya da USG ile elde edilen şüpheli bir damar yaralanması durumunda yalnızca tanı amacıyla değil, uygun durumlarda tedavi amacıyla da kullanılabilen bir yöntemdir. Non-operatif yolla tedavi edilen hastaların %8'inde kontrast madde yayılması saptanmış ve bunların %77'si embolize edilerek başarıyla tedavi edilmiştir. Anjiyografik uygulama, hastanın durumunun stabil olmasını ve iyi bir cerrah radyolog işbirliğini gerektirir (65).

Tanısal laparaskopi: Künt karın travmalarında tanısal laparaskopi, teknik imkanların ve tecrübenin artmasıyla giderek artan oranda kullanılmaya ve non-teropatik laparotomilerin sayısı aynı oranda azalmaya başlamıştır. En büyük avantajı minör yaralanmalarda aynı anda tedavi şansı sağlamasıdır (65).

Devis ve ark.(65) künt karın travması ile başvuran 150 hastada tanısal laparoskopiyi lokal anestezi altında uygulamışlar ve laparotomiye gereksinimi olmadığını düşündükleri hastalardan, daha sonra sadece %0,8'ine laparotomi uygulamak zorunda kaldıklarını bildirmişlerdir.

Laparotomi: Karına نافız ateşli silah yaralanması, peritonit bulgularının varlığı, karında yaralanma bulguları ile birlikte hipotansiyon tespit edilmesi, yeterli resüsitasyona rağmen karın travması nedeni ile tekrar eden hipotansiyon (özellikle solid organ yaralanması tespit edilen ve konservatif tedavi kararı alınan hastalarda), direk grafilerde ekstraluminal hava görülmesi, pozitif TPL, TL ve endoskopi bulgularının olması, BT de içi boş organ yaralanması tespiti, assendan sistografide intraperitoneal mesane rüptürü tespiti, üst ve alt gastrointestinal sistem kontrastlı grafilerinde kontrast maddenin lümen dışına çıkması tespit edildiğinde acil laparotomi endikasyonu mevcuttur (56).

1.4. Künt Karaciğer Yaralanmalarında Tedavi

1.4.1. Künt Karaciğer Yaralanmalarında Nonoperatif Tedavi

Künt travmalarda intraabdominal organ yaralanmaları sıklık sırasına göre dalak, karaciğer, mezenter ve ince bağırsak olarak bildirilmektedir (66). Künt travmalarda ultrasonografi ve BT gibi görüntüleme yöntemlerinin kullanılmaya başlanılmasından sonra sıklık sırasında karaciğer yaralanmaları, dalak yaralanmalarının önüne geçmiştir (67). Eskiden karaciğer travması düşünülen veya tanısı konulan hastalarda acil laparotomi endikasyonu konulmakta iken günümüzde gelişen tanı metodları ile artık laparotomi endikasyonları sınırları daralmıştır. Kontrastlı BT'nin yaygın kullanılması ile karaciğer yaralanması hakkında yüksek oranda doğru bilgi edinilebilmekte ve laparotomi gerektirmeyen yaralanmalarda nonoperatif tedavi yöntemi uygulanmaktadır. Bu tedavi yöntemi cerrahi girişime alternatif gösterilmektedir (65, 67). BT ile karaciğer yaralanmasının lokalizasyonu, kapsül veya parankim laserasyonu, subkapsüler veya parankimal hematoma karaciğerin vasküler yapıları hakkında bilgi edinilebilmektedir. Pekçok klinisyen

bütün karaciğer yaralanmalarının iyileşmesi için cerrahi hemostaz gerektiğini düşünürken, az sayıda cerrah karaciğerin spontan hemostazı sağlamakla kalmayıp aynı zamanda kendiliğinden iyileştiğini de bildirmeye başlamışlardır.

Knudson ve ark.(68) künt karaciğer travmalı, seçilmiş erişkin hastalarda, nonoperatif tedavinin başarı ile uygulanabilirliğini 52 vakalık bir çalışma ile göstermişlerdir. Hastaları seri bilgisayarlı tomografilerle takip etmişler ve hiç başarısızlık olmadığını bildirmişlerdir. Bu tarihten sonra hemodinamik açıdan stabil künt karaciğer yaralanması olan her yaştan hasta için nonoperatif tedavi tercih edilen bir yaklaşım olmuştur. Günümüzde travma cerrahlarının nonoperatif tedavi için hasta seçiminde en önemli kriteri görüntülemeye bağlı derecelendirme değil hemodinamik stabildir. BT'nin, solid organ yaralanmalarının tespitinde tama yakın bir başarı sağlamasına rağmen, yaralanmanın ciddiyetinin belirlenmesinde başarı oranı düşüktür. Karaciğer travmalarında BT derecelendirmelerinin laparotomi ile yapılan derecelendirmelerle ancak %16 olguda benzerlik gösterdiğini saptamışlardır. % 41 olguda BT derecelendirmesi, cerrahi derecelendirmeden daha düşük, % 43 olguda daha yüksek bulunmuştur (69).

Tablo 2. Karaciğer yaralanmalarının sınıflandırılması (69)

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

Nonoperatif tedavi ile takip edilecek hastalarda klinik kriterleri saptamıştır (70).

Nonoperatif Tedavi İçin Klinik Kriterler

- 1- Hemodinamik stabilite; özellikle sistolik kan basıncı > 100 mm Hg
- 2- Peritonit bulgularının olmaması
- 4- Yoğun bakım ünitelerinde hastaların tam bir monitorizasyon ile 24 saat takibi
- 5- Karaciğerde yaralanma BT sınıflamasında Grade 1-2-3 derecede olması
- 6- Batın içi serbest sıvı (kan) 250 ml'den fazla olmaması
- 7- Birlikte başka organ yaralanması ve kafa travması bulunmaması

Bu kriterler genellikle otörlerin çoğunluğu tarafından kabul edilmekle birlikte hemodinamisi stabil olan ve karında 500 ml serbest kan bulunan hastaların da nonoperatif yöntemler ile tedavi edilebildiği bildirilmiştir. Nonoperatif tedaviye alınan hastalar yakın klinik gözlem ve kontrol BT'leri yapılarak takip edilebilir (70).

BT taraması sırasında intravenöz kontrast madde verilmesini takiben periton ya da solid organ parankimi içinde kontrast madde göllenmesi aktif kanama lehine yorumlanmalıdır. Bu hastalarda, hemodinami stabil olsa dahi organ yaralanma derecesine bakılmaksızın muhtemel cerrahi girişim için tüm hazırlıklar yapılmalıdır. Bu hastalarda, hemodinamik stabilite hızla bozulabilir ve optimal hasta hazırlığı yapılmadan acil bir cerrahi girişim gerekebilir. Karaciğer ile dalak arasında bir fark gecikmiş kanamanın karaciğerde çok nadir görülmesidir. Nonoperatif tedavi edilen hastaların % 2'sinden azında görülmektedir. Hemodinamik stabilitenin sağlanabildiği her karaciğer yaralanmalı hasta nonoperatif tedavi adayı olarak görülmelidir. Tomografide aktif hemorajinin görülmesi veya şüphe edilmesi durumunda, teknik olanaklar ve deneyim yeterli ise, angiografi ve embolizasyon düşünülmelidir (71). Deneyimli, iyi donanımlı multidisipliner bir ekiple nonoperatif kalarak % 90'ın üzerinde başarı oranı elde etmek mümkündür. Tüm hepatik yaralanmaların mortalitesi % 10'lar civarındadır (72).

1.4.2.Künt Karaciğer Yaralanmalarında Cerrahi Tedavi

Basit hepatorafiden transplantasyona kadar giden geniş bir uygulama alanı mevcuttur. Karaciğer yaralanmalarının % 70-90'ı basit cerrahi girişimler ile tedavi edilebildiği gibi operasyonda da hastaların %50' sinde yaralanmış bölgenin aktif

olarak kanamadığı gözlenir (73). Günümüzde giderek yaygınlaşan fibrin doku yapıştırıcıları (fibrin glue) uygulandığı bölgede koagülasyonu ve adhezyonu sağlayan biyolojik hemostatik ajandır. Fibrin doku yapıştırıcıları karaciğer kapsül yırtılmalarında ve sinüzoidal kanamalarda topikal olarak kullanıldığı gibi arteriyel kanaması olmayan derin laserasyonlarda parenkim içi enjeksiyonlar önerilmektedir (73, 74). Karaciğerin çizgi şeklindeki yaralanmalarında kanamanın en iyi kontrolü dikişlerdir. Yara bölgesi dikkatle incelenerek eğer açık safra kanalı ve kanayan damarlar varsa absorbe olmayan sütürler ile dikilir. Karaciğer parenkim kanaması basit sütür tekniği ile kontrol altına alınır (75).

1.5. Travma ve İnflamasyon

Travma sonrasında oluşan iske mi, daha sonraki reperfüzyon döneminde doku zedelenebilirliğini arttıran proinflatuar bir durum başlatır. Etkilenen dokularda sıklıkla nötrofil infiltrasyonu gözlenir. Parenkimal hücreler, endotel hücreleri ve lökositlerce serbest oksijen radikalleri (SOR) yapımı artar. Bu arada hasarlı mitokondrilerde oksijen yetersizliği veya alternatif yollardan oksijenin indirgenmesi ile de SOR oluşabilir. Hücresel antioksidan savunma sistemleri de iske mi nedeniyle zayıflar (76). Serbest radikaller vücutta antioksidan savunma mekanizmasının kapasitesini aştıkları zaman çeşitli bozukluklara yol açarlar. Karbonhidrat, lipid, protein ve DNA gibi biyomoleküllerin tüm sınıfları ve tüm hücre komponentleri ile etkileşme özelliği göstererek hücrede yapısal ve metabolik değişikliklere neden olurlar. Serbest radikallerin sebep olduğu oksidatif stresin global sonucu irreversibl hücre nekrozudur (77, 78). Travma sonrası kompleman sistemi aktive olur. Kompleman aktivasyonu sonucu oluşan, proinflatuar komponentler bir yandan lokositleri aktive ederken, diğer yandan TNF- α , IL-1 ve IL-6 oluşumunu uyarak inflamatuvar cevabı güçlendirir. Tümör Nekroz Faktörü-alfa (TNF- α) ciddi bir doku travması veya infeksiyonlar sonucu oluşan inflamatuvar kompleks, bir proinflatuar sitokin döngüsünün başlamasına neden olur. TNF- α , konakçı cevabının oluşumuna yol açan ilk ve en güçlü mediyatörlerden biridir. İç organlardaki cerrahi veya travmatik yaralanmalar, inflamatuvar mediatörlerin oluşumu ve akut faz proteinlerinin yapımı gibi homeostatik cevapların oluşumunda belirgin etkiye sahiptir. Yarı ömrü 15 -18 dk. olmasına rağmen, TNF'nin kısa süreli ortamda bulunması bile önemli metabolik ve hemodinamik değişikliklerin gelişmesine ve

döngünün ileri kısmındaki sitokinlerin aktive olmasına neden olur. TNF yapımı ve aktivasyonunu engelleyen birçok doğal mekanizma bulunduğu gösterilmiştir. TNF- α 'nın diğer fonksiyonları arasında; koagülasyonun aktivasyonu, prostaglandin E2, platelet aktive edici faktör (PAF), glukokortikoidler ve eikozanoidlerin salınımının arttırılması sayılabilir (78-80).

1.6. Karaciğer doku iyileşmesi ve rejenerasyonu

Rejenerasyon, harabiyete uğrayan doku veya organların kendilerini onararak yeniden normal hale dönüşü veya yenilenme olarak tarif edilmektedir (81). Prometheusun masallarında anlatıldığı üzere karaciğer rejenerasyonu eski zamanlardan beri bilinmekteydi. İnsan karaciğeri üçte ikisi kesilip çıkarıldığında dahi kaybedilmiş % 60-70'lik bölümü geri büyütebilen bir organdır. Parsiyel hepatektomi sonrası geride kalan karaciğer dokusunda rejenerasyonun ilk günden itibaren başladığı ve DNA sentezinin, hepatektomi sonrasında ilk 24-48 saatte maksimale ulaştığı gösterilmiştir (82). Normalde, hepatositlerde mitoz çok nadirdir. Fakat parsiyel hepatektomiden sonra 24 saat içinde aktif hücre replikasyonu başlar ve organın ilk ağırlığına erişinceye kadar devam eder. İlk 10 gün içinde önemli ölçüde rejenerasyon oluşur ve bu olay 4-5 haftada tamamlanır. Eksize edilen loblar aynen eski şekillerini almazlar. Rejenerasyon daha çok yeni lobüller oluşması ve rezidüel lobüllerin büyümesi şeklinde olur. Hepatik rejenerasyon için gerekli uyaranlar pankreas, diğer ekstrahepatik organlar ve rejenere olan karaciğerin bizzat kendisinden kaynaklanan humoral faktörlerdir (83, 84). Deneysel çalışmalar bu humoral faktörlerin insülin, glukagon, hipofizer hormonlar ve arginin olduğunu göstermiştir (85).

Karaciğer erişkin boyutlara ulaştığında büyümesi durur. Normal bir karaciğerin herhangi bir zamanda yapılan kesitlerinde hepatosit popülasyonunun çok seyrek mitoz göstermesi bu durgunluğun bir ifadesidir. Bununla beraber karaciğerde doku kaybı ile sonuçlanan yaralanmalar, hastalıklar (viral hepatit, siroz ve toksik olaylar) veya karaciğerin cerrahi olarak bir kısmının çıkartılması gibi olaylardan sonra hızla kompensatuvar bir büyüme görülür ve bu büyüme karaciğer erişkin boyutlarına ulaşınca yine durur (86).

1.6.1. Karaciğer İyileşmesine Etkili Maddeler

Karaciğer doku iyileşmesi ve rejenerasyonunda birçok büyüme faktörü ve sitokinler rol alır. Bu faktörler şunlardır (87).

Hepatosit büyüme faktörü (HGF): En çok karaciğer ito ve kupfer hücrelerinde olmak üzere birçok dokuda ve plazmada bulunan protein yapısında bir büyüme faktörüdür (87). Hepatektomiye veya zedelemeyi takiben 5 dakika içinde ürokinaz aktive olarak plazminojenin plazmine dönüşümünde rol alır. Plazmin de matriks yıkıcı metaloproteinazları uyarır. Matriks yıkımı sonucu da HGF salgılanır (88). Ratlarda hepatektomi sonrası bir saat içinde plazma HGF konsantrasyonunun 20 katına çıktığı tespit edilmiştir (88). İnsanlarda karaciğer rezeksiyonunu takiben 1 ile 3. günler arasında plazma HGF seviyesi maksimuma ulaşır (89). Karbontetraklorür (CCl₄) ve D-galaktozamin gibi hepatotoksik maddeler de nonparankimal karaciğer hücrelerinde HGF artışına neden olmaktadır (90).

TNF- α ve IL- 6: Anti TNF- α antikorı verilen, TNF- α reseptör eksikliği ve IL-6 gen delesyonu olan koyunlarda karaciğer DNA sentezinin bozulduğu gösterilmiştir (91).

Epidermal büyüme faktörü (EGF): Hepatositlerde DNA sentezini uyardığı belirlenen ilk faktördür (90). Hepatosit kültürlerinde mitojen etkisi kanıtlanmıştır (94). Travma sonrası artan noradrenalin uyarısıyla submandibular bezlerden ve brunner bezlerinden salınımı artmaktadır (91).

Transforme edici büyüme faktörü alfa (TGF- α): EGF ile aynı reseptör üzerine etki eder. Hepatosit kültürlerinde DNA sentezini arttırmaktadır (89, 90).

İnsulin: Primer mitojen olmamasına karşın hücre kültürlerinde diğer büyüme faktörlerinin etkisini arttırmaktadır (91).

Hepatosit uyarıcı madde (HSS): Protein yapısındadır. İn vitro ve in vivo olarak hepatotrofik etkisi vardır (89, 92).

Seks hormonları: Östrojenin hücre kültürlerinde hepatosit bölünmesini arttırıcı etkisi vardır. Antiöstrojen bir ajan olan tamoksifenin in vitro ve in vivo karaciğer rejenerasyonunu azalttığı gösterilmiştir (90, 93). Buna karşın antiandrojenlerin belirgin bir etkisi gösterilememiştir (93).

TGF- β 1: Bilinen en önemli rejenerasyon inhibitörü TGF- β 1' dir. İto hücreleri tarafından hepatektomi sonrası erken dönemde salgılanır. Rejenerasyon

devam ettiği sürece α_2 makroglobuline bağlı inaktif formundadır. Zamanı geldiğinde aktive olarak rejenerasyonu sonlandırır (91).

1.6.2.Hepatoselüler Zedelenmenin Değerlendirilmesi

En çok kabul gören ve en çok kullanılan AST, ALT, LDH aktivitesi tayinidir (89). Karaciğer hasarında bu enzimlerin aktivitesinin arttığı bilinmektedir. Bazı araştırmacılar karaciğerde iskemi/reperfüzyon sonucunda ALT ve AST düzeylerinin arttığını ve bu artışın iskemi reperfüzyon sonucu oluşan serbest radikallerin dokuda meydana gettirdiği hasara bağlı olabileceğini ileri sürmüştür (94, 95, 96). Bu enzimler aspartat aminotransferaz (AST, alanin aminotransferaz (ALT), ile laktat dehidrogenaz (LDH) enzimleri olarak bilinir. AST karaciğer dışında, iskelet ve kalp kaslarında, böbrekler, beyin, pankreas, akciğerler, lökositler ve eritrositlerde bulunurken, ALT esas olarak karaciğerde bulunur (96). Laktat dehidrogenaz pekçok normal ve malign dokuda bulunan sitoplazmik bir enzimdir. Enzimin beş izoenzimi (LDH 1- 5) olup, elektroforetik olarak en yavaş olanı (LDH- 5) karaciğerde bulunan izoenzimidir (96).

Transaminazlar normal hücre döngüsünü yansıtacak şekilde dolaşımda az miktarda bulunur. Transaminazlardan zengin dokularda zedelenme durumunda serum düzeyleri yükselir. Serum transaminazlarının hepatosit hasarını göstermede duyarlılığı çok yüksektir. Etyolojik faktörden bağımsız olarak karaciğer zedelenmesinin sürdüğü tüm durumlarda serum seviyeleri yükselir. Sadece fulminan seyirli hepatitlerde artık nekroze olacak yeterli miktarda hepatosit kalmadığında düzeyleri normal hatta düşük olabilir ki; bu kötü prognoz belirtisidir (96).

1.7. Abound Beslenme Solüsyonu

Abound beslenme solüsyonu yara iyileşmesini destekleyen ve yağsız vücut kitlesinin yapılanmasını sağlayan arginin, glutamin ve beta-hidroksi-beta-metilbütirat ve tatlandırıcı içeren özel bir formüldür.

Arginin yan zinciri olarak bir guanidinyum grubu ve nötral pH'da pozitif yük taşıyan temel bir aminoasittir (9). İlk olarak İsviçreli kimyacı Ernst Schule tarafından acıbakla fidesi ekstrelerinden izole edilmiştir. Arginin; protein, üre ve kreatin sentezi için bir öncü olarak hizmet eden başka birçok metabolik işlevleri için kabul edilmiştir. Arginin, memelilerde rapamisin yolunun hedef aktivasyonu yoluyla protein sentezi, hücre proliferasyonunu stimüle edebilir (10). Yapılan deneylerde

arginin takviyesi; yara iyileşmesi, bağışıklık, inflamasyon, kan akımı ve yara kollajen birikimi ile iyileştirmeler içeren mekanizmalar için yararlı olduğunu göstermiştir (11-19). Ayrıca DNA sentezini artırarak hücre proliferasyonunun artması ve yara iyileşmesini hızlandırmaktadır (20). Esansiyel olmayan bir aminoasit olmakla beraber travma ve yanıkta endojen sentezi optimum iyileşme için yeterli olmayabilir. Bu nedenle yarıesansiyel bir aminoasittir (11).

Glutamin; insan vücudunda önemli miktarda bulunan ve üretilebilen, serbest, non esansiyel, nötral aminoasittir (21). Glutamin ince barsakta önemli enerji kaynağıdır. İntestinal mukoza üzerinde trofik etkisi ve permeabiliteyi azaltıcı etkisiyle, barsak metabolizması ve fonksiyonunun devamı için vazgeçilmezdir (22). Takahashi ve ark. (23) İnce barsak mukozal faktörlerinin portal ven yolu ile karaciğerde gelişme ve rejenerasyona katkıda bulunduğu yönünde kanıtlara varmıştır. Alınan glutamin barsak mukozası tarafından alınır fazlası karaciğere enerji arzı olarak sunulur ve rejenerasyonu hızlandırır. Ayrıca intestinal protein üretiminde artış ve buna bağlı salınan faktörler, bakteriyel translokasyon ve endojen endotoksin translokasyonunun inhibisyonu bunu desteklemektedir (24).

Beta-hidroksi-beta-metilbütirat (HMB) proteokatabolik hastalığın tedavisinde veya egzersiz sırasında kas kütlesi ve / veya kas gücünü artırmak için kullanılabilen protein anabolizmasına etkili bir lösin metabolitidir. Ayrıca karaciğer içinde belirli dokularda protein sentezi üzerinde önemli bir etkisi bulunmakla beraber bu proteinlerin tiplendirilmesi ile ilgili çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (25).

1.8. Apoptozis

Hücrelerde normal gelişim sırasında meydana gelen ölüm olarak 1842 yılında Vogt tarafından tanımlanmıştır. Programlanmış hücre ölümü terim olarak ilk kez 1965 yılında kullanılmıştır. Apoptozis terimi ilk kez 1972 yılında Kerr ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır (97).

Hücre proliferasyonu nasıl ki mitoz ile belirlenmekte ise belirli bir dokuda olması gereken hücre sayısı da apoptozis ile belirlenir (98, 99). Apoptozis ve mitozis dokuda sürekli bir denge halindedir. Programlanmış hücre ölümü, hücre intiharı, fizyolojik hücre ölümü apoptozis ile aynı anlamda kullanılan terimlerdir (100, 101, 102). Apoptozis genetik olarak kontrol edilen fizyolojik mekanizmalarla düzenlenir (103).

Histolojik olarak apoptozise giden hücrenin sitoplazma ve çekirdeğinde başlangıçta yoğunlaşma ve çözünme olmakta, bunu sitoplazmik membranda “balonlaşma” ve apoptotik “bleb” oluşumu takip etmektedir. Sonunda hücre tamamen parçalanarak, “apoptozom” adı verilen küçük parçacıklara bölünmektedir. Apoptozomların içinde organel parçaları ve parçalanmış çekirdek taneleri bulunmaktadır. Apoptozise uğrayan hücre, makrofajları uyarmak suretiyle apoptozomların fagosit edilmesini sağlamakta ve süreç tamamlanmaktadır (104).

Apoptozis, nekrozdan farklı bir hücre ölümü yoludur; nekroze olan hücrede membran bütünlüğünün kaybolmasını izleyerek, hücre içeriğinin bozulması ve eksudatif inflamasyon gelişmesi söz konusudur. Apoptozis ve nekroz, aynı uyarılarla aktive olabilmektedir; hücre içi ATP miktarı yeterliyse apoptozis, yetersizse nekroz geliştiği gösterilmiştir (105).

Kaspaz, “cysteiny aspartate specific protease” enzim sisteminin kısaltılmış adıdır; apoptozis sürecinde yer alır ve apoptozisin kimyasal belirteçlerinden biridir. Bunlar proenzim halinde bulunurlar, apoptozis uyarısı geldiğinde çözünerek aktif enzime dönüşürler ve birbirlerini aktive ederler (105).

Günümüzde 14 kaspaz ailesi bulunmuştur. Kaspazlar; prodomain, büyük alt parça ve küçük alt parça olmak üzere üç kısımdan oluşmaktadır. Prodomain; “ölüm parçaları”(DD), “ölüm efektör parçaları” (DED) ve “kaspaz yeniden oluşum parçası”ndan (CARD) meydana gelmektedir. Temel olarak üç gruba ayrılırlar (106) :

1- Grup 1: İnflamatuvar kaspazlar (uzun prodomain taşırlar): Kaspaz-1, 4, 5, 11, 12, 13, 14 bu gruptadır.

2- Grup 2: Başlangıç kaspazlar (uzun prodomain taşırlar): Kaspaz-2, 8, 9, 10 bu gruptadır.

3- Grup 3: Effektör kaspazlar (kısa prodomain taşırlar): Kaspaz-3, 6, 7 bu gruptadır.

Kaspazların bağlanabileceği 250 kadar substrat vardır; bu substratlar, kaspazların aspartik asit çözünme noktalarına bağlanarak, etkilerini göstermelerini sağlarlar (105). Hücre apoptozisinde, kaspaza bağımlı olmayan yollar da bulunmakla beraber, karakteristik olarak apoptozis, kaspaz aktivasyonu ve bunun sonucunda oluşan hücre içi özgün proteinler yoluyla meydana gelmektedir (105).

1.8.1. Anti Apoptotik Proteinler

Bcl-2 ve Bcl-xl

Bu proteinler ölüme karşı hücrelere direnç sağlarlar. Farklı hücre toplulukları hem proapoptotik hem de antiapoptotik molekülleri bir denge içinde sunarlar. Bu denge hücrenin hayatta kalıp kalmayacağını belirler. En bilinen antiapoptotik protein Bcl-2'dir. Bcl-2 ailesi proteinlerinin etki yeri mitokondridir ve apoptozisin regulasyonunda rol alır. Bcl-2 güçlü bir ölüm inhibitörüdür. Antioksidan yolda mitokondriden sitokrom c salınımını engellemede rol alır. Bcl-2 mitokondri membran dışında, endoplazmik retikulum ve nükleer membranlarda bulunur. . Bcl-2 ayrıca Raf 1 ve kalsinörine bağlanır. Bcl-xl mitokondri membran dışında lokalizedir. Bcl-xl ve Bcl-2 beraberce mitokondri membran geçirgenliğini korur. Proapoptotik proteinleri (Bax ve Bak) inhibe ederek apoptozisi engeller. Bcl-xl kaspaz aktivasyonunu, Apaf 1 üzerinden engeller (107-109).

Hücre içi ve hücre dışı sinyallerin her ikisi de hücre ölümünün aktif formu olan apoptozis tarafından başlatılır ve hücre içinde biyokimyasal reaksiyonlar ve moleküler kompleks kaskadları içerir. Kaskadın bütün basamakları tam olarak açıklanamamasına rağmen bazı maddeler önemlidir. Bcl-2 protein ailesi, kontrolde en önemli gruptur ve bir düzineden fazla üyesi vardır (109).

1.8.2. Pro- Apoptotik Proteinler

Bax, Bak ve Bid

Sağlıklı hücrede bax sitozolde bulunur. Apoptotik uyarı ile sitozolik bax mitokondriye yönelir ve çeşitli değişimler sonucunda bax'ın hidrofobik c terminal ucu açığa çıkar ve sitokrom c salınımına neden olur. Kalpain tarafından bax salınımı uyarılarak sitokrom C açığa çıkar. Bak, sağlıklı hücrelerde mitokondri membranının dış zarında bulunur. Apoptozis sırasında bak değişime uğrar ve N terminal uç açığa çıkarken bcl-xl bak'dan ayrılır (110-113). Bid, bcl-2'yi inaktive etmek veya bax'ı aktiflemek üzere mitokondriye yönelir. Endojen bid'in yarısı sitozolde erir. Diğer yarısı ise hücre içi membranlarda özellikle de endoplazmik retikulumda bulunur (114).

1.8.3. Apoptozisin Saptanmasında Kullanılan Yöntemler

Apoptozisi saptamak için çok çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. 1972 yılında, apoptozis terimi ilk kez kullanıldığında hücrenin morfolojik görünümüne göre karar verilmişti. Oysa günümüzde morfolojik değerlendirmenin yanısıra apoptozise özgü olduğu bilinen enzimatik aktivasyonların (örn: aktif kaspaz-3 tayini) veya apoptotik proenzimlerin moleküler düzeyde belirlenmesiyle de saptanabilmektedir. İlk kez morfolojik kriterlere göre belirlenen apoptozis, 80'li yılların sonuna doğru DNA kırıklarının oluştuğunun ortaya çıkarılmasıyla birlikte bu kırıkların saptanmasına yönelik yöntemlerle belirlenmeye başlandı. 90'ların ortalarında ise apoptotik hücrelerde kaspazların aktifleştiği bulundu. Böylece, kaspaz aktivasyonlarının belirlenmesine yönelik metodlarla saptanabilen apoptozis, 90'ların sonuna doğru fosfatidilserin translokasyonunu belirleyen yöntemlerle de saptanmaya başlandı. Apoptozisin belirlenmesine yönelik geliştirilen tüm metodları, 2000'li yılların başlarında, sadece apoptotik epitelyal hücrelerde olmak üzere kaspaz aktivitesiyle kırılan bir proteini tespit eden antikorların kullanılarak daha spesifik olarak saptanması takip etti. Apoptozisin belirlenmesinde kullanılan yöntemler şöyledir.

1. Morfolojik görüntüleme yöntemleri

Işık mikroskobu kullanımı: Hematoksilen boyama: Hematoksilen boyama (HB) hem hücre kültürü çalışmalarında hem de doku boyamalarında kolaylıkla kullanılabilir. Apoptotik hücrelerin saptanmasında genellikle ilk metod olarak başlanması uygundur ve çeşitli açılardan (örn. ilk değerlendirme maliyet) diğer metodlara karşı avantaj sağlar. Hematoksilen boyamada, hematoksilen boyası kromatini boyadığından apoptotik hücreler nukleus morfolojisine göre değerlendirilir. Apoptozise özgü değişiklikler iyi bir boyama yapılmışsa kolayca gözlenebilir. Gözlenebilen değişiklikler şunlardır: hücre küçülmesi "cell shrinkage", veya sitoplazmik küçülme "cytoplasmic shrinkage", kromatinin kondanse olması "nuclear condensation" ve nukleus zarının periferinde toplanması, nukleusun küçülmesi "pyknosis" veya parçalara bölünmesi "nuclear fragmentation"

2. İmmunohistokimyasal yöntemler

TUNEL Yöntemi: DNA kırıklarının in situ olarak tanınmasını sağlar. Parafin bloklar, donmuş kesitler, kültürü yapılmış solüsyon halindeki veya "plate"lere

ekilmiş, ya da lameller üzerinde büyütülmüş hücrelerde apoptozisin varlığı bu metodla saptanabilir

3. Biyokimyasal yöntemler

4. İmmünolojik yöntemler

5. Moleküler biyoloji yöntemleri

1.8.4. Apoptozis ve Nekroz

Nekroz esnasında hücre şişer, mitokondri genişler, organeller çözünür, plasma membranı yırtılır. Sitoplazma materyali hücre dışına geçerek enflamasyona neden olur. Apoptozis sırasında ise plazma membranı yırtılmaz, yüksek ATP seviyeleri apoptozis için gerekli olur. Hücre içi ATP seviyesi hücrenin apoptozis veya nekrozis ile öleceğine yön verir. Bu da apoptozisin erken fazında mitokondrinin önemini göstermektedir. Nekroz ve apoptozis; hücreler bu iki mekanizma ile ölürler. Nekroza bazen kazayla (accidental) hücre ölümü de denir ve apoptozis ise programlanmış hücre ölümüdür (109).

Nekrozis mekanizmaları pasif hücre şişmesi, enerji kaybı, mitokondri yaralanması, internal dengenin bozulması şeklindedir. Bunlarda membran lizisine, hücre rüptürüne ve hücre içi materyallerin ortama salınmasına bağlı olarak inflamatuvar reaksiyonların gelişimini tetikler (109, 115-118).

Apoptozise giden hücre proteazlar tarafından otosindirime uğrar ve fagositler tarafından temizlenir. Bu olay inflamatuvar olay gelişmeksizin ortaya çıkar. Morfolojik olarak apoptozisin nekroza göre ciddi farkları vardır. Bunlar; nükleusda kromatin kondensasyonu, nükleer büzülme ve DNA fragmentasyonudur. Membran ve organel yapıları korunur. DNA fragmentasyonunu göstermek üzere TUNEL tekniği kullanılır (109).

1.8.5. Apoptozis ve Nekroz Arasındaki Farklar

Morfolojik Farklılıklar

1-Nekrozda hücre zarında vezikül oluşumu yoktur, apoptoziste veziküller oluşur (117).

2-Nekrozda zar bütünlüğü bozulur, apoptoziste zarı tomurcuklanmalar görülür ancak zar bütünlüğü bozulmaz. Hücresel içeriğin dışa atılmasından dolayı nekroz inflamasyon oluşturup çevre dokuya zarar verirken apoptoz vermez (118, 119).

3-Nekrozda sitoplazma ve mitokondride şişme olur, apoptoziste sitoplazmada büzülme ve çekirdek yoğunlaşması görülür (118, 120).

4-Nekrozda tamamen hücre parçalanması olurken, apoptoziste hücre daha ufak parçalara yani apoptotik cisimlere bölünerek son bulur (120).

5- Nekrozda organeller bozulurken, apoptoziste; apoptozisi başlatan bcl-2 gen ailesinin ürettiği por oluşturan proteinlerin etkisi ile organeller bütünlüğünü korur, ancak delikli bir yapıya kavuşur (117, 118).

Biyokimyasal Farklılıklar

1- Nekrozda iyon dengesi bozulur, apoptoziste ise enzimatik olaylar mevcuttur (121).

2- Nekroz enerjiye ihtiyaç duymaz, +4 °C'de bile gerçekleşebilir, apoptozis ise enerji gerektiren aktif bir olgudur ve +4 °C'de gerçekleşemez (117).

3- Nekroz sırasında DNA'nın rastgele sindirimi mevcuttur, apoptoziste rastgele olmayan, mono-oligonükleozomal parçalanma mevcuttur. Bu da agoroz jel elektroforezde apoptozis için karakteristik 'ladder pattern' denilen merdiven şeklinde kırılmalar meydana getirir (121, 122).

4- Nekroz sırasında hücre ölümünün geç bulgusu; postlitik DNA parçalanması vardır (DNA hücre bütünlüğü bozulmadan önce parçalanır). Ayrıca apoptoziste mitokondri tarafından sitoplazmaya birçok faktör salınımı mevcuttur. (sitokrom-c v.s.) (104, 122).

5- Nekroz sırasında nonspesifik zar parçalanması olurken, apoptoziste zar asimetrisinde değişiklikler olur. Bu değişiklik apoptotik hücrenin fagosit edilmelerini sağlar (117).

Fiziksel Farklılıklar

1- Nekroz bütün hücre gruplarını etkiler, apoptoziste tek tek hücreler haraplanır (119, 120).

2- Nekroz patolojik uyarılarla başlar, apoptozis hem fizyolojik hem de patolojik uyarılarla başlar (123).

3- Nekroza uğrayan hücre, etrafa yaydığı kemotaktik maddelerle gelen makrofajlar tarafından fagosit edilir. Apoptozise uğrayan hücre ise kemotaktik madde salmaz; komşu epitel hücreleri veya makrofajlar aracılığı ile fagosit edilir. Nekrozda inflamatuvar cevap vaken apoptoziste yoktur (120, 124, 125).

1.8.6. Apoptozisin Görüldüğü Olaylar

Bazı organların biyolojik gelişimleri esnasında apoptozise rastlamak mümkündür. Örnek olarak, Müller ve Wolf kanallarının involüsyonu, kalp gibi bazı iç organların lümenlerinin oluşması gösterilebilir (126). Apoptozis ayrıca her türlü neoplastik oluşumda; hem büyüme hem gerileme döneminde görülebilir (123). Hafif şiddette fiziksel ve toksik uyarılara maruz kalan dokularda da apoptozis görülür. Örnek olarak hipertermi, düşük doz sitotoksik ilaçlar, iyonize radyasyon, hafif travma, hafif hipoksi gösterilebilir (126). Bu anlamda apoptozis spesifik bir uyarana maruz kalan hücrenin, bu uyarıya aktif olarak verdiği düzenleyici bir cevaptır (127).

Apoptozisli hücreler sağlıklı doku içinde dağılmış şekilde bulunur (110).

1. Fizyolojik Olaylar:

a- Embriyogenez ve metamorfoz sürecinde programlı hücre yıkımı (fetus implantasyonu, organogenezis ve gelişim sürecinde yaşanan involüsyon) (111).

b- Erişkinde hormona bağımlı involüsyon (menstrüel siklusta endometriyum hücrelerinin yıkımı, menopozda folikül atrezisi, laktasyonun kesilmesinden sonra meme bezlerinin rejenerasyonu) (110).

c- Sürekli çoğalan hücre gruplarında hücre sayısının dengelenmesi amacı ile hücre azaltılması (barsak kript epitelleri) (110, 123).

d- İmmün hücrelerin seçimi (hem B hem de T hücrelerinin sitokin depleksiyonundan sonra ve timusun gelişimi sırasında otoreaktif T hücrelerinin ortadan kaldırılması) (107).

2. Patolojik Olaylar:

a- Tümörlerde hücre ölümü (hem büyüme hem de regresyon aşamasında) (107).

b- Hormonlara bağlı dokularda patolojik atrofi (kastasyon sonrası prostat atrofisi, glukokortikoid kullanımı sonrası timusta lenfosit kaybı) (126, 127).

c- Parankimden zengin dokularda duktus tıkanmasından sonra patolojik atrofi (pankreas ve böbrek tübüllerinde olduğu gibi) (112).

d- Sitotoksik T hücreleri ile oluşturulan hücre ölümü (otoimmün hastalıklar) (107).

e- Çeşitli etkenlerle oluşan hücre ölümü (radyasyon, antikanser ilaçları, hipertermi, hipoksi, travma) (112).

1.9. Ki-67 /MIB-1

İlk defa Gerdes ve ark. (94) tarafından 1983 tarihinde Hodgkin lenfoma hücre kültüründen derive edilen nükleer fraksiyon ile ümminize edilmiş olan farelerde üretilmiş olan monoklonal bir antikordur. İnsan Ki-67 proteinine karşı antikorların mikroenjeksiyonu sonrasında hücre bölünmesinde azalma tespit edilmiştir. Bunun sonucunda Ki-67'nin hücre proliferasyonunda önemli rol oynadığı saptanmıştır (128).

Ki-67; 395 kilodalton ağırlığında non-histon bir proteindir. Ki-67 yapısında bilinen tek durum yaklaşık 122 aminoasit kalıntısının oluşturduğu; santral bölgesinde izlenen 16 tekrarlayıcı elementin varlığıdır. Ki-67 tekrarları %43-62 oranında birbirine benzer aminoasit kalıntılarını paylaşırlar. Tekrarlayan elementler içinde Ki-67 motif denilen bir bölge bulunmaktadır. Ki-67 motif; ilk bulunan Ki-67 antikoru tarafından tanınan epitopu (FKEL) içerir. Bu bütün tekrarlayan bölge Ki-67 geninintek ekzonu tarafından kodlanır (ekzon 13) (128).

Proteinin temel yapısında 10 nükleer hedefleyici dizi, protein kinaz C için 143 potansiyel fosforilasyon bölgesi, casein kinaz II için 89 bölge, tirozin kinaz için 2 bölge, cdc kinaz için 8 bölge mevcuttur. İki nükleer dizi ve sekiz potansiyel nükleer dizi proteininin interfazdaki çekirdeklerinin içindeki özel lokalizasyonunu açıklar (94, 128-131). Ki-67 proteininin fosforilasyonu ile defosforilasyonu *in vivo* olarak hücrelerin mitozu geçişi ile aynı zamana rastlar. Bu işlemler düzenleyici kompleks olan siklinB/cdc2 tarafından kontrol edilir.

İlk tarifinden 10 yıl sonra 1993 yılında Ki-67 'yi kodlayan bütün cDNA serisi Schlüter tarafından yayınlanmıştır. Proteinin mRNA ile tek genden kopyalanan iki protein yapıda izoformu tarif edilmiştir. Bunların molekül ağırlıkları 320 ve 359 kD olarak saptanmıştır. Uç uca eklenmiş bu iki mRNA dizeleri Ki-67 'nin ekzon 7 tarafından kodlanan bölgesinin olup olmamasına göre ayrılmaktadır (94, 128).

İnterfaz sırasında ki- 67 protein; çekirdek ve çekirdekçik içindeki belirgin yapılardan biridir. Çekirdeğin kendisi 3 ana elemandan oluşur. Fibriller merkez, yoğun fibriller komponent ve granüler komponent. Ribozomal RNA oluşum sürecinde bu kompartmanlar içinde düzenlenir. Yoğun fibriller komponentten granüler komponente doğru ilerler. İmmünoelektron mikroskop çalışmalarında Ki-67 proteininin ekspresyonunun yoğun fibriller komponentte olduğu saptanmıştır (128).

Ki-67 antikorunun fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. S fazında hücrenin Ki-67 antijeni ile boyanmasının artmakta olduğu; bununla birlikte erken G1 fazında boyanmanın nükleoplazmada sayılı odaklarda olduğu izlenmiştir. Bu odaklar satellit DNA bölgeleri ile uyumlu olarak bulunmuştur. G1 fazının ilerlemesi sırasında bu birlikteliğin zayıflamaya başladığı ve Ki-67 proteininin çekirdekçik içinde bütünleşmesi sonrası sadece birkaç satellit bölgenin boyandığı izlenmiştir. S fazında Ki-67 boyanması çoğu yazarlar tarafından sadece çekirdekçik içinde izlendiği bildirilmiştir. G2 fazında ilave olarak nükleoplazmada boyanma görülmüştür (128). Mitoz sırasında belirgin olarak Ki-67 ‘nin tekrar bir dağılımı izlenir. Mitoz; sitoplazmik komplekslerin Ki-67 pozitif olarak izlendiği tek dönemdir. Profaz sırasında Ki-67 protein tekrar organize olur ve yoğunlaşmış kromatin ile birlikte izlenmeye başlanır. Metafaz sırasında kromozomların yüzeyini kaplamış şekilde parlak Ki-67 antijen boyanması izlenir. Çekirdek zarının yırtılmasından sonra diffüz olarak protein sitoplazmada izlenmeye başlanır. Mitoz sonunda (anafaz ve telofaz) antijen taneli boyanma özelliği gösterir. Bu evrelerde boyanma düşmeye başlar. Telofaz sırasında küçük nükleer yapılar içinde lokalize hale gelir (94, 128-132).

Ki-67 “labeling indeks” diğer proliferasyon indeksleri ile doğru korelasyon gösterir. Ki-67 düzeyine bakabilmek için mutlaka donmuş kesitler üzerinde çalışmak gerekmektedir. Bu kullanımı sınırlayıcı bir neden olarak karşımıza çıkmaktadır. Çünkü genellikle arşivlerde biyopsi materyalleri parafin kesitlerde saklanmaktadır. Ancak son 10 yılda Ki-67 indeksini gösteren monoklonal antikorların (MIB-1 gibi) kullanılması bu dezavantajı ortadan kaldırmıştır. Monoklonal antikorlar rutin parafin bloklardan elde edilen kesitlerde uygulanabilmektedir.

1.10. Oksidatif Stress Parametreleri

Travma ile hepatosellüler hasar ve akabinde karaciğerde nekroz ve fibroza yol açmaktadır. Karaciğer fibrozunun etiopatogenezinde; serbest radikallerce oluşturulan oksidatif stres ve lipid peroksidasyonunda artış etkili bulunmuştur (133, 134). Oksidatif stres ve lipid peroksidasyon ürünleri stellat hücrelerini uyararak kollajen sentezini artırabilmektedir (135). Ayrıca lipid peroksidasyonunun hücre kültüründe kollajen gen transkripsiyonunu stimüle ettiği ve oksidatif stresin karaciğer fibrozunu stellat hücre aktivasyonu ile arttırdığı in vitro ve in vivo olarak da gösterilmiştir (134, 136). Lipid peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehidin

(MDA) stellat hücreleri aktive ettiği ve bu aktivasyonun antioksidan ajan etkisiyle bloke edildiği gösterilmiştir (137). Serbest radikal hasarlarını değerlendirmede oksidan ve antioksidan parametreler çalışılarak ajanlarla elde edilen etkinliklerin ilişkileri değerlendirilebilmektedir. Serbest radikaller doku hasarının bir göstergesi olması yanında, stellat hücrelerin uyarımı ile de kollajen sentezini artırarak patolojik sürece aracılık ederler (134).

1.10.1. Oksidatif stress

Oksidatif stres, serbest radikallerin artması veya antioksidan defans mekanizmaların zayıflamasıyla oluşabilmektedir. Serbest radikaller hepato-biliyer hastalıkların önemli bir kısmının pathogenezinde kofaktör olarak yer almaktadır (138). Serbest radikaller, en dış yörüngelerinde eşleşmemiş elektron bulunduran ve bu yüzden de oldukça reaktif kimyasal parçalardır. Solunan oksijen (O_2) canlılarda hayatı idame ettirmekle birlikte, alınan miktarın %5'inin serbest oksijen radikallerine dönüşümü sonucu, antioksidan defans zayıflığı durumlarında zararlı da olabilmektedir. Tek bir elektronun O_2 'e ilave olmasıyla süperoksit anyon radikal (O_2^-) oluşmaktadır. O_2^- ise vücutta süperoksit dismutaz (SOD) ile hidrojen peroksit (H_2O_2) dönüştürülmektedir. H_2O_2 bir serbest radikal olmadığı halde yüksek konsantrasyonlarda toksik olabilir ve daha önemlisi en toksik oksijen radikali olan hidroksil radikali ($\cdot OH$) dönüşebilir ve hücrelerde hasar oluşturur. Lipid peroksidasyonu serbest oksijen radikalleri tarafından başlatılan ve zar yapısındaki doymamış yağ asitlerinin oksidasyonunu içeren kimyasal bir olaydır. Bu kimyasal olay organizmada oluşan kuvvetli oksitleyici bir radikalın zar yapısındaki doymamış yağ asidi zincirindeki alfa-metilen gruplarındaki hidrojen atomunun uzaklaştırılması ile başlamaktadır. Biyolojik sistemlerde bu serbest radikalın süperoksit anyonu ve hidroksil radikali olduğu, bununla birlikte lipid peroksidasyonunun uyarılmasında asıl etkili radikalın hidroksil radikali ($\cdot OH$) olduğu kabul edilmektedir. Serbest radikal etkisi ile yağ asidi zincirinden hidrojen atomunun uzaklaştırılması yağ asidi zincirinin radikal niteliği kazanmasına neden olur. Lipid peroksidasyonunun; zar lipid yapısındaki değişiklikler nedeniyle zar işlevinin bozulması, oluşan serbest radikallerin enzimler ve diğer hücre bileşenleri üzerine etkisi, son ürünler olan aldehidlerin sitotoksik etkileri gibi farklı yollarla hücre hasarına neden olduğu düşünülmektedir. Malondialdehid (MDA), oksidatif stress sonucu gelişen lipidlerin

peroksidasyon hasarının son ürünü olarak lipid hasarları göstergesi; luminal, oksidatif stresin hücre stoplazma düzeyi göstergesi; lusigenin ise oksidatif stresin hücre mitokondriyal düzey hasar göstergesi olarak kullanılmaktadır (139, 140). Etanol verilmiş sıçanlarda MDA düzeylerinin karaciğerde fibrojeniz gelişimi ile korele olduğu bulunmuştur (141, 142). Dimetil nitrozamin (DMN) ve domuz serumu ile karaciğer fibrozu indüklenen sıçanlarda da karaciğer ve serum MDA düzeyleri yüksek bulunmuştur (143).

1.10.2. Antioksidanlar

Serbest oksijen radikallerinin etkilerini ortadan kaldırmak için antioksidanlar adı verilen çeşitli savunma mekanizmaları gelişmiştir. Antioksidanlar lipid peroksidasyonunu engellemeleri yanında protein, nükleik asitler ve karbonhidratlar gibi hedef moleküllerin korunmasını sağlarlar (140).

Serbest radikaller ve reaksiyon ürünleri biyomoleküller, fagositler ve myofibroblastların aktivitelerini artırır. Lipid peroksidasyonu ve lipid peroksidasyon ürünleri ile oluşturulan fibrozun, hayvan modellerinde antioksidanların kullanımı ile azaltıldığı gösterilmiştir (144).

Stellat hücrelerin MDA tarafından aktive edildikleri ve bu aktivasyonun antioksidan etkisiyle bloke edildiği gösterilmiştir (139). Hücre kültürü ortamında, sıçan stellat ve kupffer hücreleri fonksiyonlarına antioksidanların etkileri araştırılmış ve bu iki hücrenin düzenleyici fonksiyonları aynı zamanda karaciğer hasarından da sorumlu tutulmaktadır. Aynı çalışmada resveratrol, quersetin ve asetil sistein, bu iki hücrenin düzenleyici fonksiyonları yoluyla oluşan hasarı azaltmışlardır. Bu etki, kullanılan ajanların antioksidan özelliklerine bağlanmıştır (145).

1.10.2.1. Glutasyon (GSH)

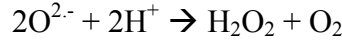
Oksidatif stresin ölçümünde kullanılan antioksidandır. Redükte glutasyon (GSH)/ okside glutasyon (GSSG) oranı, oksidatif durumlarda azalır. GSH ve GSSG “high performance lipid chromatography” (HPLC) ve spektrofotometrik yöntemlerle tesbit edilir (146). Glutasyon karacigerde glutamat, sistein ve glisinden sentezlenebilen bir tripeptiddir.

Antioksidan ajanlar arasında karaciğer içerisinde yoğun konsantrasyonda bulunmasıyla karaciğer için en özgül özellikteki antioksidan ajandır. Proteinlerin yapısındaki sülfidril grupları (-SH) indirgenmiş halde tutarak pek çok protein ve

enzimin aktivasyonunu sağlar. GSH serbest radikallerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif strese karşı korur (147).

1.10.2.2. Süperoksid dismutaz (SOD)

Tek bir enzim değil, süperoksit radikallerinin hidrojen peroksit'e dönüşmesini katalizleyen enzim grubudur. Katalizlediği reaksiyon şu şekildedir:

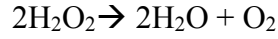


Süperoksid dismutaz enzimi metal ihtiva ettiği için metaloenzim grubundandır. Hücreyi radikallerin etkisinden koruyan savunma mekanizması arasında SOD enzimi ilk rolü oynar. SOD ile katalizlenen tepkime sonunda oluşan ürünün birikimi CAT enzimi tarafından önlenmektedir (148).

Pastor ve ark. (149) sıçanlarda safra kanalı obstrüksiyonu oluşturmuşlar ve 28 günde sekonder biliyer siroz gelişmiştir. Karaciğerde bu modelde GSH ve SOD'da düşme, MDA düzeyinde ise anlamlı yükselme bulunmuştur. Cabre ve ark. (150) yaptıkları çalışmada CCl₄ ile sıçanlarda oluşturulan karaciğer fibrozu modelinde lipid peroksidasyonunun arttığını ve karaciğer GSH-Px ve GSH düzeylerinin azaldığını göstermişler ve lipid peroksidasyonu ile GSH-Px arasında negatif bir korelasyon olduğunu saptamışlardır ($r=-0,47$; $p<0,001$). Lopez ve ark. (151) sıçanlarda uyguladıkları karaciğer safra kanalı bağlanarak oluşturulan kolestaz modelinde, karaciğer ve eritrositlerde GSH düzeylerinin düştüğünü bildirmişlerdir.

1.10.2.3. Katalaz (CAT)

Katalaz enzimi, glikoprotein yapısında bir hemoproteindir. Özellikle hidrojen peroksitin yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu ortamlarda etkilidir (152). Okside edici enzimlerin etkisiyle ortamda oluşan hidrojen peroksiti direkt olarak suya dönüştürür. Bu enzimin aktivitesi, ortamdaki hidrojen peroksit konsantrasyonunun çok fazla arttığı durumlarda belirgin olarak artmaktadır. Ortamdaki H₂O₂ konsantrasyonunun düşük olduğu hallerde ise hidrojen peroksiti substrat olarak kullanan diğer antioksidan enzimler (GSH-Px gibi) devreye girerek hidrojen peroksiti ortamdan uzaklaştırırlar (153). Katalaz ve GSH-Px enzimleri, benzer etkisi olmasına rağmen hücre içindeki yerleşim yerleri ve etki yerleri bakımından farklılık göstermektedirler. Katalaz enzimi peroksizomlarda daha etkili iken, GSH-Px enzimi baslıca sitozol ve mitokondride daha etkilidir. Katalaz enziminin katalizlediği reaksiyon şu şekildedir:



1.10.2.4. Glutasyon S Transferaz (GST)

Glutasyon S-transferaz (GST), detoksifikasyon metabolik yolunda son ürün olan merkapturik asit oluşumundaki ilk basamağı katalizleyerek homeostasisi sağlayan çok işlevli bir enzimdir. Bu basamakta, Glutasyon (GSH) ile endojen ve ekzojen hidrofobik elektrofilik bileşiklerin bağlanması gerçekleşmektedir (154). GST, memelilerde, böceklerde, balıklarda, kuşlarda, annelid, mollusk ve birçok mikroorganizmada bulunmaktadır. En sık rastlandığı dokular, başta karaciğer olmak üzere, incebağırsak, kalınbağırsak, böbrek, akciğer, meme, kas, dalak, testis ve plasenta gibi birçok organın sitosolü ve membranıdır (155). GST, çok substratlı bir enzimdir. GSH'un kosubstratına özgül olan bir G bölgesi ve hidrofobik elektrofilik substratların bağlandığı H bölgesi vardır. GSH'un tiyol grubu, cebin açık olan kısmına dönüktür. Diğer substratlara bağlanan grup, bu tiyol grubudur (156). GST, besinlerle birlikte alınan toksik maddelerin eliminasyonunu sağladığı gibi, prostoglandinlerin izomerizasyonu, hem, bilirubin, safra tuzları ve yağ asitleri gibi nonsubstrat ligandları GSH ile bağlayarak taşınmasını da sağlamaktadır (157). Ayrıca reaktif elektrofilik bileşiklerin vücuda zarar vermesini, aynı tür bileşikleri birbirine kovalent bağlayarak ta önleyebilmektedir (158). GST'in etkilediği bu ksenobiyotik akseptörler içinde nitrojenli, halojenli bileşikler, organofosfatlar, polisiklik aromatik hidrokarbonlar yer almaktadır. Bu moleküller için ilk biyolojik reseptör, endoplazmik retikulum ve elektron taşıma sisteminin bir kısmını oluşturan mikrozomal oksijenazlardır. Ksenobiyotikler, bu enzim sistemi ile oksijenlenir, oksijenatlı ürünlerin sonraki mekanizması, daha fazla oksijenasyon ve bu ürünlerin suda daha kolay çözünür hale gelmesidir (159). Benzenin Karaciğer Glutasyon S-Transferaz enzim aktivitesine invitro etkisi çalışmasında Glutaty S-transferaz aktivitesinde azalma olduğu izlenmiştir (160).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Deneklerin hazırlanması

Bu çalışma Lokal Etik Kurul onayının alınmasını takiben Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Araştırma Laboratuvarı'nda (FÜBAP) gerçekleştirildi. Çalışmada vücut ağırlıkları 220–250 gr arasında değişen Wistar Albino türü 21 adet rat kullanıldı. Ratlar deney sonuna kadar yedişerli gruplar halinde kafeslerde tutuldu. Ratların bakımında standart pellet yemi ve şehir içme suyu kullanıldı. Denekler sabit sıcaklık ve rutubet altında korundular. Denekler travma öncesi ve cerrahi öncesi altı saat aç bırakıldı.

2.2. Deneklerin Gruplara Ayrılması

Deneklerin her biri 7 rattan oluşan üç gruba ayrıldı.

Grup I (n=7): (Kontrol grubu): Ratlara travma uygulanmadı. Sadece standart beslenme verildi.

Grup II (n=7): Ratlara karaciğer travması oluşturulduktan sonra herhangi bir tedavi verilmedi. Sadece standart beslenme verildi.

Grup III (n=7): Ratlara karaciğer travması oluşturulduktan sonra standart beslenmeye ilave olarak oral Abound Beslenme Solüsyonu verildi.

2.3. Anestezi ve Travmanın Uygulanması

Grup II ve III'te bulunan ratlara ketamin HCl (Ketalar® 50 mg/ml Flakon, Eczacıbaşı) ve Xylazine HCL (Rhompon® 20 mg/ml Flakon, Bayer) ile her biri 0.25ml/100gr dozunda sağ arka bacadan intramüsküler anestezi uygulandı. Daha sonra özel imal edilen platformda kinetik enerjisi 0.784 joule olacak şekilde 100 gr lık sabit ağırlık 40 cm'lik sabit yükseklikten masaya tespit edilen ratların sağ üst batın duvarına düşürüldü.

Gruplar travma sonrası 6. saatte beslenmeye başlandı. Grup I'de ve II'de bulunan ratlar standart olarak beslendi. Grup III'te bulunan ratlara travma sonrası standart beslenmeye ilave olarak orogastrik yol ile 0.5mg/100gr/gün Abound Beslenme Solüsyonu verildi. Yedi gün boyunca her grup kendi kafesinde olacak şekilde oniki saatlik aydınlık ve karanlık peryotlarda takip edildi. Yedi gün sonunda genel anestezi uygulandıktan sonra supine pozisyonunda masaya tespit edilen ratlara karın traşı ve sterilizasyonu takiben yaklaşık 2, 5 cm lik orta hat insizyonu ile

laparotomi yapıldı. Deneklerin vena cava'larından AST, ALT, ALP, Total Protein, Albumin, Globulin, Malondialdehid (MDA), Süperoksitdismutaz (SOD), Katalaz (CAT), Glutasyon (GSH), Glutasyon S Transferaz (GST) ölçümü için hemogram ve biyokimya tüpüne ayrı ayrı 2 cc kan alındı. Ardından denekler sakrifiye edilip karaciğer dokusu total olarak rezeke edilerek %10 formol içinde tespit edilerek Fırat Üniversitesi Hastanesi Patoloji laboratuvarına teslim edildi.



Şekil 4. Deney için özel imal edilen platform



Şekil 5. Travma sonrası Grup III'deki bir ratda karaciğerdeki iyileşmenin posttravmatik 7. gün sonunda %10'luk formolle muamele sonrası görünümü.

2.4. Sonuçların Değerlendirilmesi

Alınan kan örnekleri Fırat Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Bölümü tarafından Olympus cihazı ve ticari kitlerle standart biyokimya tüpüne alınan kan örneklerinin serumunda AST, ALT, ALP, Total Protein, Albumin ve Globulin tayini, hemogram tüpüne alınan örneklerde; plazmada MDA, SOD, CAT; eritrositte SOD, CAT, GSH, GST çalışıldı.

2.5. Histopatolojik İnceleme İçin Örneklerin Hazırlanması

Grupları bilmeyen bir patalog tarafından %10 luk formolle tamponlanmış halde patoloji kliniğine teslim edilen doku örneklerinde Ki-67, Bcl-2, Bax ekspresyonunu belirlemek amacı ile parafin bloklardan 5 mikrometre kalınlığında hazırlanan kesitler 'Poly- L-Lysine' li lamlara alındı. Ki- 67 (SP6) (Neomarkers, USA) kullanıma hazır rabbit monoklonal antikoru ile immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulandı. Ki-67 boyanma paterni değerlendirilirken Wintzer ve ark. (112) yöntemi esas alındı. Değerlendirmeye alınan örneklerde lamlar üzerinde 400 büyütme alanında 150 ile 500 hücre sayıldı.

Apoptotik cisimcikler terminal deoxytransferase-mediated dUTP-biotin nick end labeling (TUNEL) yöntemi ile boyanan kesitlerde ışık mikroskopunda değerlendirildi. Kesitlerde boyanmanın en çok olduğu alandan baslanıp X 400 büyütmede (Olympus DX 51, DP 71) 10 ardışık alanda apoptotik hücre sayıldı.

Ki- 67, Bcl-2, Bax nükleer boyanma gösteren hücrelerin sayısının toplam hücre sayısına oranı yüzde olarak hesaplandı. Yine grupları bilmeyen bir patalog tarafından parafin bloklardan 5- 6 mikrometre kalınlığında kesitler alındı. Kesitler, H&E ile boyanarak semikantitatif olarak örneklerdeki inflamasyon değerlendirildi. İnflamasyon düzeyinin değerlendirilmesi Tablo 3 'te gösterilmektedir.

Tablo 3. İnflamasyon düzeyinin değerlendirilmesi (161).

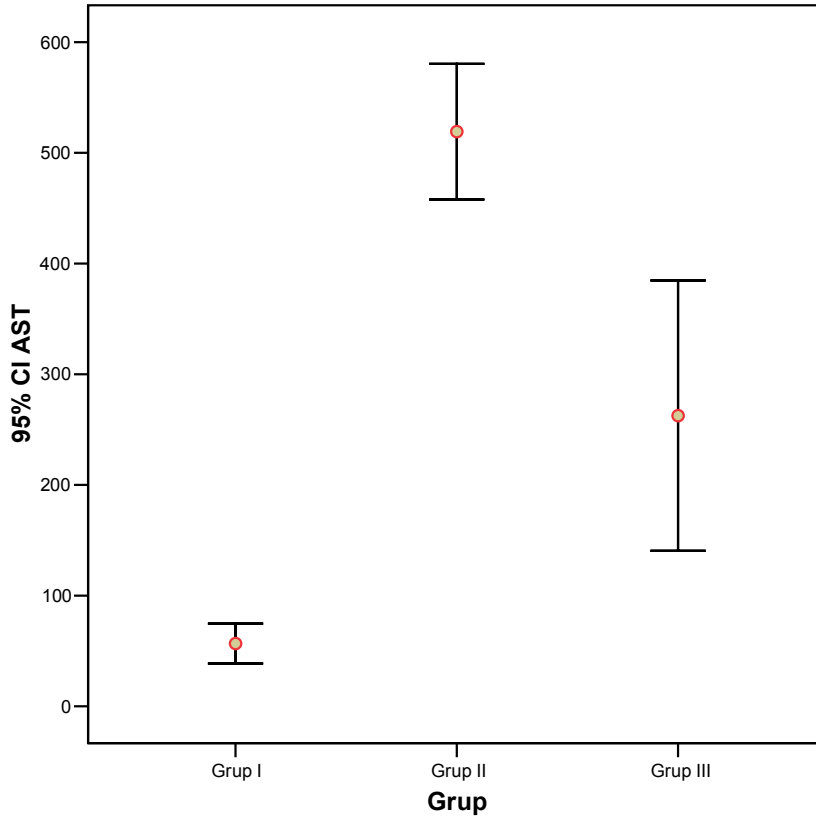
0	İnflamasyon yok veya minimal
1	Sitoplazmik vakuolizasyon, fokal nükleer piknozis oluşan hafif yaralanma
2	Geniş nükleer piknozis, sitoplazmik hipereozinofili ve hücrelerarası sınır kaybının olduğu orta şiddette yaralanma
3	Hepatik kordonların dağılması ve kanama ile şiddetli nekroz ve nötrofil infiltrasyonu

2.6. İstatistiksel değerlendirme

Çalışma sonucunda her grupta elde edilen AST, ALT, ALP, Total protein, Albumin, Globulin, MDA, SOD, CAT, GSH, GST, Ki-67 ve inflamasyon düzeyleri arasındaki farklar Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi, $p < 0,05$ değerleri anlamlı olarak kabul edildi. Veriler Ortalama $\pm$ Standart Sapma (S.S.) şeklinde verildi. Verilerin analizi Windows için SPSS ver. 12.0 programı kullanılarak yapıldı.

3. BULGULAR

Travmaya bağılı ölüm izlenmedi. Grup II’de 5 rat’da Grade II, 2 rat’da Grade III karaciğer yaralanması olduğu izlendi. Grup III’te 5 rat’da Grade II ve 2 rat’da Grade III karaciğer yaralanması olduğu izlendi. Karaciğer travmaları her iki grupta da benzerdi ($p>0,05$). Ek organ yaralanması izlenmedi. AST değerleri Grup II ve III’de yüksek izlendi. Bu yükseklik Grup II’de daha belirgin izlendi (Tablo 4, Şekil 6). Bu yükseklik Grup I ve III’e göre istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$) (Tablo 5). Grup III’te Grup II’ye göre AST değerinde düşüş görüldü. Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$) (Tablo 4-5).



Şekil 6. Gruplardaki ortalama AST değerlerinin grafik olarak gösterilmesi.

Tablo 4. Gruplardaki ortalama AST, ALT, ALP, Total Protein, Albumin, Globulin, MDA, SOD, CAT, GSH, GST, İnflamasyon, Ki 67, Bcl 2, Bax düzeyleri

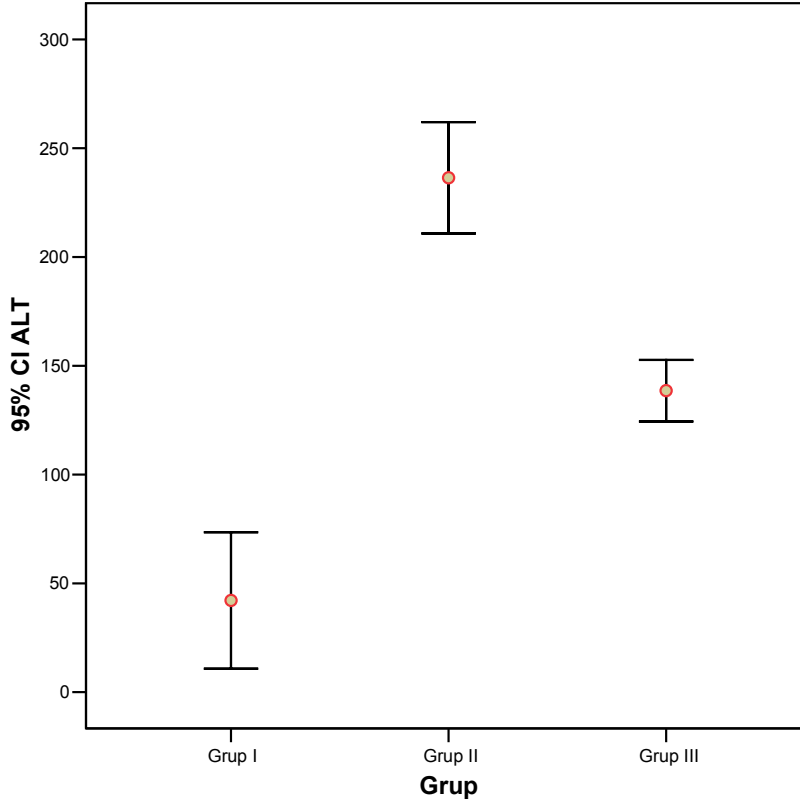
	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3
AST	56,71 ± 19,44	519,14 ± 66,25	262,57 ± 132,10
ALT	42,14 ± 33,91	236,43 ± 27,67	138,57 ± 15,29
ALP	103,86 ± 29,07	259,14 ± 80,09	106,29 ± 56,79
T.PROT	8,00 ± 0,61	7,61 ± 0,44	7,84 ± 0,54
ALB	4,91 ± 0,41	4,71 ± 0,19	4,66 ± 0,60
GLB	3,09 ± 0,26	2,90 ± 0,29	3,18 ± 0,36
MDA-plazmada	1,30 ± 0,29	2,03 ± 0,11	1,65 ± 0,21
SOD-plazmada	0,18 ± 0,02	0,18 ± 0,02	0,18 ± 0,02
SOD-eritrositte	0,78 ± 0,19	1,09 ± 0,32	1,47 ± 0,61
CAT- plazma	2,26 ± 1,14	1,91 ± 0,61	3,49 ± 0,61
CAT -eritrosit	1,76 ± 0,67	2,40 ± 0,20	2,06 ± 0,24
GSH-eritrosit	816,71 ± 122,22	754,28 ± 51,99	817,00 ± 97,63
GST-eritrosit	48,14 ± 1,30	43,18 ± 5,24	45,43 ± 1,68
Bcl-2	2,00 ± 0,35	11,29 ± 1,22	8,81 ± 1,11
Bax	6,34 ± 0,73	2,51 ± 0,46	5,56 ± 0,50
Ki-67	9,23 ± 0,75	12,36 ± 1,03	15,67 ± 1,16
İnf. derecesi	0,00 ± 0,00	2,71 ± 0,49	2,29 ± 0,49

Tablo 5. Grupların ortalama AST, ALT, ALP, Total Protein, Albumin, Globulin, MDA, SOD, CAT, GSH, GST, Ki-67, Bcl-2, Bax ve inflamasyon değerlerinin istatistiksel değerlendirilmesi.

	GRUP I-II	GRUP I-III	GRUP II-III
AST	0,002	0,002	0,003
ALT	0,002	0,002	0,002
ALP	0,002	0,522	0,004
T.PROT	0,223	0,746	0,481
ALB	0,365	0,200	0,304
GLB	0,273	0,561	0,176
MDA-plazmada	0,002	0,047	0,003
SOD-plazmada	0,655	0,522	0,482
SOD-eritrositte	0,035	0,013	0,225
CAT- plazma	0,482	0,064	0,004
CAT -eritrosit	0,025	0,180	0,018
GSH-eritrosit	0,406	0,655	0,201
GST-eritrosit	0,096	0,006	0,180
Bcl-2	0,002	0,002	0,005
Bax	0,002	0,046	0,002
Ki-67	0,002	0,002	0,002
İnf. derecesi	0,001	0,001	0,122

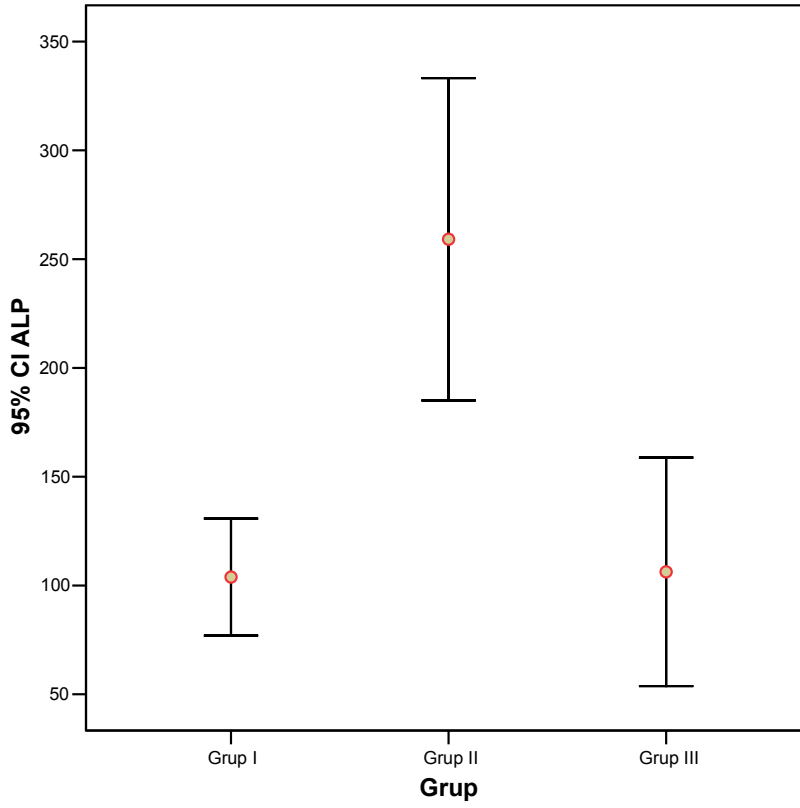
(Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi, p<0, 05 değerleri anlamlı olarak kabul edilmiştir.)

ALT değerleri Grup II ve III’de yüksek izlendi. Bu yükseklik Grup II’de daha belirgin izlendi (Tablo 4, Şekil 7). Bu yükseklik Grup I ve III’e göre istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$) (Tablo 5). Grup III’te Grup II’ye göre ALT değerinde düşüş görüldü. Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$) (Tablo 4-5).



Şekil 7. Graplardaki ortalama ALT değerlerinin grafik olarak gösterilmesi.

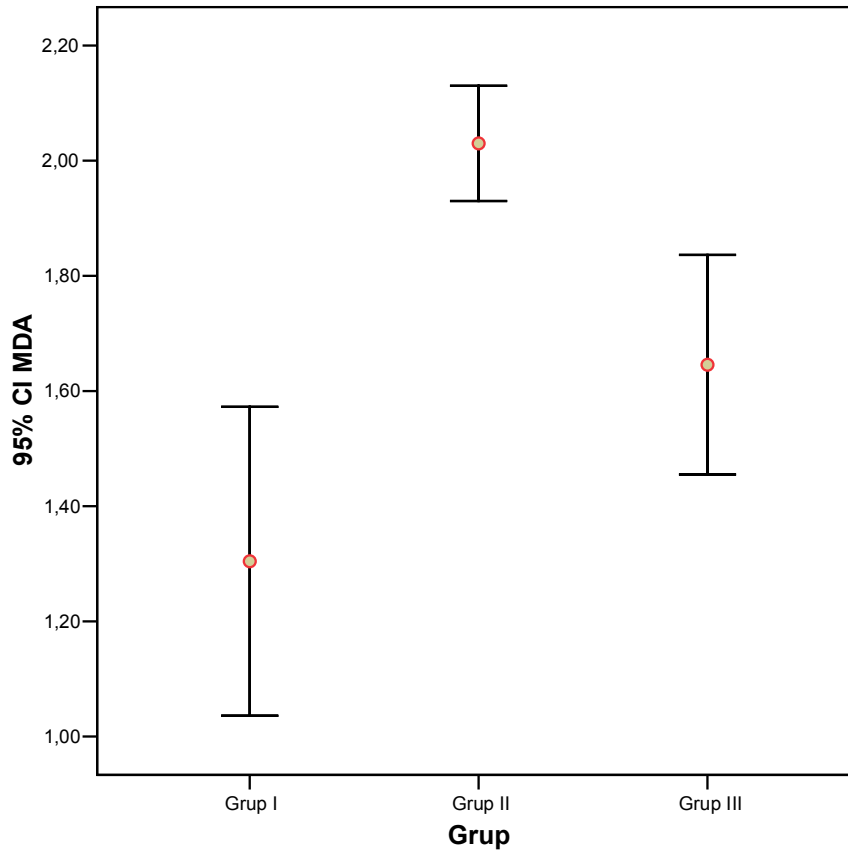
Travma sonrası ALP düzeyleri Grup II’de ve Grup III’te yüksek izlendi (Tablo 4, Şekil 8). Bu yükseklik Grup I’e göre istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$) (Tablo 5). Grup III’te Grup II’ye göre ALP değerinde düşüş görüldü. Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$) (Tablo 4-5).



Şekil 8. Gruplardaki ortalama ALP değerlerinin grafik olarak gösterilmesi

Total protein Grup II ve Grup III'te düşük izlendi (Tablo 4). Grup III'te Grup II'ye göre daha yüksekti (Tablo 4). Tüm Gruplarda istatistiksel olarak benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 5). Globulin Grup II'de en düşük, Grup III'te en yüksek izlendi (Tablo 4). Tüm Gruplarda istatistiksel olarak benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 5). Albumin Grup II'de ve Grup III'te en düşük izlendi (Tablo 4). Grup II'de Grup III'e oranla daha yüksekti (Tablo 4). Tüm Gruplarda istatistiksel olarak benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 5).

MDA değerleri Grup II ve III'te yüksek izlendi. Bu yükseklik Grup II'de daha belirgin izlendi (Tablo 4, Şekil 9). Bu yükseklik Grup I ve III'e göre istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$) (Tablo 5). Grup III'te Grup II'ye göre MDA değerinde düşüş görüldü. Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$) (Tablo 4-5).



Şekil 9. Gruplardaki ortalama MDA değerlerinin grafik olarak gösterilmesi

Plazma SOD değeri tüm gruplarda aynı izlendi (Tablo 4). İstatistiksel olarak da benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 5). Eritrosit SOD değeri Grup II’de ve Grup III’te yüksek izlendi (Tablo 4). Grup III’te Grup II’ye göre daha yüksek izlendi (Tablo 4). İstatistiksel olarak benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 5). En yüksek Grup III’te, en düşük Grup I’de izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı izlendi ($p<0,05$) (Tablo 5).

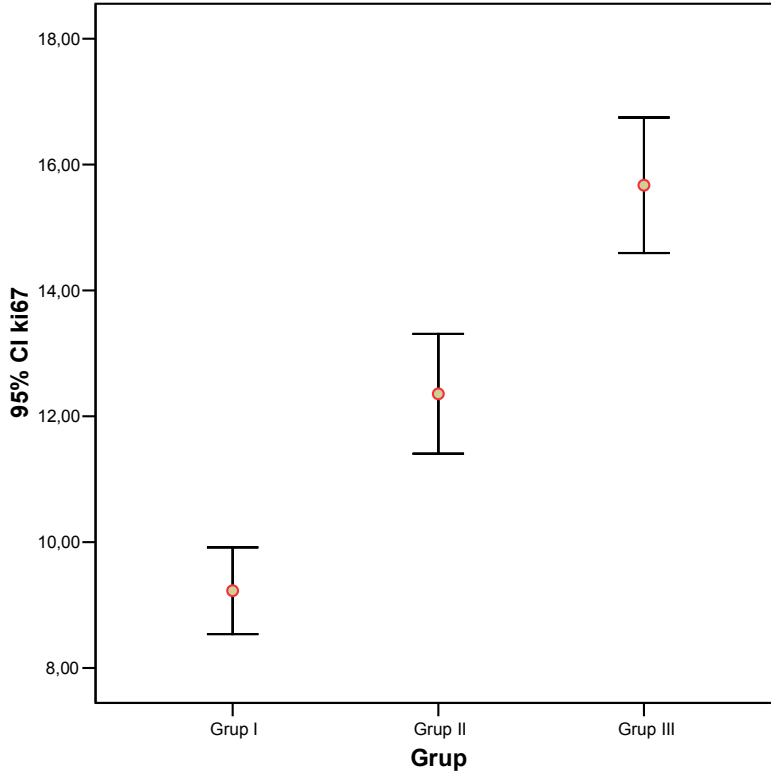
Plazma CAT değeri en yüksek Grup III’de, en düşük Grup II’de izlendi (Tablo 4). Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$) (Tablo 5). Eritrosit CAT değeri en yüksek Grup II’de, en düşük Grup I’de izlendi. Grup III’te Grup II’ye oranla bu değer düşük izlendi (Tablo 4). Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$) (Tablo 5).

GSH değeri en düşük Grup II’de, en yüksek Grup III’te izlendi (Tablo 4). Ancak tüm gruplarda istatistiksel olarak benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 5).

GST değeri en düşük Grup II’de, en yüksek Grup I’de izlendi (Tablo 4). Grup III’te Grup II’ye oranla daha yüksek izlendi (Tablo 4). Bu yükseklik istatistiksel

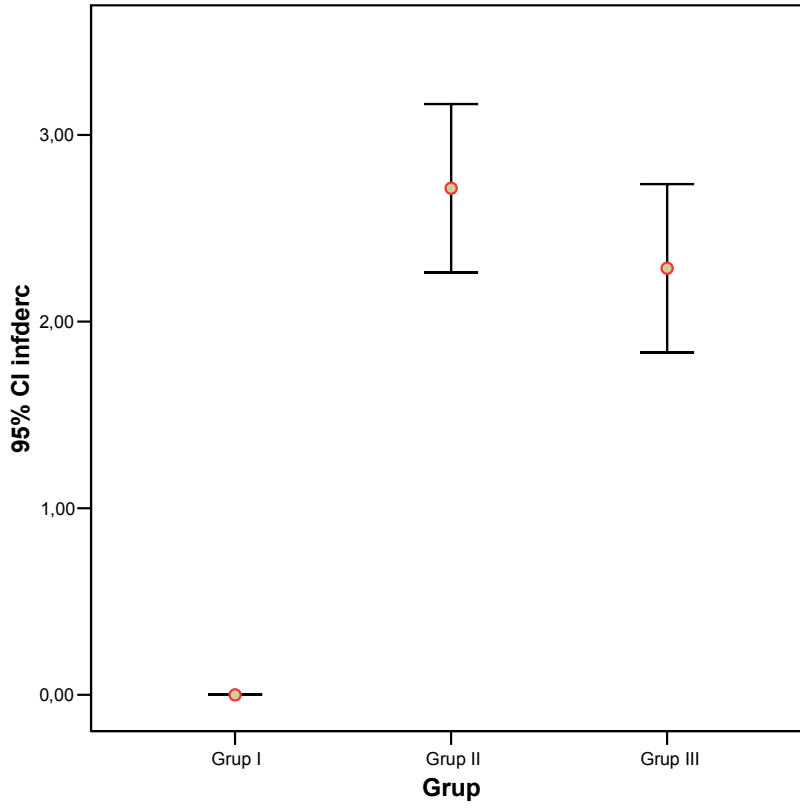
olarak benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 5). Grup I’de Grup III’e göre daha yüksekti (Tablo 4). Bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$) (Tablo 5).

Gruplar arasında Ki-67’nin en düşük yüzdesi Grup I’de tespit edildi ve bu düşük yüzde Grup II ve III’e göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,05$) (Tablo 4, Şekil 10). En yüksek Ki-67 yüzdesi ise Grup III’de tespit edildi. Bu yükseklik diğer tüm gruplardaki yüzdelere göre anlamlıydı ($p<0,05$) (Tablo 5).



Şekil 10. Gruplardaki ortalama Ki-67 yüzdelerinin grafik olarak gösterilmesi.

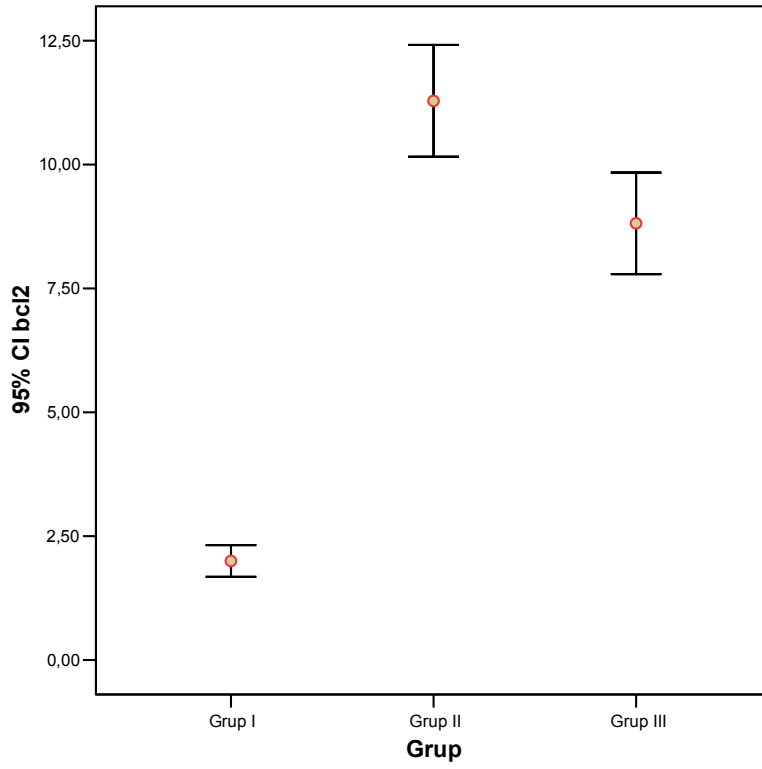
Grup II ve Grup III’te inflamasyonda artış izlendi (Şekil 11, Tablo 4). Bu artış Grup I’e göre anlamlı izlendi ($p<0,05$) (Tablo 5). İnflamasyon derecesi en yüksek grup II’de izlendi (Şekil 11, Tablo 4). Grup III’te inflamasyon derecesi Grup II’ye göre azalmış izlendi (Şekil 11, Tablo 4). Ancak istatistiksel olarak benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 5).



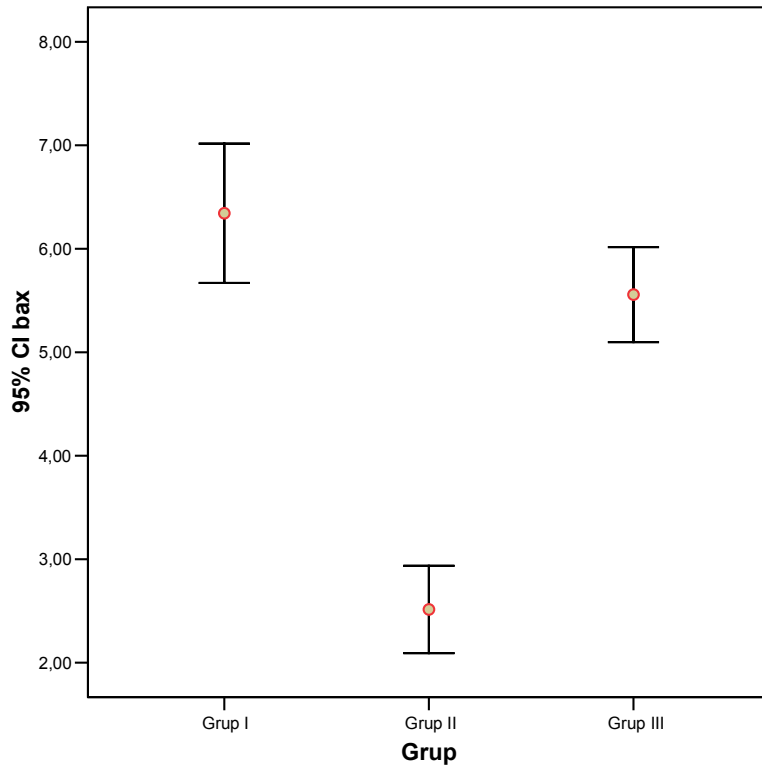
Şekil 11. Gruplardaki ortalama inflamasyon değerlerinin grafik olarak gösterilmesi

Gruplar arasında bcl-2 Grup II’de ve Grup III’te Grup I’e göre belirgin yüksekti (Tablo 4) (Şekil 12). Bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$) (Tablo 5). Grup III’te ise Grup II’ye göre düşük izlendi (Şekil 12) (Tablo 4). Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$) (Tablo 5).

Gruplar arasında Bax Grup II ve Grup III’te Grup I’e göre düşük izlendi (Tablo 4) (Şekil 13). Bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$) (Tablo 5). Grup III’te ise Grup II’ye göre yüksek izlendi (Şekil 13) (Tablo 4). Bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$) (Tablo 5).



Şekil 12. Gruplardaki ortalama bcl 2 değerlerinin grafik olarak gösterilmesi



Şekil 13. Gruplardaki ortalama bax değerlerinin grafik olarak gösterilmesi

4.TARTIşMA

Geliřmiř űlkelerde travma, 0–44 yař grubunda birinci űlűm nedeni olarak yer almaktadır. ABD’de 1992 yılında travma nedeni ile űlűmler % 47 ile ilk sırayı almıřtır (44). űlkemizde, travma nedeniyle űlűmlerde, trafik kazaları birinci sırada iř kazaları ise ikinci sırada yer almaktadır. Karacięer karın içinde anatomik yerleřiminden dolayı, kűnt travmalarda űnde kot yayları ile arkada vertebralar arasında sıkıřarak veya karın içinde anatomik baęlarıyla sabit olduęu bűlgelerden ayrılması řeklinde yaralanma olmaktadır. Saę gűęsűn meme seviyesi altındaki bűlűmű ile karının saę űst kadranını içeren ateřli silah veya kesici-delici alet yaralanmalarında karacięerin yaralanma ihtimali yűksektir. Kűnt travmalarda ve yűksek ivmeli ateřli silah yaralanmalarında karacięerdeki harabiyet fazla ve űnemli olmaktadır (44). Travma sonrasında, űlen hastaların % 50’si olay yerinde, %30’u travmayı takiben ilk gűn içinde, %20’si ise ilk gűnden sonra kaybedilirler. Olay yerinde olan dakikalar içindeki ani űlűmler; sıklıkla kafa, toraks ve karın içi ciddi rűptűr ya da hematomlar nedeniyle olurlar. Bunlar űnlenemez űlűmler grubuna girerler. İkinci grup, travmalı hastanın olay yerinde erken dűnemi atlatıp, nakil ve hastanede resusitasyon sırasında, ameliyatta ya da ameliyat sonrası erken dűnemde yoęun bakımda veya acil serviste kaybedilmektedir. İřte bu grup, űnlenebilir űlűmler grubuna girer ve hekimlerin uęrařlarının tűmű bu grup için olmalıdır (35).

Karın travmalarında ana hedef karın içi organlarda yaralanma olup olmadığının saptanmasıdır. Tűm travma hastalarında olması gerektiği gibi, izole karın travmalarına yaklaşımda da űncelikle ABCDEF ilk değerlendirme sistemi kullanılır ve daha sonra karın travmasının teşhisine yűnelinir (49).

Kűnt travmalarda ultrasonografi ve BT gibi gűrűntűleme yűntemlerinin kullanılmaya bařlanılmasından sonra sıklık sırasında karacięer yaralanmaları, dalak yaralanmalarının űnűne geçmiřtir (68). Eskiden karacięer travması dűřűnűlen veya tanısı konulan hastalarda acil laparotomi endikasyonu konulmakta iken gűnűműzde geliřen tanı metodları ile artık laparotomi endikasyonları sınırları daralmıřtır. Kontrastlı BT’nin yaygın kullanılması ile karacięer yaralanması hakkında yűksek oranda doęru bilgi edinilebilmekte ve laparotomi gerektirmeyen yaralanmalarda nonoperatif tedavi yűntemi uygulanmaktadır. Bu tedavi yűntemi cerrahi giriřime alternatif gűsterilmektedir (67, 70). Knudson ve ark. (68) kűnt karacięer travmalı,

seçilmiş erişkin hastalarda, nonoperatif tedavinin başarı ile uygulanabilirliğini 52 vakalık bir çalışma ile göstermişlerdir. Hastaları seri bilgisayarlı tomografilerle takip etmişler ve hiç başarısızlık olmadığını bildirmişlerdir. Bu tarihten sonra hemodinamik açıdan stabil künt karaciğer yaralanması olan her yaştan hasta için nonoperatif tedavi tercih edilen bir yaklaşım olmuştur.

İnsan karaciğeri üçte ikisi kesilip çıkarıldığında dahi kaybedilmiş % 60-70’lik bölümü geri büyüyebilen bir organdır. Parsiyel hepatektomi sonrası geride kalan karaciğer dokusunda rejenerasyonun ilk günden itibaren başladığı ve DNA sentezinin, hepatektomi sonrasında ilk 24-48 saatte maksimale ulaştığı gösterilmiştir (82). İlk 10 gün içinde önemli ölçüde rejenerasyon oluşur ve bu olay 4-5 haftada tamamlanır.

Hepatoselüler Zedelenmenin Değerlendirilmesinde en çok kabul gören ve en çok kullanılan AST, ALT, LDH aktivitesi tayinidir (85). Bazı araştırmacılar karaciğerde iskemi/reperfüzyon sonucunda ALT ve AST düzeylerinin arttığını ve bu artışın iskemi reperfüzyon sonucu oluşan serbest radikallerin dokuda meydana gettirdiği hasara bağlı olabileceğini ileri srmştur (96). Karaciğer hasarında bu enzimlerin aktivitesinin arttığı bilinmektedir. Travma dahil olmak üzere etyolojik faktörlerden bağımsız olarak karaciğer zedelenmesinin sürdüğü tüm durumlarda serum seviyeleri yükselir. İyileşme ile enzim seviyelerinde düşme izlenir (96). Bizim alışmamızda travma sonrasında AST ve ALT değerlerinde artış izlendi. Travma sonrası izlenen gruptaki AST, ALT yksekliliğinin Abound Beslenme Solüsyonu grubunda azaldığı gözlenmiştir. Bu sonuç Abound Beslenme Solüsyonunun zedelenen hücreler üzerinde olumlu etkisi olduğunu düşündürmektedir.

Alkale fosfataz (ALP); Alkale bir pH ortamında pek çok organik fosfat esterinin hidrolizini katalize eden bir grup enzime verilen addır. Değişik dokulardaki ALP’ler aynı reaksiyonu katalize eden izoenzimleridir. Normal erişkinin serumundaki enzim aktivitesinin  kaynağı vardır: Karaciğer, kemik ve bazı durumlarda ince barsak. Parankimal ve/veya kolestatik hepatobiliyer hastalıklarda serum ALP düzeyinin artışından, hasara uğrayan hepatositlerden dönemlerinde de serum enzim aktivitesi iki kat artabilir (162). Karaciğer enzimin kana geçmesi kadar hepatositlerde ALP sentezinin artışı da sorumludur. ALP’nin esas önemi kolestatik bozuklukların saptanmasında ortaya çıkar. Artışın düzeyi ile ekstrahepatik

/intrahepatik kolestaz ayrımını yapmak zordur, ancak ekstrahepatik kolestazda sıklıkla normalin 3 katından fazla artış olur. Bunun altındaki artışlar spesifik değildir ve viral hepatit, kronik hepatit, siroz, infiltratif karaciğer hastalıkları (sarkoidoz, tüberküloz, hepatik apse, metastatik karsinom) ve konjestif kalp yetersizliğinde de görülebilir (163). Yapılan çalışmalarda D-Galaktozamin verilerek hepatotoksisite oluşturulmuş AST, ALT ve ALP yüksekliği tespit edilmiş olup probiyotikler sayesinde enzim seviyelerinde düşme tespit edilmiştir (164). Bizim çalışmamızda travma sonrası ALP değerlerinde artış izlendi. Travma sonrası izlenen gruptaki ALP yüksekliğinin Abound Beslenme Solüsyonu grubunda azaldığı gözlenmiştir.

Serum albümin, globulin ve total protein düzeyi karaciğer sentezinin azalması veya vücuttan atılımının artmasına bağlı olarak değişir. Total protein, albümin ve globulin düzeyindeki önemli kayıplar özellikle karaciğerdeki şiddetli parankim hasarına neden olan hastalıklar sırasında ortaya çıkar. Yapılan çalışmalarda vücutta hipoalbumineminin oluşması için karaciğer fonksiyonlarının yaklaşık % 80 oranında azalması gerekmektedir (165, 166). Abdelkader ve Hauge (167) akut hepatik hasar oluşturulan köpeklerde serum total protein ve albumin miktarlarında önemli bir değişikliğin olmadığını bildirmişlerdir. Tüm Gruplarda Total protein, Albumin ve Globulin değerleri normal sınırlarda kalmıştır. Travma gruplarında Grade II ve III laserasyon olduğundan karaciğer fonksiyonları %80'den düşük oranda etkilenmiştir. Bu da Abound Beslenme Solüsyonunun karaciğerde iyileşme üzerine etkili olmadığı anlamına gelmediği düşünülmektedir.

Travma ile serbest radikallerce oluşturulan oksidatif stres ve lipid peroksidasyonunda artış etkili bulunmuştur (133, 134). Lipid peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehidin (MDA) stellat hücreleri aktive ettiği ve bu aktivasyonun antioksidan ajan etkisiyle bloke edildiği gösterilmiştir (137). Solunan oksijenin (O_2) canlılarda %5'inin serbest oksijen radikallerine dönüşümü sonucu, antioksidan defans zayıflığı durumlarında zararlı da olabilmektedir. Lipid peroksidasyonu serbest oksijen radikalleri tarafından başlatılan ve zar yapısındaki doymamış yağ asitlerinin oksidasyonunu içeren kimyasal bir olaydır. Malondialdehid (MDA), oksidatif stress sonucu gelişen lipidlerin peroksidasyon hasarının son ürünü olarak lipid hasarları göstergesidir (139, 140). Etanol verilmiş sıçanlarda MDA düzeylerinin karaciğerde fibroenez gelişimi ile korele olduğu bulunmuştur (141,

142). Dimetil nitrozamin (DMN) ve domuz serumu ile karaciğer fibrozu indüklenen sıçanlarda da karaciğer ve serum MDA düzeyleri yüksek bulunmuştur (143).

Glutasyon (GSH); Oksidatif stresin ölçümünde kullanılan antioksidandır. Karaciğer için en özgül özellikteki antioksidan ajandır. Serbest radikallerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif strese karşı korur (147).

Glutasyon S-transferaz (GST) besinlerle birlikte alınan toksik maddelerin eliminasyonunu sağladığı gibi, prostoglandinlerin izomerizasyonu, hem, bilirubin, safra tuzları ve yağ asitleri gibi nonsubstrat ligandları GSH ile bağlayarak taşınmasını da sağlamaktadır (157). Benzenin Karaciğer Glutasyon S- Transferaz enzim aktivitesine invitro etkisi çalışmasında Glutatio S-transferaz aktivitesinde azalma olduğu izlenmiştir (160).

Süperoksid dismutaz (SOD); Hücreyi radikallerin etkisinden koruyan savunma mekanizması arasında SOD enzimi ilk rolü oynar. SOD ile katalizlenen tepkime sonunda oluşan ürün olan H_2O_2 birikimi CAT enzimi tarafından önlenmektedir (148). Pastor ve ark. (149) sıçanlarda biliyer siroz geliştirmiş ve karaciğerde bu modelde GSH ve SOD' da düşme, MDA düzeyinde ise anlamlı yükselme bulmuştur. Cabre ve ark. (150) yaptıkları çalışmada CCl_4 ile sıçanlarda oluşturulan karaciğer fibrozu modelinde lipid peroksidasyonunun arttığını ve karaciğer GSH düzeyinin azaldığını göstermişler ve lipid peroksidasyonu ile GSH arasında negatif bir korelasyon olduğunu saptamışlardır. Lopez ve ark. (151) sıçanlarda uyguladıkları karaciğer safra kanalı bağlanarak oluşturulan kolestaz modelinde, karaciğer ve eritrositlerde GSH düzeylerinin düştüğünü bildirmişlerdir.

Sıçanlardaki D-Galaktozamin hepatitinde; SOD, CAT gibi antiperoksidatif enzim düzeylerinin azalmış olduğu da bildirilmiştir (168). Ohta ve ark. (169) tarafından D-Galaktozamin ile karaciğer yetmezliği yapılan sıçanlarda GSH, SOD düzeylerinde azalma saptamışlardır. Gao ve ark. (170) D-GalN ile indüklenen karaciğer yetmezliği yapılan sıçanlarda SOD düzeylerinde azalma saptamışlardır.

Antioksidan özelliği daha önceden bilinen Ganoderma Lucidum'un farelerde D-Galaktozamin hepatitinden koruyuculuğunun araştırıldığı bir çalışmada 750 mg/kg D-Galaktozamin verilen grupta karaciğer GSH ve SOD düzeyleri anlamlı olarak azalırken MDA düzeyleri artmıştır (171). Antiinflamatuvar etkileri bilinen ve CCl_4 hepatotoksitesine karşı koruyuculuğu daha önce kanıtlanmış olan Pinitol'un D-

Galaktozamin (650 mg/kg) hepatotoksitesindeki koruyuculuğunun araştırıldığı bir çalışmada D-Galaktozamin enjeksiyonundan 12 saat sonra değerlendirildiğinde Pinitol'ün D-Galaktozamin hepatotoksitesine bağlı karaciğer dokusundaki GSH, CAT deplesyonunu ve MDA artışını engellediği bildirilmiştir (172). Hepatotoksite modelinde *Lygodium flexuosum*un hepatotoksite oluşturulmadan önce ve sonra verilmesinin azalan GSH düzeylerinde artış ve artan MDA düzeylerinde azalma sağladığı gösterilmiştir (173).

Travma sonrası izlenen gruptaki MDA yüksekliğinin Abound Beslenme Solüsyonu grubunda azaldığı gözlenmiştir. Bu sonuç Abound Beslenme Solüsyonunun zedelenen hücreler üzerinde olumlu etkisi olduğunu düşündürmektedir. SOD ve katalaz değerleri Abound Beslenme Solüsyonu verilen grupta kontrol grubuna göre kullanımın artmasına bağlı olarak düşük olması beklenmekte olup yüksek olması antioksidan mekanizmanın devreye girmediğini ve olumlu etkisini şüphelendirmektedir. Travma sonrası izlenen gruptaki GSH ve GST düşüklüğünün Abound Beslenme Solüsyonu grubunda artışı gözlenmiştir. Ancak çalışmamızda Abound Beslenme Solüsyonunun zedelenen hücreler üzerinde olumlu etkisi olmadığını düşündürmektedir.

İnsan Ki-67 proteinine karşı antikörlerin mikroenjeksiyonu sonrasında hücre bölünmesinde azalma tespit edilmiştir. Bunun sonucunda Ki-67'nin hücre proliferasyonunda önemli rol oynadığı saptanmıştır (94, 128). Mitoz sırasında belirgin olarak Ki-67 'nin dağılımı izlenir. Karaciğer iyileşme ve rejenerasyon düzeyini değerlendirmede Gerdes ve ark. (174) ve Kerr ve ark. (175) tarafından hücre çekirdeğinde bulunan Ki-67 antijeni ve buna karşı oluşan monoklonal antikör tariflenmiştir. Ki-67 düzeyindeki artış karaciğer iyileşmesi ile doğru orantılıdır. Ki-67 hücre siklusunun dinlenme evresi (G0) dışında tüm evrelerde gösterilebilir ve böylece hücre siklusunun tüm evreleri sınıflandırılabilir. Bizim çalışmamızda travmadan sonra Abound Beslenme Solüsyonu verilen grupta Ki-67 düzeyi yükseltilmiş olup karaciğer rejenerasyonu hızını artırmıştır.

Travma sonrası izlenen grupta inflamasyon derecesi Abound Beslenme Solüsyonu verilen grupta azalmış olarak izlendi. Ancak çalışmamızda karaciğerin iyileşmesini hızlandırdığı, inflamasyonu azalttığı yönünde bulguya rastlanmamıştır.

Hepatoselüler zedelenmeyi takiben karaciğerde oluşan iskemi/reperfüzyon etkisiyle serbest radikaller ortaya çıkar ve apoptoz tetiklenir. Bcl-2 ve Bax düzeyleri ile apoptoza gidecek olan ve korunan hücreler belirlenir (176). Motoyama ve ark. (177) ratlarda karaciğerde hipoksi oluşturmuş ve antioksidan vererek bcl-2 düzeyinin değerlendirmesinde; hipokside bcl-2 düzeyinde artış, antioksidan verilen grupta ise kontrol grubuna yakın düşük bcl-2 düzeyi saptamıştır. Takushi ve ark. (178) kısmi hepatektomi sonrasında ratlarda bcl-2 düzeyinin yüksek oranının zamanla azaldığını belirlemiştir. Kronik hepatit C tanısı olan ve Siroz saptanmayan hastalarda yapılan karaciğer biyopsi sonucunda Bcl-2'nin arttığı, bax'ın azaldığı tespit edilmiştir (179). Travma sonrası izlenen grupta bcl-2 yüksekliği Abound Beslenme Solüsyonu grubunda normalin üstünde azaldığı tespit edilmiştir. Bax düzeyi ise Abound Beslenme Solüsyonu verilen grupta normalin altında yüksek bulunmuştur. Bu sonuç Abound Beslenme Solüsyonunun zedelenen hücreler üzerinde olumlu etkisi olduğunu düşündürmektedir.

Abound beslenme solüsyonu arginin, glutamin ve beta-hidroksi-beta-metilbütirat ve tatlandırıcı içeren özel bir formüldür. Arginin memelilerde rapamisin yolunun hedef aktivasyonu yoluyla protein sentezi, hücre proliferasyonunu stimüle edebilir (10). Yapılan deneylerde arginin takviyesi; yara iyileşmesi, bağışıklık, inflamasyon, kan akımı ve yara kollajen birikimi ile iyileştirmeler içeren mekanizmalar için yararlı olduğunu göstermiştir (11-19). Ayrıca DNA sentezini artırarak hücre proliferasyonun artması ve yara iyileşmesini hızlandırmaktadır (20). Glutamin ince barsakta önemli enerji kaynağıdır. İntestinal mukoza üzerinde trofik etkisi ve permeabiliteyi azaltıcı etkisiyle, barsak metabolizması ve fonksiyonunun devamı için vazgeçilmezdir (22). Takahashi ve ark. (23) İnce barsak mukozal faktörlerinin portal ven yolu ile karaciğerde gelişme ve rejenerasyona katkıda bulunduğu yönünde kanıtlara varmıştır. Alınan glutamin barsak mukozası tarafından alınır fazlası karaciğere enerji arzı olarak sunulur ve rejenerasyonu hızlandırır. Ayrıca intestinal protein üretiminde artış ve buna bağlı salınan faktörler, bakteriyel translokasyon ve endojen endotoksin translokasyonunun inhibisyonu bunu desteklemektedir (24). Beta-hidroksi-beta-metilbütirat (HMB) karaciğer içinde belirli dokularda protein sentezi üzerinde önemli bir etkisi bulunmaktadır (25).

Sonuç olarak çalışmamızda künt karaciğer travması yapılan ratlarda Abound Beslenme Solüsyonu verilmesi ile AST, ALT, ALP, MDA değerlerinde düşüş izlenmiştir. Ki-67 ve bax değerini artırmış ve Bcl-2 değerini azalmıştır. Bu veriler künt karaciğer travması sonrasında Abound Beslenme Solüsyonu verilmesinin karaciğer iyileşmesini hızlandığı düşünülmektedir. Total protein, albümin, globülin, CAT, SOD, GST, GSH ve inflamasyon skoru değerleri ile Abound Beslenme Solüsyonunun herhangi bir etkisi saptanmamıştır. Ancak bunu bilimsel açıdan kanıtlayacak yeni çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. Bu deneysel çalışma ile Abound Beslenme Solüsyonunun künt karaciğer travmalarında karaciğer iyileşmesi üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. Bu etkilerin klinik çalışmalarla desteklendiği zaman dahada anlamlı olacağı düşünülmektedir.

5. KAYNAKLAR

1. McLoughlin E, McGuire A. Injury prevention. Trunkey DD, Lewis FR (ed). Current Therapy of Trauma, 4. Baskı. St Louis, Mosby, 1999: 145-165.
2. Schwartz SI. Liver. Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC (eds). Principles of Surgery. 7. Baskı, NewYork: McGraw-Hill Book Company, 1999: 1395-1435.
3. Baş KK. Kunt batın travması sonucu galişen solid organ yaralanmalarına guncel yaklaşım, Uzmanlık Tezi, İstanbul: Dr. Lutfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Genel Cerrahi Kliniği, 2005.
4. Feliciano DV. Surgery for liver trauma. Surgery Clin North Am 1989; 69: 273-284.
5. Pachter HL, Spencer FC, Hofsetter SR, Liang HG, Copa GF. Significant trends in the treatment of hepatic trauma. Experience with 411 injuries. Ann Surg 1992; 215: 492-500.
6. Knudson MM, Lim RC, Oakes DD, Jeffrey RB. Nonoperative management of blunt liver injuries in adults: The need for continued surveillance. J Trauma 1990; 30: 1494-1500.
7. Cywes S, Rode H, Millar AJ. Blunt liver trauma in children: nonoperative management. J Pediatr Surg 1985; 20: 14-18.
8. Meredith JW, Young JS, Bowling J, Roboussin D. Nonoperative management of blunt hepatic trauma: the exception or the rule? J Trauma 1994; 36: 529-534.
9. Champe PC, Harvey RA. Biochemistry. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1994: 40-44.
10. Ban H, Shigemitsu K, Yamatsuji T, Haisa M, Nakajo T, Takaoka M, et al. Arginine and leucine regulate p70 S6 kinase and 4E-BP1 in intestinal epithelial cells. Inter J Mol Med 2004; 13: 537-543.
11. Seifter E, Rettura G, Barbul A. Arginine: an essential amino acid for injured rat. Surgery 1978; 84: 224-230.
12. Bartul A, Lazarou SA, Efron DT, Wasserkrug HL. Arginine enhances wound healing and immune function in humans. Surgery 1990; 108: 331-337.

13. Shearer JD, Richards JR, Mills CD, Caldwell MD. Differential regulation of macrophage arginine metabolism: a proposed role in wound healing. *Am J Physiol* 1997; 272: 181-190.
14. Kirk SJ, Barbul A. Role of arginine in trauma, sepsis, and immunity. *J Parenter Enteral Nutr* 1990; 14: 226-229.
15. Zhang X-J, Chinkes DL, Wolfe RR. The anabolic effect of arginine on proteins in skin wound and muscle is independent of nitric oxide production. *Clin Nutr* 2008; 27: 649-656.
16. Saito H, Trocki O, Wang SL, Gonce SJ, Joffe SN, Alexander JW. Metabolic and immune effects of dietary arginine supplementation after burn. *Arch Surg* 1987; 122: 784.
17. Wittmann F, Prix N, Mayr S, Angele P, Wichmann MW, van den Engel NK, et al. L-arginine improves wound healing after trauma-hemorrhage by increasing collagen synthesis. *J Trauma* 2005; 59: 162-168.
18. Loehe F, Bruns CJ, Nitsch SM, Angele MK. The role of L-arginine following trauma and blood loss. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003; 6: 189-193.
19. Arnold M, Barbul A. Nutrition and wound healing. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117: 42-58.
20. Xiao-jun Zhang, David L. Chinkes, Zhanpin Wu, David N. Herndon; Enteral arginine supplementation stimulates DNA synthesis in skin donor Wound. *Clinical Nutrition* 2011; 30: 391-396.
21. Şahin M. Cerrahi metabolizma ve beslenme. Akgül H (ed). *Çağdaş Cerrahi Tanı ve Tedavi, Türkiye Klinikleri* 1995:158-194.
22. Tannuri U, Carrazza FR, Iriya K. The effects of glutamine-supplemented diet on the intestinal mucosa of the malnourished growing rat; *Rev Hosp Clin Fac Med sao Paulo* 2000; 55: 87-92.
23. Takahashi N, Kumanaka H, Takagi H, Mori N. Stimulating effects of bovine small intestinal mucosal factors on rat hepatocyte development. *In Vitro Cell Dev Biol* 1989; 25: 365.

24. Ito A, Higashiguchi T. Effects of Glutamine Administration on Liver Regeneration Following Hepatectomy. *Nutrition* 1999;15: 23–28.
25. Holecek M, Muthny T, Kovarik M, Sispera L. Effect of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) on protein metabolism in whole body and in selected tissues. *Food Chem Toxicol* 2009; 47: 255-259.
26. Dere F. Karaciğer Anatomisi, 3.Baskı. Adana. 1994; 633-635.
27. Blumgart L H, Fong Y. Surgery of the liver and biliary tract, 3.baskı. Edinburg: Churchill. 2000; 1-33.
28. Ratych RE, Smith GW. Anatomy and physiology of the liver. GD Zuidema (ed). Shackelford's Surgery Of The Alimentary Tract. 4. Baskı. Philadelphia: Saunders, 1996; 357-373.
29. Sobotta. Anatomi 3. Baskı. München. Urban Schwarzenberg. 1990; 125-127.
30. Feliciano DV, Burch JM, Graham JM. Abdominal vascular injury. Mattox KL, Feliciano DV, Moore EE (eds). Trauma. 4. Baskı. New York: McGraw-Hill 2000:783-805.
31. Redinger RN. The coming of age of our understanding of the enterohepatic circulation of bile salts. *Am J Surg* 2003; 185: 168.
32. Trauner M, Boyer JL. Bile salt transporters: molecular characterization, function and regulation. *Physiol Rev* 2003; 83: 633-671.
33. Goldsmith NA, Woodburne RT. Surgical anatomy pertaining to liver resection. *Surg Gynecol Obstet* 1957; 195: 310-318.
34. Bismuth H. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. *W J Surg* 1982; 6: 3-9.
35. Scheele J, Stangl R. Segment oriented anatomical liver resections. Blumgard LM(editor). Surgery of the liver and biliary tract. 2. Baskı. Edinburg: Churchill Livingstone, 1994; 1557-1578.
36. Lygidakis NJ, Tytgat GNJ. Hepatobiliary and pancreatic malignancies, 1. Baskı New York: Thieme Medical Publishers Inc 1989; 341-363.

37. Güney M. Karaciğer yaralanmaları. İst Tıp Fak Mec 1970; 32: 326-334.
38. Felliciano DV. Surgery for liver trauma. Ann Surg 1986; 204: 438-445.
39. Felliciano DV, Jordan GL, Bitondo CG, Mattox KL, Burch JM, Cruse PA. Management of 1000 consecutive cases of hepatic trauma. Ann Surg 1986; 204: 438-445.
40. Mulder DS. History of trauma. Feliciano DV, Moore EE, Mattox KL (ed). Appleton & Lange, 3. Baskı, Stamford Connecticut 1996: 141-157.
41. Lyons AS, Petrucelli RJ. Medicine An illustrated History, 1.Baskı, New York: Harry Abrams 1978: 478-510.
42. Özbay K. Türk asker hekimliği tarihi ve asker hastaneleri. 1. Baskı, İstanbul: Yörük Basımevi, 1976: 9-41.
43. Yağmur Ö, Erkoçak EU, Kekeç Y, Demircan O. Travmatik karaciğer yaralanmaları. Çağ Cer Der 1992; 6: 185-188.
44. Demiryürek H, Büyükdereli İ, Alparslan AH. Günümüzde Değişen Karaciğer Travma Cerrahisi. Ulusal Cerrahi Dergisi 1994; 10: 5-13.
45. Taviloğlu K. Trauma ve Resusitasyon Kursu kitabı. 1. Baskı, İstanbul: Logos Basımevi, 1998: 7-39
46. Lowry SF, Calvano SE. The systemic response to injury. Principles of Surgery. 7. Baskı, New York: McGraw Hill, 1999: 3-51.
47. Alexander RH, Herbert JP. Course overview: the purpose, history, and concepts of the ALTS program for physicians. Advanced Trauma Life Support Course for Physicians Manual. 3. Baskı, Chicago, 1995: 9-16.
48. Teasdale G, Lenner B. Assessment of come and impaired consciousness, A practical scale. Lancet 1974; 2: 81-85.
49. Buich JM, Francoise RJ, Moore EE. Trauma Principles of Surgery. 2. Baskı, New York: McGraw Hill, 1999: 156-170.

50. Oğuz M, Yalın R. Künt karın travmalarında peritoneal lavaj. Yen Tıp Der 1984; 1: 20-22.
51. Barba C, Owen D, Fleischer D, Brown RA. Is positive diagnostic peritoneal lavage an absolute indication for laparotomy in all patients with blunt trauma. Can J Surg 1991; 34: 442-445.
52. Wing VW, Federie MP, Morris Jr. The clinical impact of CT for blunt abdominal trauma. A JR 1985; 145: 1191-1194.
53. Fischer RP, Beverghin BC, Engrav LH. Diagnostic peritoneal lavage, Fourteen years and 2586 patients later. Am Surg 1978; 136: 701-709.
54. Renz BM, Feliciano DV. Unnecessary laparotomies for trauma: a prospective study of morbidity. J Trauma 1995; 38: 350-356.
55. Berci G, Sackier JM, Paz-Partlow M. Emergency laparoscopy. Am J Surg 1991; 161: 332-335.
56. Bode PJ, Niezen RA, Schipper J, van Vugt AB. Abdominal ultrasonography is a reliable indicator for conclusive laparotomy in blunt abdominal trauma. J Trauma 1993; 34: 27-31.
57. Günay K. Karın yaralanmaları Genel Cerrahi. 1.Baskı, İstanbul: Nobel, 2002; 1: 327-344.
58. Pevec WC, Peitzman AB, Udekwu AO, McCoy B, Straub W. Computed tomography in the evaluation of blunt abdominal trauma. Surg Gynecol Obstet, 1991; 173: 262-267.
59. Hatipoğlu AR, Karagülle E, Karakaya K, Gökçe SF, Abcı İ. Dokuz yıllık travma olgularımız. Ulusal Travma Dergisi 2001; 7: 91-95.
60. Gonzales RP, Ickler J, Gachassin P. The complementary roles of diagnostic peritoneal lavage and computed tomography in the evaluation of blunt abdominal trauma. J Trauma 2001; 51: 1128-1134.
61. Day AC, Rankin N, Charlesworth P. Diagnostic peritoneal lavage: Integration with clinical information to improve diagnostic performance. J Trauma 1992; 32: 52-57.

62. Hoffmann R, Nerlich M, Muggia-Sullam M, Pohlemann T, Wippermann B, Regel G, Tscherne H. Blunt abdominal trauma in cases of multiple trauma evaluated by ultrasonography: A prospective analysis of 291 patients. *J Trauma* 1992; 32: 452-458.
63. Grabenwoger F, Dock W, Pichler W, Farres MT, Metz V. Diagnosis of liver trauma: ultrasound versus computed tomography. *Roto* 1989; 150: 163-166.
64. Farnell MB, Spencer MP, Thompson E. Nonoperative management of blunt hepatic trauma in adults. *Surgery* 1988; 104: 748-756.
65. Andersson R, Bengmark S. Conservative treatment of liver trauma. *WJ Surg* 1990; 14: 483-486.
66. Wilkinson AE. Review of diagnostic methods in abdominal trauma. *J Surg* 1989; 27: 49-50.
67. Federico JA, Horner WR, Clark DE, Isler RJ. Blunt hepatic trauma. *Arc Surg* 1990; 125: 905-909.
68. Knudson S, Rode H, Millar AJ. Blunt liver trauma in children, nonoperative management. *J Pediatr Surg* 1985; 20: 14-19.
69. Knudson MM, Lim RC, Oakes DD. Nonoperative management of blunt liver injuries in adults, The need for continued surveillance. *J Trauma* 1990; 30: 1494-1505.
70. Cuff RF, Cogbill TH, Lambert PJ. Nonoperative management of blunt liver trauma: the value of follow-up abdominal computed tomography scans. *Am Surg* 2000; 66: 332-336.
71. Gates JD. Delayed hemorrhage with free rupture complicating the nonsurgical management of blunt hepatic trauma: a case report and review of the literature. *J Trauma* 1994; 36: 572-575.
72. Pachter HL, Spencer FC, Hofsetter SR. Significant trends in the treatment of hepatic trauma, Experience with 411 injuries. *Ann Surg* 1992; 215: 492-503.

73. Alabaz Ö, Boğa C, Tunalı N, Erkoçak EU. Eksperimental karaciğer travmalarında fibrin doku yapıştırıcı kullanımı ve histopatolojik sonuçları. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 1992; 8: 15-162.
74. Güçlü ME, Ertekin C, Bulut T. Künt karaciğer yaralanmaları 159 olgu analizi. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 1991; 7: 54-57.
75. Carrico CJ, Jarkovitch GJ. Trauma, Management of acute injuries. In Edited by Sabiston textbook of Surgery, The Biological Basis of Modern Surgical Practice. 4.baskı, Philadelphia: WB Saunders Company, 1991: 258-298.
76. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. 1.Baskı, İstanbul: Mimoza yayınları, 2000: 20-65.
77. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull* 1993; 49: 481-493.
78. Dikici İ. Akut viral hepatitlerle interferon tedavisi görmüş kronik viral hepatitlerde oksidatif stresin araştırılması. Uzmanlık Tezi, Konya: Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, 1999.
79. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 1995; 41: 1819-1828.
80. Yanbeyi S. Aspirin ve antioksidant buthylated hydroxyanisole'ün tavşanlarda eritrosit total katalaz, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz aktiviteleri üzerine etkileri. Doktora Tezi, Samsun: Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Biyoloji Anabilim Dalı, 1999.
81. Kocatürk U. Açıklamalı Tıp terimleri sözlüğü. 5. Baskı, Ankara Üniv. Basımevi, 1991: 651-652.
82. Xu HS, Rosenlof LK, Jones RS. Bile secretion and liver regeneration in partially hepatectomized rats. *Ann Surg* 1993; 218: 176-182.
83. Linder RM, Cady B. Hepatic resection. *Surg Clin North Am* 1980; 60: 349-360.
84. Iwatsuki S, Shaw BW Jr, Starzi TE. Experience with 150 liver resections. *Ann Surg* 1983; 197: 247-252.

85. Tunçer C, Ünal S. Karaciğerin normal ve patolojik fizyolojisi. Sodeman's Pathologic Physiology. Türkçe 1. Baskı, İstanbul 1992: 954-991.
86. Hardell L, Danell M, Engquist CA, Marklund SL, Frederickson M. Levels of Se in plasma and GSHpx in erythrocytes and the risk of breast cancer, a case control study. Biol Trace Elem Res 1993; 3: 99-108.
87. Şaylı BS. Medikal Genetik. Sodeman's Pathologic Physiology. Türkçe 1. Baskı, İstanbul: Türkiye Klinikleri Yayınevi, 1991: 73-77.
88. Wheatley JM, Rosenfield NS, Berger L, LaQuaglia MP. Liver regeneration in children after major hepatectomy for malignancy-evaluation using a computer aided technique of volume measurement. J Surg Res 1996; 61: 183-189.
89. Michalopoulos GK, De Frances MC. Liver regeneration. Science 1997; 276: 60-66.
90. Lindroos PM, Zornegor R, Michalopoulos GK. Hepatocyte growth factor (Hepatopoietin A) rapidly increases in plasma before DNA synthesis and liver regeneration stimulated by partial hepatectomy and carbon tetrachloride administration. Hepatology 1991; 13: 743-750.
91. Nishizaki T, Takenaka K, Yoshizumi T, Yanaga K, Soejima Y, Shirabe K, Sugimachi K. Alteration in levels of human hepatocyte growth factor following hepatectomy. J Am Coll Surg 1995; 181: 6-10.
92. Hashimoto M, Kothary BC, Raper S. The effects of transforming growth factor alpha and somatostatin on regenerating hepatocytes in the rat. Regul Pept 1993; 44: 49-59.
93. Francavilla A, Polimeno L, Barone M, Azzarone A, Starzl TE. Hepatic regeneration and growth factors. J Surg Oncol 1993; 13: 1-7.
94. Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H. Production of a Mouse monoclonal antibody reactive with a human antigen associated with cell proliferation. Int J Cancer 1983; 31: 13-20.
95. Hopf NJ, Brem J, Bohl J, Perneczky A. Image analysis of proliferating cells in tumors of the human nervous system: an immunohistological study with the monoclonal antibody Ki-67. Neurosurgery 1994; 35: 917-923.

96. Batman F, Aydınli M, Sayek İ. Karaciğer Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi. Temel Cerrahi. 3. Baskı, Ankara: Güneş Kitapevi, 2004: 1295-1301.
97. Bellamy CO, Malcomson RD, Harrison DJ, Wyllie AH. Cell death in health and disease: the biology and regulation of apoptosis. Cancer Biology 1995; 6: 3-16.
98. Cummings MC, Winterford CM, Walker NI. Apoptosis. Am J Surg Pathol 1997; 21: 88-101.
99. Bellamy CO, Malcomson RD, Harrison DJ, Wyllie AH. Cell death in health and disease: the biology and regulation of apoptosis. Cancer Biology 1995; 6: 3-16.
100. Majno G, Torisl A. Apoptosis oncosis and necrosis. Am J Pathol 1995; 146: 3-15.
101. Schwartzman RA, Cidloski JA. Apoptosis; the biochemistry and molecular biology of programmed cell death. Endocrine Reviews 1993; 14: 133-144.
102. Cohen JJ. Apoptosis. Immunol Today 1993; 14: 126-130.
103. Fadeel B, Orrel-US S. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wideranging implications in human disease. J Intern Med 2005; 258: 479-517.
104. Bonfoco E, Krainc D, Ankarcrona M, Nicotera P, Lipton SA. Apoptosis and necrosis: Two distinct events induced, respectively by mild and intense insults with N-methyl-D-aspartate and nitric oxide/ superoxide in cortical cell cultures. Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92: 7162-7166.
105. Lavrik In, Golks A, Krammer PH. Caspases: pharmacological manipulation of cell death. J Clin Invest 2005; 115: 2265-2272.
106. Samali A, Zihivotovsky B, Jones D, Nagata S, Orrenius S. Apoptosis: cell death defined by caspase activation. Cell Death Differ 1999; 6: 495-496.
107. Evan GL, Wyllie AH, Gilbert GS, Littlewood TD, Lond H, Breaks M. Induction of apoptosis in fibroblasts by c-myc protein. Cell 1992; 69: 119-128.
108. Lu J, Ashwell K, Ken WS, Waite P. Advances in spinal cord injury: role of Apoptosis. Spine 2000; 25: 1859-1866.

109. Korsmeyer SJ. Bcl-2 initiates a new category of oncogenes; regulators of cell death. *Blood* 1992; 80: 879-886.
110. Levison DA, Hopwood D. Atrophy and apoptosis in the cyclical human endometrium. *J Pathol* 1976; 119: 159-166.
111. Schwartzman RA, Cidlowski JA. Apoptosis; the biochemistry and molecular biology of programmed cell death. *Endocrine Reviews* 1993; 14: 133-144.
112. Wintzer HO, Zipfel I, Schulte-Mönting J, Hellerich U, von Kleist S. Ki-67 immunostaining in human breast tumors and its relationship to prognosis. *Cancer* 1991; 67: 421-428.
113. Kiess W, Gallaher B. Hormonal control of programmed cell death apoptosis. *Eur J Endocrin* 1998; 18: 482-491.
114. Anr AP, Levy ML. Pathogenesis and pharmacological strategies for mitigating secondary damage in acute spinal cord injury. *Neurosurgery* 1999; 44: 1027-1039.
115. Caotes PJ, Hales SA, Hall PA. The association between cell proliferation and apoptosis; studies using cell cycle-associated proteins Ki67 and DNA polymerase alpha. *J Pathol* 1996; 178: 71-77.
116. Choi DW. Glutamate neurotoxicity in cortical cell culture is calcium dependent. *Neurosci Lett* 1985; 58: 293-297.
117. Choi WS, Lee EH, Chung CW. Cleavage of bax is mediated by caspase dependent or independent calpain activation in dopaminergic neuronal cells: protective role of Bcl 2. *J Neurochem* 2001; 77: 1531-1541.
118. Spencer S, Cataldo NA, Jaffe RB. Apoptosis in the human female reproductive tract. *Obstetrical and Gynecological Survey* 1996; 5: 314-323.
119. Cummings MC, Winterford CM, Walker NI. Apoptosis. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 88-101.
120. Wyllie AH. Glucocorticoid-induced thymocyte apoptosis is associated with endogenous endonuclease activation. *Nature* 1980; 284: 555-556.

121. Eastman A. Survival factors, intranuclear signal transduction and the activation of endonucleases in apoptosis. *Cancer Biology* 1995; 6: 45-52.
122. Bellamy CO, Malcomson RD, Harrison DJ, Wyllie AH. Cell death in health and disease: the biology and regulation of apoptosis. *Cancer Biology* 1995; 6: 3-16.
123. Cummings MC, Winterford CM, Walker NI. Apoptosis. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 88-101.
124. Majno G, Torisl A. Apoptosis oncosis and necrosis. *Am J Pathol* 1995; 146: 3-15.
125. Bellamy CO, Malcomson RD, Harrison DJ, Wyllie AH. Cell death in health and disease: the biology and regulation of apoptosis. *Cancer Biology* 1995; 6: 3-16.
126. Majno G, Torisl A. Apoptosis oncosis and necrosis. *Am J Pathol* 1995; 146: 3-15.
127. Cohen JJ. Apoptosis. The physiological pathway of cell death. *Hosp Pract* 1993; 15: 35-43.
128. Bujia S, Endl E, Gerdes J. The Ki-67 protein: fascinating and an unknown function. *Exp Cell Res* 2000; 257: 231-237.
129. James CD, Carlborn E, Dumanski JP, Hansen M, Nordenskjold M, Collins VP, Cavenee WK. Clonal genomic alterations in glioma malignancy stages. *Cancer Res* 1998; 48: 5546-5551.
130. James CD, Carlborn E, Nordenskjold M, Collins VP, Cavenee WK. Mitotic recombination of chromosome 17 in astrocytomas. *Proc Natl Acad* 1989; 86: 2858-2862.
131. Hoshino T, A Commentary on the biology and growth kinetics of low grade and high grade gliomas. *J Neurosurg* 1984; 61: 895-900.
132. Fleury A, Menegoz F, Grosclaude P, Daures JP, Henry-Amar M, Raverdy N, et al. Descriptive epidemiology of cerebral gliomas in France. *Cancer* 1997; 79: 1195-1202.
133. Montilla P, Cruz A, Padillo FJ, Tunez I, Gasson F. Melatonin versus vitamin E as protective treatment against oxidative stress after extra-hepatic bile duct ligation in rats. *J Pineal Res* 2001; 31: 138-144.

134. Shimizu I, Ma YR, Mizobuchi Y, Liu F, Miura T, Nakai Y, et al. Effects of sho-saiko-to, a Japanese herbal medicine, on hepatic fibrosis in rats. *Hepatology* 1999; 29: 149-160.
135. Casini A, Ceni E, Sazano R, Biondi P, Parola M, Gali A, et al. Neutrophil-derived superoxide anion induces lipid peroxidation and stimulates collagen synthesis in human hepatic stellate cells: role of nitric oxide. *Hepatology* 1997; 25: 200-205.
136. Svegilati Baroni G, D'Ambrosio L, Ferretti G, Casini A, Di Sario A, Salzano R, et al. Fibrogenic effect of oxidative stress on rat hepatic stellate cells. *Hepatology* 1998; 27: 720-726.
137. Lee KS, Buck M, Houghlum K, Chojkier M. Activation of hepatic stellate cells by TGF alpha and collagen type 1 is mediated by oxidative stress through c-myc expression. *J Clin Invest* 1995; 96: 2461-2468.
138. Şentürk H. Serbest radikal hasarının hepatobilier sistem hastalıklarındaki rolü. *Kocatepe Tıp Derg* 2004; 5: 1-8.
139. Southorn PA. Free radicals in medicine. Chemical nature and biologic reactions. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 381-389.
140. Krahenbuhl S, Talos C, Lauterburg BH, Reichen J. Reduced antioxidative capacity in liver mitochondria from bile duct ligated rats. *Hepatology* 1995; 2: 607-612.
141. Tsukamoto H, Horne W, Kamimura S, Niemela O, Parkkila S, Yla-Herttuala S, Brittenham GM. Experimental liver cirrhosis induced by alcohol and iron. *J Clin Invest* 1995; 96: 620-630.
142. Tsukamoto H. Oxidative stress, antioxidants, and alcoholic liver fibrogenesis. *Alcohol* 1993;10: 465-467.
143. Fort J, Pilette C, Veal N, Oberti F, Gallois Y, Douay O, et al. Effects of long-term administration of interferon alpha in two models of liver fibrosis in rats. *J Hepatol* 1998; 29: 263-270.
144. Tahan V, Ozaras R, Canbakan B, Uzun H, Aydin S, Yildirim B, Aytekin H, Ozbay G, Mert A, Senturk H. Melatonin reduces dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis in rats. *J Pineal Res* 2004; 37: 78-84.

145. Kawada N, Seki S, Inoue M, Kuroki T. Effect of antioxidants, resveratrol, quercetin, and N-acetylcysteine, on the functions of cultured rat hepatic stellate cells and Kupffer cells. *Hepatology* 1998; 27: 1265-1274.
146. Delogu G, Antonucci A, Moretti S, Marandola M, Tellan G, Signore M, Famularo GJ. Oxidative stress and mitochondrial glutathione in human lymphocytes exposed to clinically relevant anesthetic drug concentrations. *Clin Anesth* 2004; 16: 189-194.
147. Kaya H, Oral B, Ozguner F, Tahan V, Babar Y, Delibas N. The effect of melatonin application on lipid peroxidation during cyclophosphamide therapy in female rats. *Zentralbl Gynakol* 1999; 121: 499-502.
148. McCord JM, Fridowich I. Superoxide dismutase: an enzymatic function for erythrocuprein. *J Biol Chem* 1969; 224: 6049-6055.
149. Pastor A, Collado PS, Almar M, Gonzalez-Gallego J. Antioxidant enzyme status in biliary obstructed rats: effects of N-acetylcysteine. *J Hepatol* 1997; 27: 363-370.
150. Cabre M, Camps J, Paternain JL, Ferre N, Joven J. Time-course of changes in hepatic lipid peroxidation and glutathione metabolism in rats with carbon tetrachloride-induced cirrhosis. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000; 27: 694-699.
151. Lopez PM, Finana IT, De Agueda MC, Sanchez EC, Munoz MC, Alvarez JP, et al. Protective effect of melatonin against oxidative stress induced by ligation of extra-hepatic biliary duct in rats: comparison with the effect of Sadenosyl- L-methionine. *J Pineal Res* 2000; 28: 143-149.
152. Halliwell B. Superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase: solutions to the problem of lung with oxygen. *New Phyto* 1974; 73: 1075-1086.
153. Agar NS, Sadrzadeh SM, Hallaway PE, Eaton JW. Erythrocyte catalase. A somatic oxidant defense? *J Clin Invest* 1986; 77: 319-321.
154. Andersson C, Söderström M, Mannervik B. Activation and inhibition of microsomal glutathione transferase from mouse liver. *J Biochem* 1988; 249: 819-823.
155. Habig WH, Pabst MJ, Jakoby WB. Glutathione S-transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation. *J Biol Chem* 1974; 249: 7130-7139.

156. Anton EP, Johannes B, Arne Vander G, Gerard J M. The Glutathione S-transferases J Biochem 1990; 265: 47-54.
157. Boyer TD. The Glutathione S-transferases: An Update Hepatology 1989; 9: 486-496.
158. Puchalski RB, Fahl WE. Expression of recombinant glutathione S-transferase pi, Ya, or Yb1 confers resistance to alkylating agents. Proc Natl Acad Sci 1990; 87: 2443-2447.
159. Goodman A. Gilman AG. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 7rd Ed. 1980: 1638.
160. Arı F, Dere E. Benzen'in Karaciğer Glutatyon S-transferaz enzim aktivitesine invitro etkisi. C.Ü. Fen-Edebiyat Fakültesi Fen Bilimleri Dergisi 2003; 24: 1-17.
161. Cavalieri B, Perrelli MG, Aragno M. Ischemic preconditioning attenuates the oxidant- dependent mechanisms of reperfusion cell damage and death in rat liver. Liver Transpl 2002; 8: 990.
162. Fishman WH. Perspectives on alkaline phosphatase isoenzymes. Am J Med 1974; 65: 617.
163. Kaplan MM. Laboratory Tests. Disease of Liver L Schiff, ER Schiff (ed). Philadelphia: JB Lippincott Co 1993: 108.
164. Karakaya MS. Sıçanlarda D- Galaktozamin ile oluşturulan karaciğer yetmezliğinde probiyotiklerin koruyucu etkisi. Uzmanlık Tezi, Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi İç Hastalıkları Kliniği, 2008.
165. Turgut K Veteriner klinik laboratuvar teşhis. Konya. Bahçıvanlar Basım San. AŞ. Konya, 2000.
166. Sevelius E. Diagnosis and prognosis of chronic hepatitis and cirrhosis in dogs. J Small Amin Prac 1995; 36: 521-528.
167. Abdelkader SV, Hauge JG. Serum enzyme determination in the study of liver disease in dogs. Acta Vet Scand 1986; 27: 59-65.

168. Neihörster M, Inoue M, Wendel A. A link between extracellular reactive oxygen and endotoxin-induced release of tumour necrosis factor alpha in vivo. *Biochem Pharmacol* 1992; 43: 1151-1154.
169. Ohta Y, Matsura T, Kitagawa A, Tokunaga K, Yamada K. Xanthine oxidase-derived reactive oxygen species contribute to the development of Dgalactosamine- induced liver injury in rats. *Free Radic Res* 2007; 41: 135-144.
170. Gao H, Zhou YW. Anti-lipid peroxidation and protection of liver mitochondria against injuries by picoside II. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3671- 3674.
171. Zhou Y, Park CM, Cho CW, Song YS. Protective effect of pinitol against Dgalactosamine- induced hepatotoxicity in rats fed on a high-fat diet. *Biosci Biotechnol Biochem* 2008; 72: 1657-1666.
172. Wills PJ, Asha VV. Protective effect of *Lygodium flexuosum* (L.) Sw. (Lygodiaceae) against D-galactosamine induced liver injury in rats. *J Ethnopharmacol* 2006; 108: 116-123.
173. Celik S, Erdogan S. Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) protects brain against oxidative stress and inflammation induced by diabetes in rats. *Mol Cell Biochem* 2008; 312: 39-46.
174. Gerdes J, Lemke H, Barsch H, Wacker HH, Schwab U, Stein H. Cell cycle analysis of a cell proliferation associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. *J Immunology* 1984; 133: 1710-1715.
175. Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis. A basic biological phenomenon with wide ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972; 26: 239-245.
176. Cohen JJ. Apoptosis and its regulation. *Adv Exp Med Biol* 1996; 406: 11-20.
177. Motoyama S, Saito S, Saito R, Minamiya Y, Nakamura M, Okuyama M, et al. Hydrogen Peroxide-Dependent Declines in Bcl-2 Induces Apoptosis in Hypoxic Liver. *J Surg Res* 2002; 110: 211-216.
178. Takushi Y, Shiraishi M, Nozato E, Toyoda A, Nishimaki T. Expression of Anti-Apoptotic Protein, Bcl-2, in Liver Regeneration After a Partial Hepatectomy. *Elsevier* 2005; 134: 93-101.

- 179.** Hanafy SM, Sheata O, Farahat N. Expression of apoptotic markers Bcl-2 and bax in chronic hepatitis C virüs patients. Clin Biochem 2010; 43: 1112-1117.

6. ÖZGEÇMİŞ

1980 yılında Diyarbakır’da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Diyarbakır’da tamamladıktan sonra 1998 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandı. 2005 yılında Tıp Fakültesinden mezun oldu. 2006 yılında Şanlıurfa Siverek’te pratisyen hekim olarak göreve başladı. 2008 yılı Nisan TUS sınavıyla halen çalışmakta olduğu Fırat Üniversitesi Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında asistan olarak göreve başladı. Halen bu görevine devam etmektedir.