

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

**DENEYSEL KÜNT KARACİĞER TRAVMASI OLUŞTURULAN
RATLARDA RESVERATROL'ÜN KARACİĞER DOKU
İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Ahmet Fatih YILMAZ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yavuz Selim İLHAN**

**ELAZIĞ
2010**

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. Yavuz Selim İLHAN

Danışman

Uzmanlık Sınavı 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. Osman DOĞRU, Prof. Dr. Ziya ÇETİNKAYA, Doç. Dr. Nurullah BÜLBÜLLER, Doç. Dr. Erhan AYGEN, Doç. Dr. Refik AYTEN, Yrd. Doç. Dr. Cüneyt KIRKIL, Yrd. Doç. Dr. Mustafa GİRGIN, Yrd. Doç. Dr. Koray KARABULUT'a candan teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Tez çalışmam süresince her türlü kolaylığı sağlayan hocam Prof. Dr. Yavuz Selim İLHAN ve Doç. Dr. Nevin İLHAN'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 1789 numaralı proje ile desteklenmiştir.

ÖZET

Travma halen tüm dünyada genç nüfusun en sık ölüm nedenidir. Travmaya bağlı ölümlerin % 10'u batın travmasına bağlıdır. Künt batın travmalarında en çok yaralanan organlar sıklık sırasına göre dalak, karaciğer ve diafragma'dır. Tüm hepatik yaralanmaların mortalitesi % 10'lar civarındadır ve hepatik yaralanmaların % 70 -90'ı küçük yaralanmalardır. Günümüzde künt karaciğer yaralanmaları ilerleyen tıbbi yoğun bakım koşulları ve tomografinin daha yaygın kullanıma girmesi ile mümkün olduğunca nonoperatif olarak takip edilmektedir.

Bu çalışma gün geçtikçe daha çok konservatif tedavi uygulanan karaciğer yaralanmalarında antioksidan ve yara iyileşmesi üzerine pozitif etkileri olan Resveratrolün karaciğer doku iyileşmesi üzerine olası etkilerini incelemek için yapıldı.

Çalışma için Wistar-Albino cinsi 200-250 gr ağırlığında, dişi 21 rat kullanıldı. Ratlara genel anestezi uygulandıktan sonra özel imal edilen platforma bağlanan ratların sağ lateral batın duvarına sabit ağırlık düşürüldü. Travma sonrası ratlar üç gruba ayrıldı ve üç gün boyunca her grup kendi kafesinde olacak şekilde takip edildi.

Grup I (Kontrol grubu): Sadece standart beslenme verildi

Grup II: Travma sonrası sadece gözlemlendi ve standart beslenme verildi

Grup III: Travma sonrası 10 mg/kg Resveratrol intraperitoneal uygulandı ve standart beslenme verildi

Travma sonrası yedinci günde laparotomi yapıp vena kava inferiordan kan örneği alındı ve ardından ratlar sakrifiye edilip karaciğer total eksize edildi. Kan örneklerinden AST, ALT, LDH ve bilirubin tayini yapıldı. Total olarak rezeke edilen karaciğer dokusunun histolojik yapısı patoloji bölümü tarafından rutin takip ve parafin işlemi sonrası hemotoxilen- eozin ve mason- triklor boyama ile ışık mikroskopik olarak incelendi. Histopatolojik incelemede karaciğerdeki inflamasyon derecesi ile Ki-67, bcl-2 ve bax boyanma yüzdeleri değerlendirildi.

Travma sonrası AST, ALT ve LDH düzeyleri Grup II'de diğer gruplardan daha yüksekti ($p<0.05$). Grup III'de diğer gruplara göre anlamlı enzim düşüşleri tespit edildi ($p<0.05$). Karaciğerdeki inflamasyon skoru Grup II'de diğer gruplara

göre daha yüksek olarak tespit edildi ($p<0,05$). Grup III'de inflamasyonda çok belirgin bir düzelme görüldü ($p<0,05$). Ki-67, bcl-2 ve bax'ın en düşük yüzdesi Grup I'de tespit edildi ve bu düşük yüzde Grup II ve III'e göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,05$). En yüksek Ki-67 ve bcl-2 yüzdesi Grup III'de tespit edildi ve bu yükseklik diğer gruplardan anlamlıydı ($p<0,05$).

Sonuç olarak, künt karaciğer travması sonrası resveratrol uygulamasının karaciğer dokusunda inflamasyonu azalttığı, iyileşmeyi arttırdığı ve karaciğer enzim düzeylerinde azalma sağladığı görüldü.

Anahtar kelimeler: Travma, resveratrol, karaciğer, iyileşme

ABSTRACT

THE EFFECT OF USAGE OF RESVERATROL ON HEPATIC HEALING IN RATS WHICH UNDERWENT EXPERIMENTAL BLUNT HEPATIC TRAUMA

Trauma is currently the major reason of death of the young population in the world. Abdominal trauma is the cause of 10 % of all deaths related with trauma. The most common injured organs in blunt abdominal trauma are spleen, liver and diaphragm, respectively. Mortality rate of all hepatic injuries is 10 %, and 70-90 % of hepatic injuries are minor traumas. Nowadays, the result of intensive care units conditions increased useage of tomography, the liver traumas are generally treated conservatively if it is possible.

This study was planned to investigate the role of Resveratrol, which is an antioxydant and have effects on wound healing, on liver tissue healing after liver injury.

The study was made on 21 Wistar-Albino type female rats which were weighted 200-250 gr. After the administrating of general anesthesia to these rats, a constant heaviness was pulled down to right upper quadrant of the abdomens of rats which were fixed to the table in a special platform.

Group I (Control group): Given only standart food

Group II : Only observed after trauma and given standart food

Group III: 10 mg/kg Resveratrol administrated intraperitoneally in post traumatical period and given standart food

Laparotomy was performed in the seventh day of trauma and blood samples were taken from vena cava inferior, then rats decapitated and their livers were resected totally. In blood samples with AST, ALT, LDH and bilirubin levels were studied. In the all totally resected livers histopathological structure were investigated rutin procedure with Hemotoxilen eosin and Masson's trichrome dyeing. The liver inflammation degree with Ki-67, bcl-2 and bax dyeing percentages were evaluated histopathologically.

Post trauma period AST, ALT, LDH and bilirubin levels were higher in group II than other groups ($p < 0,05$). There was significant decrease of liver enzymes

level in group III in comparison with other groups ($p < 0,05$). The inflammation score of liver in group II was significantly higher than the others ($p < 0,05$). A significant improvement in inflammation was observed in group III ($p < 0,05$). After the resveratrol administration the lowest percentage of Ki-67, bcl and bax was in group I and this was significantly lower than other groups ($p < 0,05$). The highest percentage of Ki-67 and bcl-2 was in group III and this was statistically significant ($p < 0,05$).

In conclusion, investigation of resveratrol liver tissue inflammation and increasing healing and reduced liver enzyme levels.

In conclusion resveratrol application in post traumatic period have an effect of decreasing liver tissue inflammation, increasing of tissue healing and reducing on the levels of liver enzymes.

Key words: Trauma, resveratrol, liver, healing

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
KISALTMALAR	xii
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	5
1.1.4. Karaciğerin Fonksiyonel Cerrahi Anatomisi	6
1.2.Travma	9
1.2.1. Travmaya Yaklaşımın Tarihçesi	10
1.2.2. Travma Epidemiyolojisi	10
1.2.3. Travmaya Sistemik Yanıt	11
1.2.4. Travma Sonrası Ölümlerin Sıklığı	11
1.2.5. Multitравmalı Hastanın Değerlendirilmesi	12
1.2.5.1.Hazırlık	12
1.2.5.2.Triaj	13
1.2.5.3. İlk Değerlendirme	13
1.2.5.4. Resüsitasyon	15
1.3. Batın Travmalı Hastaya Yaklaşım	16
1.3.1. Karaciğer Travmalarında Tanı Yöntemleri	16
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	23
1.6.1. Karaciğer İyileşmesine Etkili Maddeler	24
1.6.2.Hepatoselüler Zedelenmenin Değerlendirilmesi	25
1.7. Resveratrol	26
1.8.Apoptozis	27
1.8.1. Anti Apoptotik Proteinler	29
1.8.2. Pro- Apoptotik Proteinler	30
1.8.4. Apoptozis Ve Nekroz	31
1.8.5. Apoptozis Ve Nekroz Arasındaki Farklar	32
1.8.6. Apoptozisin Görüldüğü Olaylar	33
2. GEREÇ VE YÖNTEM	35
2.1. Deneklerin hazırlanması	35
2.2. Deneklerin Gruplara Ayrılması	35
2.3. Anestezi ve Travmanın Uygulanması	35
2.4. Sonuçların Değerlendirilmesi	37
2.5. Histopatolojik İnceleme İçin Örneklerin Hazırlanması	37

2.6. İstatistiksel değerlendirme	38
3.BULGULAR	39
4.TARTIŞMA	46
5. KAYNAKLAR	50
6. ÖZGEÇMİŞ	62

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Periton lavajının pozitif olarak yorumlandığı durumlar	17
Tablo 2. Karaciğer yaralanmalarının sınıflandırılması	21
Tablo 3. İnflamasyon düzeyinin değerlendirilmesi	38
Tablo 4. Gruplardaki ortalama AST, ALT, LDH, Biluribin, İnflamasyon, Ki 67, Bcl 2, Bax düzeyleri	39
Tablo 5. Grupların ortalama AST, ALT, LDH, Biluribin, Ki-67, Bcl 2 Bax ve inflamasyon değerlerinin istatistiksel değerlendirilmesi	39

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Karaciğerin ligamanları ile birlikte anteriyor görünümü	3
Şekil 2. Karaciğerin porta hepatis ve ligamanlarının görünümü	4
Şekil 3. Karaciğerin segmental yapısı	7
Şekil 4. Deney için özel imal edilen platform	36
Şekil 5. Travma sonrası Grup II'deki bir ratda karaciğerdeki iyileşmenin Posttravmatik 3. gün sonunda %10'luk formolle muamele sonrası görünümü	37
Şekil 6 . Gruplardaki ortalama AST değerlerinin grafik olarak gösterilmesi.	40
Şekil 7. Gruplardaki ortalama ALT değerlerinin grafik olarak gösterilmesi.	40
Şekil 8. Gruplardaki ortalama LDH değerlerinin grafik olarak gösterilmesi.	41
Şekil 9. Gruplardaki ortalama Ki-67 yüzdelerinin grafik olarak gösterilmesi	42
Şekil 10. Gruplardaki ortalama inflamasyon değerlerinin grafik olarak gösterilmesi	43
Şekil 11. Gruplardaki ortalama bcl 2 değerlerinin grafik olarak gösterilmesi	44
Şekil 12. Gruplardaki ortalama bax değerlerinin grafik olarak gösterilmesi	45

KISALTMALAR

- USG:** Ultrasonografi
BT: Bilgisayarlı Tomografi
TPL: Tanısal Peritoneal Lavaj
SOR: Serbest Oksijen Radikali
ATH: Acil Tıp Hizmetleri
TL: Tanısal Laparaskopi
HGF: Hepatosit büyüme faktörü
TGF- α : Transforme edici büyüme faktörü alfa
TNF: Tümör Nekrozan Faktör
IL: İnterlökin
EGF: Epidermal Büyüme Faktörü
HSS: Hepatosit Uyarıcı Madde
AST: Aspartat Aminotransferaz
ALT: Alanin Aminotransferaz
LDH: Laktat Dehidrogenaz
DD: Ölüm Parçaları
DED: Ölüm Effektör Parçaları
TUNEL: Terminal deoxytransferase-mediated dUTP-biotin nick end labeling
HE: Hematoksilen & Eosin
Ki67 : Hücre proliferasyonu ile ilgili nükleer protein
Bcl2: B-cell lymphoma 2 (Apopitoz düzenleyici protein)
Bax : Bcl-2-associated X protein.(apopitoz provake edici gen)

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 hepatic 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, lipid 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 diafragma'dır. (4) Tüm hepatic yaralanmaların mortalitesi % 10'lar civarındadır ve hepatic yaralanmaların % 70 -90'ı küçük yaralanmalardır. Komplike hepatic 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. künt karaciğer travmalı, seçilmiş erişkin hastalarda, nonoperatif tedavinin başarı ile uygulanabilirliğini 52 vakalık bir çalışma ile göstermişlerdir.Hastaları seri bilgisayarlı tomoğrafiyle takip etmişler ve hiç başarısızlık olmadığını bildirmişlerdir. (6)

Bu tarihten sonra hemodinamik açıdan stabil künt karaciğer yaralanması olan her yaşta hasta için nonoperatif tedavi tercih edilen bir yaklaşım olmuştur.

Abdominal bilgisayarlı tomografi yaralanmalarının 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)

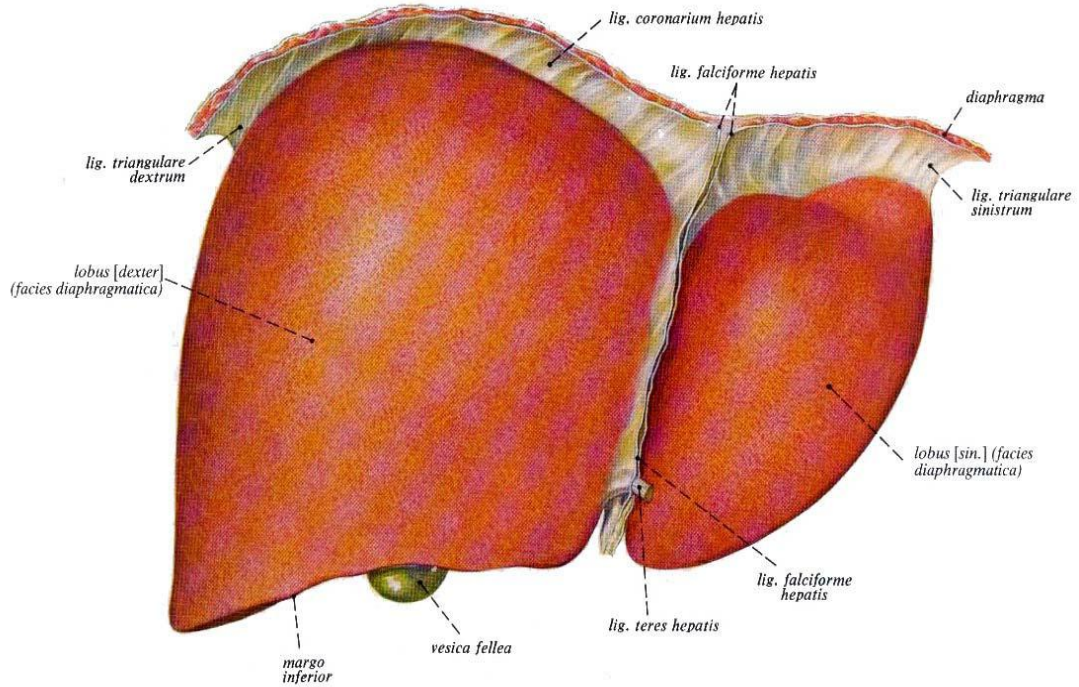
Resveratrol, travmatik zedelenme veya fungal saldırılara karşı bitkiler tarafından sentezlenen flavonoid yapıda polifenolik bir fitoaleksindir. Fitoaleksindenilen maddeler patojenik mikroorganizmalara karşı bitkiler tarafından korunma amaçlı üretilen kimyasal maddelerdir. "*Polygonum cuspidatum*" kökleri tarafından sentezlenir geleneksel doğu tıbbında bu bitkinin kökleri uzun zamandır kullanılmaktadır. Resveratrol en çok üzüm kabuğunda bulunmakla beraber üzüm meyvesinde ve yaprak saplarında, kökte, çekirdekte, yerbıstığında, kırmızı şarapta, dut meyvesinde ve "*Polygonum cuspidatum*" bitkisinin kök ve gövdesinde bulunur. (9) Resveratrol, 1992 yılında Siemann ve Creasy adlı araştırmacıların resveratrolün kırmızı şarabın içinde bulunduğu ve fransız paradoksundan sorumlu olduğunu iddia etmeleriyle dikkati çekmiştir. (9) Hiperlipidemik diyetle beslenen ratlarda, resveratrolün triaçilgliserol ve kolesterolün karaciğer tarafından akümülyasyonunu inhibe ettiği ve peroksitlemiş yağla beslenen ratlarda karaciğer hasarını önlediği gösterilmiştir. (10,11) Resveratrol, hücre membranlarını koruyarak yaşayan hücrelerde oksidatif stresin zararlı etkilerini azaltmaktadır. (9)

Literatürde konservatif tedavi ile cerrahi yaklaşımın karşılaştırıldığı pek çok çalışma mevcuttur. Bu çalışma gün geçtikçe daha çok konservatif tedavi uygulanan karaciğer yaralanmalarında antioksidan ve yara iyileşmesi üzerine etkileri olan resveratrolün karaciğer doku iyileşmesi üzerine olası etkilerini incelemek için yapılmıştır. (6, 7, 8)

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 inferior vena kava ve hepatik venlere yakın bir bölümünü örtmez. Karaciğerin diafragmatik ve visseral olmak üzere 2 yüzü vardır. (12,13) 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. (14)



Şekil 1. Karaciğerin ligamanları ile birlikte anterior görünümü. (15)

1.1.2.Karaciğerin Damarsal Yapıları

Portal ven; gastrointestinal sistemin önemli bir bölümünün kanını karaciğere getiren toplardamardır. Pankreasın arkasında,inferior ile süperior mezenterik venler ve splenik venin birleşimi ile oluşur. Çapı yaklaşık 0.8 cm olup valf içermez ve karaciğerin total kan akımının volüm olarak %75'ini sağlar. Karaciğer hilusuna gelmeden sol gastrik veni ve bazı küçük dalları alır. Hilusta sağ ve sol iki dala, bir kısım insanda ise üç dala ayrılır. (14,17)

Portal ven ve dalları kapakçık içermediğinden venöz basınçtaki artışlar splenik dolaşıma yansır. Karaciğere gelen kanın %75 kadarı Vena Porta, geri kalan kısmı ise Arteria Hepatika tarafından getirilir.(14,17)

Hepatik arter, hepatica communisin karaciğere giden dalıdır. Karaciğer pedikülü içinde sağ ve sol iki dala, daha sonra da karaciğerin segmentlerine göre dallara ayrılır. Hepatik arter anatomisinde çok yaygın olarak varyasyonlar görülür ve bu durum karaciğer rezeksiyonu, kolesistektomi ve portal diseksiyon yaparken mutlaka ortaya konmalıdır. (14)

Hepatik venler; karaciğerin venöz drenajını üç major hepatik ven sağlar. Sağ hepatik ven segment V,VI, VII ve VIII'i drene eder ve doğrudan vena cavaya 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. (14,17)

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. Kolestrol sentezi ve esterleştirilmesi temel olarak karaciğerde cereyan eden olaylardır. Karaciğer fosfolipid ve lipoproteinlerin sentezinde ve parçalanmasında önemli rol oynar. (18,19)

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, 14, 19)

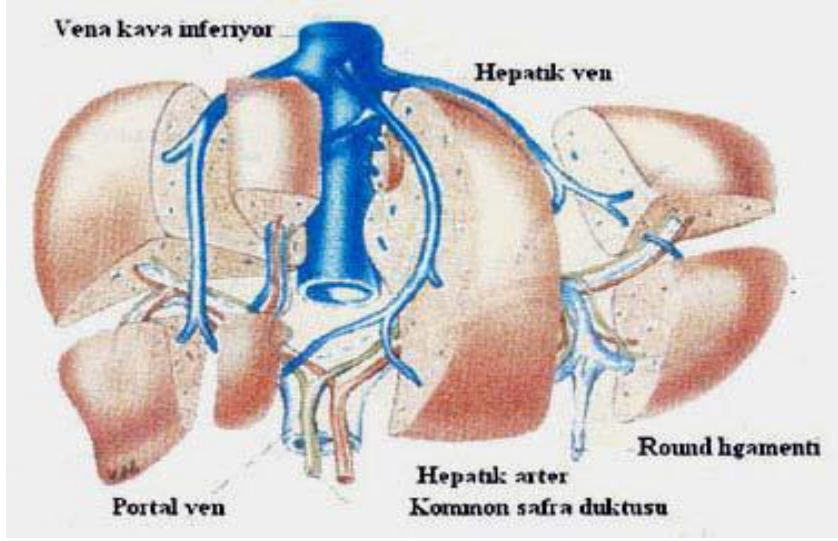
Bütün vitaminler karaciğerde depolanır ve aynı organ tarafından kullanılır. Karaciğer A,D,E,K, ve B12 vitaminlerinin ana deposudur. Karaciğer vücudun detoksifikasyon merkezidir. Oksidasyon, redüksiyon, metilasyon, asetilasyon, esterifikasyon ve konjugasyon gibi işlemlerle karaciğer; steroid hormonlar gibi iç-kaynaklı, ilaç ve kimyasal madde gibi dış-kaynaklı maddeleri yıkıma veya değişime uğratar. (14)

Retiküloendotelial 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. (13,20)

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. (13, 21, 22)



Şekil 3. Karaciğerin segmental yapısı. (17)

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. (13,20)

Karaciğer, portal triyadın dalları ile beslenen ve hepatik venler tarafından drene edilen karaciğer segmentlerinden oluşturulan sektörlere ayrılır. (13,16)

Sağ ile sol karaciğer arasındaki anatomik bölünme, safra kesesi yatağının medial kenarından inferior vena kavanın posteriyorunun soluna doğru olan bir plan boyuncadır (principe plan-Cantilie çizgisi). (13, 21, 22) 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. (13,20)

Supin pozisyonunda frontal planda, sağ portal fissür, sağ karaciğeri anteromedial (anteriyor) ve posterolateral (posteriyor) olarak iki sektöre ayırır. Sağ hepatik ven, sağ fissür içinde seyrederek. 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 inferior ve segment VIII süperiyor) ve posteriyor sektör (segment VI inferior ve segment VII süperiyor). (2,21)

Sol karaciğer, içinde sol portal venin seyrettiği sol portal fissür ile 2 sektöre ayrılır. Sol portal fissür, gerçekle ligamentum teresin posteriyorunda, sol hepatik venin yönü ile aynı doğrultudadır. Böylece sol karaciğerin anterior sektörü, sağ lobun ana portal fissürünün solunda kalan bir kısmı ve sol lobun anterior kısmından oluşur. Posteriyor sektör, segment II denilen ve sadece sol lobun posteriyorundan oluşan tek segmentten oluşur. Bu, tek segmentten oluşan tek sektördür. Anterior sektör, umbilikal fissür ile iki segmente ayrılır. Bunlar, mediyal segment (guadrat lob, segment IV) ve sol lobun anterior kısmı olan lateral segmenttir (segment III). (21,22)

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 anteriora döner, umbilikal fissür içinde kuyruk gibi uzanır ve segment II, III'ün dallarını ve segment IV'ün rekürren dallarını verir. Guadrat lobun altındaki pedikül, portal venin sol dalı ve sol hepatik kanaldan oluşur. Fakat bu pedikül, umbilikal fissürünün tabanında hepatik arterin sol dalıyla birleşir. (14)

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. Umbilikal ven, middle hepatik ven bağlandıktan sonra segment IVb'nin drenajını sağlar ve bu, segmenter rezeksiyonun başarısı için önemlidir. (22)

Kaudat lob (segment I), posteriyora uzanan karaciğerin dorsal kısmıdır ve retrohepatik olarak vena kava inferiyoru 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. (16, 20, 21)

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. (13, 22)

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. (23, 24) 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. (24, 25)

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. (29, 30) Daha sonraki dönemlerde, travma konusunda gelişmeler ise askeri hekimlerin savaşlar sırasındaki birikimlerini kaleme alması ile olmuştur. (32)

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. (32)

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. (27, 34) 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

üretimini ve satışının durdurulması), tehlikenin yayılmasını önlemek, tehlikeyi ayırmak, tehlikeyi bariyerlerle ayırmak önerilmiştir. (34)

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 karnın 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. (33, 34)

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. (35) Travma sonrası organizmayı çeşitli dokularından sitokinler salınır. Bunlar arasında TNF (tümör nekroz 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. (35, 36)

1.2.4. Travma Sonrası Ölümünün Sıklığı

Günümüzde acil yardım hizmetlerinin gelişmesi ile birlikte majör karaciğer travması, geçiren hastalarda hastane mortalitesini artıran bir çok 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, önlenebilir ölümler grubuna girer ve hekimlerin uğraşlarının tümü bu grup için olmalıdır. (33, 34, 37)

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. (36)

1.2.5. Multitrammalı 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. (33)

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. Kristalooid 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. (33)

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. (33)

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, ingilizce 7 kelimenin ilk harfleri alınarak ABCDEFG şeklinde bir sıralama oluşturulur. (33)

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. (38)

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. (38) 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. (38)

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 extremitelerdeki kanamaları daha etkin kontrol etmektedir. İntravenöz sıvı desteği iki adet periferel 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 anjiocutlar tercih edilmelidir. (38)

D- Disability (Nörölojik 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. (37)

E-Exposure (Elbiselerin çıkarılması): Hasta çoğunlukla elbiseleri kesilerek, tamamen çıplak hale getirilmelidir. Ayrıca serumların vücut ısısında verilmesi ve resüsitasyon odasının ısıtılması yararlı olacaktır. (38)

F-Foley sonda: İdrar çıkışı hastanın hemodinamik durumu hakkında iyi bir göstergedir. Travma hastalarında idrar rutin olarak tetkike gönderilmelidir. Üretra yaralanması düşündürülen; dış meatusta kan görülmesi, skrotumda hematoma, prostatın yüksekte bulunması veya rahme eklenmesi gibi durumlarda mesane sondası takmaya uğraşılmamalıdır. Mesane sondası takmadan önce mutlaka genital ve rektal muayene yapılmalıdır. (38)

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. (38)

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 stabilite sağlanamıyorsa kan transfüzyonuna başlanılmalıdır. Şayet hastanın kendi grubundan kan yoksa 0 Rh negatif kan verilebilir. (33, 38) 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. (33, 38)

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. (38)

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. (38)

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 yöntemidir. (45) TPL'nin yanlış pozitif sonuçları değişik serilerde, değişik sayılar verilmekle birlikte %2-20 arasındadır. (42, 45) Peritoneal lavaj sıvısında 100.000/mm³ eritrositin tespit edilmesi karın içi kanamayı gösteren pozitif bulgudur. (45, 46)

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 lökositöz 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. (48, 59)

Tablo 1: Periton lavajının pozitif olarak yorumlandığı durumlar (51)

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

USG: Travmalı hastada Avrupa ve Japonya'da ultrasonografi ilk tercih edilen tanı yöntemi iken Amerika'da BT, ultrasonografiden daha fazla tercih edilmektedir. (53,54)

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. (53) 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. (54)

Bilgisayarlı tomografi: Çeşitli serilerde, visseral yaralanmalarda, kontrastlı BT'nin hassasiyetinin %93-98 arasında olduğu bildirilmiştir. (55) Künt solid organ yaralanmalarının nonoperatif tedavisinin önünü açan en büyük faktör BT olmuştur. BT özellikle retroperitoneal hematoma, diyaframanın küçük yırtıkları, pankreas ve mezenterik bölge lezyonlarının da faydalıdır. (56) 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. (55) Künt abdominal travmalı hastalar, 20- 30 yıl öncesine dek iki şekilde tedavi edilebiliyordu. Hemodinamik açıdan stabil olmayan veya aşırı 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 yapılırdı. Bu hastaların önemli bir bölümünde de genelde az miktarda intraperitoneal kan ve patolojik olarak anlamı olmayan önemsiz yaralanmalar saptanırdı. (38) Bu dönemde yapılan çeşitli yayınlarda (+) TPL sonucu yapılan nonterapötik laparotomi oranının % 67' lere kadar çıktığı fark edildi. (59) 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 diyaframa da değerlendirme içine alındı. (61, 63)

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.

Avantajlıysa; İnvaziv değildir, solid organ yaralanmalarında çok güvenilirdir, solid organ yaralanmalarının derecelendirmesini yapabilir. (61)

Peritoneal lavaj ve BT tanıda USG, sintigrafi ve anjiyografiye göre daha güvenilir neticeler verir. (64, 65). Wing ve arkadaşları 125 künt karın travmasında %97.6 karaciğer yaralanması tanısını BT ile koymuştur. (46) Grabenwager ve arkadaşları ise künt travmada BT ve USG'nin karşılaştırmalı bir çalışmasında karaciğer yaralanmasını BT ile %93, USG ile %83 doğruluk derecesi ile saptamıştır. (66) BT'nin doğruluk derecesi tecrübeli bir radyoloğun yorumlaması halinde artmasına rağmen, Farnell ve arkadaşları ise BT'nin hiçbir zaman klinik değerlendirme ve peritoneal lavajın yerini alamayacağını belirtmektedir. (66)

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. Davis ve ark.'nın çalışmasında, 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. (70)

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. (70)

Devis ve ark. 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. (70)

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. (53)

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. (69) Künt travmalarda ultrasonografi ve BT gibi görüntüleme yöntemlerinin kullanılmaya başlanılmasından sonra sıklık sırasında karaciğer yaralanmaları, dalak yaralanmalarının önüne geçmiştir. (71) 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. (70, 71) BT ile karaciğer yaralanmasının lokalizasyonu, kapsül veya parankim laserasyonu, subkapsüler veya parankimal hematom 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. 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. (50) Bu tarihten sonra hemodinamik açıdan stabil künt karaciğer yaralanması olan her yaşta 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. Croce ve Fabian karaciğer travmalarında BT derecelendirmelerinin laparotomi ile yapılan derecelendirmelerle ancak %16 olguda benzerlik gösterdiğini

saptamışlardır. % 41 olguda BT derecelendirmesi, cerrahi derecelendirmeden daha düşük, % 43 olguda daha yüksek bulunmuştur. (60)

Tablo 2: Karaciğer yaralanmalarının sınıflandırılması (60)

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

Meyer nonoperatif tedavi ile takip edilecek hastalarda klinik kriterleri saptamıştır. (72)

Nonoperatif Tedavi İçin Klinik Kriterler (A.A. Meyer, 1985)

1- Hemodinamik stabilite; özellikle sistolik kan basıncı > 100 mm Hg

2- Peritonit bulguların 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. (72)

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. (73)

Deneyimli, iyi donanımlı multidisipliner bir ekiple nonoperatif kalarak % 90'ın üzerinde başarı oranı elde etmek mümkündür. Tüm hepatik yaralanmaların mortalitesi % 10'lar civarındadır. (74)

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. (75) 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. (75,76) 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. (77)

1.5. Travma ve İnflamasyon

Travma sonrasında oluşan iskemi, daha sonraki reperfüzyon döneminde doku zedelenebilirliğini arttıran proinflamatuvar 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 iskemi nedeniyle zayıflar. (78) 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 irreversible hücre nekrozudur. (79,83) Travma sonrası kompleman sistemi aktive olur. Kompleman aktivasyonu sonucu oluşan, proinflamatuvar komponentler bir yandan lökositleri aktive ederken, diğer yandan TNF- α , IL-1 ve IL-6 oluşumunu uyararak inflamatuvar cevabı güçlendirir. Tümör Nekroz Faktörü-alfa (TNF- α) ciddi bir doku travması veya infeksiyonlar sonucu oluşan inflamatuvar kompleks, bir proinflamatuvar 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 mediyatörlerin oluşumu ve akut faz proteinlerinin yapımı gibi homeostatik cevapların oluşumunda belirgin etkiye sahiptir. Yarı ömrü 15 -18 dk. olmasına rağmen, TNF'nin kısa süreli ortamda bulunması bile önemli metabolik ve hemodinamik değişikliklerin gelişmesine ve döngünün ileri kısmındaki sitokinlerin aktive olmasına neden olur. TNF yapımı ve aktivasyonunu engelleyen birçok doğal mekanizma bulunduğu gösterilmiştir. TNF- α 'nın diğer fonksiyonları arasında; koagülasyonun aktivasyonu, prostaglandin E2, platelet aktive edici faktör (PAF), glukokortikoidler ve eikozanoidlerin salınımının arttırılması sayılabilir. (81,82,83)

1.6. Karaciğer doku iyileşmesi ve rejenerasyonu

Rejenerasyon, harabiyete uğrayan doku veya organların kendilerini onararak yeniden normal hale dönüşü veya yenilenme olarak tarif edilmektedir. (84) 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. (85) 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. (86, 87) Deneysel çalışmalar bu humoral faktörlerin insülin, glukagon, hipofizer hormonlar ve arginin olduğunu göstermiştir. (88)

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 ulaştınca yine durur. (89)

1.6.1. Karaciğer İyileşmesine Etkili Maddeler

Karaciğer doku iyileşmesi ve rejenerasyonunda birçok büyüme faktörü ve sitokinler rol alır. Bu faktörler şunlardır (90)

Hepatosit büyüme faktörü (HGF): En çok karaciğer ito ve kupfer hücrelerinde olmak üzere birçok dokuda ve plazmada bulunan protein yapısında bir büyüme faktörüdür. (90) 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. (91) Ratlarda hepatektomi sonrası bir saat içinde plazma HGF konsantrasyonunun 20 katına çıktığı tespit edilmiştir. (91) İnsanlarda karaciğer rezeksiyonunu takiben 1 ile 3. günler arasında plazma HGF seviyesi maksimuma ulaşır. (96) Karbontetraklorür

(CCl4) ve D-galaktozamin gibi hepatotoksik maddeler de nonparankimal karaciğer hücrelerinde HGF artışına neden olmaktadır. (93)

TNF- α ve IL- 6: Anti TNF- α antikoru verilen, TNF- α reseptör eksikliği ve IL-6 gen delesyonu olan koyunlarda karaciğer DNA sentezinin bozulduğu gösterilmiştir. (94)

Epidermal büyüme faktörü (EGF): Hepatositlerde DNA sentezini uyardığı belirlenen ilk faktördür. (93)

Hepatosit kültürlerinde mitojen etkisi kanıtlanmıştır. (94) Travma sonrası artan noradrenalin uyarısıyla submandibular bezlerden ve brunner bezlerinden salınımı artmaktadır. (94)

Transforme edici büyüme faktörü alfa (TGF- α): EGF ile aynı reseptör üzerine etki eder. Hepatosit kültürlerinde DNA sentezini arttırmaktadır. (93, 96)

İnsulin: Primer mitojen olmamasına karşın hücre kültürlerinde diğer büyüme faktörlerinin etkisini arttırmaktadır. (94)

Hepatosit uyarıcı madde (HSS): Protein yapısındadır. İnvitro ve invivo olarak hepatotrofik etkisi vardır. (96, 97)

Seks hormonları: Östrojenin hücre kültürlerinde hepatosit bölünmesini arttırıcı etkisi vardır. Antiöstrojen bir ajan olan tamoksifenin invitro ve invivo karaciğer rejenerasyonunu azalttığı gösterilmiştir. (93,99) Buna karşın antiandrojenlerin belirgin bir etkisi gösterilememiştir. (99)

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 .(94)

1.6.2.Hepatoselüler Zedelenmenin Değerlendirilmesi

En çok kabul gören ve en çok kullanılan AST, ALT, LDH aktivitesi tayinidir. (96) 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 getirdiği hasara bağlı olabileceğini ileri sürmüştür. (101, 102, 103) 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. (103) 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. (103)

Transaminazlar normal hücre döngüsünü yansıtacak şekilde dolaşımında 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. (103)

1.7. Resveratrol

Resveratrol, travmatik zedelenme veya fungal saldırılara karşı bitkiler tarafından sentezlenen flavonoid yapıda polifenolik bir fitoaleksindir. Fitoaleksindenilen maddeler patojenik mikroorganizmalara karşı bitkiler tarafından korunma amaçlı üretilen kimyasal maddelerdir. "*Polygonum cuspidatum*" kökleri tarafından sentezlenir ve geleneksel olarak Çin ve Japonya'da alternatif tıpta antiinflamatuvar etken madde olarak kullanılmıştır. Resveratrol en çok üzüm kabuğunda bulunmakla beraber üzüm meyvesinde ve yaprak saplarında, kökte, çekirdekte, yerfıstığında, kırmızı şarapta, dut meyvesinde ve "*Polygonum cuspidatum*" bitkisinin kök ve gövdesinde bulunur. (9,104) Resveratrol, 1992 yılında Siemann ve Creasy adlı araştırmacıların resveratrolün kırmızı şarabın içinde bulunduğu ve Fransız paradoksundan sorumlu olduğunu iddia etmeleriyle dikkati çekmiştir. (9) Fransa'da kırmızı şarap tüketimi ile kardiovasküler hastalık sıklığı arasında ters orantı saptanmıştır. Bu durum Fransız paradoksu diye adlandırılmıştır. (105) Diğer yandan, resveratrolün, C vitaminine göre 20-50 kat daha fazla etkili bir antioksidan olduğu da saptanmıştır. (106) Resveratrol, hücre membranlarını koruyarak yaşayan hücrelerde oksidatif stresin zararlı etkilerini azaltmaktadır. (9) Ayrıca birçok biyolojik test sonucunda, kalp (ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı) ve karaciğer hastalıklarını tedavi etmek için esterojene benzer bir etkiye sahip bir bitki bileşeni olan fitoesterojenin kullanıldığı bilinmektedir. Özellikle kalp hastalığı oranını azalttığı bildirilmektedir

Trombosit toplanmasını engellediği düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (LDL) oksidasyonunu önlediği triaçilgliserol düzeyini düşürdüğü ve karaciğeri lipid peroksidasyonundan koruduğu açıklanmıştır. (107) Hiperlipidemik diyetle beslenen ratlarda, resveratrolün triaçilgliserol ve kolesterolün karaciğer tarafından akümülyasyonunu inhibe ettiği ve peroksitlenmiş yağla beslenen ratlarda karaciğer hasarını önlediği gösterilmiştir. (10,11) Resveratrolün kardiyoprotektif, nöroprotektif, antikarsinojenik ve anti-enflamatuvar etkileri *in vitro* ve *in vivo* yapılan çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. (109) Bu etkilerini kanal ve uyarılmış sitokinleri, Granülosit-monosit koloni uyarıcı faktörü (GM-CSF) ve serbest oksijen radikallerini inhibe ederek yapar. (105) Bunun yanında resveratrol kaspaz aktivasyonu ve apoptozisi önler, Aktivatör protein-1'i inhibe eder.

In vivo olarak resveratrol farmakokinetiğini çalışan araştırmacılar, resveratrolün dokulardaki akümülyasyonunu ölçmüşlerdir. 84 sıçan üzerinde yapılan çalışmada, 36 sıçana tek doz 86 µg/kg, 4 ml. kırmızı şarap gastrik intubasyon yoluyla verilmiştir.

Bu uygulamadan 1, 2, 4, 8, 12 saat sonra, hayvanların plazmaları ve dokuları toplanmıştır. Diğer 36 sıçandan oluşan gruba ise, 15 gün boyunca, 43 µg/kg resveratrol içecek şekilde her gün 2 ml şarap verilmiştir.

Resveratrolün intestinal düzeyde hızlı bir şekilde emilip kana karıştığı, 1 saatte maksimum konsantrasyona ulaştığı görülmüştür. 15 günlük süre sonunda, en yüksek konsantrasyonu, karaciğerde 53.5±1.46 ng/g olarak ölçülmüştür. Bunu, 44.1±1.52ng/g ile böbrek dokusu izlemiştir. Araştırmacılar bu sonuçları, günde orta derecede şarap tüketimi ile belli bir zaman sonra, farmakolojik olarak aktif resveratrol konsantrasyonuna ulaşılabilceği şeklinde yorumlamışlardır. (109) Birçok çalışmada, resveratrolün cAMP oluşumunu arttırdığı, protein kinaz C ve siklooksigenaz aktivitesini azalttığı ve eikosanoid oluşumunu sınırladığı gösterilmiştir. (110, 114)

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 (117).

Hücre proliferasyonu nasıl ki mitoz ile belirlenmekte ise belirli bir dokuda olması gereken hücre sayısı da apoptozis ile belirlenir (118, 119).

Apoptozis ve mitozis dokuda sürekli bir denge halindedir. Programlanmış hücre ölümü, hücre intiharı, fizyolojik hücre ölümü apoptozis ile aynı anlamda kullanılan terimlerdir (120, 121, 122).

Apoptozis genetik olarak kontrol edilen fizyolojik mekanizmalarla düzenlenir. (123)

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 fagosite edilmesini sağlamakta ve süreç tamamlanmaktadır (124).

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 uyararla aktive olabilmektedir; hücre içi ATP miktarı yeterliyse apoptozis, yetersizse nekroz geliştiği gösterilmiştir (125)

Kaspaz, “cysteinyll 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. (125)

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: (126)

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 tasırlar): Kaspaz-3, 6, 7 bu gruptadır.

Kaspazların bağlanabileceği 250 kadar substrat vardır; bu substratlar, kaspazların aspartik asit çözünme noktalarına bağlanarak, etkilerini göstermelerini sağlarlar. (125)

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. (125)

1.8.1. Anti Apoptotik Proteinler

Bcl-2 ve Bcl-xl

Bu proteinler ölüme karşı hücelere 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 regülasyonunda 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. (128, 129, 130)

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. (130)

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 (146, 147, 149, 148). 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. (132)

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 antikörlerin 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 metotlara 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 ATPseviyeleri 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 (130) .

Nekrozis mekanizmaları pasif hücre şişmesi, enerji kaybı, mitokondri yaranması, internal dengenin bozulması şeklindedir. Bunlarda membran lizisine, hücre rüptürüne ve hücre içi materyallerin ortama salınmasına bağlı olarak inflamatuvar reaksiyonların gelişimini tetikler. (133, 134, 135, 136, 130)

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 fragmantasyonudur. Membran ve organel yapıları korunur. DNA fragmantasyonunu göstermek üzere TUNEL tekniği kullanılır. (130)

1.8.5. Apoptozis Ve Nekroz Arasındaki Farklar

Morfolojik Farklılıklar

1- Nekrozda hücre zarında vezikül oluşumu yoktur, apoptoziste veziküller oluşur. (135)

2- Nekrozda zar bütünlüğü bozulur, apoptoziste zar da tomurcuklanmalar görülür ancak zar bütünlüğü bozulmaz. Hücresel içeriğin dışa atılmasından dolayı nekroz inflamasyon oluşturup çevre dokuya zarar verirken apoptoz vermez.. (136, 137)

3- Nekrozda sitoplazma ve mitokondride şişme olur, apoptoziste sitoplazmada büzülme ve çekirdek yoğunlaşması görülür. (136, 138)

4- Nekrozda tamamen hücre parçalanması olurken, apoptoziste hücre daha ufak parçalara yani apoptotik cisimlere bölünerek son bulur. (138)

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. (135, 136)

Biyokimyasal Farklılıklar

1- Nekrozda iyon dengesi bozulur, apoptoziste ise enzimatik olaylar mevcuttur. (139)

2- Nekroz enerjiye ihtiyaç duymaz, +4 °C'de bile gerçekleşebilir, apoptozis ise enerji gerektiren aktif bir olgudur ve +4 °C'de gerçekleşemez. (135)

3- Nekroz sırasında DNA'nın rastgele sindirimi mevcuttur, apoptoziste rastgele olmayan, mono-oligonükleozomal parçalanma mevcuttur. Bu da agaroz jel elektroforezde apoptozis için karakteristik 'ladder pattern' denilen merdiven şeklinde kırılmalar meydana getirir. (139, 140)

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.) (124, 140).

5- Nekroz sırasında nonspesifik zar parçalanması olurken, apoptoziste zar asimetrisinde değişiklikler olur. Bu değişiklik apoptotik hücrenin fagosite edilmesini sağlar. (135)

Fiziksel Farklılıklar

1- Nekroz bütün hücre gruplarını etkiler, apoptoziste tek tek hücreler haraplanır. (137, 138)

2- Nekroz patolojik uyarılarla başlar, apoptozis hem fizyolojik hem de patolojik uyarılarla başlar. (144)

3- Nekroza uğrayan hücre, etrafa yaydığı kemotaktik maddelerle gelen makrofajlar tarafından fagosite edilir. Apoptozise uğrayan hücre ise kemotaktik madde salmaz; komşu epitel hücreleri veya makrofajlar aracılığı ile fagosite edilir. Nekrozda inflamatuvar cevap vardır, apoptoziste ise yoktur. (141, 138, 142)

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. (143)

Apoptozis ayrıca her türlü neoplastik oluşumda; hem büyüme hem gerileme döneminde görülebilir. (144)

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. (143)

Bu anlamda apoptozis spesifik bir uyarana maruz kalan hücrenin, bu uyarıya aktif olarak verdiği düzenleyici bir cevaptır. (145)

Apoptozisli hücreler sağlıklı doku içinde dağılmış şekilde bulunur. (146)

1. Fizyolojik Olaylar:

a- Embriyogenez ve metamorfoz sürecinde programlı hücre yıkımı. (fetus implantasyonu, organogenezis ve gelişim sürecinde yaşanan involüsyon) (147)

b- Erişkinde hormona bağımlı involüsyon. (menstrüel siklusta endometriyum hücrelerinin yıkımı, menopozda folikül atrezisi, laktasyonun kesilmesinden sonra meme bezlerinin rejenerasyonu) (146)

c- Sürekli çoğalan hücre gruplarında hücre sayısının dengelenmesi amacı ile hücre azaltılması. (barsak kripta epitelleri) (144, 146)

d- İmmun hücrelerin seçimi. (hem B hem de T hücrelerinin sitokin deplezyonundan sonra ve timusun gelişimi sırasında otoreaktif T hücrelerinin ortadan kaldırılması) (128)

2. Patolojik Olaylar:

a- Tümörlerde hücre ölümü. (hem büyüme hem de regresyon aşamasında) (128)

b- Hormonlara bağlı dokularda patolojik atrofi. (kastasyon sonrası prostat atrofisi, glukokortikoid kullanımı sonrası timusta lenfosit kaybı) (143, 145)

c- Parankimden zengin dokularda duktus tıkanmasından sonra patolojik atrofi. (pankreas ve böbrek tübüllerinde olduğu gibi) (148)

d- Sitotoksik T hücreleri ile oluşturulan hücre ölümü. (otoimmün hastalıklar) (128)

e- Çeşitli etkenlerle oluşan hücre ölümü. (radyasyon, antikanser ilaçları, hipertermi, hipoksi, travma) (148)

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 ve 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): Sadece standart beslenme verilecek

Grup II (n=7): Travma sonrası sadece gözlenecek ve standart beslenme verilecek

Grup III (n=7): Travma sonrası 10 mg/kg Resveratrol intraperitoneal uygulanacak ve standart beslenme verilecek.

2.3. Anestezi ve Travmanın Uygulanması

Ratlara 40 mg/kg ketamin HCl (Ketalar®) ve 20 mg/ml konsantrasyonunda Xylazine HCl (Rhompon® Flakon, Bayer) ile anestezi uygulandıktan 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 lateral batın duvarına düşürüldü.



Şekil 4: Deney için özel imal edilen platform

Ratlara travma sonrası 10mg/kg olacak şekilde intraperitoneal Resveratrol uygulandı. Yedi gün boyunca her grup kendi kafesinde olacak şekilde oniki saatlik aydınlık ve karanlık periyotlarda takip edildi.. Yedi gün sonunda genel anestezi uygulandıktan sonra supine pozisyonunda masaya tespit edilen ratlara karın traş ve sterilizasyonu takiben yaklaşık 2,5 cm lik orta hat insizyonu ile laparotomi yapıldı. Deneklerin vena cavalardan AST, ALT, LDH ve Biluribin ölçümü için 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 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 standart biyokimya tüpüne alınarak, kan örneklerinin serumunda Fırat Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Bölümü tarafından Olympus cihazı ve ticari kitlerle AST, ALT, LDH ve bilirubin tayini yapıldı

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, Bcl2, 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 antikoruna ile immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulandı. Ki-67 boyanma paterni değerlendirilirken Wintzer ve arkadaşlarının yöntemi esas alındı. (148) Değerlendirmeye alınan 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 başlanıp X 400 büyütmede (Olympos CX 41) 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 patolog tarafından parafin bloklardan 5- 6 mikrometre kalınlığında kesitler alındı. Kesitler, H&E ile boyanarak semikantitatif olarak örneklerdeki inflamasyon değerlendirildi. Grupları bilmeyen bir patolog tarafından inflamasyon derecesine göre 0 (+) ile 3 (+) arasında değerler verildi.

Tablo 3: İnflamasyon düzeyinin değerlendirilmesi.

0	İnflamasyon yok
1	Minimal inflamasyon
2	Orta derecede inflamasyon
3	Yoğun derecede inflamasyon

2.6. İstatistiksel değerlendirme

Çalışma sonucunda her grupta elde edilen AST, ALT, LDH, Biluribin, Ki-67 ve inflamasyon düzeyleri arasındaki farklar Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi, $p < 0,005$ değerleri anlamlı olarak kabul edildi. Veriler Ortalama \pm Standart Sapma (S.S.) şeklinde verildi. Verilerin analizi Windows için SPSS ver. 11.0 programı kullanılarak yapıldı.

3.BULGULAR

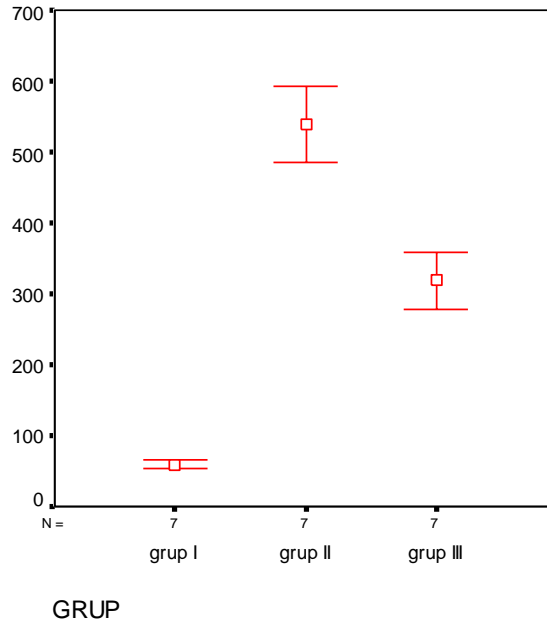
Yedinci günün sonunda deneklere laparotomi yapıldı. Grup 2 ve 3'deki deneklerde Grade II ve III karaciğer yaralanması olduğu izlendi. Ek organ yaralanması izlenmedi. AST değerleri Grup II'de diğer gruplara göre daha yüksekti.(Tablo 4 , Şekil 6) . Bu yükseklik Grup I ve III'e göre istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$)(Tablo 5). Grup II ve III arasında AST değerlerinde anlamlı derecede düşüş gözlemlendi bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$)(Tablo 4-5).

Tablo 4 : Gruplardaki ortalama AST,ALT,LDH, Biluribin,İnflamasyon, Ki 67, Bcl 2,Bax düzeyleri

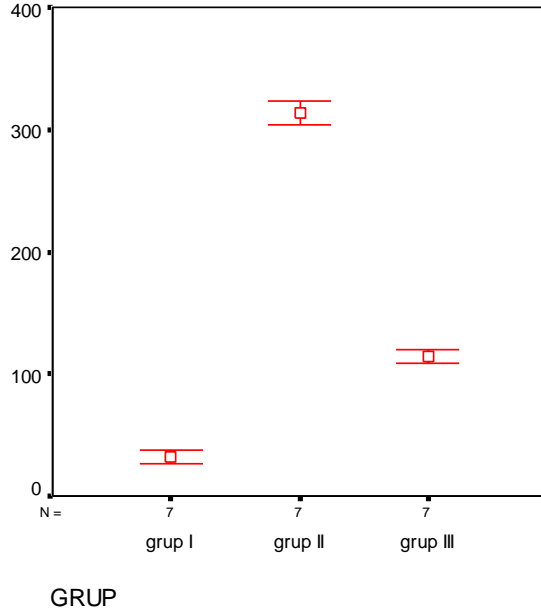
		Gru	Grup	Gru
	p I (n=7)	II (n=7)	p III (n=7)	
AST	59,	539,0	318	
	57	0	,57	
	±5,	±58,1	±43	
ALT	96	1	,66	
	31,	313,5	,85	
	42	7	±6,	
LD	05	7	12	
	216	1776,	103	
	,14	85	2,42	
H	±22	±23,9	±60	
	,25	1	,62	
	0,8	3,78	6,2	
67	7	±0,69	2	
	±0,		±0,	
	19		74	
ribin	2,0	2,24	2,2	
	4	±0,18	1	
	±0,		±0,	
İnfla	15		13	
	0,0	2,42	1,4	
	0	±0,53	2	
masyon			±0,	
			53	
	0,8	3,34	5,8	
2	0	±0,43	4	
	±0,		±0,25	
	20			
Bax	0,6	5,71	3,9	
	2	±0,38	7	
	±0,		±0,	

Tablo 5 : Grupların ortalama AST, ALT, LDH, Bilurbin, Ki-67, Bcl 2, Bax ve inflamasyon değerlerinin istatistiksel değerlendirilmesi.

	AST	ALT	LDH	Bilurbin	Ki 67	Bcl 2	Bax	İnflamasyon
Grup I-II	0,002	0,002	0,002	0,07	0,002	0,002	0,002	0,001
Grup I-III	0,002	0,002	0,002	0,051	0,002	0,002	0,002	0,001
Grup II-III	0,002	0,002	0,002	0,745	0,002	0,002	0,002	0,001



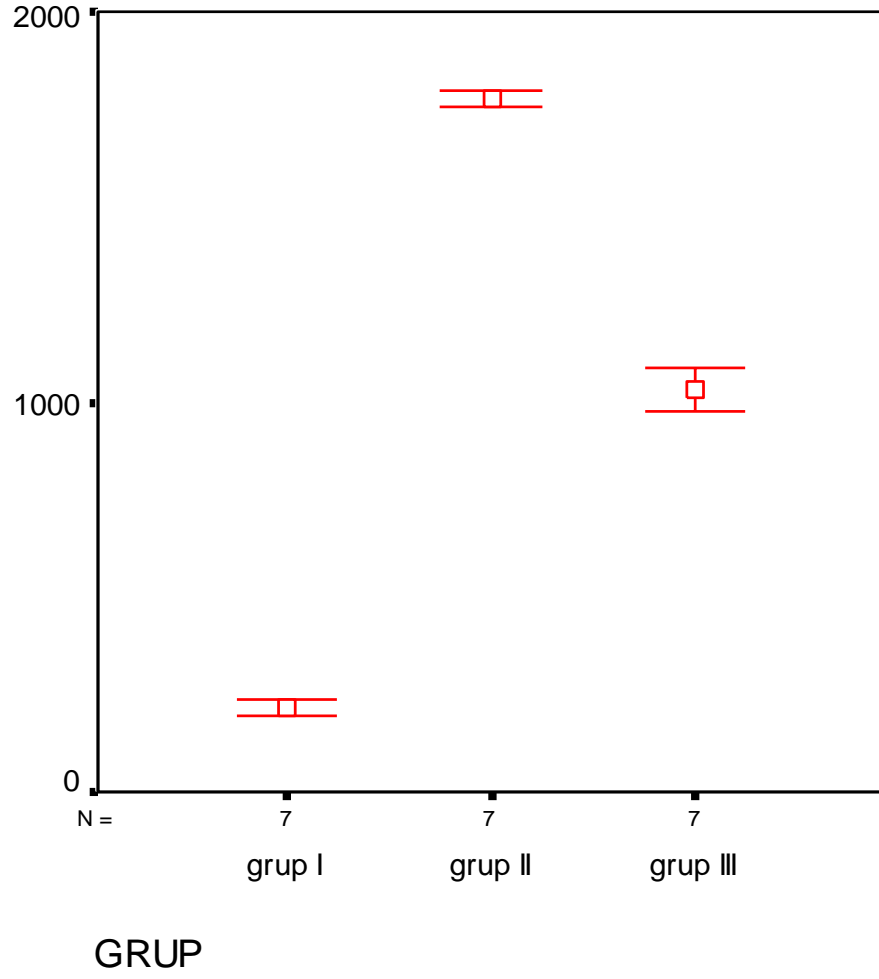
Şekil 6 : Gruplardaki ortalama AST değerlerinin grafik olarak gösterilmesi.



Şekil 7 : Gruplardaki ortalama ALT değerlerinin grafik olarak gösterilmesi.

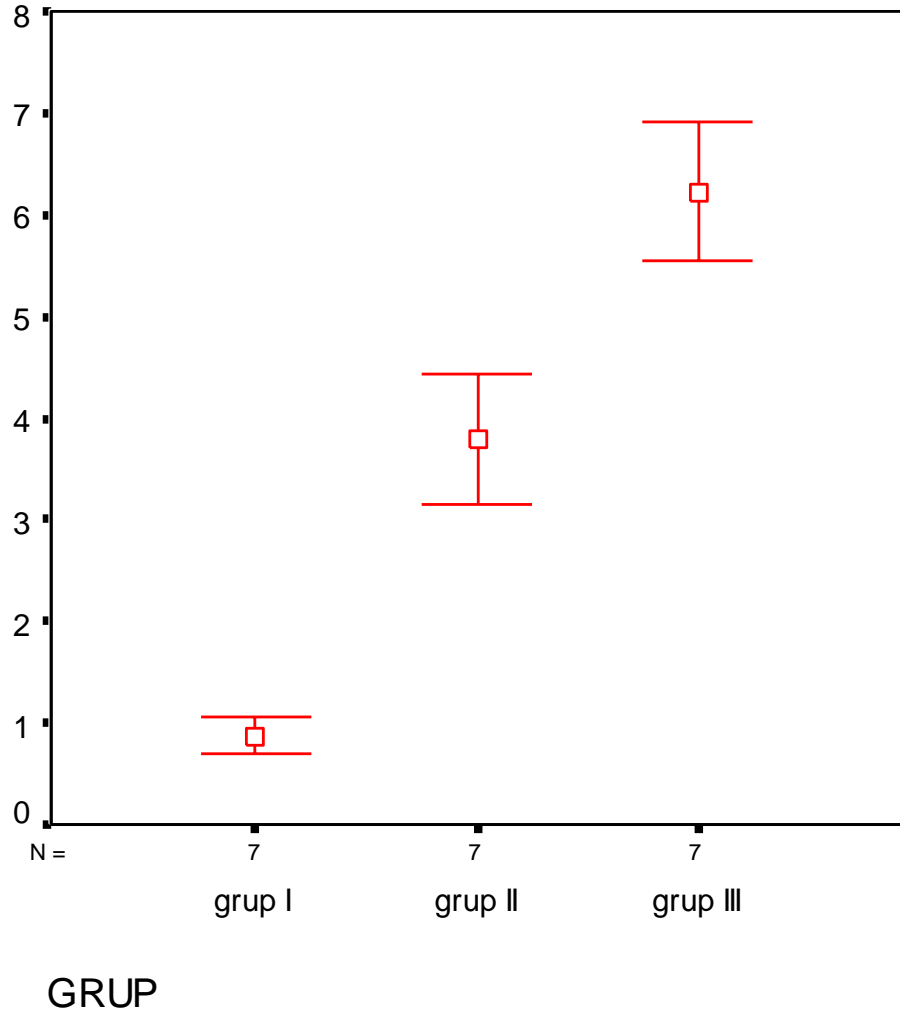
Grup III'de ALT değerleri Grup II'ye göre belirgin düşme izlendi.(Tablo 4, Şekil 7) .Bu düşüş istatistiksel olarakda anlamlıydı ($p<0,05$) (Tablo 5).

Travma sonrası LDH düzeyleri en yüksek Grup II'de izlendi.(Şekil 8). Travma sonrası yükselen LDH değerleri Grup II ile kıyaslandığında Grup III'de anlamlı derecede düşük izlendi.(tablo 4, şekil 8).Bu düşüş istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p<0,05$), (Tablo 5).



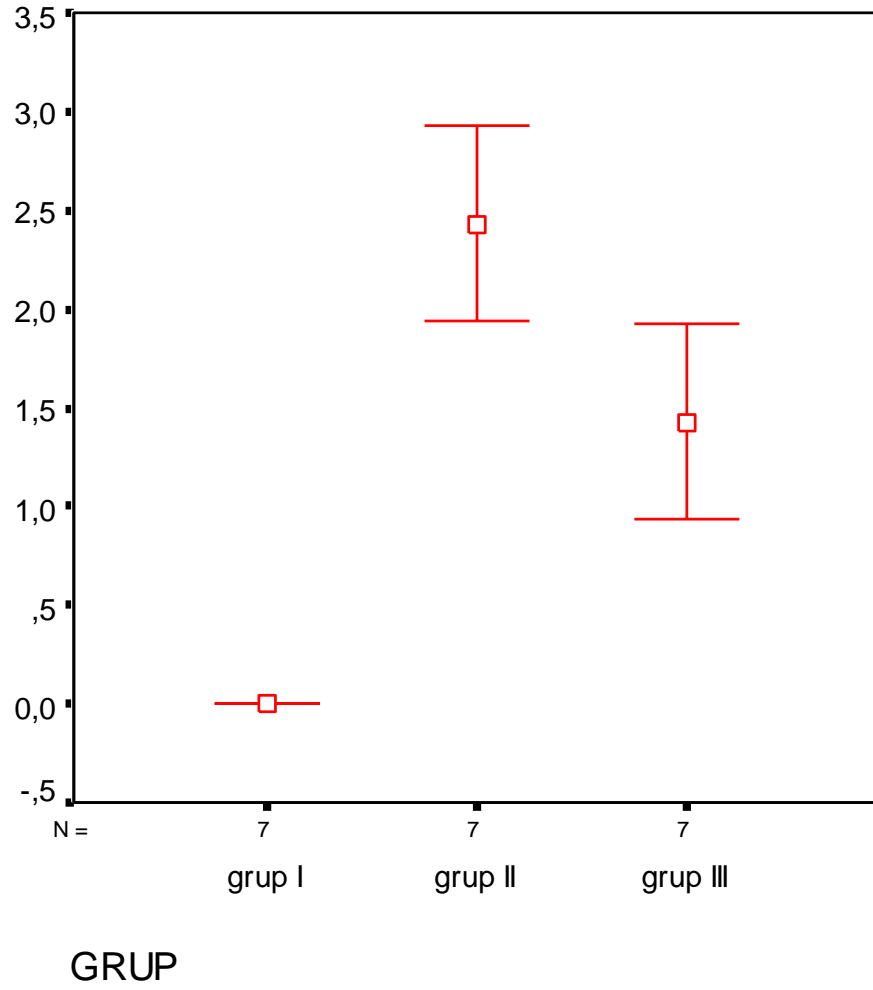
Şekil 8: Gruplardaki ortalama LDH değerlerinin grafik olarak gösterilmesi.

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 9) En yüksek Ki-67 yüzdesi ise Grup III'de tespit edildi. Bu yükseklik diğer tüm gruplardaki yüzdelere göre anlamlıydı ($p < 0,05$) (Tablo 5).



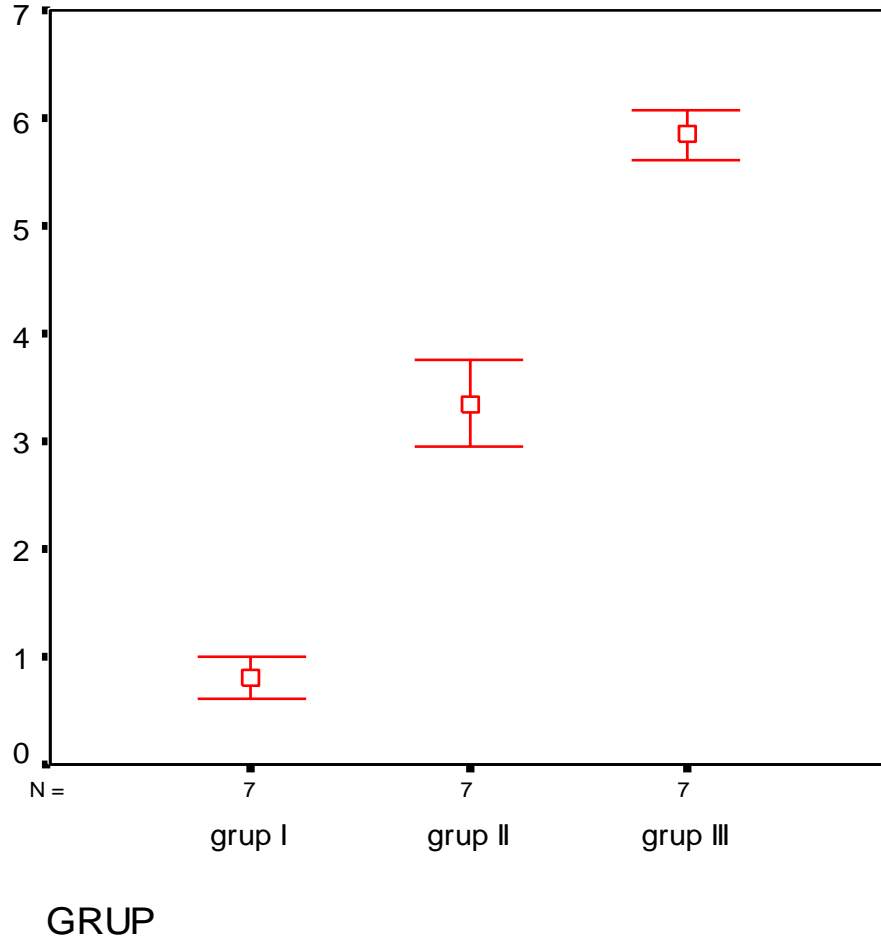
Şekil 9: Gruplardaki ortalama Ki-67 yüzdelerinin grafik olarak gösterilmesi.

İnflamasyon skorları Grup II’de diğer gruplara göre daha yüksek olarak tespit edildi (Tablo 4 , Şekil 10). Grup II’de inflamasyon değerindeki yükseklik Grup I ve III’e göre istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$) (Tablo 5). İnflamasyon değerinde, grup III’de Grup II’ye göre düşüklük izlendi ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$) (Tablo 5).



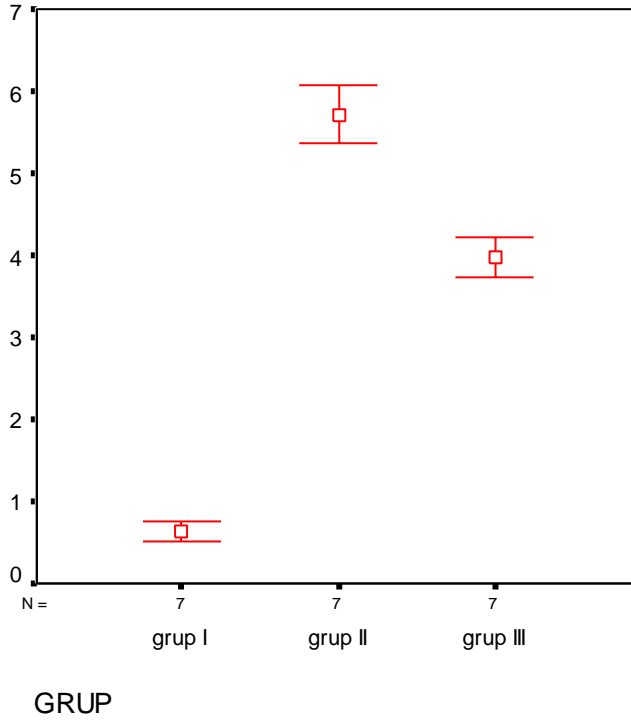
Şekil 10: Gruplardaki ortalama inflamasyon değerlerinin grafik olarak gösterilmesi

Gruplar arasında bcl 2'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 11) En yüksek bcl 2 yüzdesi ise Grup III'de tespit edildi. Bu yükseklik diğer tüm gruplardaki yüzdelere göre anlamlıydı ($p < 0,05$) (Tablo 5).



Şekil 11: Gruplardaki ortalama bcl 2 değerlerinin grafik olarak gösterilmesi

Gruplar arasında bax'ın 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 12) En yüksek bax yüzdesi ise Grup II'de tespit edildi. Bu yükseklik diğer tüm gruplardaki yüzdelere göre anlamlıydı ($p < 0,05$) (Tablo 5).



Şekil 12: Gruplardaki ortalama bax değelerinin grafik olarak gösterilmesi

4.TARTIŞMA

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. (34) Ülkemizde, travma nedeniyle ölümlerde, trafik kazaları birinci sırada iş kazaları ise ikinci sırada yer almaktadır. 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. (34) 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. Bunlar önlenemez ölümler grubuna girerler. İkinci grup, travmalı hastanın olay yerinde erken dönemi atlutup, nakil ve hastanede resusitasyon sırasında, ameliyatta ya da ameliyat sonrası erken dönemde yoğun bakımda veya acil serviste kaybedilmektedir. İşte bu grup, önlenebilir ölümler grubuna girer ve hekimlerin uğraşlarının tümü bu grup için olmalıdır. (33)

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. (38)

Künt travmalarda ultrasonografi ve BT gibi görüntüleme yöntemlerinin kullanılmaya başlanılmasından sonra sıklık sırasında karaciğer yaralanmaları, dalak yaralanmalarının önüne geçmiştir. (50) 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. (71, 72) Knudson ve Ark. 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. (50) Bu tarihten sonra hemodinamik açıdan stabil künt karaciğer yaralanması olan her yaşta hasta için nonoperatif tedavi tercih edilen bir yaklaşım olmuştur.

Travma sonrasında oluşan iskemi, daha sonraki reperfüzyon döneminde doku zedelenebilirliğini arttıran proinflamatuvar bir durum başlatır. Etkilenen dokularda sıklıkla nötrofil infiltrasyonu gözlenir. Parenkimal hücreler, endotel hücreleri ve lökositlerce serbest oksijen radikalleri (SOR) yapımı artar. Serbest radikallerin sebep olduğu oksidatif stresin global sonucu irreversibl hücre nekrozudur. (94-98) Travma sonrası kompleman sistemi aktivasyonu sonucu TNF- α , IL-1 ve IL-6 oluşumunu uyararak inflamatuvar cevabı güçlendirir. Tümör Nekroz Faktörü-alfa (TNF- α) ciddi bir doku travması veya infeksiyonlar sonucu oluşan inflamatuvar kompleks, bir proinflamatuvar sitokin döngüsünün başlamasına neden olur.

Organizma sürekli bir denge halindedir. Yeni hücreler sentez edilirken, varolan hücrelerin bir kısmı hücre ölümü ile ortadan kaldırılmakta ve böylece denge korunmaktadır. Hücre ölümünün iki tipi vardır, bunlar apoptozis ve nekrozdur. (143) Her ikisinde de düzenli olarak birbirini izleyen biyokimyasal ve morfolojik olaylar sonucu hücre ölümü meydana gelir. (145) Hücre proliferasyonu nasıl ki mitoz ile belirlenmekte ise belirli bir dokuda olması gereken hücre sayısı da apoptozis ile belirlenir. (143, 145) 1993 yılında Cohen yüksek dozda kullanılan steroidlerin timus hücreleri üzerine etkilerini incelemiş ve timus hücrelerinin direkt olarak apoptozisi seçmediğini, hücre ölümüne neden olacak genleri oluşturarak hücreleri apoptozise yönlendirdiğini bildirmiştir. (146) Böylece apoptozisin genler tarafından düzenlenen bir hücre ölümü olduğu ortaya çıkmıştır. (123) Apoptozis genetik olarak kontrol edilen fizyolojik mekanizmalarla regüle edilir. (123) Eğer hücre ciddi olarak yaralanırsa apoptotik yol için gerekli olan enerjiyi sağlayamayacak ve nekroz ile ölecektir (148). Hafif şiddette fiziksel ve toksik travmalara maruz kalan dokularda da apoptozis görülür. (143)

Apoptozisi saptamak için çok çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Hematoksilen boyamada, hematoksilen boyası kromatini boyadığından apoptotik hücreler nukleus morfolojisine göre değerlendirilir. 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"dur. 80'li yılların sonuna doğru DNA kırıklarının olduğu ortaya

çıkarılmış ve Tunel yöntemi geliştirilerek bu kırıkların saptanıp DNA fragmentasyonu gösterilmeye başlanmıştır. (127)

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.

Bax apoptotik bir proteindir ve travma sonrası periyotta izlenen grupta yüksek saptanmıştır. Tersine; resveratrol uygulanan grupta antiapoptotik Bcl-2 yüksekliğinin saptanması ise resveratrolün kaspaz aktivasyonunu ve aktivatör protein-1'i inhibe ederek apoptozisi baskıladığını bildiren çalışmalara paralel bir sonuç olarak görülmektedir.

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. (85) . 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, Biluribin aktivitesi tayinidir. (88) Bazı araştırmacılar karaciğerde iskemi/reperfüzyon sonucunda ALT ve AST düzeylerinin arttığını ve bu artışın iskemi reperfüzyon sonucu oluşan serbest radikallerin dokuda meydana getirdiği hasara bağlı olabileceğini ileri sürmüştür. (103) Karaciğer hasarında bu enzimlerin aktivitesinin arttığı bilinmektedir. Etyolojik faktörlerden bağımsız olarak karaciğer zedelenmesinin sürdüğü tüm durumlarda serum seviyeleri yükselir. (103) Travma sonrası izlenen gruptaki AST, ALT, LDH yüksekliğinin resveratrol grubunda azaldığı gözlenmiştir. Bu sonuç resveratrolün zedelenen hücreler üzerinde olumlu etkisi olduğunu düşündürmektedir.

Hepatoselüler zedelenmeyi takiben karaciğerde oluşan iskemi/reperfüzyon etkisiyle serbest radikaller ortaya çıkar ve apoptoz tetiklenir. Bcl2 ve Bax düzeyleri ile apoptoz gidecek olan ve korunan hücreler belirlenir. (127)

Karaciğer iyileşme ve rejenerasyon düzeyini değerlendirmede Gerdes ve ark. tarafından hücre çekirdeğinde bulunan Ki-67 antijeni ve buna karşı oluşan

monoklonal antikor tariflenmiştir. Ki-67 düzeyindeki artış karaciğer iyileşmesi ile doğru orantılıdır. (115, 116) Ki-67 hücre siklusunun dinlenme evresi (G0) dışında tüm evrelerde gösterilebilir ve böylece hücre siklusunun tüm evreleri sınıflandırılabilir. Travma sonrası resveratrol uygulanan grup III'de en yüksek Ki-67 düzeyinin saptanması resveratrolün karaciğer rejenerasyonu hızını artırdığını düşündürmektedir. Aynı grupta antiapoptotik protein Bcl-2 yüksekliği ve Bax düzeyinin düşüklüğüde bu düşüncüyü desteklemektedir.

Resveratrol, travmatik zedelenme veya fungal saldırılara karşı bitkiler tarafından sentezlenen flavonoid yapıda polifenolik bir fitoaleksindir. Hücre membranlarını koruyarak yaşayan hücrelerde oksidatif stresin zararlı etkilerini azaltmaktadır. (9) Çalışmada kullanılan resveratrolün antioksidan ve antiinflamatuvar özellikli olması nedeniyle karaciğer dokusunda iltihabi hücre infiltrasyonunu azalttığı , doku iyileşmesini artırdığı ve kan enzim düzeylerinde azalmaya neden olduğu izlendi.

Resveratrolün bu etkileri göz önüne alındığında insanlardada bu olumlu etkiyi göstermesi beklenmektedir. Ancak bunu bilimsel açıdan kanıtlayacak yeni çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. Çünkü bu konuda yapılmış insan katılımlı çalışma bulunmamaktadır. Yapılacak olan çalışmalar sonucunda beklenen olumlu etkiler geliştiği takdirde travma başta olmak üzere karaciğer hasarı oluşturan durumlarda resveratrol kullanılabilir. Özellikle travma sonrası uygulamalar ile de hastaların eve dönüş ve normal hayata başlama sürelerinde fark edilir kısalmalar izlenebileceği düşünülmektedir. Yine hastaların cerrahi uygulanmadan takip ve tedavisinin yapılmasıyla maliyetin daha az olması beklenebilir.

Sonuç olarak çalışmamız yara iyileşmesinde olumlu etkisi bilinen antiinflamatuvar ve antioksidan etkileri olan Resveratrol'un karaciğer iyileşmesi üzerine olumlu etkisi olduğunu göstermiştir.

5. KAYNAKLAR

1. McLoughlin E, McGuire A. Injury prevention. Trunkey DD, Lewis FR (editors). Current Therapy of Trauma, 4.Baskı. St Louis, Mosby 1999: 145-165
2. Schwartz SI. Liver. Ed:Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC(editor). Principles of Surgery. 7.baskı, NewYork: McGraw-Hill Book Company, 1999: 1395-1435.

3. Baş KK.. Künt batın travması sonucu gelişen solid organ yaralanmalarına güncel yaklaşım, Uzmanlık tezi, İstanbul: Dr. Lütfi 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. Fremont L. Biological effects of resveratrol. *Life Sci* 2000; 66: 663-673.
10. Arichi H, Kimura Y, Okuda H, Baba K, Kozawa M, Arichi S. Effects of stilbene components of the roots of *Polygonum cuspidatum* Sieb. Et Zucc. on lipid metabolism. *Chem Pharm Bull* 1982; 30: 1766-1770.
11. Kimura Y, Ohminami H, Okuda H, Baba K, Kozawa M, Arichi S. Effects of stilbene components of roots of *Polygonum* ssp. on liver injury in peroxidized oil-fed rats. *Planta Med* 1983; 49:51-54.
12. Dere F. Karaciğer anatomisi, 3.Baskı. Adana. 1994; 633-635,
13. Blumgart L H, Fong Y. Surgery of the liver and biliary tract, 3.baskı. Edinburg: Churchill. 2000; 1-33
14. Ratych RE, Smith GW. Anatomy and physiology of the liver. GD Zuidema. (editor). Shackelford's Surgery Of The Alimentary Tract.4.baskı. Philadelphia: Saunders, 1996; 357-373.
15. Sobotta. Anatomi 3. baskı. München. Urban Schwarzenberg. 1990; 125-127.
16. Lygidakis N J, Tytgat G N J. Hepatobiliary and pancreatic malignancies, 1.baskı New York: Thieme Medical Publishers Inc. 1989; 341-363
17. Feliciano DV, Burch JM, Graham JM. Abdominal vascular injury. Mattox KL, Feliciano DV, Moore EE (editors). *Trauma*. 4Baskı. New York: McGraw-Hill 2000:783-805

18. Redinger RN. The coming of age of our understanding of the enterohepatic circulation of bile salts. *Am J Surg* 2003; 185: 168,
19. Trauner M, Boyer JL: Bile salt transporters: Molecular characterization, function and regulation. *Physiol Rev* 2003; 83:633-671
20. Goldsmith N A, Woodburne R T. Surgical anatomy pertaining to liver resection. *Surg Gynecol Obstet*, 1957; 195: 310-318.
21. Bismuth H. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. *W J Surg* 1982; 6: 3-9.
22. 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.
23. Belgelerden S, Güney M. Karaciğer yaralanmaları. *İst Tıp Fak Mec*, 1970; 32: 326-34.
24. Felliciano DV. Surgery for liver trauma. *Ann Surg*, 1986; 204: 438-45.
25. Felliciano DV, Jordan GL, Bitondo CG, Mattox KL, Burch JM, Cruse PA. Management of 1000 consecutive cases of hepatic trauma. *Ann Surg*. 1986; 204: 438-45.
26. Türel Ö. Karın travmaları. Değerli Ü(editor). *Cerrahi Gastroenteroloji*. 2.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 1989: 497-511.
27. Yağmur Ö, Erkoçak EU, Kekeç Y, Demircan O. Travmatik karaciğer yaralanmaları. *Çağ Cer Der* 1992; 6: 185-188.
28. Davis JH, Pruitt JH, Pruitt BA Jr. *History In Trauma*, 4.baskı, New York: McGraw Hill 2000: 19-20.
29. Mulder DS. History of trauma. Felliciano DV, Moore EE, Mattox KL(editor). *Appleton & Lange*, 3.baskı, Stamford, Connecticut, 1996: 141-157
30. Lyons AS, Petrucelli RJ. *Medicine An illustrated History*, 1.baskı, New York, Harry Abrams, 1978: 478-510.
31. Maruyama H, Harada A, Kurokawa T, Kobayashi H, Nonami T, Nakao A, Takagi H. Duration of liver ischemia and hepatic regeneration after hepatectomy in rats. *J Surg Res* 1995; 58: 290-294.
32. Özbay K. *Türk asker Hekimliği tarihi ve asker hastaneleri*. 1.baskı, İstanbul: Yörük basımevi, 1976: 9-41.

- 33.** Tavilođlu K. Trauma ve Resusitasyon Kursu kitabı. 1.baskı, İstanbul: Logos Basımevi, 1998: 7-39
- 34.** Demiryürek H, Büyükdereli İ, Alparslan AH. Günümüzde Değişen Karaciğer Travma Cerrahisi. Ulusal Cerrahi Dergisi 1994; 10: 5-13.
- 35.** Lowny SF, Calvano SE. The systemic response to injury. Principles of Surgery. 7.baskı, New York: McGraw Hill, 1999: 3-51.
- 36.** Alexander RH, Herbert JP. "Course overview: the purpose, history, and concepts of the ALTS program for physicians" in Advanced Trauma Life Support Course for Physicians Manual. 3.baskı, Chicago, 1995: 9-16.
- 37.** Teasdale G, Lenner B. Assessment of come and impaired consciousness, A practical scale. Lancet 1974; 2: 81-85.
- 38.** Buich JM, Francoise RJ, Moore EE. Trauma Principles of Surgery.2.baskı, New York: McGraw Hill, 1999: 156-170.
- 39.** Soundappan SV, Holland AJ, Cass DT, Lam A. Diagnostic accuracy of surgeon performed focused abdominal sonography (FAST) in blunt paediatric trauma. Injury 2005; 36: 970 –975.
- 40.** Jones T K, Walsh J W, Maull K K. Diagnostic imaging in blunt trauma of the abdomen. Surg Gynecol Obstet, 1983; 157: 389-391
- 41.** Dattani R, Richards T, Smith C, Magee T. Trauma calls: role of the general surgeon and CT scanning. Emerg Med J, 2004; 22: 339-341
- 42.** Barba C, Owen D, Fleischer D, Brown RA. İs positive diagnostic peritoneal lavage an ablosute indication for laparotomy in all patients with blunt trauma. Can J Surg 1991; 34: 442-445.
- 43.** Sarkey AJ, Farnell MB, Williams HJ, Mucha P, Illstrup DM. The omplementary roles of diagnostic peritoneal lavage computed tomography in the evaluation of blunt abdominal trauma. Surgery 1989; 106: 794-800.
- 44.** Grotz MRW, Gummerson NW, Gansslen A, Petrowsky H, Kee M, Allami MK, et al. Staged management and outcome of combined pelvic and liver trauma: An international experience of the deadly duo. Injury 2006; 37: 642-651
- 45.** Ođuz M, Yalın R. Künt karın travmalarında peritoneal lavaj. Yen Tıp Der 1984; 1: 20-22.

- 46.** Wing VW, Federie MP, Morris Jr. The clinical impact of CT for blunt abdominal trauma. *A JR* 1985; 145: 1191-1194.
- 47.** Romano L, Giovine S, Guidi G, Tortora G, Cinque T, Romano S. Hepatic trauma: CT findings and considerations based on your experience in emergency diagnostic imaging. *Eur J Rad* 2004; 50: 59-66.
- 48.** Fischer RP, Beverghin BC, Engrav LH. Diagnostic peritoneal lavage, Fourteen years and 2586 patients later. *Am Surg* 1978; 136: 701-709.
- 49.** Cha JY, Kashulk JL, Sarin EL, Cothren CC, Johnson JL, Biffl WL, Moore EE. Diagnostic peritoneal lavage remains a valuable adjunct to modern imaging techniques. *J Trauma* 2009; 67: 330-334
- 50.** Kaudson S, Rode H, Millar AJ et al. Blunt liver trauma in children, nonoperative management. *J Pediatr Surg* 1985; 20:14-19
- 51.** Berci G, Sackier JM, Paz-Partlow M. Emergency laparoscopy. *Am J Surg* 1991; 161: 332-335.
- 52.** Natarajan B, Gupta PK, Cemaj S, Sorensen M, Hatzoudis GI, Forse RA. FAST scan: Is it worth doing in hemodynamically stable blunt trauma patients. *Surgery* 2010(baskıda).
- 53.** 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
- 54.** Günay K. Karın yaralanmaları Genel Cerrahi. 1.baskı, İstanbul: Nobel, 2002; 1: 327-344.
- 55.** 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
- 56.** Hatipoğlu AR, Karagülle E, Karakaya K, Gökçe SF, Abcı İ. Dokuz yıllık travma olgularımız. *Ulusal Travma Dergisi* 2001; 7: 091-095.
- 57.** Kozar RA, Mc Nutt MK. Management of adult blunt hepatic trauma. *Curr Opin Crit Care* 2010(baskıda)
- 58.** Fischer RP, Beverghin BC, Engrav LH, Benjamin CI, Perry JF. Diagnostic peritoneal lavage, Fourteen years and 2586 patients later. *Am Surg* 1978; 136: 701-704.
- 59.** Renz BM, Feliciano DV. Unnecessary laparotomies for trauma: A prospective study of morbidity. *J Trauma* 1995; 38: 350-356.
- 60.** Knudson MM, Lim RC, Oakes DD, et al. Nonoperative management of blunt liver injuries in adults, The need for continued surveillance. *J Trauma* 1990; 30:1494-1505.

61. 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
62. Pachter HL, Knudson MM, Esrig B, Ross S, Hoyt D, Cogbill T, et al. Status of nonoperative management of blunt hepatic injuries in 1995. *J Trauma* 1996; 40: 31-38.
63. Day AC, Rankin N, Charlesworth P. Diagnostic peritoneal lavage: Integration with clinical information to improve diagnostic performance. *J Trauma*, 1992; 32: 52-57.
64. 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.
65. Grabenwoger F, Dock W, Pichler W, Farres MT, Metz V. Diagnosis of liver trauma: ultrasound versus computed tomography. *Rototomography* 1989; 150: 163-166
66. Farnell MB, Spencer MP, Thompson E. Nonoperative management of blunt hepatic trauma in adults. *Surgery* 1988; 104: 748-756.
67. Kozar RA, Moore FA, Moore EE, West M, Cocanour CS, Davis J, et al. Western Trauma Association critical decisions in trauma: nonoperative management of adult blunt hepatic trauma. *J Trauma* 2009; 67: 1144-1148.
68. Bode PJ, Niezen RA, Von Vugt AB, Schipper J. Abdominal ultrasound as a reliable indicator for conclusive laparotomy in blunt abdominal trauma. *J Trauma* 1993; 34: 27-31.
69. Wilkinson A E. Review of diagnostic methods in abdominal trauma. *J Surg* 1989; 27: 49-50.
70. Andersson R, Bengmark S. Conservative treatment of liver trauma. *WJ Surg* 1990; 14: 483-486.
71. Federico JA, Horner WR, Clark DE, Isler RJ. Blunt hepatic trauma. *Arc Surg* 1990; 125: 905-909.
72. 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.
73. 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.

- 74.** Pachter HL, Spencer FC, Hofsetter SR, et al. Significant trends in the treatment of hepatic trauma, Experience with 411 injuries. *Ann Surg* 1992; 215:492-503.
- 75.** 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.
- 76.** Güçlü ME, Ertekin C, Bulut T. Künt karaciğer yaralanmaları 159 olgu analizi. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 1991; 7: 54-57.
- 77.** 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.
- 78.** Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. 1.baskı, İstanbul: Mimoza yayınları, 2000: 20-65.
- 79.** Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br. Med. Bull.* 1993; 49: 481-493.
- 80.** Frei B. Reactive oxygen species and antioxidant vitamins: Mechanisms of Action. *Am J Med* 1994; 97: 55-135.
- 81.** Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 1995; Dec 41: 1819-1828.
- 82.** 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.
- 83.** 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.
- 84.** Kocatürk U. Açıklamalı Tıp terimleri sözlüğü. 5. baskı, Ankara Üniv. Basımevi, 1991: 651-652
- 85.** Xu HS, Rosenlof LK, Jones RS. Bile secretion and liver regeneration in partially hepatectomized rats. *Ann Surg* 1993; 218: 176-182.
- 86.** Linder RM, Cady B. Hepatic resection. *Surg Clin North Am* 1980; 60: 349-360.
- 87.** İwatsuki S, Shaw BW Jr, Starzi TE. Experience with 150 liver resections. *Ann Surg* 1983; 197: 247-252.

- 88.** Tunçer C, Ünal S. Karaciğerin normal ve patolojik fizyolojisi. Sodeman's Pathologic Physiology. Türkçe 1.Baskı, İstanbul 1992: 954-991.
- 89.** 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.
- 90.** Şaylı BS. Medikal Genetik. Sodeman's Pathologic Physiology. Türkçe 1. Baskı, İstanbul: Türkiye Klinikleri Yayınevi, 1991: 73-77.
- 91.** Wheatley JM, Rosenfield NS, Berger L, LaQuaglia MP. Liver regeneration in children after major hepatectomy for malignancy-evaluation using a computer aidedtechnique of volume measurement. J Surg Res 1996; 61: 183-189.
- 92.** Liu ML, Mars WM, Zarnegar R, Michalopoulos GK. Uptake and distribution of hepatocyte growth factor in normal and regenerating adult rat liver. Am J Pathol 1994; 144: 129-140.
- 93.** Lindroos PM, Zornegor R, Michalopoulos GK. Hepatocyte growth factor (Hepatopoietin A) rapidly increases in plasma before DNA synthesis and liver regeneration stimulated by partial hepatectomy and carbon tetrachloride administration. Hepatology 1991; 13: 743-50.
- 94.** Nishizaki T, Takenaka K, Yoshizumi T et al. Alteration in levels of human hepatocyte growth factor following hepatectomy. J Am Coll Surg 1995; 181: 6-10.
- 94.** Kinoshita T, Tashiro K, Nakamura T. Marked increase of HGF mRNA in nonparanchymal liver cells of rats treated with hepatotoxins. Biochem Biophys Res Commun 1989; 165: 1229-1234.
- 95.** Michalopoulos GK. Liver regeneration: molecular mechanism of growth control. Faseb J 1990; 4: 176-87.
- 96.** Michalopoulos GK, De Frances MC. Liver regeneration. Science 1997; 276: 60-66.
- 97.** Hashimoto M, Kothary BC, Raper S. The effects of transforming growth factor alpha and somatostatin on regenerating hepatocytes in the rat. Regulatory peptides 1993; 44: 49-59.
- 98.** Schleimer K, Stippel DL, Kasper HU, Prenzel K, Gaudig C, Tawadros S, Hoelscher AH, Beckurts KT. Portal vein arterialization increases hepatocellular apoptosis and inhibits liver regeneration. J Surg Res 2008; 49: 250-258.

- 99.** Francavilla A, Polimeno L, Barone M et al. Hepatic regeneration and growth factors. *J Surg Oncol* 1993; 13: 1-7.
- 100.** Culpitt SV, Rogers DF, Fenwick PS, Shah P, De Matos C, Russell RE, et al. Inhibition by red wine extract, resveratrol, of cytokine release by alveolar macrophages in COPD. *Thorax* 2003; 58: 942-946.
- 101.** 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.
- 102.** 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.
- 103.** Batman F, Aydın M, Sayek İ. Karaciğer Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi. *Temel Cerrahi*. 3.baskı, Ankara: Güneş Kitapevi, 2004: 1295-1301.
- 104.** Signorelli P, Ghidoni R. Resveratrol as an anticancer nutrient: molecular basis, open questions and promises. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 2005, 16: 449-466.
- 105.** Wenzel E, Germany SV. Metabolism and bioavailability of trans-resveratrol. *Mol Nutr Food Res*. 2005; 49: 472–481.
- 106.** Celotti E, Ferrarini R, Zironi R, Conte LS. Resveratrol content of some wines obtained from dried vapolicella grapes : Reccioto and Amarone. *J Chromatogr A* 1996; 730: 47-52.
- 107.** Shan C, Yang S, He H, Shao S, Zhang P. Influence of 3,4,5-trihydroxystilbene-3-D-monoglucoside on Rabbit Platelet Aggregation and Thromoboxane B2 Products on in Vitro. *Zhongguo Yooli Xuebao* 1990; 11: 524-534.
- 108.** Shen M, Jia GL, Wang YM, Ma H. Cardioprotective effect of resvaratrol pretreatment on myocardial ischemia–reperfusion induced injury in rats. *Vascul Pharmacol* 2006; 45: 122–126.
- 109.** Bertelli A, Bertelli AAE, Gozzini A, Giovannini L. Plasma and Tissue Resveratrol Concentrations and Pharmacological Activity. *Drugs Ex. Clin. Res*. 1998; 24: 133-138.
- 110.** El-Mowafy AM, Alkhalaf M. Resveratrol activates adenylyl-cyclase in human breast cancer cells: a novel, estrogen receptor-independent cytostatic mechanism. *Carcinogenesis* 2003; 24: 869-873.

- 111.** Atten MJ, Attar BM, Milson T, Holian O. Resveratrol-induced inactivation of human gastric adenocarcinoma cells through a protein kinase C-mediated mechanism. *Biochem Pharmacol* 2001; 62: 1423–1432.
- 112.** Woo JH, Lim JH, Kim YH, Suh SI, Min DS, Chang JS, et al. Resveratrol inhibits phorbol myristate acetate-induced matrix metalloproteinase-9 expression by inhibiting JNK and PKC delta signal transduction. *Oncogene* 2004; 23: 1845–1853.
- 113.** Shin NH, Ryu SY, Choi EJ, Kang SH., Chang, IM, Min KR, Kim Y. Oxyresveratrol as the Potent Inhibitor on Dopa Oxidase Activity of Mushroom Tyrosinase. *Biochem and Biophys Res Commun* 1998; 243: 801–803.
- 114.** Jang M, Pezzuto JM, Effects of resveratrol on 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetateinduced oxidative events and gene expression in mouse skin. *Cancer Letters* 1998; 134: 81- 89.
- 115.** 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.
- 116.** 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.
- 117.** 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.
- 118.** Cummings MC, Winterford CM, Walker NI. Apoptosis. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 88-101.
- 119.** 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.
- 120.** Majno G, Torisl A. Apoptosis oncosis and necrosis. *Am J Pathol* 1995; 146: 3-15.
- 121.** Schwartzman RA, Cidloski JA. Apoptosis; the biochemistry and molecular biology of programmed cell death. *Endocrine Reviews* 1993; 14: 133-144.
- 122.** Cohen JJ. Apoptosis. *Immunol Today* 1993; 14: 126-130.
- 123.** Fadeel B, Orrel-US S. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wideranging implications in human disease. *J Intern Med* 2005; 258: 479-517.
- 124.** 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.

125. Lavrik In, Golks A, Krammer PH. Caspases: pharmacological manipulation of cell death. *J Clin Invest* 2005; 115: 2265-2272.

126. Samali A, Zihivotovsky B, Jones D, Nagata S, Orrenius S. Apoptosis: cell death defined by caspase activation. *Cell Death Differ* 1999; 6: 495-496.

127. Cohen JJ: Apoptosis and its regulation. *Adv Exp Med Biol* 1996; 406: 11-20.

128. 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.

129. Lu J, Ashwell K, Ken WS, Waite P. Advances in spinal cord injury: Role of Apoptosis. *Spine* 2000; 25: 1859-1866.

130. Korsmeyer SJ. Bcl-2 initiates a new category of oncogenes; regulators of cell death. *Blood* 1992; 80: 879-886.

131. Wiessner C, Sauer D, Alaimo D, Allegrini PR. Protective effect of a caspase inhibitor in models for cerebral ischemia in vitro and in vivo. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2000; 46: 53-62.

132. Anr AP, Levy ML. Pathogenesis and pharmacological strategies for mitigating secondary damage in acute spinal cord injury. *Neurosurgery* 1999; 44: 1027-1039.

133. 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: 71-7.

134. Choi DW. Glutamate neurotoxicity in cortical cell culture in calcium dependent. *Neurosci Lett* 1985; 58: 293-297.

135. 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.

136. Spencer S, Cataldo NA, Jaffe RB. Apoptosis in the human female reproductive tract. *Obstetrical and Gynecological Survey* 1996; 5: 314-323.

137. Cummings MC, Winterford CM, Walker NI. Apoptosis. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 88-101.

138. Wyllie AH. Glucocorticoid-induced thymocyte apoptosis is associated with endogenous endonuclease activation. *Nature* 1980; 284: 555-556.

- 139.** Eastman A. Survival factors, intranuclear signal transduction and the activation of endonucleases in apoptosis. *Cancer Biology* 1995; 6: 45-52.
- 140.** 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.
- 141.** Majno G, Torisl A. Apoptosis oncosis and necrosis. *Am J Pathol* 1995; 146: 3-15.
- 142.** 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.
- 143.** Majno G, Torisl A. Apoptosis oncosis and necrosis. *Am J Pathol* 1995; 146: 3-15.
- 144.** Cummings MC, Winterford CM, Walker NI. Apoptosis. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 88-101.
- 145.** Cohen JJ. Apoptosis. The physiological pathway of cell death. *Hosp Pract* 1993; 15: 35-43.
- 146.** Levison DA, Hopvwood D. Atrophy and apoptosis in the cyclical human endometrium. *J Pathol* 1976; 119: 159-166.
- 147.** Schwartzman RA, Cidloski JA. Apoptosis; the biochemistry and molecular biology of programmed cell death. *Endocrine Reviews* 1993; 14: 133-144.
- 148.** 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.
- 149.** Kiess W, Gallaher B. Hormonal control of programmed cell death apoptosis. *Eur J Endocrin* 1998; 18: 482-491.

6. ÖZGEÇMİŞ

1975 yılında Kütahya'da doğdu. İlk ve orta öğrenimini Kütahya'da tamamladıktan sonra 1993 yılında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandı. 2001 yılında Tıp Fakültesinden mezun oldu ve aynı yıl Kütahya Dumlupınar üniversitesinde pratisyen hekim olarak göreve başladı. 2005 yılı Eylül TUS sınavıyla halen çalışmakta olduğu Fırat Üniversitesi Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında asistan olarak göreve başladı. Halen bu görevine devam etmektedir.

