

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP
ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA KARACİĞER YARALANMASINA
BAĞLI KONTROLSÜZ KANAMADA
TERLİPRESSİN'İN SAĞKALIM VE
ABDOMİNAL KANAMAYA ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. BAŞAK BAYRAM

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2008

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP
ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA KARACİĞER YARALANMASINA
BAĞLI KONTROLSÜZ KANAMADA
TERLİPRESSİN'İN SAĞKALIM VE
ABDOMİNAL KANAMAYA ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. BAŞAK BAYRAM

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı:

Yard. Doç. Dr. Rıdvan Atilla

İZMİR-2008

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda desteklerini ve yönlendirmelerini benden esirgemeyen tez danışmanım Yard. Doç. Dr. Rıdvan Atilla'ya, lojistik ve psikolojik desteği için Yard. Doç. Dr.Gürkan Ersoy'a, İhtisas sürem boyunca bilgi ve birikimlerini bizimle paylaşan hocalarım Doç. Dr. Sedat Yanturalı ve Doç Dr. Hakan Topaçoğlu'na; tüm desteği ve sabrı için Öğr. Gör. Uzm. Dr. Neşe Oray'a,

Deneyin yapılması ve diğer tüm aşamalarında gece ve gündüz gözetmeksizin benimle çalışan Farmakoloji AD Öğr. Gör. Uzm. Dr. Nil Hocaoğlu Aksay'a ve tüm destekleri için Doç Dr. Şule Kalkan'a,

Asistanlığım süresince birlikte, zor ve yorucu çalışma ortamımızı paylaştığım değerli kıdemlilerime, asistan arkadaşlarıma,

Ve son olarak tüm hayatım boyunca benden desteklerini ve sevgilerini esirgemeyen sevgili anne ve babama

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Başak Bayram

İÇİNDEKİLER

I. Tablo, Şekil ve Resim Dizini-----	III
II. Kısaltmalar -----	IV
III. Özet-----	1
IV. Özet (İngilizce)-----	3
V. Giriş ve Amaç -----	5
VI. Genel Bilgiler -----	7
1. Tarihçe-----	7
2. Dünyada Travma -----	9
3. Travmaya Bağlı Kanamalar-----	10
4. Travmaya Bağlı Kanamalara Genel Yaklaşım -----	10
5. Karaciğer -----	15
a. Karaciğerin Topografik Anatomisi -----	15
b. Karaciğerin Bağları -----	16
c. Damarsal Yapıları -----	16
d. Karaciğerin Segmenter Anatomisi-----	17
e. Sıçanlarda Karaciğer Anatomisi -----	17
6. Karaciğer Yaralanmaları-----	17
7. Vazopressin ve Analogları -----	19
a. Vazopressin Sentez ve Salınımı-----	19
b. Terlipressin -----	23
VII. Gereç ve Yöntem -----	25
1. Deney Protokolü-----	25
2. Hayvan Yaşamının Sonlandırılması -----	29
3. İstatistiksel Analiz-----	30
VIII.Sonuçlar-----	31
IX. Tartışma-----	39
X. Sonuç -----	44
XI. Referanslar-----	45

I. TABLO, ŞEKİL VE RESİM DİZİNİ

- Tablo 1.** Travma hastalarında hemostaz sağlanmasına yönelik girişimler
- Tablo 2.** Hastanın ilk bulgularına göre tahmini sıvı ve kan kaybı
- Tablo 3.** Karaciğer yaralanmalarının derecelendirilmesi
- Tablo 4.** Vazopressin reseptörlerinin alt tipleri ve fonksiyonları
- Tablo 5.** Vazopressin ve analoglarının etkiledikleri reseptörler ve klinikte kullanım endikasyonları
- Tablo 6.** Kontrol grubu deney akış tablosu
- Tablo 7.** Ringler Laktat grubu deney akış tablosu
- Tablo 8.** Terlipressin grubu deney akış tablosu
- Tablo 9.** Deney başlangıcında her üç grubun ortalama arter basıncı, kalp hızı ve vücut ağırlıkları
- Tablo 10.** Deney başlangıcında her üç grubun kan gazı, laktat, hematokrit, hemoglobin değerleri
- Tablo 11.** Gruplarda çıkarılan karaciğer ağırlığı ve sol lob ağırlığına oranları
- Tablo 12.** Deney sonunda her üç grubun kan gazı, laktat, hematokrit, hemoglobin değerleri
- Şekil 1.** Vazopressin ve sentetik vazopressin agonistlerinin aminoasit dizilimi
- Şekil 2.** Matsuoka ve arkadaşlarının tanımladığı karaciğer yaralama modeli
- Şekil 3.** Tüm grupların ortalama arter basıncında zamana göre yüzde değişim grafiği
- Şekil 4.** Tüm grupların kalp hızlarının zamana göre yüzde değişim grafiği
- Şekil 5.** Her üç grup için sağkalım oranlarının zamana göre değişimi
- Resim 1 ve 2.** Trakeotomi açılması, arter ve ven kanülasyonları
- Resim 3 ve 4.** Karaciğer yaralanması ve sütürasyon

II. KISALTMALAR

ABD-----	Amerika Birleşik Devletleri
AVP-----	Arjinin Vazopressin
ATLS-----	İleri Travma Yaşam Desteği
ATU-----	Acil Tıp Uzmanı
BT-----	Bilgisayarlı Tomografi
CPR-----	Kardiyopulmoner Resüsitasyon
DAB-----	Diastolik Arter Basıncı
Dİ-----	Diabetes İnsipidus
DPL-----	Tanısal Peritoneal Lavaj
FAST-----	Odaklanılmış Abdominal Travma Ultrasonografisi
Hb-----	Hemoglobin
Htc-----	Hematokrit
İP-----	Periton içi
IV-----	Damar içi
KH-----	Kalp Hızı
MOF-----	Çoklu Organ Yetmezliği
OAB-----	Ortalama Arteriyel Kan Basıncı
RL-----	Ringer Laktat
SAB-----	Sistolik Arter Basıncı
SIRS-----	Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu
SF-----	Serum Fizyolojik
SSS-----	Santral Sinir Sistemi
TER-----	Terlipressin

III. ÖZET

Sıçanlarda karaciğer yaralanmasına bağlı kontrolsüz kanamada, Terlipressin'in sağkalım ve abdominal kanamaya etkinliğinin değerlendirilmesi

Dr. Başak Bayram

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp AD. İnciraltı/İZMİR

AMAÇ:

Kanamalar, travmaya bağlı yaralanması olan hastalarda ölüm ve sakatlığın önemli sebeplerinden birisidir. Buna karşın kontrolsüz hemorajik şok hastalarında en iyi sıvı tedavi yöntemi henüz tartışmalıdır. Karaciğer boyutu ve anatomik lokalizasyonu nedeniyle künt ve penetran travmalarda en sık yaralanan solid organdır. Bu çalışmada sıçanlarda karaciğer yaralanmasına bağlı kontrolsüz kanama tedavisinde, intravenöz bolus Terlipressin ve hemorajik şoka bağlı uygulamasının, kontrollü kristaloid sıvı tedavisiyle karşılaştırıldığında; abdominal kanamaya hemodinamik parametrelere etkisinin değerlendirilmesini amaçladık.

GEREÇLER VE YÖNTEM:

Çalışma için randomize olarak seçilen, ağırlıkları 250 ± 30 gr arasında değişen, 21 adet erkek Wistar albino ırkı sıçan kullanıldı. Sıçanlara anestezi uygulandıktan sonra standart karaciğer yaralanması için orta hat abdominal insizyon sonrası median ve sol lateral lobların yaklaşık %65'i bisturi insizyonu ile çıkartıldı. Cerrahi işlem sonrası kanama kontrolü için ek cerrahi girişim uygulanmadı, karın cildi suture edildi. Karaciğer yaralanmasından sonra sıçanlar her biri 7 sıçandan oluşan 3 gruba ayrıldı; 1. grup kontrol grubuydu ve karaciğer yaralaması sonrası, terlipressin bolus dozuyla aynı miktarda serum fizyolojik (SF) (500 µL) plasebo olarak verildi. Sonrasında ek sıvı veya ilaç uygulanmadı. 2. gruba karaciğer yaralaması sonrası bolus ringer laktat uygulandı, 3. gruba karaciğer yaralaması sonrası bolus Terlipressin (500 µL) uygulandı ve sonrasında 2. ve 3. gruplara ortalama arteriyel kan basıncı (OAB) 40mmHg'nın altına düşmeyecek şekilde ilave ringer laktat (RL) (2ml/kg/dk) verildi. İhtiyaç halinde sıvı uygulaması, sonraki 75 dakika boyunca devam ettirildi. Stabilizasyon periyodu sonunda ve karaciğer yaralanması itibariyle 30. ve 90. dk'larda veya deney sırasında ölen sıçanlardan ölüm anında heparinize enjektörlere arteriyel kan örnekleri alınarak (250 µL) arteriyel kan gazı, laktat düzeyi ve hematokrit düzeyleri ölçüldü. Deney sonunda ringer laktat

ve terlipressinin abdominal kanamaya etkisini belirlemek için, peritoneal kavitedeki serbest kan pamuğa emdirilerek tartıldı. Pamuğun tek başına ağırlığından çıkartılarak batın içi kanama miktarı hesaplandı.

BULGULAR:

Deney gruplarının OAB'ları, kalp hızları (KH), vücut ağırlıkları, kan gazları ve laktat başlangıç değerleri ile çıkarılan karaciğer ağırlıkları arasında fark yoktu. Tüm gruplarda karaciğer yaralanması sonucu OAB'ında başlangıca göre anlamlı azalma saptandı ($p<0.001$). Terlipressin bolus uygulamasından ortalama 4.57 ± 0.9 dakika sonra OAB'ında $\%190\pm 23.13$ 'lik artış oluştu. Kan kaybı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında RL grubunda anlamlı şekilde fazlaydı, kontrol grubu ile terlipressin grubu arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (8.11 ± 0.655 mL, 12.76 ± 1.927 mL ve 10.50 ± 1.251 mL; kontrol grubu ile RL ve terlipressin grupları sırasıyla, $p=0.041$ ve $p=0.117$). Deney sonunda kontrol grubunda 5, RL grubunda 6, terlipressin grubunda 2 hayvan kaybedildi, yaşam süreleri (30.dk) sırasıyla 28.6%, 28.6% ve 71.4% idi.

SONUÇ:

Karaciğer yaralanmasından sonra bolus terlipressin uygulaması, OAB'ında artış oluştururken, kontrol grubuna göre abdominal kanamada artmaya yol açmadan yaşam süresini belirgin şekilde uzatmıştır.

ANAHTAR KELİMELER:

Terlipressin, travma, karaciğer, kanama

IV. SUMMARY

Effects of Terlipressin for mortality and abdominal bleeding in a Severe Uncontrolled Hemorrhagic Model of Rat Liver Injury

Başak Bayram MD.

Dokuz Eylul University, School of Medicine, Department of Emergency Medicine

Izmir/Turkey

STUDY OBJECTIVE:

Hemorrhage is a common cause of mortality and morbidity for traumatic injury. However, the best fluid resuscitation strategy for uncontrolled hemorrhage has been unknown yet. The liver is the most commonly injured solid organ in blunt and penetrating injury. This study was designed to evaluate, the effects of terlipressin versus controlled fluid resuscitation on hemodynamic variables and abdominal bleeding in a rat model of uncontrolled hemorrhage from liver injury.

METHODS:

Twenty-one Wistar rats with average weights of 250 ± 30 gr were anesthetized with an uretan/chloralose (500mg/kg, 50mg/kg ip) in this study. Uncontrolled hemorrhagic experiments were initiated by creation of a standardized liver injury. A midline celiotomy was performed and approximately 65% of the median and left lateral lobes were removed with sharp dissection. No attempts for hemostasis were performed after the surgical procedure; abdominal cavity then was closed with stapler. After creation of the liver injury, rats were randomized to one of three resuscitation groups; the first group was the control group, in which terlipressin bolus dose equal to volume of saline placebo (500 μ L) was given. The second group was LR group in which Lactated Ringer's solution bolus dose of 4 ml/kg was given after liver injury. The third group was Terlipressin group in which terlipressin was given in a bolus dose of 500 μ L. Lactated Ringer's solution was given at an infusion rate of 2mL/kg/min in order to maintain a mean arterial blood pressure of 40 mmHg for the LR and Terlipressin groups. To all of the three groups, continuous supplemental LR infusion then was given for the next 75 minutes. Blood samples were taken from rats for arteriel blood gase analysis and determining serum lactate and Htc levels at 0, 30, and 90 minutes. At the end of

the experiment, free intraperitoneal blood was collected on preweighed pieces of cotton, and the amount of free blood was determined by the difference in wet and dry weights.

RESULTS:

There were no differences between groups for MAP, heart rate, blood gases and lactat analysis, average weights and the percentage of liver excised at the preinjury time point. MAP decreased in all of the groups after the liver injury ($p < 0.001$). In response to resuscitation, Terlipressin group demonstrated a significant elevation in MAP, averaged 190 ± 61 approximately 4 minutes 30 seconds later. Blood loss was greater in the LR group compared with control group, there wasn't any statistically significant difference between control and terlipressin groups ($8.11 \pm 0.655\text{mL}$, $12.76 \pm 1.927\text{mL}$ and $10.50 \pm 1.251\text{mL}$; control group with RL and terlipressin groups respectively, $p = 0.041$ and $p = 0.117$). At the end of the study, 5 rats in control group, 5 rats in LR group and 2 rats in terlipressin group died, average survival times were 28.6%, 28.6% and 71.4%, respectively.

CONCLUSION:

IV terlipressin bolus after liver injury, contributed an increase at MAP and survival times without increasing abdominal bleeding compared with control group.

KEY WORDS:

Terlipressin, trauma, liver, hemorrhage

V. GİRİŞ VE AMAC

Travmaya bağlı ölümler tüm dünyada artmaktadır. Dünya genelinde 2000 yılında beş milyon insan travmatik yaralanma nedeniyle ölmüştür ve 2020 yılında tüm dünyada sekiz milyonun üzerinde travmaya bağlı ölüm olacağı tahmin edilmektedir (1). Bu ölümlerin yaklaşık %30'u hemorajik şok nedeniyle olmaktadır. Buna rağmen kontrolsüz hemorajik şok hastalarında en iyi sıvı tedavi yöntemi henüz tartışmalıdır (2,3). Travma hastalarında alışılmış uygulama, hastaya başlangıçta hızlı bolus sıvı ve takiben ilave sıvı tedavisi olarak genel olarak kabul görmekle beraber bu tedavinin özellikle batın travmalı hastalarda ölüm oranını arttırdığını bildiren çalışmalar vardır (1,4,5). Özellikle penetran karın travmalı hastalarda gecikmiş resüsitasyon ve kontrollü hipotansiyonun sağ kalımda artmaya yol açtığı birçok yeni çalışmada gösterilmiştir (5,6).

Kontrolsüz hemorajik şok hastalarında en uygun sıvı resüsitasyon stratejisinin tartışmalı olması bu hastalarda alternatif tedavi yöntemlerinin araştırılmasına yol açmıştır. Alternatif tedavi yöntemlerinden biri olan vazopressin infüzyonunun sonuçları umut vericidir (6,7). Penetran karaciğer yaralanmasına bağlı kontrolsüz hemorajik şokta vazopressin verilmesinin splanknik kan akımı ve kanamayı azalttığı hayvan deneyleri ve klinik çalışmalarda gösterilmiştir (7,8,9). Vazopressinin diğer bir etkisi kanlanmayı subdiyafragmatik alandan beyine ve kalbe yönlendirmesidir. Bu etkisi kanamayı azaltırken aynı zamanda vital organ perfüzyonunun korunmasına yardımcı olmasını sağlar. Çalışmalarda vazopressin uygulamasının kısa ve uzun dönem sağkalımda düzelmeyi sağladığı gösterilmiştir(6,7).

Terlipressin (Tri-glycyl-lysine-vasopressin) uzun etkili bir vasopressin analogudur. Terlipressin ve vazopressin portal kan akımı ve yine mukozal kan akımını azalttığı için varislere bağlı gastrointestinal kanamalarda kullanılmaktadır (10,11). Terlipressin intravenöz (IV) verilmesi sonrası ilk beş dakikada hepatik kan akımı ve portal venöz kan akımında anlamlı düşmeye, buna karşılık hepatik arteriyel kan akımında artmaya yol açar (12).

Terlipressin'in sistemik etkileri nedeniyle farklı şok tiplerinde kullanımına dair birçok çalışma yapılmıştır. Katekolaminlere dirençli septik şokta ortalama arteriyel kan basıncında (OAB) ve böbrek fonksiyonlarında anlamlı düzelmeye yol açtığı klinik ve deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (13,14). Sıçanlarda kuyruk amputasyonu sonrası oluşturulan hemorajik şok modelinde vasopressin ve terlipressinin etkinliğini değerlendiren bir çalışmada; her ikisinin de hemodinamik parametreleri ve sitokin profilini düzelttiği ve terlipressinin

uygulama kolaylığı ve daha uzun etkili olması nedeniyle avantajlı olduğu ifade edilmiştir (15).

Yapılan çalışmalarda terlipressinin kan basıncında artmayla beraber karaciğer kan akımını azalttığı gösterilmiştir. Biz, bu çalışmamızda sıçanlarda terlipressin uygulamasının, deneysel karaciğer travmasına bağlı hemorajik şok sonucu oluşacak hemodinamik parametrelere ve abdominal kanama miktarına etkilerini incelemeyi amaçladık.

VI. GENEL BİLGİLER

1. Tarihçe

Travma sözcüğü Yunanca kökenli "**τραυμα**" yani "yara" kelimesinden gelmektedir(2). Travma ile ilgili ilk yazıya Mısır'da M.Ö. 3000 ve 1600 yılları arasında yazıldığı düşünülen Edwin Smith papirüsünde rastlanmıştır. Burada çoklu yaralanmalı 48 olgu ele alınmaktadır. M.Ö. 2500 ile 1500 yılları arasında Sushnuta adlı Hintli bir hekim 100 civarında cerrahi aleti tanımlamış, kopan kulakların dikilmesi ve burun rekonstrüksiyonundan bahsetmiştir. Antik Yunan'da Hipokrat'ın travmalı hasta tedavisi konusunda çalışmaları olmuştur. Daha sonraki dönemlerde, travma konusunda gelişmeler askeri hekimlerin savaşlar sırasındaki birikimlerini kaleme alması ile olmuştur. İlk hastaneler Romalılar devrinde kurulmuştur. Yaralı askerler önceleri zengin kişilerin evlerinde bakılırken, daha sonraları çadır ve baraka düzenine geçilmiştir. Böylece günümüz sahra hastanelerinin temeli atılmıştır. Sir John Pringle, 18. yüzyıl ortalarında Kızıl Haç fikrini geliştirmiştir (16).

Asırlar boyunca travma sonrasında sık rastlanan kanama, ağrı ve enfeksiyon gibi bulgular cerrahların korkulu rüyası olmaya devam etmiştir. Ancak Dr. Pasteur'un bakterilerin enfeksiyon etkeni olduğunu göstermesiyle ve Lister'in antiseptiği tanımlaması ile enfeksiyon alanında büyük ilerlemeler olmuştur. Kanama ve ağrı da gelişen teknoloji içinde sorun olmaktan çıkmıştır. 19. yüzyılda Napoleon'un komutanlarından Dominique Jean Larrey, "uçan ambulans" adını verdiği ve atların çektiği arabalar ile yaralıları savaş alanından cerrahi müdahalenin yapıldığı çadırlara taşıtmıştır. Böylece günümüzdeki modern hasta taşıma sisteminin ilk adımını atmıştır.

Birinci Dünya Savaşı başladığında bilimsel açıdan deneysel araştırmalara ağırlık verildiğinden, travma konusunda önceki dönemlere göre birçok ilerleme kaydedilmiştir. Ancak tüm bunlara rağmen bu savaş, travmalı hastanın bakımı konusunda birçok eksiğin ortaya çıkmasına neden olmuştur. İkinci Dünya Savaşında ise nükleer fizik ve elektronik monitörizasyon olanakları ile antibiyotik tedavisi devreye girmiştir. Kore savaşında seyyar askeri cerrahi hastaneleri oluşturulmuş ve kısaca MASH (Mobile Army Surgical Hospital) olarak adlandırılmıştır (16).

Modern acil tıp eğitim ve uygulamalarının uluslararası kapsamda yaklaşık olarak 40 yıllık tarihsel geçmişi vardır. 'Kazalara bağlı ölüm ve sakatlıkları "modern toplumun ihmal edilmiş hastalığı" olarak tanımlayan Amerikan Ulusal Bilimler Akademisi, acil sağlık

hizmetlerinin sunulacağı sistemin ilk adımını 1966 yılında atmıştır (16). 1980'lere kadar sistematik ve bölgesel travma bakımı gelişmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nden (ABD) Avrupa, Latin Amerika ve Avustralya'ya kadar dünyanın birçok gelişmiş ülkesinde bölgesel, ulusal ve lokal birkaç hastane öncesi acil bakım sistemi kurulmuştur. Hastane öncesi bakımda sistematik yaklaşımların düzenlenmesi sonrası hasta sağ kalımında belirgin düzelme olduğu epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir (17). Bu sistemler ağır yaralanmalı hastaların yaralanmadan sonra doğrudan veya stabilizasyon sonrası travma merkezlerine ulaştırılmasına odaklanmıştır. Travma bakımının koşulu sahada bakımı sağlayan tıbbi ekip ve daha uzaktaki travma merkezindeki ekip arasındaki bütünlüktür (18). Kuzey Amerika'da (ABD ve Kanada) sistem, hastayı doktora ve dolayısı ile hastaneye taşımayı amaçlarken, Avrupa ülkelerinde doktoru ve gerektiğinde yoğun bakım hizmetlerini hastaya taşımak üzerine kurgulanmıştır (19). Avrupa'da uygulanan sistem, ülkeden ülkeye farklılıklar gösterse de, genellikle uzman doktor temellidir. Batı Avrupa'da İngiltere dışındaki pek çok ülkede henüz acil tıp uzmanı (ATU) eğitimi resmi olarak kabul görmemiştir. Bu ülkelerde ambulanslarda anesteziyoloji uzmanları, bazen de travma cerrahları görev yapmaktadır (20).

Ülkemizde acil sağlık hizmetlerinin gelişimi ve ayrı bir bölüm olması çok yakın bir dönemde oldu. Acil tıp eğitimi ayrı bir klinik uzmanlık ana dalı olarak ilk olarak 15 yıl önce vermeye başlandı. İlk olarak ATU eğitimine 1994 yılında ve ambulans ve acil bakım teknikerliği eğitimine 1993 yılında başladı (21). Ülkemizde verilen acil sağlık hizmetinin yapısı genelde "Kuzey Amerika Acil Sağlık Hizmetleri" sistemine benzemektedir. Ülkemizdeki uygulamayı Avrupa'daki örneklerinden ayıran fark ise ambulanslarda görev yapan doktorların genellikle tıp fakültesi sonrasında herhangi bir ek eğitim almamış pratisyenler olmaları idi ancak mezuniyet sonrası verilen hizmete yönelik eğitim gerekliliğinin ortaya çıkması sonucunda Sağlık Bakanlığı tarafından 03 Haziran 2004 tarihinde "Acil Hekimliği Sertifikasyon Yönergesi" yayınlandı. Yönerge acil hastalara hizmet veren pratisyen hekimlerin "Temel Yaşam Desteği", "Erişkin İleri Yaşam Desteği", "Çocuklarda İleri Yaşam Desteği" ve "İleri Travma Yaşam Desteği" eğitimleri almalarını zorunlu kılmaktadır (22).

2. Dünyada Travma

Tüm insanlar travmatik yaralanma için risk altındadır. Yaralanma nedenleri, yaşama şekli ve sosyoekonomik duruma bağlı olarak değişiklikler gösterir. Travmaya bağlı ölümlerin %90'ı düşük ve orta gelirli ülkelerde olmaktadır. Mortalite oranı düşük gelirli Doğu Avrupa ülkelerinde en yüksek ve Kuzey Amerika, Batı Avrupa, Çin, Japonya ve Avustralya'da en düşüktür. Ülkemiz travmaya bağlı mortalitenin yüksek olduğu ülkeler arasındadır (23). 2000 yılında dünya genelinde 5 milyon insan travmatik yaralanma nedeniyle ölmüştür, popülasyon için ölüm oranı %0.084'dir. Yaralanmalar dünya genelinde ölümlerin %9'undan sorumludurlar ve tüm hastalıkların %12'sini oluştururlar (23). Travmalar 15-44 yaş arasında ölümlerin en önde gelen sebebidir (24). Kişiler arası şiddet ve terörizmden, motorlu araç ve ev kazalarına kadar birçok farklı yaralanma mekanizması travmaya sebep olabilir. Tüm dünyada trafik kazalarına bağlı yılda yaklaşık 1,2 milyon ölüm meydana gelmektedir. Trafik kazaları, ölüm sebepleri arasında 11. sıradadır ve travmaya bağlı ölümlerin %25'inin sebebidir.

Yaralanma mekanizmasının mortaliteye etkisini inceleyen çalışmaların verileri değişiklikler göstermektedir. Bir çalışmada ateşli silah yaralanmaları ve delici-kesici alet yaralanmalarının ölümlerin %49'undan sorumlu olduğu bildirilirken, diğerlerinde düşmeler, trafik kazaları gibi künt travmaların ölümlerin %60'undan fazlasına sebep olduğu bildirilmiştir. Buna karşılık penetran travmalar ilk 72 saatteki ölümlerin önemli sebebidir (25,26,27).

Travmaya bağlı ölümlerin %40-50'si yaşamla bağdaşmayan ağır kafa travması, boyun kırıkları ya da kalp hasarları gibi nedenlerle yaralanmadan sonra hemen olay yerinde, %30-40'ı devam eden iç kanamalar ve ağır organ yaralanmaları gibi nedenlere bağlı olarak yaralanmadan sonraki birkaç saat içinde ve kalan %20'si ise yaralanmadan sonraki günler ve haftalar içinde, sepsis ve çoklu organ yetersizliği gibi komplikasyonlar nedeni ile gerçekleşmektedir (27,28).

Hemorajik şok doğrudan erken ölümle sonuçlanır ve yaralanma sonrası kötü prognozun önemli bir belirteçidir. Sahada veya hastanede ilk değerlendirmede hipotansiyon saptanması, organ yetmezliği ve enfeksiyon gibi komplikasyonlarla ilişkilidir (29,30). Hemorajik şok tedavisinde en etkin tedavi kan transfüzyonudur. Ancak bu tedavi çoklu organ yetmezliğine (MOF), yoğun bakımda ve hastanede kalış süresinde uzamaya ve mortalitede artmaya yol açmaktadır (31,32). Ciddi travmalı hastaların hastane bakımlarında pnömoni ve sepsis gibi

enfeksiyonlar, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) ve MOF spesifik yaralanmanın dışındaki önemli ölüm sebepleridir (25,26,27).

3. Travmaya Bağlı Kanamalar

Kanama, travmaya bağlı yaralanması olan hastalarda ölüm ve sakatlığın önemli sebeplerinden birisidir. Ağır kanamalar travmanın erken fazında ortaya çıkar ve tipik olarak devam eden yaralanmanın sonucudur (18). Kanamalı travma hastalarında sıklıkla acilen cerrahi kanama kontrolü gerekir ve travma ölümlerinin %80'inden fazlası ameliyathanede ortaya çıkar (33). Bu tipte ağır kanamalar “cerrahi kanama” olarak tanımlanabilir ve hipotansif hastaların yaklaşık %50'sini oluşturur. Cerrahi kanama tanımı, tanı koymak için cerrahi girişimin veya kanamanın durdurulması için sütür, hemostatik ajan uygulama ve packing gibi işlemlerin gerektiği durumları kapsar. Kanama kontrolünün yapılamaması ölümlerle sonuçlanabilir. Bu nedenle kanamalı hasta bakımında en üstün yaklaşım kanamanın kontrol altına alınmasıdır. Bütün bunlara rağmen kanamanın her zaman cerrahi kontrolü mümkün değildir ve bazen gerekli de olmayabilir. Bu tip kanamalar ‘cerrahi olmayan kanamalar’ olarak tanımlanır. Kanama kontrolünün mümkün olmayacağı ya da travmatik kanamanın şiddetlenebileceği ve daha ağır kanamalar ya da koagulopati ile sonuçlanabileceği durumlar bu gruba girer.

Travma bakımı sürekli olarak gelişmektedir ve daha önceden cerrahi ile tedavi edilen birçok yaralanmada günümüzde cerrahi olmayan yaklaşım tercih edilmektedir. Örneğin pelvik kırıklara bağlı kanamalarda laparotomi yerine anjiyografik embolizasyon güncel tedavidir. Karaciğer ve dalak yaralanması gibi bazı durumlarda cerrahi uygulanmaksızın hasta yönetimi iyi tanımlanmıştır ve günümüzde ağır yaralanmalı hastalarda bile standart tedavi olarak uygulanmaktadır (18). Yine künt aortik yaralanmalarda cerrahi onarım yerine endovasküler tamir tercih edilebilecek bir yöntem olarak bildirilmiştir (34).

4. Travmaya Bağlı Kanamalara Genel Yaklaşım

Travmatik hastaların yönetiminin daha iyi anlaşılması için, kritik yaralanmalı hasta bakımı kronolojik olarak üçe ayrılabilir; (i) resüsitatif, (ii) operatif ve (iii) kritik bakım fazı. Bu üç faz sıklıkla birbiriyle iç içedir. Kanamalı ve özellikle hemorajik şoktaki hastalar için tanı ve kanama kontrolü en önemli basamaklardır (35). Kanama kontrolü için erken girişimler; görülebilir kanamayı durdurmak için doğrudan yapılan uygulamalardır. Bunlar;

doğrudan baskı uygulama, baskılı pansuman veya turnike uygulanması, uzun kemik ve pelvik kırıkların stabilizasyonu ve hastanın sıcak tutulmasıdır (18, Tablo 1)

Tablo 1. Travma hastalarında hemostaz sağlanmasına yönelik girişimler

FAZ	GİRİŞİM
Erken faz, (hastane öncesi)	Görülebilir kanamanın kontrolü; <ul style="list-style-type: none">• Doğrudan baskı uygulama,• Baskılı pansuman,• Turnike uygulama Gizli kanamanın tanı ve tedavisi; <ul style="list-style-type: none">• Uzun kemik ve pelvik kırıkların stabilizasyonu• Hastanın sıcak tutulmasıdır
Resüsitatif faz, (i)	<ul style="list-style-type: none">• Isıtılmış intravenöz (IV) sıvılar• Cerrahi kontrol sağlanıncaya kadar hipotansif resusitasyon• Uygun kan ve kan ürünü transfüzyonu
Operatif faz (ii)	<ul style="list-style-type: none">• Hayatı tehdit eden kanamanın cerrahi kontrolü• Kritik hastalara hasar kontrol cerrahisi• Uygun kan ve kan ürünü transfüzyonu
Kritik bakım fazı (iii)	<ul style="list-style-type: none">• Etkin resüsitasyon• Koagulopatiji engellemek için fizyolojik destek

Kanamalı hasta bakımında resüsitatif faz, olay yerine sağlık ekibi ulaşmasıyla başlar. Havayolunun güvenliği sağlanır, solunum ve dolaşım kontrol edilir ve gerekiyorsa desteklenir. Hasta baştan ayağa değerlendirilir, hastanın hastaneye transportu ve gerekli ise hayat kurtarıcı işlemler uygulanır. Hastaya ilk sıvı tedavisi bu dönemde başlar ve gerekli ise operatif faza kadar devam eder (18).

Resüsitasyonda hedef, organ perfüzyonunun sağlanmasıdır. Bunun için kaybedilen damar içi hacim, resüsitasyon sıvıları kullanılarak yerine konulur. Sıvı tedavisinde hedef normal kan basıncının sağlanmasıdır (36). Fakat tüm kanamalı durumlarda hemorajik şok ortaya çıkmaz ve dolaşan kan hacminin %30'unun kaybedilmesine kadar devam eden kanama

gözden kaçabilir. Dolaşan kan hacminin %15'inin kaybı durumunda semptomlar minimaldir ve şok bulgusu yoktur. Total kan hacminin %30'u kaybedildiğinde hipotansiyon, taşikardi ve konfüzyon ortaya çıkar ve %40'ının kaybı doğrudan hayatı tehdit eder. Bu nedenle hastanın değerlendirilmesi bilinç durumu, deri rengi, periferel nabızlar değerlendirilmeli ve kan basıncı ve kalp hızına özellikle genç sağlıklı travma hastalarında dikkat edilmelidir (37, Tablo 2)

Tablo 2. Hastanın ilk bulgularına göre tahmini sıvı ve kan kaybı

	EVRE 1	EVRE 2	EVRE 3	EVRE4
Kan Kaybı (ml) *	<750ml	750-1500	1500-2000	>2000
Kalp hızı	<100	100-120	120-140	>140
Kan kaybı (%kan hacmi)	<15	15-30	30-40	>40
Kan basıncı	Normal	Normal	Azalmış	Azalmış
Nabız basıncı(mmHg)	Normal veya azalmış	Azalmış	Azalmış	Azalmış

* 70kg hasta için yaralanma öncesi varsayılan kan hacmi 5 L kabul edilerek hesaplanan kan kaybı miktarları

Güncel travma bakımı kılavuzlarında önerilen; hastaya başlangıçta bolus izotonik kristaloid infüzyonu (yetişkine 2-3L çocuklara 20ml/kg) ve sonrasında hastanın yanıtının değerlendirilmesidir. Hastanın her 1ml kan kaybına karşılık üç katı kadar ısıtılmış izotonik kristaloid infüzyonu verilmesi hedeflenir (4). Buna karşılık hastalarda, kan basıncının yükseltilmesi kanamada artmayla sonuçlanır. Bu nedenle tekrarlayan geniş hacimli sıvılarla kan basıncının yükseltilmesi kesin kanama kontrolünün yerine geçmemelidir (36).

Künt travmalı hastalarda sıklıkla kafa travması da mevcuttur. Bu hastalarda hipotansiyondan kaçınılması ve sıvı tedavisi önemlidir (36). Buna karşılık penetran travmalı hastalarda cerrahi kontrol sağlanana kadar resüsitasyon geciktirilebilir. Normal kan basıncı hedeflenmeksizin hedef organ perfüzyonu göz önünde bulundurularak yapılan resüsitasyon;

“kontrollü resüsitasyon”, “hipotansif resüsitasyon”, “dengeli resüsitasyon (permisif hipotansiyon)” olarak adlandırılır (36). Kanada Cerrahi Birliği 2007 yılında, üyelerine penetran batın travmalarında gecikmiş resüsitasyon ve permisif hipotansiyonu standart tedavi olarak önermiştir. Künt travmalar, sıklıkla eşlik eden kafa travması olduğu için ve hipoperfüzyonun olası zararları nedeniyle bu önerinin dışında tutulmuştur (5). Kontrollü resusitasyonda hedef, hipotansiyon değildir. Komplikasyonlardan kaçınmak için hastanın yeniden değerlendirilmesi ve bunun tekrarlanması önemlidir. Bu resüsitasyon yöntemleri cerrahi tedaviye köprü oluşturabilir fakat kanamanın kesin cerrahi kontrolünün yerini alamaz (36).

Travma bakımında tüm gelişmelere rağmen kontrolsüz hemorajik şok hastalarında en iyi sıvı tedavi yöntemi henüz tartışmalıdır(2,3). Sıvı resüsitasyonunda hedeflerin değişmesi ve hemorajik şok fizyolojisinin daha iyi anlaşılmasıyla, kullanılan sıvılar da daha çok araştırılmaya başlanmıştır. Travma resüsitasyonunda kullanılacak ideal sıvının ucuz, etkin, kolay saklanabilir ve taşınabilir olması, oksijen ve hücrelerin ihtiyaçlarını karşılayabilmesi ve hücreleri resüsitasyona bağlı hasarlanmadan koruması gerekir. Ne yazık ki günümüzde böyle bir sıvı üretilmemiştir (38).

Güncel klavuzlarda travma hastalarında sıvı resüsitasyonu için ilk seçilecek sıvılar ısıtılmış izotonik elektrolit solüsyonlarıdır. Amerikan Cerrahlar Birliği'nin ileri travma yaşam desteği (ATLS) klavuzunda ilk seçenek RL ve ikinci seçenek serum fizyolojik olarak verilmişken (4), son klavuzda her ikisi arasında fark olmadığı belirtilerek ilk seçenek olarak birlikte verilmişlerdir. Hipertonik salin solüsyonu; çalışmalarda sağ kalımda avantaj sağladığı gösterilmese de, alternatif tedavi olarak klavuzda yerini almıştır (36). İzotonik kristaloid sıvıların yüksek miktarda kullanılmasının hücresel hasarlanma belirteçlerinde artma ve aşırı immun aktivasyona yol açtıkları deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Bu etkiler hipertonik salin ve taze donmuş plazmada daha azdır (38). Bu zararlı etkileri nedeniyle kristaloidlerin yerini alabilecek alternatif sıvılar üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Bu sıvılar hipertonik ve hiperosmolar kolloid sıvılardır. Yüzde altı hidroksietil nişasta; Hextend®, Hespan® ABD'de onaylanmış ve halen hacim genişletici olarak kullanılmaktadır. Diğerleri; RescueFlow ve HyperHES ise Avrupa'da kullanılmaktadır (18). %7.5 salin, hipertonik salin gibi solüsyonlar insan resüsitasyonunda çalışılmış ve güvenli bulunmuştur (39). Bu sıvıların kullanımının sonuçlara olumlu etkisi olduğu gösterilememiştir ve kullanımını destekleyen

evrensel çalışmalar yoktur. Bu nedenle bu sıvıların kullanımı hakkında tartışmalar halen devam etmektedir (18).

Kan ve kan ürünleri ağır kanamalı hastalarda resüsitasyonun köşe taşıdır (18). İlk kristaloid sıvı bolusunda hastanın vital bulguları düzelmezse kan ürünleri hazır oluncaya kadar ikinci bolus doz verilmesi önerilir. İkinci bolus dozundan sonra kan replasmanı tercih edilir. Eğer tip spesifik kan elde edilmesi mümkün olmazsa erkeklere O Rh(+) ve kadınlara O Rh(-) kan replasmanı başlanması önerilir (35). Eritrosit süspansiyonu ve tam kan dışında taze donmuş plazma, cryopresipitat ve trombosit süspansiyonu da koagulopatinin önlenmesi ve tedavisi için kullanılmaktadır (18). Kana alternatif olabilecek transfüze edilebilir sıvıların hipoksik doku perfüzyonunu koruyarak hücrel hasarı azaltmalarına dair çalışmalar umut vericidir. İki insan kaynaklı (PolyHeme® ve HemoLink®) ve bir sığır kaynaklı (Hemopure®) hemoglobin solüsyonu bu alanda dikkat çekmektedir. Fakat klinikte kullanılmaları için kullanım zamanı ve kullanımında hedeflerin belirlenmesine ihtiyaç vardır (38,40).

Travma bakımında operatif faza gelindiğinde sıvı tedavileri devam eder. Ağır kanamalı hastaların büyük bir kısmı için cerrahi müdahale gerekir. Hemorajik şoktaki hastaların %50'si acil servisten ameliyathaneye gönderilir (29). Cerrahi yaklaşım seçeneklerinden birisi; “hasar kontrol cerrahisidir”. Bu yöntemde, ciddi travmalı olgulara ilk ameliyatta yaşam kurtarıcı cerrahi tedavi uygulandıktan sonra, hasta yoğun bakım ünitesine alınarak resüsitasyona devam edilir ve mevcut metabolik bozukluklar düzeltilir. Daha sonra ikinci ameliyatta cerrahi prosedür tamamlanır. Devam eden resüsitasyon dinamik bir süreçtir ve hastanın fizyolojik durumuna göre düzenlenir (16).

Operatif fazın bitmesiyle ‘kritik bakım’ fazı başlar. Normal fizyolojinin sağlanması ve devamlılığı için çalışılır ve hasta tam monitörize edilerek (sıklıkla invaziv) hastanın ihtiyacı olan fizyolojik destek sürdürülür. Bu dönemde hastanın fizyolojik durumunun değerlendirilmesi için kullanılan standart hemodinamik parametreler (Kan basıncı, kalp hızı ve idrar çıkışı), organ yetersizliği olmaksızın sağ kalımın garantisi için yetersizdir. Bunların yerine miks venöz oksijen saturasyonu, end tidal karbondioksit (CO₂), baz açığı ve laktat düzeyi, gastrik tonometre veya oksijen ve CO₂ ölçüm elektrodu, yakın infrared spektroskopi gibi periferik doku perfüzyonunu doğrudan ölçen yöntemlerin kullanılması için çalışmalar sürmektedir. Çalışmaların sonuçları birkaçının organ yetmezliği ve ölüm riskinin önceden

belirlenmesi için kullanışlı olduğuna desteklese de; hastalara kesin fayda sağladığını destekleyen sonuçlar yetersizdir (41).

Travma sonrası ilerleyen dönemde yaralanmanın kendisine veya tedavisine bağlı, ciddi komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Bu komplikasyonların en zararlı olanları enfeksiyonlar, sepsis ve MOF'tur. Bunlar aynı zamanda travma hastalarının geç dönem mortalitesinin en önemli sebepleridir (26,28). Bu nedenle, travmalı hastaların tüm önemli organ sistemlerinin dikkatli incelenmesi ve tecrübeli sağlık personelinin takım çalışması önemlidir (18).

Travmaya bağlı yaralanma hayatın her döneminde, her insanın karşılaşabileceği uluslararası bir sorundur. Tüm yaralanmalarda kanamalar, mortalite ve morbiditenin en önemli sebebidir ve travma bakımında hemostazın sağlanması ve sürdürülmesi anahtar rol oynar. Modern travma bakımı travmatik kanamanın hızlıca saptanması ve tedavi edilmesi üzerine kuruludur, fakat birçok başka faktör, kanamanın ağırlaşmasında rol oynar. Tüm bunlar tedaviyi zorlaştırırsa da, hemostazi sağlamaya yönelik yeni yöntemlerin hastalara büyük fayda sağlayacağı düşünülmektedir (18).

5. Karaciğer

a) Karaciğerin Topoğrafik Anatomisi:

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 ve alt bölümünde inferior vena kava ve hepatic venlere yakın bir bölümünü örtmez. Buraya çıplak alan adı verilir. Karaciğerin diafragmatik ve visseral olmak üzere iki yüzü vardır. Diafragmatik yüzü, üstte diafragma aracılığı ile sağdan sola sağ plevra ve sağ akciğer, perikard ve kalp, sol plevra ve sol akciğer ile komşudur. Karaciğerin arka bölümü diafragma, alt kostalar ile komşu olup inferior vena kava sulkusu ve çıplak alan bu bölgededir. Önde diafragma, sternumun ksifoidi ve ön karın duvarına komşuluk gösterir. Diafragmatik yüz, visseral yüzden keskin bir sınırla ayrılır. Visseral yüz, sağdan sol kolonun hepatic 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(16).

b) Karaciğerin Bağları:

Karaciğeri falsiform, yuvarlak ve koroner ligamanlar ön karın duvarına ve diafragmaya bağlı tutar. Karaciğeri örten Glisson kapsülü iki yaprağa ayrılarak diafragmaya yapışır. Yapışma yerleri arasında kalan kısım karaciğerin peritonsuz bölümüdür. Bu iki periton yaprağı anterior ve posterior koroner ligamanlar adını alır. Bu ligamanlar sağda ve solda triangüler ligamanları oluşturur, önde birleşerek falsiform ligamanı meydana getirirler. Falsiform ligaman karaciğeri karın ön duvarına asar. Falsiform ligaman içinde, göbekten sol portal ven dalına giden sol umbilikal ven kalıntısının oluşturduğu yuvarlak bağ (ligamentum teres hepatis) vardır. Falsiform ve yuvarlak ligamanlar karaciğeri yüzeysel olarak sağ ve sol iki loba ayırırlar. (Bu yüzeysel ayırım cerrahi - fonksiyonel anatomi ile uygunluk göstermez.) Yuvarlak ligamanın oluşturduğu oluk ile safra kesesi yatağı arasındaki kısım kuadrat lob olarak adlandırılır. Porta hepatis kuadrat lobu kaudat lobdan ayırır. Gastrohepatik ligaman ve karaciğer pedikülü (içinde karaciğere kan getiren portal ven ve hepatik arterin ve biliyer elemanların olduğu yapı) ya da diğer adıyla hepatoduodenal ligaman karaciğeri yerinde tutan diğer anatomik oluşumlardır.

Karaciğerin bu bağları yaralanmalarında oldukça önemlidir. Özellikle trafik kazaları ve düşmelerde (akselerasyon-deselerasyona bağlı olarak) meydana gelen yaralanmalar genelde bu asıcı bağlara komşu parankimde gelişmektedir.

c) Damarsal Yapılar:

i. Portal Ven: Portal ven, gastrointestinal sistemin önemli bir bölümünün kanını karaciğere getiren toplardamardır. Splenik ven ve superior mezenterik ven pankreas boynu hizasında birleşirler. İnferior mezenterik ven de bu venlere değişik lokalizasyonlarda katılır ve portal veni oluştururlar. Portal venin uzunluğu ortalama 7 cm, çapı 1-2 cm olup, karaciğer hilusuna gelmeden portal hipertansiyonda klinik önemi olan sol gastrik veni ve bazı küçük dalları alır. Portal ven dalları karaciğer içinde segmentlere göre dağılım gösterir. Portal ven dallarında kapak yoktur. Bu nedenle portal sisteme açılan bir venden yapılacak basınç ölçümü tüm portal sistemin basıncını yansıtır. Portal kan akımının azalması hepatik arter kan akımının artışına neden olur. Portal venin bağlanması sonrası karaciğerde atrofi gelişir.

ii. Hepatik Arter: Hepatik arter, hepatisin karaciğere giden dalıdır. Karaciğer pedikülü içinde sağ ve sol iki dala, daha sonra da karaciğerin segmentlerine göre dallara ayrılır. Hepatik arterin varyasyonu çoktur.

iii. Hepatik Venler: Üç majör hepatik ven karaciğerin venöz drenajını sağlar. Sağ karaciğerin kanı sağ hepatik ven ile inferior vena kavaya boşalır. Sol hepatik ven II. ve III. segmentlerin kanını alır, orta hepatik venle birleşmek üzere yukarı yönde parankim içinde oldukça yüzeysel bir durumda seyrederek. Orta hepatik ven çoğunlukla sol hepatik venle birleşip tek trunkus halinde inferior vena kavaya açılır.

d) Karaciğerin Segmenter Anatomisi:

Dıştan bakışla karaciğer falsiform ligaman tarafından iki bölüme ayrılır; sağ ve sol loblar. Sağ lob, sol lobun yaklaşık 6 katı büyüklüktedir ve kaudat ile kuadrat lobları da içine alır. Bu ayırım, karaciğer içindeki vasküler ve biliyer dağılımla uygunluk göstermez. Kaudat lob (segment 1) veya Spiegel lob, işlev açısından bağımsız bir segmenttir. Damarlanması portal ven dallanmasından ve üç ana hepatik venden bağımsızdır. Portal venden dallar alır ve venöz drenajı doğrudan inferior vena kavaya olur.

Cerrahi anatomi kan akımına, arter ven bifurkasyonuna göre yapılır. Sağ hepatik ven sağ posterolateral (segment 6 ve 7) ve sağ anteromedial (segment 5 ve 8) arasında uzanır. Sol hepatik ven anterior (segment 3 ve 4) ve posterior (segment 2) segmentlerin şeklini çizer(16).

e) Sığıçlarda Karaciğer Anatomisi:

Sığıçanda karaciğer'in diafragma'ya yaslanan diafragmatik yüzü konvektir. Visseral yüzü mide, duodenum, transvers kolon, jejunum ve dalak ile komşuluk yapar. Proc. caudatus'u ile sağ böbreğe yaslanır. Dorsalde özefagus'un izi vardır. Karaciğer lobları belirgin insisura'lar ile ayrılır. Sığıçanda sol lobun büyük bir lateral lobu, daha küçük bir medial lobu vardır. Bu lob intermedier lob'tan derin bir yarık ile ayrılır. Intermedier lobun supraportal kısmı (kaudat lob), sağ lobun üzerinde uzanır ve devamında dorsal ve sağa doğru proc. caudatus bulunur. Proc. caudatus sağ böbreğin izini taşır. Sağ lob küçüktür ve loblanması yoktur.

Sığıçanda safra kesesi yoktur. Duodenum'a safrayı taşıyan biliyer kanala (koledok) pankreas'ın akıtıcı kanalları da açıldığı için literatürde biliopankreatik kanal olarak isimlendirilir.

6. Karaciğer Yaralanmaları

Karaciğer yaralanmaları tüm travma başvuruların %5'inde görülür. Karaciğer boyutu ve anatomik lokalizasyonu nedeniyle künt ve penetran travmalarda en sık yaralanan solid

organdır. Motorlu araç kazaları künt karaciğer yaralanmalarının en sık sebebidir. Karaciğerin künt yaralanmaları daha sık görülse de penetran travmaları da sıktır. Ateşli silah yaralanmasına bağlı penetran travmaların %15-35'inde karaciğer yaralanması görülür (16).

Karaciğer yaralanmasının yönetiminde anatomik ilişkiler tedavinin şeklini çizer. Künt karaciğer yaralanmaları karaciğerin ilgili segmenti boyunca uzanır. Portal triad etrafındaki güçlü fibröz bağlar, yaralanmanın diğer tabakalara yayılımını engeller. Bununla beraber hepatic venler benzer fibröz yapıya sahip değildir ve direnci azdır ve bu nedenle künt travmalarda en sık venöz yaralanmalar ortaya çıkar, arteriyel yaralanma nadirdir. Diğer tarafta penetran travmalarda yaralanma, penetrasyonun doğrultusu boyunca herhangi bir yapıda olabilir. Bu anatomik prensipler karaciğer yaralanmasının yönetiminde tedavi kararında önemlidir (16).

Karaciğer yaralanmalı hastanın ilk tedavisi ATLS kurallarına uygun olmalıdır. İlk muayenede havayolu, solunum ve dolaşımın değerlendirilmesi en önemli yaklaşımdır. Entübasyon, göğüs tüpü ya da damar yolu gibi hayat kurtarıcı müdahaleler internal kanamanın saptanmasından önceliklidir. Birincil değerlendirme ve gerekli ise hayat kurtarıcı müdahalenin yapılması sonrası ikincil sorunlara odaklanılır. Yine bu aşamada uygun resüsitasyon tekniği belirlenir ve gecikmiş sıvı resüsitasyonu düşünülebilir (16).

Muayenede periton irritasyonu bulguları, batında distansiyon ya da açık penetran yaralanma olması durumunda intraabdominal yaralanma varlığı erkenden tanınabilir. Fakat bazı hastalarda ciddi intraabdominal yaralanma olsa bile bu bulgular olmayabilir. Bu nedenle hemodinamisi anstabil hastalarda, özellikle çoklu sistem yaralanması varlığında, diagnostik peritoneal lavaj (DPL) ve travma için odaklanılmış ultrasonografi (yatak başı ultrasonografi, FAST) gibi diğer tanı yöntemlerinin kullanılması önemlidir (16). FAST, yatak başı akciğer grafisi ve laboratuvar testleri (Hct, lökosit sayısı ve karaciğer fonksiyon testi) normal olan hastaların sadece %11'inde intraabdominal yaralanma atlanır (42).

Hemodinamisi stabil olan hastalarda ise sonraki tedavi stratejisinin saptanması için bilgisayarlı tomografi (BT) önemlidir. Birçok çalışmada künt karaciğer yaralanmasında cerrahisiz izlemin, hastaların yaklaşık %90'ında güvenilir olduğu gösterilmiştir (37). Günümüzde hemodinamisi stabil hastaların BT ile değerlendirilmesi sonrası, yaralanmanın ciddiyeti belirlenerek tedavi yaklaşımının seçilmesi benimsenmektedir (16). Yaralanmanın

ciddiyetinin değerlendirilmesinde Amerikan Travma Cerrahisi Birliğinin karaciğer yaralanması sınıflaması kullanılmaktadır (43, Tablo 3).

Tablo 3. Karaciğer Yaralanmalarının Derecelendirilmesi

GRADE 1	Hematom: Subkapsüler, genişlemeyen, 10 cm'den en az yüzeyi tutan hematom Laserasyon: Kanamayan ve derinliği 1 cm'den az kapsüler yırtık
GRADE 2	Hematom: Subkapsüler, genişlemeyen, yüzeyin %10-50'sini tutan, intraparakimal genişlemeyen ve 10cm'den küçük çaplı Laserasyon: Derinliği 1-3 cm ve uzunluğu 10 cm'den büyük, aktif kanayan
GRADE 3	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 4	Hematom: Aktif kanamalı rüptüre intraparakimal hematom Laserasyon: Hepatik lobun %25-75'ini veya tek lobun 1-3 segmentini tutan
GRADE 5	Laserasyon: Hepatik lobun %75'den fazlasını veya tek lobun segmentinden fazlasını tutan yırtık Vasküler jukstahepatik venöz yaralanma
GRADE 6	Vasküler hepatik ayrılma

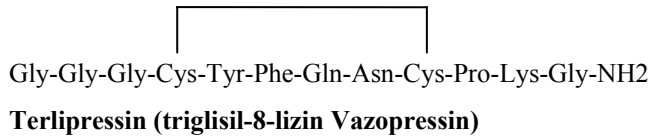
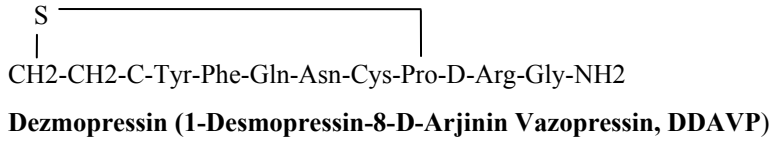
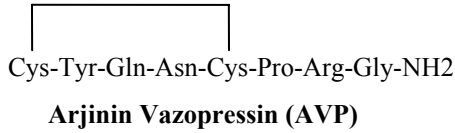
Günümüzde karaciğer yaralanmalarında hemodinamisi stabil hastalarda standart tedavi cerrahisiz izlemdir. Künt karaciğer yaralanmalarının yaklaşık %85'inde hasta hemodinamik olarak stabildir. Bazı otörler batın içi 3-4 ünite kanamada hastanın güvenle izlenebileceğini ifade etmektedir. BT'de yüksek dereceli yaralanmalar, büyük hemoperitoneum ve psödoanevrizma cerrahisiz izlem için kontrendikasyon oluşturmaz. Fakat bu hastaların izlemi risklidir. Batın içi kanamanın büyüklüğü cerrahisiz izlemden başarısızlığı etkileyen en önemli faktördür (16).

7. Vazopressin ve Analogları

a) Vazopressinin sentez ve salınımı:

Vazopressin, diğer adıyla antidiüretik hormon (ADH) hipotalamustan sentezlenen bir nonapeptiddir. İnsanlarda hormon formu arjinin içerdiğinden, Arjinin Vazopressin (AVP) adını alır; bu onu analoglarından ayırır (Şekil 1). AVP sentezleyen hipotalamik hücreler iki

farklı tiptedir; magnozelüler ve parvoselüler. Magnozelüler nöronlar başlıca supraoptik ve paraventriküler nukleusa yerleşmiştir. Her bir nöron; AVP'nin son salınım noktası olan arka hipofize tek bir aksonla uzanır. Hipofizin kan beyin bariyeri olmadığından, buradan yakın kapillerler yoluyla kolayca kan dolaşımına salınır. Benzer şekilde paraventriküler nükleusun parvoselüler bölgesindeki nöronlar aksonlarını hipofizin medyan eminensinin external bölgesine gönderir ve AVP buradan hipofiz portal dolaşımına salınır (44). Vazopressin santral sinir sistemi (SSS) dışında kalp ve adrenal bezde sentezlenir. Kalpte sentezi periventriküler ve perivasküler alanda baskındır ve ventrikül relaksasyonunda azalma ve koroner vazokonstriksiyona katkıda bulunur. Adrenal medullada sentezi kromaffin hücrelerden katekolamin sekresyonunu uyarır (45).



Şekil 1. Vazopressin ve sentetik vazopressin agonistlerinin aminoasit dizilimi

Vazopressin salınımının en önemli uyararı; plazma ozmolalitesinde artış, arteriyel basınçta azalma ve hipovolemide olduğu gibi kardiyak dolulukta azalmadır. Bu nedenle vazopressin, adrenerjik agonistler ve renin-anjiyotensin dolaşımını düzenleyen bir stres hormonları olarak değerlendirilebilir (44). Ağrı, bulantı ve hipoksi vazopressin salınımını uyarır. Ayrıca birçok endojen hormon ve farmakolojik ilaç vazopressin salınımını etkileyebilir (45).

Vazopressinin 3 tipte reseptörü bulunur; V_1 , V_2 ve V_3 reseptörleri. V_1 en fazla alt tipi olan vazopressin reseptörüdür (54,55). Vazopressin reseptörleri ve fonksiyonları Tablo 4'de gösterilmiştir (44).

Vazopressin reseptörleri heptahelikal membran proteinleridir ve intrasellüler sinyal iletimi için spesifik G proteinleri ile birleşir. V_1 reseptörlerinin sinyal yolağında farklılık gözlenir. V_1 ve V_3 reseptörlerinin aktivasyonu fosfolipaz C reseptörlerini uyarır, bunu inozitol 4,5 bifosfatın, inozitol 1,4,5 trifosfat ve diaçil gliserole hidrolizi uyarır. İkinci haberciler, protein kinaz C gibi enzimleri aktive eder ve endoplazmik retinakulumda depolanan intrasellüler kalsiyum serbestleşir. Ca depolarının boşalması trp katyonik kanallarını uyarır ve bu, ekstrasellüler Ca'un hücre içine alınmasına izin verir. V_2 reseptörleri adenilat siklazı uyarır ve siklik adenozin monofosfat ikinci habercisidir, bu ise protein kinazı uyarır ve böbrek toplayıcı kanallarında suya geçirgenlik artar (44).

Tablo 4. Vazopressin Reseptörlerinin Alt Tipleri ve Fonksiyonları

Reseptör	Doku	Fonksiyonu
V_1	Karaciğer, damar düz kas, trombositler, periferel dokular, SSS	Vazokonstrüksiyon
V_2	Böbrek toplayıcı sistemi	Osmoregülasyon, su retansiyonu
V_3	SSS (adenohipofiz)	Kortikotropin sekresyonu

Dışardan AVP verilmesi sonrası dakikalar içinde etkisi başlar. Hızlıca plazmadan ekstrasellüler alana geçer. Karaciğer ve böbrekte metabolize olur ve az bir kısmı idrarla atılır. Plazma yarı ömrü 4-20 dakikadır ve etkisinin devamı için infüzyonun devam ettirilmesi gerekir. AVP mutlaka parenteral verilmelidir çünkü peptid tripsinle hızlıca hidrolize edilir.

Vazopressin osmoregülasyon, kardiyovasküler stabilite ve hemostazda görevlidir. Aynı zamanda kortikotropin sentezi ve bilişsel yetenekler, öğrenme ve hafızada da etkilidir. Sağlıklı insanlarda plazma osmolalitesi çok dar bir aralıkta tutulur (285–290 mosm/kg H_2O). Vazopressin salgılayan magnosellüler nöronlar osmoreseptör gibi çalışır ve osmotik basınç arttığında dolaşıma salınan vazopressin de artar. Vazopressin böbrek toplayıcı kanallarını

etkileyerek su reabsorbsiyonunu artırır. Sonuçta plazma osmolalitesi düşer (46). Bu sistemin defekti ile diabetes insipidus ortaya çıkar ve sonuç olarak aşırı su kaybı olur. Sentetik selektif V₂ reseptör agonisti olan dezmpressin (Desamino-Cys-D-Arg-Vazopressin) vazopressinin osmoregülatör fonksiyonlarını taklit edebilir. Tripsinle sidirilemediğinden oral kullanılabilir fakat Dİ tedavisinde en sık nasal kullanımı tercih edilir (44).

Endojen vazopressinin, diğer sistemler etkin olduğu sürece (sempatik, renin-angiyotensin vb.) hemodinamik stabiliteye etkisi önemsizdir (44). Bununla beraber diğer sistemlerin bozukluğunda plazma vazopressin seviyesinde az miktarda artış; periferel vasküler dirençte artma yoluyla kan basıncında artışı başlatır (47,48,49). Vazopressin V₁ reseptörleri yoluyla deri, iskelet kasları ve mezenterik kan damarlarında anlamlı vazokonstrüksiyona yol açar (50,51). Bazı çalışmalar, vazopressinin bu güçlü vazokonstrüktif etkisine karşın selektif bazı dokularda vazodilatasyona yol açtığı gösterilmiştir (52,53). Bu nedenle eksojen vazopressin ve sentetik analogları değişik endikasyonlarda vazopressör olarak kullanılmaktadır (Tablo 5). İntraoperatif hipotansiyon, vazodilatör şokun değişik tipleri ve septik şok önemli kullanım alanlarıdır. Vazopressin farklı olarak CPR esnasında da kullanılmaktadır (46).

Tablo 5. Vazopressin ve analoglarının etkiledikleri reseptörler ve klinikte kullanım endikasyonları

İSİM	YAPI	RESEPTÖR	ENDİKASYON
Argipressin	8-arjinin vazopressin	V ₁ , V ₂ , V ₃	CPR, intraoperatif hipotansiyon, Ağır hemodinamik instabilite Vazodilatör şok; kardiyak cerrahide Anaflaktik şok, Hemorajik şok
Desmopressin	Desamino-Cys-D-Arg-Vazopressin	V ₂	Santral Dİ ve mesane bozuklukları
Terlipressin	N ³ -Triglysil-8 lysin-Vazopressin	V ₁	İntrooperatif hipotansiyon Gastrointestinal kanama Portal hipertansiyon Septik şokta dirençli hipotansiyon

b) Terlipressin

Terlipressin (Tri-glycyl-lysine-vasopressin) uzun etkili bir vasopressin analogudur. Özefagus varis kanamalarının farmakolojik tedavisi için üretilmiştir (45). Terlipressin öncül bir ilaçtır. Dolaşımında N-triglisil bölümünün endotelial peptidazlar ile ayrılmasıyla lizin-vasopressine metabolize edilir (48). Eliminasyon yarı ömrü 50 dk'dır ve biyolojik etkisi sağlıklı insanlarda 3-4 saat sürer (46). Portal hipertansiyonlu hastalarda da benzer etkisinin 3-4 saat süreyle devam ettiği gösterilmiştir (47). Vazopressinin sadece V1 reseptörlerini etkiler. Bu etkisi nedeniyle septik şokta, gastrointestinal kanamalar, intraoperatif hipotansiyon gibi endikasyonlarda kullanılmaktadır (Tablo 5). Yine hepatorenal sendrom yaygın bir kullanım endikasyonudur.

Terlipressin IV verilmesi sonrası ilk 5 dk hepatic kan akımı ve portal venöz kan akımında anlamlı düşmeye, buna karşılık hepatic arteriyel kan akımında artmaya yol açar (12). Farklı şok tiplerinde kullanımına dair çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Katekolaminlere dirençli septik şokta da ortalama arteriyel kan basıncında ve böbrek fonksiyonlarında anlamlı düzelmeye yol açtığı klinik ve deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (13,14).

Kanamalı durumlarda kullanımına dair literatürde insanlarda yapılmış daha az sayıda çalışma bulunmaktadır. Buna karşın sıçanlarda kuyruk amputasyonu sonrası oluşturulan hemorajik şok modelinde vasopressin ve terlipressinin etkinliğini değerlendiren çalışmada; her ikisinin de hemodinamik parametreleri ve sitokin profilini düzelttiği gösterilmiştir (15). Yine laser doppler ile kan akımı ölçüldüğünde deri kan akımını azalttığı gösterilmiştir (54). Bu nedenle yanıklı hastalarda kullanılmış ve kan kaybında belirgin azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Bu hastalarda sıvı dengesi, elektrolitler ve osmolaliteye zararlı etkisi olmamıştır. Uterin kanamada kanamayı azalttığı gösterilmiş olsa da randomize kontrollü çalışması bulunmamaktadır. Ayrıca burun kanamalarında denenmiş fakat kanamada anlamlı azalmaya yol açmamıştır.

Kontrolsüz hemorajik şok hastalarında en uygun sıvı resüsitasyon stratejisinin tartışmalı olması bu hastalarda erken veya gecikmiş kardiyak arrestin önlenmesi için alternatif tedavi yöntemlerinin araştırılmasına yol açmıştır (7). Benzer endikasyonlarda vazopressin çok sayıda çalışılmış olsa da terlipressin için Lee ve arkadaşlarının sıçanlarda kuyruk amputasyonu sonrası kontrolsüz hemoraji çalışması dışında yeni çalışma bulunmamaktadır (15).

Terlipresinin tek doz uygulama sonrası uzun etki süresi ve infüzyon gerektirmemesi hastane öncesi ve acil serviste travma hastalarına kullanımını kolaylaştırabilir. Kardiyak output'u değiştirmeden periferik vazokonstriksiyon yoluyla kan basıncını düzeltmesi, adrenalin ve dopamin gibi vazopressörlere göre hemodinamiyi daha az etkilemesi anlamına gelecektir. Terlipresinin gösterilmiş etkileri nedeniyle kontrolsüz hemorajik şokta etkili olabileceğini, karaciğer kan akımına yaptığı değişiklikler nedeniyle özellikle karaciğer yaralanmalı hastalarda kanamayı azaltabileceği ve yaralanmaya bağlı ilave sıvı/kan ihtiyacını azaltacağını düşünerek bu çalışmayı planladık

VII. GEREÇLER VE YÖNTEM

Çalışmamıza Dokuz Eylül Üniversitesi Deneysel Hayvanları Etik Kurulundan onay alındıktan sonra başlandı. Sıçanlar Ege Üniversitesi Hayvan Laboratuvarı'ndan temin edildi. Sıçanlar deneye alınmadan önce multidisipliner laboratuvarlarına ait olan ve Farmakoloji Anabilim Dalı için gösterilen deney hayvanı barındırma odalarında barındırıldı. Bu süre içinde enfeksiyon gözlenen sıçanlar çalışmaya alınmadı. Çalışma sırasında araştırmacıların korunması amacıyla ek tedbir alınması gerekmedi.

1. Deneysel Protokolü:

Hazırlık

Randomize olarak seçilen, ağırlıkları 250 ± 30 gr arasında değişen, 21 adet erkek Wistar ırkı albino sıçanlar kullanıldı. Hayvanlar standart pellet yemi ile beslendi ve istedikleri kadar su içmelerine izin verildi. Deneyden 12 saat önce sıçanlar aç bırakılarak sadece su içmelerine izin verildi.

Anestezi

Deney günü sıçanlara ürethan/chloralose (500mg/kg, 50mg/kg; sıçan ağırlığına uygun miktarları SF ile sulandırıldı, sonrasında $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de eriyik hale getirildikten sonra kullanıldı) ile IP anestezi uygulandı (57). Deney boyunca sıçanların vücut ısısı rektal ısı probu ile takip edildi ve $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de tutuldu. Anestezi sonrası trakeaya 8G polietilen kanül yerleştirildikten sonra spontan solunuma bırakıldı.

Kateterizasyon

Anestezi sonrası sıçanlar sırt üstü yatacak şekilde deney masasına kol ve bacaklarından flaster ile tesbit edildi. Kan basıncı ölçümü için sağ karotis arteri ve sıvı ve ilaç uygulamaları için sol juguler ven heparinize serum fizyolojik (100 ünite /ml) içeren polietilen kanül [PE 50 OD mm (in.) 0.97 (0.038) ID mm (in.) 0.58 (0.023)] aracılığı ile kanüle edildi. OAB, SAB ve DAB, kalp hızı ve yaşam süreleri veri temin sistemi (Powerlab, MP30B-CE, 206B1564; USA) ile kaydedildi. İlaç ve sıvılar kanüle edilen sol eksternal juguler venden IV bolus veya infüzyon pompası aracılığı ile infüzyon yolu ile verildi (Braun, Perfusor Compact S, Germany).

Stabilizasyon

Kataterizasyon işlemleri tamamlandıktan sonraki 15 dk boyunca sıçanlar izlendi. Stabilizasyon periyodu sonunda tüm hayvanlardan başlangıç arteriyel kan gazı, laktat düzeyi ve hematokrit ölçümü için 250 µL arteriyel kan örnekleri heparinize enjektörlere alındı ve alınan kan hacmine eşit miktarda serum fizyolojik venöz yoldan verildi. Kan gazı, laktat düzeyi ve hematokrit ölçümü için portable kan analiz cihazı kullanıldı (Irma True Point Blood Analysis System ITC Med, USA). Stabilizasyon sonrası sistolik arteriyel kan basıncı 100mmHg'nın altında olanlar deneye alınmadı.

Standart karaciğer yaralaması

Tüm gruplara standart karaciğer yaralaması oluşturuldu. Standart karaciğer yaralanması oluşturmak amacıyla Matsuoka ve arkadaşlarının kullandığı karaciğer yaralaması modeli kullanıldı. Sıçan karaciğeri dört lobdan oluşmaktadır. Bu modelde sol lateral ve medyan lobların %65'i rezeke edilmektedir.

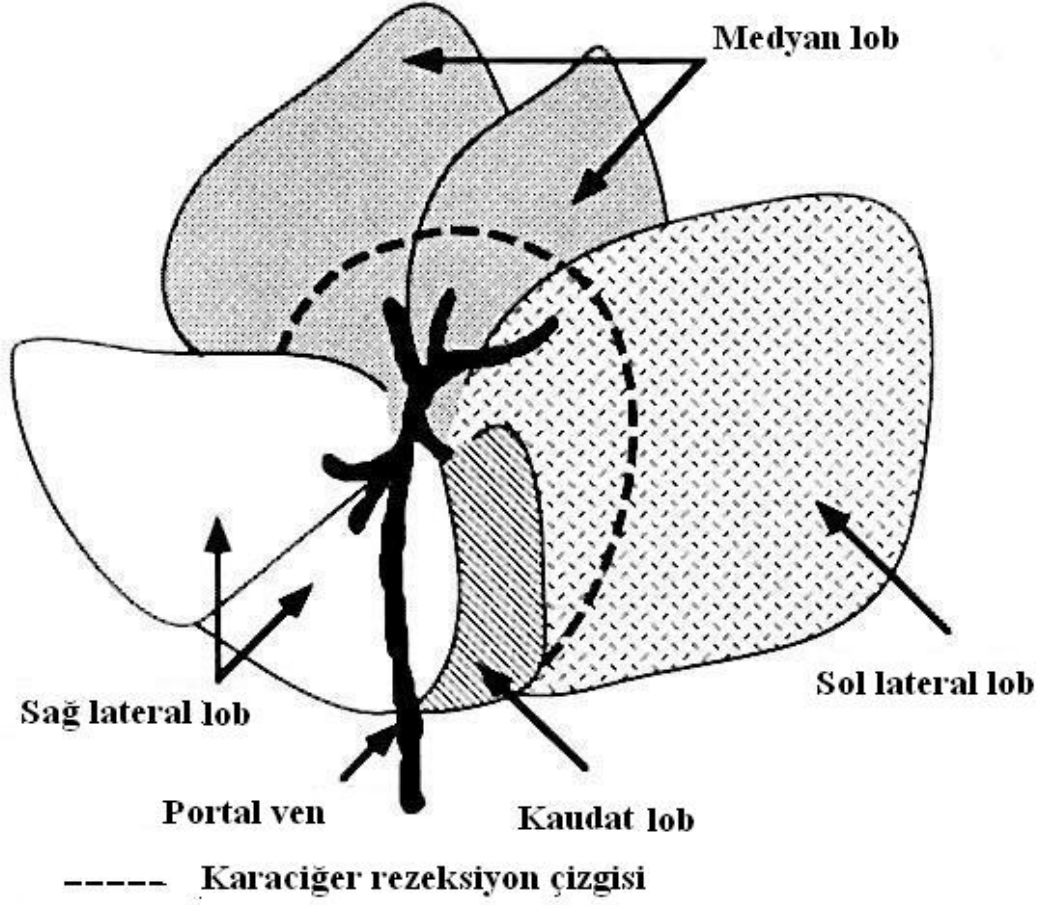
Karaciğer yaralaması için, sırtüstü yatan ve kol ve bacaklarından flasterle deney masasına sabitlenen sıçanlara orta hat yaklaşık üç cm'lik abdominal insizyon uygulandı, median ve sol lateral lobların yaklaşık %65'i literatüre uygun şekilde belirlenerek bisturi insizyonu ile çıkartıldı ve çıkartılan doku tartıldı. Karaciğer yaralanması sonrası kanama kontrolü için ek cerrahi girişim uygulanmadı karın cildi stapler ile kapatıldı (58,59, Şekil 2)

Deney sonunda karaciğer yaralanmasındaki gruplar arasındaki farklılıkların belirlenmesi amacıyla kalan sol lob çıkartılarak tartıldı. Başlangıçta çıkarılan karaciğer ağırlığının sol lobun total ağırlığına oranları hesaplanarak gruplar karşılaştırıldı.

Deney sonunda ringer laktat ve terlipressin'in abdominal kanamaya etkisini belirlemek için peritoneal kavitedeki serbest kan pamuğa emdirilerek tartıldı. Pamuğun kuru ağırlığından çıkartılarak batın içi kanama miktarı hesaplandı. Ağırlıktaki her 1 gramlık değişiklik 0.9 mL kan kaybına eşit kabul edildi (60).

Karaciğer yaralamasına başlanan an 0. dakika olarak kabul edildi (60).

Standart Karaciğer Yaralanması Modeli



Şekil 2: Matsuoka ve arkadaşlarının tanımladığı karaciğer yaralama modeli. Rezeksiyon hattı şekilde gösterilmiştir.

Gruplandırma

Karaciğer yaralaması oluşturulduktan sonra sıçanlar randomize olarak üç gruba ayrıldı ve yaralamadan hemen sonra deney gruplarına sıvı veya ilaç tedavi yöntemleri uygulanmaya başlandı. İlk 15 dk'lık stabilizasyon periyodu sonrası izlem süresi olan 75 dk boyunca, toplam 90 dk'lık sürede izleme devam edildi. Hedef süreden daha önce ölen sıçanlardan, ölüm anında arteriyel kan gazı ve laktat düzeyi için kan örnekleri alındı.

Tüm gruplardaki sıçanların OAB, SAB, DAB, kalp hızları (15sn aralıklarla) veri temin sistemi (Powerlab, MP30B-CE, 206B1564; USA) ile kaydedildi. Bu parametrelerin takibine 90. dk'ya ya da ölüm anına kadar devam edildi.

Grup 1 (Kontrol grubu, n=7): Standart karaciğer yaralanması uygulandıktan sonra terlipressin bolus dozuyla aynı miktarda SF(500 µL) plasebo olarak verildi, sonrasında ek sıvı veya ilaç uygulanmadı (Tablo 6).

Tablo 6. Kontrol grubu deney akış tablosu

Saat	0. dk	15. dk	30. dk		90. dk
Yapılan	Stabilizasyon	KC yaralaması	İzlem (OAB, SAB, DAB ve KH ölçümü)		
Alınan	250µL Kan		250µL Kan		250µL Kan
Verilen		500 µL SF			
Süre	15 dakika	15 dakika	75 dakika		

Grup 2 (RL grubu, n=7): Karaciğer yaralanmasını takiben 4ml/kg (1ml/250 gr sıçan için) Ringer Laktat solüsyonu (RL) IV bolus olarak verildi. Ortalama arteriyel kan basıncı izleminde 40mmHg'nın altına düşmesi halinde, OAB'nı 40 mmHg'da tutacak şekilde RL infüzyonuna (2ml/kg/dk) 75 dk süre ile devam edildi (13, Tablo 7).

Tablo 7. Ringler Laktat grubu deney akış tablosu

Saat	0. dk	15. dk	30. dk		90. dk
Yapılan	Stabilizasyon	KC yaralaması	İzlem (OAB, SAB, DAB ve KH ölçümü)		
Alınan	250µL Kan		250µL Kan		250µL Kan
Verilen		4 mL/kg RL	OAB < 40mmHg ise ilave RL		
Süre	15 dakika	15 dakika	75 dakika		

Grup 3 (Terlipressin, n=7): Karaciğer yaralanmasını takiben terlipressin 50 mikrogram/kg dozunda (500 µL SF içerisinde) IV bolus verildi (32,33). Ortalama arteriyel kan basıncı izleminde 40mmHg'nın altına düşmesi halinde, OAB'nı 40 mmHg'da tutacak şekilde RL infüzyonuna (2mL/kg/dk) 75 dk süre ile devam edildi (Tablo 8).

Tablo 8. Terlipressin grubu deney akış tablosu

Saat	0. dk	15. dk	30. dk		90. dk
Yapılan	Stabilizasyon	KC yaralaması	İzlem (OAB, SAB, DAB ve KH ölçümü) OAB < 40mmHg ise ilave RL		
Alınan	250µL Kan		250µL Kan		250µL Kan
Verilen		50µgr/kg Terlipressin	OAB < 40mmHg ise ilave RL		
Süre	15 dakika	15 dakika	75 dakika		

Ölçümler

Tüm gruplarda sıçanlar, ilaç ve/veya sıvı verilmesi işlemi sonrası 75 dakika (90.dk) izlendi. Karaciğer yaralanması itibariyle 0., 30. ve 90. dk'larda veya deney sırasında ölen sıçanlardan ölüm anında arteriyel kan örnekleri heparinize enjektörlere alınarak (250 µL) arteriyel kan gazı [p_aO_2 (mmHg), p_aCO_2 (mmHg), pH, HCO_3 (mmol/l), Hb (g/dL) ve Hb-O₂ saturasyonları (%)], laktat düzeyi ve hematokrit düzeylerine bakıldı. Deneyin kanülasyon işleminden 90. dk'sına kadar tüm sıçanların OAB, SAB) ve DAB, kalp hızı (KH) parametreleri bir dönüştürücü (MLT844 Physiological Pressure Transducer, Interlab LTD, Istanbul, Turkey) yardımı ile Veri Toplama Sistemine (BIOPAC, MP30B-CE, 206B1564; Castle Hill, Australia) kaydedildi.

2. Deney Sonrası hayvan yaşamını sonlandırma zamanı ve yöntemi:

Deney protokolün sonunda (90.dk'da) yaşamaya devam eden sıçanların yaşamları, servikal dislokasyon yöntemi ile sonlandırıldı.

3. İstatistiksel Analiz:

Grup içi karşılaştırmada Student'ın t testinin eşler arası farkın anlamlılık testi (paired t-test), üç grup arasındaki farkın değerlendirilmesinde varyans analizi (ANOVA) ve takiben Tukey-Kramer multiple karşılaştırma testleri, yaşam sürelerinin karşılaştırılması için ise Kaplan-Meier prosedürü ve log-rank testleri kullanıldı (Graphad Instat V2.05a-1994). Tüm veriler Ortalama \pm Standart hata ortalaması olarak gösterildi. Çalışmada $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Kimyasallar:

Terlipressin: Glypressin®: Terlipressin asetat (1 Mg 1 Flakon), Ferring AŞ

VIII. SONUÇLAR

Deneye başlarken (stabilizasyon döneminde) tüm gruplardaki sıçanların OAB, KH, vücut ağırlıkları arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 9).

Tablo 9. Deney başlangıcında her üç grubun OAB, KH ve vücut ağırlıkları

	Kontrol	RL	Terlipressin	P değeri
OAB	119.4±4.157	108.8.1±4.366	111.0±4.763	p > 0.05
KH	428.1±16.13	407.9±23.17	413.7±18.91	p > 0.05
Vücut Ağırlığı	259.7±3.908	263.1± 8.311	252.3±3.765	p > 0.05

Deney başlangıcında (stabilizasyon döneminde) bakılan pH, pO₂, pCO₂, HCO₃, baz oksijeni, laktat, hematokrit ve hemoglobin değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 10).

Tablo 10. Deney başlangıcında her üç grubun kan gazı, laktat, Hct, Hb değerleri

	Kontrol	RL	Terlipressin	P değeri
pH	7.360±0.013	7.331±0.024	7.338±0.018	p > 0.05
pO₂	96.85±15.99	94.40±12.91	75.01±3.277	p > 0.05
pCO₂	27.15±3.726	28.25±2.960	34.87±4.675	p > 0.05
HCO₃	15.43±2.378	14.50±0.91	18.00±2.085	p > 0.05
BE	-8.317±2.141	-9.717±0.74	-6.971±1.589	p > 0.05
Laktat	1.1±0.096	1.24±0.22	1.383±0.017	p > 0.05
Hematokrit	29.68±6.034	24.74± 3.329	36.97± 4.137	p > 0.05
Hemoglobin	11.78±1.534	8.850±1.340	12.57±1.414	p > 0.05

Tüm gruplar için çıkarılan karaciğer ağırlığı ortalaması 2.392±0.115gr'dı ve her üç grubun çıkarılan karaciğer ağırlıkları, arasında anlamlı fark yoktu (p>0.05; Tablo 11). Tüm gruplar için çıkarılan karaciğer ağırlığının sol lobun toplam ağırlığına oranı ortalaması

%57.75±1.418 idi ve her üç grubun çıkarılan karaciğer ağırlığının sol lobun toplam ağırlığına oranları arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0.05; Tablo 11). Çıkarılan karaciğer ağırlığının sıçanların vücut ağırlığına oranları arasında anlamlı fark yoktu (p>0.05).

Tablo 11. Gruplarda çıkarılan karaciğer ağırlığı ve sol lob ağırlığına oranları

n	Kontrol(gr)	RL(gr)	Terlipressin(gr)
1	2.732	3.329	1.6940
2	2.867	1.839	1.7870
3	2.570	2.820	1.9356
4	2.640	2.509	2.3038
5	2.906	2.601	3.1130
6	3.070	1.586	2.0217
7	2.279	1.780	1.8450
Ortalama	2.723±0.09	2.352±0.24	2.100±0.18
Ortalama %*	60.03±2.44	58.47±2.96	54.76±1.79

*Çıkarılan karaciğer ağırlığı/sol lobun toplam ağırlığı %

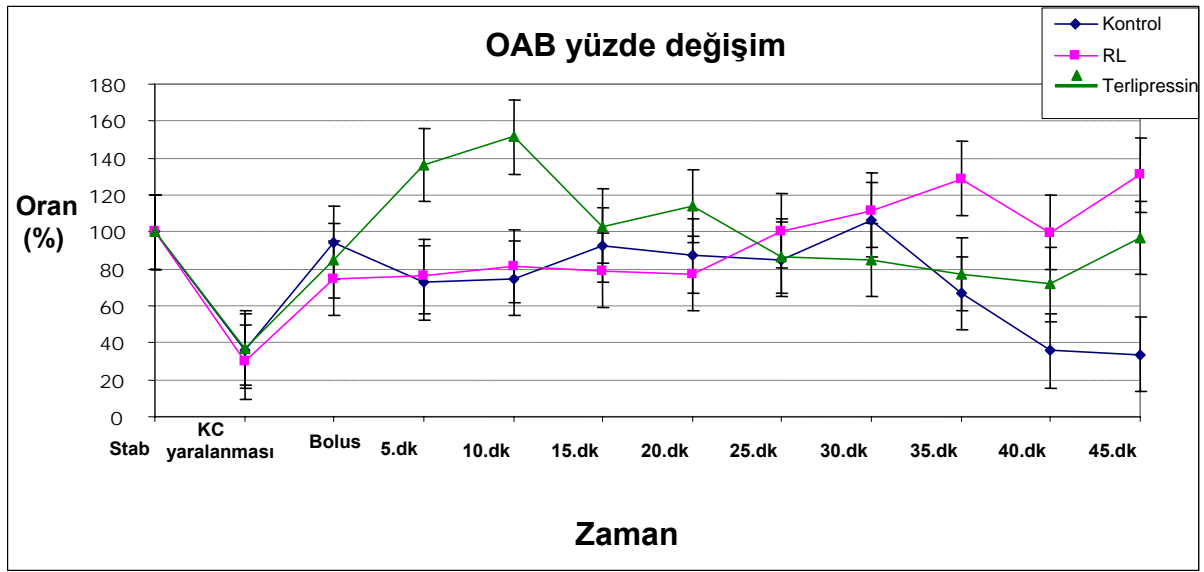
Karaciğer yaralanmasından sonra OAB’da düşme için gruplar arasında anlamlı fark yoktu (SF-RL için p>0.05, SF-Terlipressin için p>0.05 ve RL-Terlipressin için p>0.05). Tüm gruplar için karaciğer yaralanması sonrası OAB ortalama 38.9±17.49 mmHg’e düştü.

Kontrol grubunda karaciğer yaralanması sonrası yüzde değişimler incelendiğinde SF bolus ile OAB’da anlamlı yükselme olmadı (p=0.0635, Şekil 3). Beşinci dakika ve izlemde SF bolus ile karşılaştırıldığında OAB, SAB, DAB değerlerinde anlamlı değişiklik yoktu (p=0.4336, p=0.4397, p=0.4256).

RL grubunda karaciğer yaralanması sonrası RL bolus ile yüzde değişimler incelendiğinde OAB, SAB, DAB’da anlamlı yükselme oldu (p=0.0008). Beşinci dk’da ve izlemde RL bolus sonrası değerlerle karşılaştırıldığında OAB, SAB, DAB’da anlamlı değişiklik saptanmadı (p=0.0577, p=0.0539, p=0.0649). 10.dk’da anlamlı değişiklik olmazken (OAB için p=0.0577), 15. dk’da anlamlı değişiklik vardı (OAB için p=0.0346). 20.dk’da anlamlı değişiklik yoktu (p=0.0625). 25.dk’da anlamlı değişiklik oldu (p=0.0159). Sonrasında anlamlı değişiklik yoktu (Şekil 3).

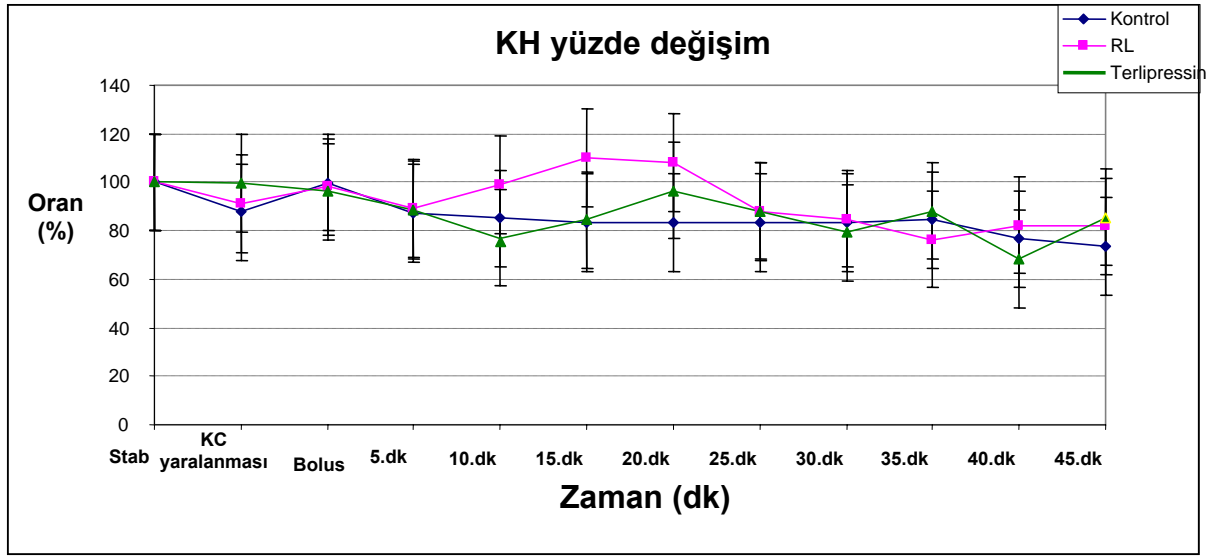
Terlipressin grubunda karaciğer yaralanması sonrası terlipressin bolus ile yüzde değişimler incelendiğinde OAB’da anlamlı değişiklik oldu ($p=0.0020$). 5.dk’da OAB, SAB, DAB’da anlamlı artış izlendi ($p=0.0011$, $p= 0.0008$, $p= 0.0013$). 10 ve 15.dk’da anlamlı değişiklik vardı ($p=0.0095$, $p=0.0433$). 20, 25, 30, 35, 40, 45.dk’larda anlamlı değişiklik yoktu ($p=0.0556$, $p=0.0989$, $p=0.1549$, $p=0.0835$, $p=0.4315$, $p=0.4611$).

Terlipressin grubunda karaciğer yaralanması sonrası ortalama 4.57 ± 0.9 ’uncu dakikada OAB’da anlamlı yükselme oldu. Bu yükselme karaciğer yaralanması sonrası OAB’ın ortalama $\%190\pm 23.13$ ’i kadardı (Şekil 3).



Şekil 3: Ortalama Arter Basıncı’nda zamana göre yüzde değişim grafiği

Terlipressin grubunda KH 5, 10, 15, 35. dakikalarda anlamlı olarak düştü (% değişim için, sırasıyla, $p=0.0255$, $p=0.0082$, $p=0.0026$ ve $p=0.0019$ Şekil 4). Kontrol grubunda 10 ve 15. dk’da anlamlı değişiklik olmazken ($p=0.2048$, $p=0.1337$), 20.dk. KH anlamlı olarak düştü ($p=0.0063$). İzlemde KH’da anlamlı değişim olmadı. RL grubunda 25. dk’da KH’da anlamlı düşme görülürken ($p=0.0042$), izlem süresinde KH’da anlamlı düşme görülmedi (her biri için $p>0.05$, Şekil 4).



Şekil 4. Kalp Hızında zamana göre yüzde değişim grafiği

Deney sonundaki pH düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı (SF_{pH} ile RL_{pH} için $p > 0.05$, SF_{pH} ile $Terlipressin_{pH}$ için $p > 0.05$ ve RL_{pH} ile $Terlipressin_{pH}$ için $p > 0.05$, Tablo 12).

Gruplar arasında deney sonunda pO_2 ve PCO_2 sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı sonuç saptanmadı (SF_{pCO_2} ile RL_{pCO_2} ve SF_{pCO_2} ile $Terlipressin_{pCO_2}$, RL_{pCO_2} ile $Terlipressin_{pCO_2}$ herbiri için $p > 0.05$ SF_{pO_2} ile RL_{pO_2} , SF_{pO_2} ile $Terlipressin_{pO_2}$, RL_{pO_2} ile $Terlipressin_{pO_2}$ herbiri için $p > 0.05$, Tablo 12).

Deney sonunda HCO_3 düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 12).

Deney sonunda laktat düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (SF_{Laktat} ile RL_{Laktat} için $p > 0.05$, SF_{Laktat} ile $Terlipressin_{Laktat}$ için $p > 0.05$ ve RL_{Laktat} ile $Terlipressin_{Laktat}$ için $p > 0.05$, Tablo 12).

Deney sonunda hematokrit düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktu (SF_{Htc} ile RL_{Htc} için $p > 0.05$, SF_{Htc} ile $Terlipressin_{Htc}$ için $p > 0.05$ ve RL_{Htc} ile $Terlipressin_{Htc}$ için $p > 0.05$, Tablo 12).

Gruplar arasında deney sonundaki baz açığı düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark yoktu (SF_{be} ile RL_{be} , SF_{be} ile TER_{be} ve RL_{be} ile $Terlipressin_{be}$ için $p > 0.05$, Tablo 12).

Tablo 12. Deney sonunda her üç grubun kan gazı, laktat, hematokrit, Hemogloblin değerleri*

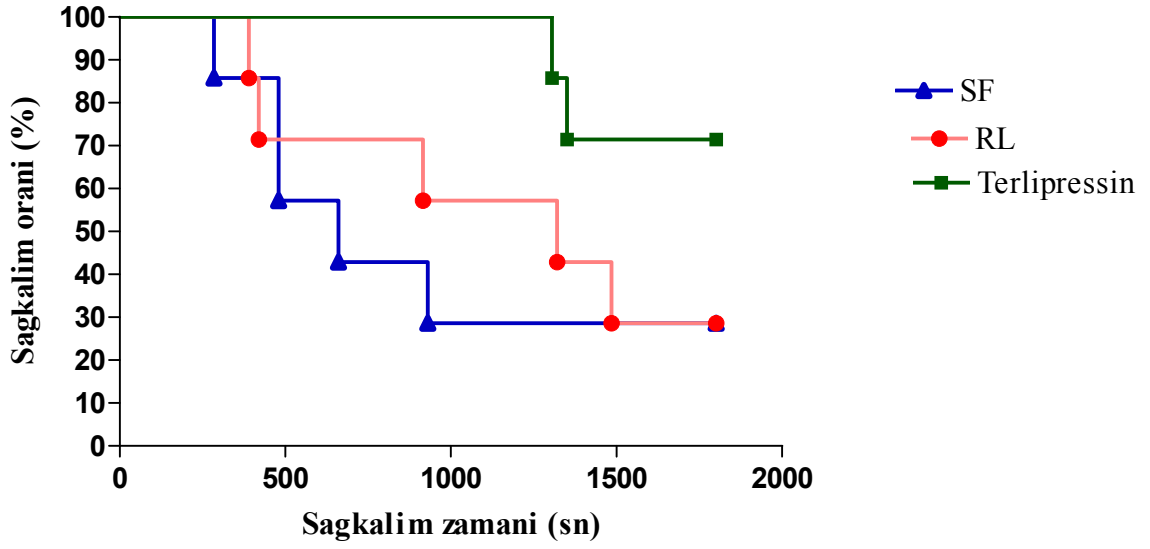
	Kontrol	RL	Terlipressin	P değeri**
pH	7.178±0.080	7.159± 0.078	7.038±0.059	p > 0.05
pO₂	62.54 ±15.05	71.75±10.04	109.5±13.34	p > 0.05
pCO₂	44.49±10.61	42.50±8.002	31.60±5.320	p > 0.05
HCO₃	14.40±2.265	14.27±2.197	8.267±1.300	p > 0.05
BE	-13.34±2.200	- 13.83±2.824	-21.25±2.134	p > 0.05
Laktat	4.571±1.208	6.800±1.063	7.680±1.383	p > 0.05
Hematokrit	23.00±4.351	16.70±4.105	14.09±3.389	p > 0.05
Hemogloblin	9.560±1.375	9.050±0.150	8.250±2.050	p > 0.05

* Süreden bağımsız olarak deney sonunda bakılan kan gazı, hct, laktat ve Hb değerleri

** Gruplar karşılaştırıldığında SF-RL, RL-TER, SF-TER tümü için p>0.05

Abdominal kanama miktarları değerlendirildiğinde kanama sadece RL verilen grupta anlamlı olarak yüksekti. Kontrol grubunun ortalaması 8.116±0.6554 ml (31.15±2.263ml/kg). RL grubunun ortalaması 12.76±1.927ml (47.64±5.929ml/kg). Kontrol grubu ile RL grubu karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark vardı (SF_{mL} ile RL_{mL} p=0.0415). Terlipressin grubunun ortalaması 10.50±1.251ml (42.00±5.429ml/kg) olarak hesaplandı. Terlipressin grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktu (SF_{mL} ile Terlipressin_{mL} p=0.1174).

Terlipressin grubunda 30.dk'da sıvı ihtiyacı RL grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşüktü (30.dk'lık sağkalıma ulaşan sıçanlar için RL grubu ortalama 16.65±5.850ml ve TER grubu ortalama 5.82±1.997ml). Terlipressin grubunda bir sıçanın 12 dk. bir sıçanın 20 dk ve bir sıçanın 6 dk süreyle ek RL ihtiyacı olmadı. Yine bir sıçan terlipressin bolus sonrası 60.dk'ya kadar ek RL ihtiyacı olmadan OAB 40mmHg'nin üzerinde olarak deneyi sürdürdü. Ek sıvı ihtiyacı olan sıçanlardan birisinin 16 dk.'da 0.49ml ek sıvı ihtiyacı oldu ve 5 sıçan 30dk'dan uzun süreli yaşadı (Şekil 5).



Şekil 5. Her üç grup için sağkalin oranlarının zamana göre değişimi

Kaplan-Meier ile 30 dk'lık yaşam analizinde (1800sn.) sağkalin kontrol grubu için %28.6 (2/7), RL grubu için %28.6 (2/7) ve terlipressin grubu için 71.4% (5/7) oldu. Ortalama sağkalin kontrol, RL ve terlipressin grupları için sırasıyla 660, 1320ve 2550 sn olarak hesaplandı. Kontrol, RL ve terlipressin grupları arasında sağkalin oranları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).



Resim 1 ve 2: Trakeotomi açılması, arter ve ven kanülasyonları



Resim 3 ve 4: Karaciğer yaralanması ve sütürasyon

IX. TARTIŞMA

Bu çalışmamızda travmatik karaciğer yaralanması sonucu oluşan hemorajik şok modelinde terlipressinin yararlılığını gösterebilmek için hayvan deney modeli kullandık. Hayvan deneylerinde hemorajik şok çalışmaları birçok farklı metod kullanılarak yapılmaktadır. En sık kullanılan yöntem kuyruk kesilmesi sonrası kontrollü veya kontrolsüz kanama ortaya çıkarılmasıdır (15,60). Abdominal yaralanma sonrası kontrolsüz hemorajik şok çalışmaları daha az sayıdadır. Matsuoka ve ark.'nın yaptığı karaciğer yaralanması modelinde sol median ve lateral lobların %65'i çıkarılarak yaralanma gerçekleştirilmiş ve şok periyodunda %87 sağkalım ortaya çıkmıştır. Fakat Matsuoka ve arkadaşları yaptıkları üç farklı çalışmada yüzde değer dışında ölçülen karaciğer ağırlığına dair ek bilgi vermemiştir (58,59). Bu modeli modifiye eden Holcomb ve ark.'nın çalışmasında ise median lob ölçülerek çıkartılmış ve 30.dk'da %50 sağkalım sağlanmıştır. Buna karşın bu çalışmada medyan lobun %60±6.7'si çıkarılmıştır ve sıçanların sağkalım süresi daha kısa olmuştur (61).

Biz, ratlarda çıkarılan lobların ağırlıklarının şok periyoduna doğrudan etki edeceğini bilerek, Matsuoka ve ark.'nın yöntemini kullanarak, çıkarılan karaciğer oranları arasında anlamlı bir fark olmayacak şekilde karaciğer yaralanması gerçekleştirdik. Böylece standart karaciğer yaralanması oluşturmamıza rağmen şok periyodunda sağkalım karşılaştırıldığında sıçanların %76.1'i 10 dk'dan daha uzun yaşadı ancak 30dk'lık sağkalım %42.8 olarak saptandı. Bu sonuçlar referans çalışmanın sonuçlarının altındadır. Sağkalımlar arasında fark olmasında daha önce benzer deneylerdeki tecrübenin etken olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızda anestezi olarak üretan/chloralose kullandık (57). Stabilizasyon periyodu sonunda tüm gruplar için OAB ortalaması 114.2±11.69 mmHg idi ve gruplar arasında istatistiksel fark yoktu. Yine çalışmamızda başlangıç kalp hızları arasında istatistiksel fark yoktu. Sıçanlarda hemorajik şok çalışmalarında anestezi ajan olarak sıklıkla sodyum pentobarbütal (58,59,62) ya da ketamin kullanılmıştır (60). Holcomb ve ark.'nın ketamin kullandıkları çalışmada başlangıç OAB ortalaması daha düşüktü (85.5±11.8 mmHg). Üretan/chloralose anestezisinin diğer anesteziklere üstünlüğü kolay uygulanması (ip), hemodinamik parametreleri daha az etkilemesi ve uzun etki süresiyle ek doz ihtiyacının olmamasıdır. Bu nedenlerle hemodinamik parametrelere bakılması hedeflenen çalışmalarda üretan/chloralose'in anestezi olarak iyi bir tercih olduğunu düşünüyoruz.

Hayvan deneylerinde dolaşımın klinik takibi mümkün olmadığından çalışmamızda hedef OAB'na göre hareket edilmesi planlandı. Serebral perfüzyonu sürdürülebilmek için hipotansif resüsitasyonda hedef OAB 40mmHg olarak belirlendi çünkü Lu ve ark.'nın sıçanlarda kontrolsüz kanamada farklı OAB hedeflerini karşılaştırdıkları çalışmada 40 mmHg OAB hedeflenerek sıvı verilen sıçanlarda sağkalımın arttığı ve normal sıvı tedavisi uygulanan gruba göre kanamada artmaya yol açmadığı gösterildi (60).

Daha önce hayvan deneylerinde bolus sıvı tedavileri kullanan çalışmalar olduğu gibi (58), IV infüzyon kullanılan çalışmalar da vardır. Fakat geniş damar yolu ile sıvı resüsitasyonu yapılsa da insanlara yüksek doz sıvının tek seferde verilmesi mümkün değildir. Avrupa'da hastane öncesi yaygın kullanılan uygulamada başlangıç sıvı tedavisi 2ml/kg/dk 10dk'dan daha uzun süre verilir ve sonrasında hedef kan basıncına ulaşamaması durumunda 8ml/kg/dk'ya yükseltilerek devam edilir (9). Çalışmamızda bu nedenlerle ilave sıvı tedavileri infüzyonla uygulandı.

Kontrolsüz kanamalı hastalarda sıvı kullanımıyla ilişkin randomize kontrollü çalışmaları inceleyen bir Cochrane derlemesinde; kontrolsüz kanamalı hastalara erken ve/veya geniş hacimli sıvı verilmesinin kesin kanıtı olmadığı sonucuna varılmıştır (2). Güncel travma bakımı klavuzlarında kanamalı hastalara önerilen; hastaya başlangıçta bolus izotonik kristaloid infüzyonu (yetişkinlere 2-3L, çocuklara 20ml/kg) ve sonrasında hastanın yanıtının değerlendirilmesidir (4). Oysa büyük hacimli sıvı resüsitasyonunun zararlı etkileri birçok çalışmada gösterilmiştir. Hatta kanaması kontrol edilmemiş hastalara hastane öncesi dönemde, radial nabız hissedildiği sürece sıvı verilmemesi gerektiğini belirten uzmanlar da vardır (63).

Çalışmamızda hipotansif resüsitasyon hedeflenmesine karşın RL ile sıvı resüsitasyonu ile kontrol grubuna göre sağkalımda düzelme sağlanamamıştır. Yine ek sıvı tedavisi sıçanların çoğunda vital bulguların düzeltilmesi için yetersiz kalmıştır. Literatürde kanamalı ve özellikle hemorajik şoktaki hastalar için en önemli fazın tanı ve kanama kontrolü olduğu ifade edilmektedir (41). Çalışmamız bu düşünceyi destekler nitelikte sonuçlanmıştır. Hipotansif resüsitasyon cerrahi öncesi alternatif yöntem olsa da ciddi kanamalı ve hemorajik şoktaki hastalarda cerrahi kanama kontrolü önceliklidir ve hasta en hızlı şekilde cerrahi kontrol sağlanacak travma merkezine ulaştırılmalıdır.

Travma hastalarında tam kardiyovasküler kollaps gelişmesi sağkalımı ciddi anlamda olumsuz etkiler. Rosemurgy ve ark.'nın çalışmasında; olay yerinde veya taşınma esnasında kardiyopulmoner resüsitasyon gerektiren hastaların hiçbirisinde sağkalım sağlanamamıştır (64). Bu nedenle travma sonrası kardiyak arrest gelişiminin engellenmesi travma bakımında en önemli hedef olarak düşünülmelidir (65). Travmaya bağlı kanaması olan hastalarda hipotansiyon saptanması sıklıkla mortalite ve morbiditenin göstergesidir (30) ve belki de uzamış hipotansiyonun engellenmesi kardiyak arrestin önlenmesi kadar önemlidir (8).

Hayvan deneyleri ve klinik çalışmalarda kontrolsüz hemorajik şokta vazopressin infüzyonunun sonuçları umut vericidir (6,7). Lee ve ark.'nın yaptığı hemorajik şok modelinde vazopressin ve terlipressinin her ikisinin de hemodinamik parametreleri ve sitokin profilini düzelttiği ve terlipressin'in uygulama kolaylığı ve daha uzun etkili olması nedeniyle avantajlı olduğu ifade edilmiştir (15). Çalışmamızda terlipressin sıçanlarda kontrolsüz karaciğer yaralanmasına bağlı kanamada ringer laktat ile yapılan sıvı resüsitasyonu ve kontrol grubuna göre sağ kalım ve sıvı ihtiyacı yönünden üstün bulundu. Terlipressin grubundaki sıçanlar, RL ve kontrol grubundakilere göre hem daha uzun yaşadılar hem de daha az sıvıya ihtiyaç duydular. Her iki gruptaki sıçanlardan sadece iki tanesi 30 dakikadan fazla yaşarken, terlipressin grubunda bu sayı beş idi. Yedişer sıçanlı gruplar için bu sayılar istatistiksel anlamlı kabul edilmektedir.

Terlipressin uygulamasıyla sıçanlarda karaciğer yaralanması sonrası ortalama 4.57 ± 0.9 dakikada, OAB'da anlamlı yükselme oldu. Bu yükselme 25 dakika boyunca sürdü ancak daha fazla devam etmedi. Bu Terlipressinin tek doz bolus uygulama yerine IV infüzyon uygulanmasının daha etkin olabileceğini düşündürmektedir.

Vazopressin ve terlipressin vagal tonusu arttırıp, sempatik tonusu azaltarak bradikardi ortaya çıkarır. Oberti ve arkadaşlarının çalışmasında terlipressin kalp hızında anlamlı şekilde azalmaya yol açmıştır (66). Asfar ve ark.'nın çalışmasında bu etkinin yüksek dozda terlipressin verilmesi sonrası belirgin olduğu sonucuna varılmıştır (67). Bizim çalışmamızda Terlipressin grubunda kalp hızı 5, 10, 15, 35. dakikalarda anlamlı olarak düştü. Kontrol grubunda. 20.dk. kalp hızı anlamlı olarak düşükken izlemde kalp hızında anlamlı değişim olmadı. RL grubunun izleminde kalp hızında anlamlı değişiklik olmadı. Terlipressinin bu etkisinin yüksek dozda kullanılması ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz. İlerleyen çalışmalarda

Terlipressinin farklı dozlarının veya infüzyon şeklinde uygulanmasının bu etkiyi ortadan kaldıracığını düşüncesindeyiz.

Güncel travma klavuzlarında şok varlığı ve ciddiyetini değerlendirmede baz defisiti ve/veya laktat düzeylerinin faydalı olabileceği ifade edilmektedir (36). Bu parametrelerin seri ölçümü tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılabilir. Bizim çalışmamızda deney sonunda laktat düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca deney sonundaki pH düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Yine gruplar arasında deney sonunda pO₂ ve PCO₂ sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı sonuç saptanmadı. Daha önce Raedler ve ark.'nın ve Asfar ve ark.'nın çalışmalarında da sırasıyla vazopressin ve terlipressin OAB'da artmaya rağmen laktat düzeylerini değiştirmemiştir. Çalışmamızda laktat ve kan gazında anlamlı düzelme olmasa da kontrol grubuna göre bozulma da olmamıştır. Terlipressinin olumlu etkilerine karşın travma resüsitasyonunda yeterli perfüzyonu değerlendiren baz açığı, arteriyel pH ve laktat düzeylerinde kontrol ve RL gruplarına göre düzelme olmaması doku düzeyinde yeterli perfüzyonun sağlanamadığını düşündürmektedir.

Terlipressin klinik pratikte tek doz bolus uygulanmakta ve sonrasında 6 saatte bir tekrarlanmaktadır. Biz çalışmamızda 50 mikrogram/kg dozunda kullandık. Daha önce abdominal travmada terlipressinin kullanıldığı örnek çalışma yoktu. Buna karşın Asfar ve ark.'nın yaptıkları deneysel çalışmada 20-50 mikrogram/kg gibi yüksek dozların kan basıncında düşük dozlardan daha fazla artış yaparken aortik kan akımı ve intestinal perfüzyonda azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (67). Bu etki abdominal travmada kanamayı azaltırken sıvı ihtiyacında azalmaya yol açacağından çalışmamızda yüksek doz tercih edildi. Terlipressinin en etkin olduğu ve en az yan etkiye yol açtığı uygulama dozunun saptanabilmesi için farklı dozların çalışılması ve karşılaştırılması gerekmektedir.

Terlipressin bu hemorajik şok modelinde sadece kristaloidle yapılan sıvı resüsitasyonuna göre vital bulguları düzeltirken abdominal kanamada anlamlı artışa yol açmamıştır. Yine kısa dönem sağkalımı anlamlı şekilde artırmış ve OAB'ını artırırken sıvı ihtiyacını RL grubuna göre azaltmıştır. Bu sonuç Raedler ve ark.'nın domuzlarda karaciğer yaralanmasına bağlı kontrolsüz kanamada vazopressin'in etkinliğini inceledikleri çalışma ile benzerdir. O çalışmada da vazopressin grubunda kontrol grubuna göre kanama artmamış fakat normal sıvı verilen grupta artmıştır (9). Terlipressinin vazopressine göre uygulama kolaylığı ve yan etkilerinin azlığı bu endikasyonda kullanımını avantajlı hale getirmektedir. Üstelik

vazopressin halen dünyanın birçok ülkesinde ülkemizde olduğu gibi kolay ulaşılabilir bir ilaç değildir.

Çalışmamızın birkaç kısıtlılığı bulunmaktadır. Çalışmamızda sadece hastane öncesi dönem kurgulanmıştır. Cerrahi uygulanması ve sonrasında ki yoğun bakım periyodu yoktur. Oysa travma bakımı tüm aşamalarıyla bir bütündür ve her aşamadaki girişimler ve bunların uzun dönem etkileri önemlidir. Bu sonuçlar karaciğer yaralanmalı hastalarda cerrahi öncesi dönemde terlipressin uygulanmasının iyi bir seçenek olduğunu düşündürse de terlipressinin travma bakımında kullanımının ek yarar ve zararlarının değerlendirilmesi için, uzun dönem etkilerinin sonraki çalışmalarda gösterilmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda, sıvı ve ilaç tedavilerinin metabolik etkileri için arteriyel kan gazı analizleri ve laktat düzeyleri dışında ek yöntem kullanılmamıştır. Sıçanların yaşam süresinin beklentimizin altında kalması çalışma öncesi planladığımız aralıklı tetkiklerle farklılıkların gösterilmesini olanaksız kılmıştır. Hücresel etkileri görmek için sitokin düzeylerinin ve yine olası organ etkileşimleri için organ fonksiyon testlerinin kullanılmaması da çalışmanın diğer bir kısıtlayıcısıdır. Yine histopatolojik inceleme ile doku düzeyindeki değişimler incelenmemiştir. Terlipressinin karaciğer ve diğer karın içi organ yaralanmalarına bağlı kanamalarda etkilerini inceleyecek bundan sonraki çalışmaların resüsitasyonun hücre ve organ düzeyindeki etkilerini hedeflemesi gerektiği düşüncesindeyiz.

X. SONUC

Karın travmalı hastalarda kontrolsüz kanamalar mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerinden biridir. Hipotansif resüsitasyon hastane öncesi dönemde alternatif yöntem olsa da ciddi kanamalı ve hemorajik şoktaki hastalarda cerrahi kanama kontrolü önceliklidir ve hasta en hızlı şekilde cerrahi kontrol sağlanacak travma merkezine ulaştırılmalıdır.

Karaciğer yaralanmasına bağlı kanamada terlipressinin etkinliğini incelediğimiz bu deneysel model, cerrahi öncesi dönemde terlipressin uygulamasının etkinliğini desteklemektedir. Terlipressin sıçanlarda kontrolsüz karaciğer yaralanmasına bağlı kanamada ringer laktat ile yapılan sıvı resüsitasyonu ve kontrol grubuna göre sağ kalım ve sıvı ihtiyacı yönünden üstün bulundu. Terlipressin ciddi karaciğer ve belki diğer karın içi organ yaralanmalarında abdominal kanamanın azaltılması ve cerrahi öncesi dönemde vital fonksiyonların korunması için alternatif bir ilaç olabilir.

XI. REFERANSLAR

1. Deakin CD, Hicks IR, AB: Pre-hospital fluid management in major trauma. *J Accid Emerg Med* 1994;11:154-157.
2. Kwan I, Bunn F, Roberts I. On behalf of the WHO Pre-Hospital Trauma Care Steering Committee. Timing and volume of fluid administration for patients with bleeding. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2003.
3. Roberts I, Evans P, Bunn F, Kwan I, Crowhurst E. Is the normalisation of blood pressure in bleeding trauma patients harmful? *Lancet* 2001;357:385.
4. American College of Surgeons, Committee on Trauma. Advanced trauma life support for doctors. 7th ed. Chicago: American College of Surgeons; 2004.
5. Homer Tien, Bartolomeu Nascimento Jr, Jeannie Callum. An approach to transfusion and hemorrhage in trauma: current perspectives on restrictive transfusion strategies. *Can J Surg* 2007;202:209.
6. Bickell WH, Wall MJ Jr, Pepe PE, Martin RR, Ginger VF, Allen MK, Mattox KL. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *N Engl J Med* 1994;331:1105–9.
7. Voelckel WG, Raedler C, Wenzel V, Lindner KH, Krismer AC, Schmittinger CA, Herff H, Rheinberger K, Königsrainer A. Arginine vasopressin but not epinephrine improves survival in uncontrolled hemorrhagic shock after liver trauma in pigs. *Crit Care Med* 2003;31: 1160–1165.
8. Karl H Stadlbauer, Horst G Wagner-Berger, Anette C Krismer, Wolfgang G Voelckel, Alfred Königsrainer, Karl H Lindner, Volker Wenzel. Vasopressin during uncontrolled hemorrhagic shock: Less bleeding below the diaphragm more perfusion above. *Anesth Analg* 2005;101:830.

9. Raedler C, Voelckel WG, Wenzel V, Krismer AC, Schmittinger CA, Herff H, Mayr VD, Stadlbauer KH, Lindner KH, Königsrainer A. Treatment of uncontrolled hemorrhagic shock after liver trauma: Fatal effects of fluid resuscitation versus improved outcome after vasopressin. *Anesth Analg* 2004;98: 1759–1766.
10. UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut* 2000; 46;1-15.
11. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W. The Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases. the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *The American Journal of Gastroenterology* 2007;102 (12): 2868-2868.
12. Hansen EF, Strandberg C, Hajgaard L, Madsen J, Henriksen JH, Schroeder TV, Becker U, Bendtsen F. Splanchnic haemodynamics after intravenous terlipressin in anaesthetised healthy pigs. *Journal of Hepatology* 1999;30: 503-10.
13. Delmas A, Leone M, Rousseau S, Albanèse J, Martin C. Clinical review: Vasopressin and terlipressin in septic shock patients. *Crit Care* 2005;9(2): 212-222.
14. O'Brien A, Clapp L, Singer M. Terlipressin for norepinephrine resistant septic shock. *Lancet* 2002;359 (9313): 1209-10.
15. Chien-Chang Lee, Jing Chang. A comparison between vasopressin and terlipressin in the resuscitation uncontrolled hemorrhagic shock. *Shock* 2008;29(7): 1-120 (Abstract)
16. David B. Hoyt, Raul Coimbra, Bruce M. Potenza Section I - Trauma Overview. Chapter 4 - Trauma Systems. Triage. and Transport. *Trauma*. 6th Edition. Editors: Feliciano. David V.; Mattox. Kenneth L.; Moore. Ernest E. 2008 McGraw-Hill
17. Shackford SR, Hollingworth, Fridlund P, Cooper GF, Eastman AB. The effect of regionalization upon the quality of trauma care as assessed by concurrent audit before and after institution of a trauma system: a preliminary report. *J Trauma* 1986;26: 812-820.

18. Kauvar DS, Wade CE, The epidemiology and modern management of traumatic hemorrhage: US and international perspectives. *Crit Care*. 2005;9 Suppl 5:S1-9.
19. Benitez FL, Pepe PE. Role of the physician in prehospital management of trauma: North American perspective. *Curr Opin Crit Care* 2002;8: 551-558.
20. Dick WF: Anglo-American vs. Franco-German emergency medical services system. *Prehospital Disaster Med* 2003;18: 29-35.
21. Bresnahan KA, Fowler J. Emergency medical care in Turkey: current status and future directions. *Ann Emerg Med* 1995;26 (3): 357-60.
22. Özdoğan M, Ağalar F. Travma olgularında hastane öncesi yaşam desteği seçimi; Temel ya da ileri travma yaşam desteği. *Ulus Travma Derg* 2006;12(2): 87-94.
23. Peden M, McGee K, Sharma G. *The Injury Chart Book: a Graphical overview of the global burden of injuries*. Geneva: World Health Organization; 2002.
24. Krug E, Dahlberg L, Zwi A, Mercy J, Lozano R. Eds. *World report on violence and health*, Geneva. World Health Organization; 2002.
25. Baker CC, Oppenheimer L, Stephens B, Lewis FR, Trunkey DD: Epidemiology of trauma deaths. *Am J Surg* 1980;140: 144-150.
26. Acosta JA, Yang JC, Winchell RJ, Simons RK, Fortlage DA., Hollingsworth-Fridlund P. Hoyt DB: Lethal injuries and time to death in a level I trauma center. *J Am Coll Surg* 1998;186: 528-533.
27. Trunkey D. Initial treatment of patients with extensive trauma. *N Engl J Med* 1991;324: 1259-1263.
28. Sauaia A, Moore FA, Moore EE, Moser KS, Brennan R, Read RA, Pons PT. Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. *J Trauma* 1995;38: 185-193.
29. Franklin GA, Boaz PW, Spain DA, Lukan JK, Carrillo EH, Richardson JD. Prehospital hypotension as a valid indicator of trauma team activation. *J Trauma* 2000;48: 1034-1037.

30. Heckbert SR, Vedder NB, Hoffman W, Winn RK, Hudson LD, Jurkovich GJ, Copass MK, Harlan JM, Rice CL, Maier RV. Outcome after hemorrhagic shock in trauma patients. *J Trauma* 1998;45: 545-549.
31. Durham RM, Moran JJ, Mazuski JE, Shapiro MJ, Baue AE, Flint LM. Multiple organ failure in trauma patients. *J Trauma* 2003;55: 608-616.
32. Sauaia A, Moore FA, Moore EE, Haenel JB, Read RA, Lezotte DC. Early predictors of postinjury multiple organ failure. *Arch Surg* 1994;129: 39-45.
33. Hoyt DB, Bulger EM, Knudson MM, Morris J, Ierardi R, Sugerman HJ, Shackford SR, Landercasper J, Winchell RJ, Jurkovich G. Death in the operating room: an analysis of a multi-center experience. *J Trauma* 1994;37: 426-432.
34. Simeone A, Freitas M, Frankel HL. Management options in blunt aortic injury: a case series and literature review. *Am Surg.* 2006;72: 25–30.
35. Christoph R. Kaufmann. Section II - Generalized Approaches to the Traumatized Patient Chapter 11 - Initial Assessment and Management. *Trauma*. 6th Edition. Editors: Feliciano. David V; Mattox. Kenneth L; Moore. Ernest E. 2008; McGraw-Hill
36. Kortbeek JB, Al Turki SA, Ali J, et al. Advanced trauma life support. 8th edition. The evidence for change. *J Trauma*. 2008 Jun;64(6): 1638-50.
37. Edward E. Cornwell. Initial approach to trauma. Section twenty-two; *Trauma* Tintinalli JE. Kelen GD. Stapczynski JS. editors. *Emergency Medicine: a comprehensive study guide*. 6th ed. New York. McGrawHill; 2004.
38. Alam HB. An update on fluid resuscitation. *Scand J Surg.* 2006; 95: 136-145.
39. Mattox KL, Maningas PA, Moore EE, Mateer JR, Marx JA, Aprahamian C, Burch JM, Pepe PE. Prehospital hypertonic saline/dextran infusion for post-traumatic hypotension. The U.S.A. Multicenter Trial. *Ann Surg* 1991;213: 482-491.
40. Greenburg AG, Kim HW. Hemoglobin-based oxygen carriers. *Crit Care* 2004; 8(Suppl 2):S61-S64.

41. Tisherman SA, Barie P, Bokhari F, Bonadies J, Daley B, Diebel L, Eachempati SR, Kurek S, Luchette F, Carlos PJ. Clinical practice guideline: endpoints of resuscitation. *J Trauma* 2004;57: 898-912.
42. Pierre A, Poletti MD, Stuart E, Mirvis et al. Blunt abdominal trauma patients: Can organ injury be excluded without performing computed tomography? *J Trauma*. 2004;57: 1072–1081.
43. Moore Ernest E. Organ Injury Scaling: Spleen and Liver (1994 Revision). *J Trauma*. 1995;38(3): 323-324.
44. Tanja A. Treschan, Jürgen Peters. The vasopressin system and physiology and clinical Strategies *Anesthesiology* 2006;105: 599-612.
45. Drugs Affecting Renal and Cardiovascular Function. Chapter 29. Vasopressin and other agents affecting renal conservation of water; Laurence L. Bruton. Editor-in-chief. John S. Lazo and Keith L. Parker. Associate Editors; Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th Edition The McGraw-Hill Companies, USA, 2005.
46. Bankir L. Antidiuretic action of vasopressin: Quantitative aspects and interaction between V1a and V2 receptor-mediated effects. *Cardiovasc Res* 2001;51: 372–90.
47. Aylward PE, Floras JS, Leimbach WN, Jr, Abboud FM: Effects of vasopressin on the circulation and its baroreflex control in healthy men. *Circulation* 1986;73: 1145–1154.
48. Saad CI, Ribeiro AB, Zanella MT, Mulinari RA, Gavras I, Gavras H. The role of vasopressin in blood pressure maintenance in diabetic orthostatic hypotension. *Hypertension* 1988; 11: I 217–I 221.
49. Williams TD, Da Costa D, Mathias CJ, Bannister R, Lightman SL. Pressor effect of arginine vasopressin in progressive autonomic failure. *Clin Sci (Lond)* 1986;71:173–827.
50. Cowley AW Jr, Liard JF. Vasopressin and arterial pressure regulation: Special lecture. *Hypertension* 1988; 11:125–32.

51. Knotzer H, Pajk W, Maier S, Ladurner R, Kleinsasser A, Wenzel V, Dunser MW, Ulmer H, Hasibeder WR. Arginine vasopressin reduces intestinal oxygen supply and mucosal tissue oxygen tension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289: H168-H173.
52. Abboud FM, Floras JS, Aylward PE, Guo GB, Gupta BN, Schmid PG. Role of vasopressin in cardiovascular and blood pressure regulation. *Blood Vessels* 1990; 27: 106–115.
53. Forsling M, Aziz LA, Miller M, Davies R, Donovan B. Conversion of triglycylvasopressin to lysine-vasopressin in man. *J Endocrinol* 1980; 85: 237-44.
54. Nilsson G, Lindblom P, Ohlin M, Berling R, Vernersson E. Pharmacokinetics of terlipressin after single i.v. doses to healthy volunteers. *Drugs Exp Clin Res* 1990; 16: 307-14.
55. Escorsell A, Bandi JC, Moitinho E, Feu E, Garcia-Pagan JC, Bosch J. et al. Time profile of the haemodynamic effects of terlipressin in portal hypertension. *J Hepatol* 1997; 621-627.
56. Kam S, Williams, Y. Yoong. Review article Vasopressin and terlipressin: pharmacology and its clinical relevance *Anaesthesia*. 2004;59: 993-1001.
57. Kalkan S, Aygoren O, Akgun A, Gidener S, Guven H, Tuncok Y. Do adenosine receptors play a role in amitriptyline-induced cardiovascular toxicity in rats. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42: 945-954.
58. Matsuoka Tetsuya, Wisner. David H. Uncontrolled hemorrhage from parenchymal injury: Is resuscitation helpful? *Journal of Trauma* Volume 1996;40(6): 915-922.
59. Matsuoka Tetsuya, Hildreth. Jana BA; Wisner. David H. Liver injury as a model of uncontrolled hemorrhagic shock: Resuscitation with different hypertonic regimens. *Journal of Trauma* 1995;39(4): 674- 80.
60. Yuan-Qiang Lu, Xiu-Jun Cai, Lin-Hui Gu, Qi Wang, Wei-Dong Huang. and De-Guo Bao. Experimental study of controlled fluid resuscitation in the treatment of severe and uncontrolled hemorrhagic shock *J Trauma*. 2007;63: 798-804.

61. J. B. Holcomb, E. Pusateri, T. W. Baskin, R. W. Ellison, J. M. Macaitis BS, W. Brinkley, J. L. Sondeen. Hemodynamic and metabolic effects of resuscitation in an uncontrolled hemorrhage model of severe rat liver injury *Curr Surg* 2000;56: 423-427.
62. Xiao Nan, Wang Xi-chun, Diao You-fang, Liu Ren. and Tian Kun-lun. Effect of initial fluid resuscitation on subsequent treatment in uncontrolled hemorrhagic shock in rats. *Shock*. 2004; 21(3): 276-280.
63. M Revell, K Porter, I Greaves. Fluid resuscitation in prehospital trauma care: a consensus view *Emerg. Med. J.* 2002;19: 494-498.
64. Rosemurgy AS, Norris PA, Olson SM, Hurst JM, Albrink MH. Prehospital traumatic cardiac arrest: The cost of futility. *J Trauma* 1993;35:468-73, 468-474.
65. Shoemaker WC, Peitzman AB, Bellamy R, Bellomo R, Bruttig SP, Capone A, Dubick M, Kramer GC, McKenzie JE, Pepe PE, Safar P, Schlichtig R, Resuscitation from severe hemorrhage. *Crit Care Med* 1996;24: 12-23
66. Oberti F, Veal N, Kaassis M, Pilette C, Rifflet H, Trouvé R, Calès P. Hemodynamic effects of terlipressin and octreotide administration alone or in combination in portal hypertensive rats. *Journal of Hepatology* 1998;29: 103-111.
67. Asfar P, Pierrot M, Veal N, Moal F, Oberti F, Croquet V, Douay O, Gallois Y, Saumet JL, Alquier P, Calès P. Low-dose terlipressin improves systemic and splanchnic hemodynamics in fluid-challenged endotoxic rats. *Crit Care Med* 2003;31(1): 215-20