

# Karaciğer parankim kanamasının önlenmesinde Clinoptilolite'in etkinliği

Efficacy of clinoptilolite on hepatic parenchymal bleeding

Erhan Ayşan\*, Hasan Bektaş\*, Arslan Kaygusuz\*, Gülben Erdem Huq\*\*

**Amaç:** Karaciğer parankim kanamasının önlenmesinde clinoptilolite'in etkinliğini değerlendirmek.

**Durum Değerlendirmesi:** Karaciğer parankim kanaması travmalarda ve karaciğere yönelik cerrahi girişimlerde önemli bir sorundur.

**Yöntem:** Yirmi adet Wistar albino dişi sıçan üzerinde çalışıldı. Karaciğer laserasyon modeli oluşturulduktan sonra bu bölge kontrol grubundaki sıçanlarda (n=10) %0.9 NaCl emdirilmiş gazlı bezlerle, çalışma grubundaki sıçanlarda ise (n=10) 1g clinoptilolite emdirilmiş gazlı bezlerle 3dk. süreyle komprese edildi. Peroperatif kanama miktarları mililitre olarak ölçülerek, postoperatif kanama miktarları ise hematokrit değerleri karşılaştırılarak belirlendi.

**Bulgular:** Kontrol grubunda peroperatif kanama miktarı 0.3ml (0.18-0.4) iken, clinoptilolite grubunda 0.2ml (0.1-0.3) idi (p>0.05). Grupların preoperatif/postoperatif hematokrit farkları karşılaştırıldığında bu değer, kontrol grubunda 9 (4-12.3) iken, clinoptilolite grubunda 8 (4.75-10.5) idi (p>0.05).

**Sonuç:** Clinoptilolite peroperatif ve postoperatif kanama miktarlarında bir miktar azalmaya neden olmaktadır ancak bu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir. Clinoptilolite, karaciğer parankim kanamasının önlenmesi ya da azaltılmasında etkin değildir.

**Anahtar Kelimeler:** Karaciğer, parankim, kanama, clinoptilolite, önlenme

\* İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi AD.  
\*\* İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji AD.

Dr. Erhan Ayşan  
Emirhan Cad. No: Beşiktaş,  
İstanbul  
E-posta: dr@webcerrah.com

Makale Geliş Tarihi: 01.12.2008  
Makale Kabul Tarihi: 19.02.2009

## GİRİŞ

Karaciğer parankim kanaması gerek travma olgularında, gerekse karaciğere yönelik elektif cerrahi girişimlerde yaşamsal risk oluşturan ciddi bir sorundur (1). Karaciğere yönelik tüm cerrahi girişimlerde en sık görülen komplikasyon kanamadır. Major karaciğer cerrahisinde mortalite %3-14 olup, bunun en sık nedeni de yine kanamadır (1,2).

Karaciğer parankim kanamasını önlemek amacıyla birçok çalışma yapılmış ve Pringle manevrası, selektif hilar vasküler kontrol, packing, materyal: selüloz bileşikleri, jelatin sünger, mikrofibriler kollajen, kollajen yapıları kompozitler ve enstruman: su püskürtmeli bistüri, harmonik kesici, mikro dalga koagülatör gibi birçok teknik denenmiştir (3-11).

Karaciğer, insan vücudunun vasküler yapı açısından en zengin organıdır. Karaciğer parankimi hiç düz kas içermez ve çok az miktarda kollajen dokuya sahiptir; bu özelliklerinin kanamayla iki noktadan ilgisi vardır: Düz kas kontraksiyonu olmadığı

için vazokonstriksiyon gerçekleşmez, parankim dikiş ve bağlamalarında kollajen liflerinden sağlanan direnç yoktur, dikişler kolayca dokuyu yırtabilirler (12). Siroz gibi çeşitli karaciğer hastalıklarında ise kanama riski, kanama kontrolü ve kontrol sonrası tekrar kanama olasılığı daha da yüksektir (13).

Zeolitler, aluminosilikat yapısında minerallerdir. Doğada en sık clinoptilolit formunda bulunurlar. Clinoptilolitin başlıca özelliği iyon değişimi yapabilmesidir. Ayrıca adsorbsiyon ve kataliz özellikleri de vardır. Küçük kristallerden oluşan hafif ve gözenekli yapısı sayesinde tarım, hayvancılık, kirlilik kontrolü, madencilik ve metalurjide sıklıkla kullanılmaktadır (14). Tıpta ise en sık; aflatoksin toksisitesinin önlenmesinde, diarede, çeşitli malign tümörler ve immun sistem hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır (15-17). Yaptığımız araştırmada clinoptilolitin karaciğer parankim kanaması üzerindeki etkinliğine dair herhangi bir

**Tablo 1.** Grupların verileri ve istatistiksel değerlendirme sonuçları.

	Clinoptilolite Grubu		Kontrol Grubu		MW	p
	Median	IQR	Median	IQR		
Tedavi Öncesi Hct	49.5	(41.5-55)	48	(42.3-50)	38.5	0.380
Tedavi Sonrası Hct	41	(37.5-50)	37	(36-40)	29	0.108
Z	-2.81		-2.8			
p	0.005		0.005			
Kanama Zamanı	0.2	(0.1-0.3)	0.3	(0.18-0.4)	35	0.244
Hct Farkı	8	(4.75-10.5)	9	(4-12.3)	45	0.703

çalışmaya rastlamadık. Bu çalışmada karaciğer parankim kanaması modeli oluşturularak, bu model üzerinde clinoptilolitin hemostatik etkinliği araştırılmıştır.

### GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Çalışma projesi önce, bu laboratuvarın Hayvan Etik Kurulu'nun onamına sunulmuş ve onam alındıktan sonra çalışma süreci başlatılmıştır.

Tabanı ve yanları plastik, üstü demir tel örgülü olan deney hayvanı üretim kafeslerinde yaşatılan sıçanlar, deney hayvanları için özel üretilmiş pellet türü fabrikasyon yem ile beslendiler.

Yirmi adet, 180±15 g ağırlığında, beş aylık, out-bred üretim, Wistar albino dişi sıçan üzerinde çalışıldı. Bir gecelik açlıktan sonra sıçanlar, eter içeren kavanoz içinde 45-60sn tutularak anestezi başlatıldı. Anestezinin devamı 75mg/kg dozda subkutan ketamin ile sağlandı. Cerrahi girişime başlamadan önce ön ekstremitelerden birinin, tüysüz olan distal bölümü 12 gauge çapındaki injektörle delinerek oluşturulan kanamadan iki adet kapiller hematokrit (Hct) tüpü dolduruldu. Bu kan, preoperatif Hct değerini belirlemek için kullanıldı.

İnsizyonun uygulanacağı karın orta hattı tıraş edildikten sonra povidon iyod ile antisepsi sağlandı. Ksifoidin hemen altından başlayan 3cm'lik vertikal orta hat insizyonu ile periton boşluğuna girildi. Model oluşturmadan önce karaciğer altına, huni şeklinde kesilmiş bir naylon poşet yerleştirildi ve tüm cerrahi prosedür, aşağı yönde 30° eğimli bir panel üzerinde gerçekleştirildi. Böylece karaciğer parankiminden oluşacak tüm kanamanın eksiksiz olarak poşet içinde toplanması sağlandı.

Sıçan karaciğeri, sağ medial, sağ lateral, sol medial ve sol lateral olmak üzere dört lobtan oluşur. Sol lateral lob bunlar

inde hem en geniş yüzey alanına sahiptir, hem de orta hatta en yakın olduğu için medyan karın insizyonu ile ulaşılması teknik olarak kolaydır. Bu nedenlerden dolayı, model oluşturmak için sol lateral lobu kullandık.

Sağ ve sol medial loblar laterale doğru ekarte edilerek tamamen ortaya konulan sol lateral lob orta hattan ikiye kesildi (non-anatomik rezeksiyon modeli). Rezekte edilen distal bölüm atıldı, proksimal bölümün kanayan parankim yüzeyine 2x2cm boyutunda, standart pamuklu kumaştan üretilmiş gazlı bezle, 3dk süreyle, kanamayı durduracak düzeyde orta basınçta kompresyon yapıldı. Bu gazlı bezlere kontrol grubunda (n=10) %0.9NaCl, çalışma grubunda ise (n=10) 1g clinoptilolit (Froximum® Atis Group Co.) emdirilmişti.

Üç dakika sonrasında gazlı bezler kaldırılarak karaciğere ya da kanama odaklarına herhangi bir müdahale yapılmaksızın 5dk süreyle beklendi. Bu sırada naylon poşet içine toplanan kan peroperatif kanama miktarı olarak kaydedildi. Süre dolduktan sonra poşet karın boşluğu dışına alındı ve karın orta hat insizyonu 3/0 polipropilen (Prolen®, Kurtsan Co.) ip kullanılarak devamlı dikiş tekniğiyle kapatıldı. Denekler, cerrahi girişimden 24 saat sonra, daha önce uygulanan yöntemle tekrar genel anestezi altına alındılar. Aynı yöntemle Hct. tüplerine kan alındıktan sonra (bu kan, postoperatif Hct değerini belirlemek için kullanıldı) önceki insizyon üzerinden tekrar laparotomi uygulandı. Lasereyasyon alanı eksize edildikten sonra subkutan yüksek doz (300mg/kg) Ketalar uygulanarak tüm denekler sakrifiye edildiler. Kanama durdurucu etki; peroperatif kanama miktarı (ml) ve ayrıca preoperatif ve postoperatif 24. saatteki Hct fark değerlerinin karşılaştırılması ile yapıldı. Parankimde oluşan histopatolojik deği-

şiklikler lasereyasyon alanının mikroskopik olarak incelenmesi ile belirlendi.

### İstatistik Değerlendirme

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS 2007 paket programı ile yapılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (median ve IQR) yanı sıra çoklu grupların tedavi öncesi ve sonrası ölçümlerinde Wilcoxon testi, ikili grupların karşılaştırmasında Mann-Whitney-U testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirilmiştir.

### BULGULAR

Kontrol grubunun preoperatif median Hct değeri 48 (42.3-50), clinoptilolite grubunun 49.5 (41.5-55) olup kontrol grubunun postoperatif median Hct değeri 37 (36-40) clinoptilolite grubunun ise 41 (37.5-50) dir. Kontrol grubunda preoperatif ve postoperatif Hct fark değeri 9 (4-12.3), clinoptilolite grubunda ise 8 (4.75-10.5) dir. Grupların preoperatif ve postoperatif Hct değerleri kendi grupları içinde karşılaştırıldığında hem kontrol grubunda (Z: -2.8 p: 0.005), hem de clinoptilolite grubunda (Z: -2.81, p: 0.005) derecede anlamlı fark gözlenmiştir. Ancak kontrol grubu ve clinoptilolite grubunda oluşan Hct fark değerleri birbirleriyle karşılaştırıldığında, bu iki değer arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (MW: 45, p: 0.703 ).

Kontrol grubunda peroperatif kanama miktarı 0.3ml (0.18-0.4), clinoptilolite grubunda ise 0.2ml (0.1-0.3) dir. Bu iki değer karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (MW: 35, p: 0.244), (Tablo 1).

Grupların preoperatif/postoperatif hematokrit farkları karşılaştırıldığında bu değer, kontrol grubunda 9 (4-12.3) iken, clinoptilolite grubunda 8 (4.75-10.5) idi (p>0.05).

### Histopatolojik Değerlendirme

Postop 24. saatte sakrifiye edilen tüm sıçanların injeksiyon yapılan karaciğer segmentleri, bir miktar sağlam karaciğer dokusu ile birlikte eksize edildi. Piyesler %70 alkol içinde fikse edildiler. Dehidratasyondan sonra parafine batırıldılar ve 5mm'lik kesitler alınarak hematoksilen eosin ile boyandılar. Kontrol grubunda nekroz alanları görece daha küçüktü. Nükleusları hasar görmüş hücre sayısı enderdi. Fibrin miktarı daha azdı. Clinoptilolit grubunda ise kesitlerde daha geniş nekroz alanları ve artefakt imajı

oluşturan partiküller vardı. Nükleusları hasar görmüş hücre sayısı daha fazlaydı. Kesitlerde daha fazla fibrin vardı.

## TARTIŞMA

Karaciğer parankim kanamasının önlenmesi için acil ve elektif olgularda başvuru teknikler ve algoritmalar bazı farklar gösterir. Karaciğer travmalarının %50-90'ı minör yaralanmadır (grade 1-2) ve bu travmalara bağlı kanamalar genelde kendiliğinden dururlar. Durmayan olgularda en sık uygulanan kanama durdurucu işlem derin parankim dikişleridir. Elektif karaciğer cerrahisinde gelişen minör ve orta şiddetteki kanamalarda da sıklıkla parankim dikişleri kullanılır (1,2). Bu dikişler kanayan alanın geniş bir yüzey olması, kanamanın arteriyel komponentinin de olması, parankimin düz kas içermemesi ve az miktarda kollajen içermesi gibi nedenlerden dolayı her zaman güvenli ve etkili değildir. Ayrıca, dikiş geçilen bölgenin derininde kalan kanamalar hematoma ve/veya abse gelişmesine neden olabilirler (2).

Karaciğer parankim kanamalarında ne yapılması gerektiğine dair literatürde az sayıda prospektif, randomize çalışma vardır (18,19). Literatürdeki bu eksiğin oluşmasında önemli bir etken, ciddi mortal ve morbid sonuçları olan bu tür kanamalar için, insan üzerinde yapılacak çalışmaların etik yönden sorunlar oluşturmasıdır. Biz de aynı etik çekinceyle, daha önce karaciğer parankim kanamasını önlemek için hiç denenmemiş olan clinoptiloliti araştırdığımız bu çalışmayı insan

üzerinde değil sıçanlar üzerinde gerçekleştirdik.

Biz bu çalışmada, clinoptiloliti bir lokal hemostatik madde olarak kullandık. Bu başlık altında birçok madde yer almaktadır. Bunlardan en önemlileri; jelatin sünger, okside selüloz, fibrin preparatları, fibrinojen, sığır kollajeni, pıhtılaşma faktörleri, trombin, kalsiyum ve alüminyum preparatlarıdır (20).

Lokal hemostatik maddelerin bir çoğunda temel etki mekanizması; trombositlerle temas ederek onların aktive olmasını ve doğal hemostaz sürecini başlatan mediyatörleri salgılamalarını sağlamaktır. Bazı maddelerde yardımcı etki mekanizmaları da mevcuttur: fibrin preparatlarında yapıştırıcı, selüloz ve sığır kollajeninde tıkaç oluşturucu etkiler olması gibi (20).

Clinoptilolit küçük kristallerden oluşan hafif ve gözenekli bir yapıya sahiptir (14). Biz bu çalışmada clinoptiloliti toz formunda kullanarak, bu mikroskobik yapılarından kanayan damarlara tıkaç oluşturmak suretiyle maksimum düzeyde yararlanmayı amaçladık.

Bu çalışmada Clinoptilolit'in karaciğer parankim kanamasını bir miktar azaltsa da bunun istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığını gördük. Clinoptilolit geniş bir etki spektrumuna sahiptir. Tarım ve hayvancılıkta gübre ya da yem katkısı olarak, zararlıları yok ettiği için çevrecilikte katkı maddesi olarak kullanıldığı gibi, ayrıca madencilik ve metalurjide de sıklıkla kullanılmaktadır (14). Tıpta aflatoksin toksisitesinin önlenmesinde (17),

diarede (18) ve immun sistem hastalıklarının tedavisinde (20) kullanılmaktadır. Bunlar içinde en ilginç ve insan sağlığı açısından en ümit verici etkisi ise kanser tedavisinde bir kemoterapotik gibi etki gösterebilmesidir (18). Çeşitli tümör modelleri oluşturulmuş fare ve köpek çalışmalarında clinoptilolitin deneklerin genel sağlık düzeyinde ve yaşam sürelerinde uzama sağladığı, tümör çapını küçülttüğü gösterilmiştir (19). Köpeklerdeki deri kanserlerinde ise lokal uygulamanın tümör çapını küçülttüğü ve ilerlemesini yavaşlattığı bildirilmiştir (18,19).

Bu etkilerin hangi mekanizmayla gerçekleştiği açık değildir. Bu etkinin antioksidan özelliğinden kaynaklanabileceğini öne süren çalışmalar olduğu gibi, vücudunda vitamin ve mineral alımında ve bunların biyoyararlanımında artış sağlamanın da önemli olduğu düşünülmektedir (20,24,25).

Her ne kadar literatürde başka maddelerle yapılmış ümit verici birçok çalışma olsa da biz bu çalışmada, Clinoptilolit'in karaciğer parankim kanamasını azaltmada belirgin bir etki oluşturmadığını gördük. Yaşamsal önemi olan parankimal organ kanamalarının durdurulmasında henüz etkin bir yöntem olmadığından bu konuda yeni çalışmalara gereksinim vardır. Çünkü bu konu gerek travma, gerekse karaciğere yönelik elektif cerrahi girişimlerde insan yaşamını tehdit eden çok ciddi bir sorundur.

## SUMMARY

### Efficacy of clinoptilolite on hepatic parenchymal bleeding

**Purpose:** Hepatic bleeding following abdominal trauma and hepatic surgery is a serious problem. Aim of this research is to evaluate of clinoptilolite on hepatic parenchymal bleeding.

**Materials and Methods:** Hepatic resection model was performed on 20 Wistar albino female rats. The efficacy of hemostasis with clinoptilolite has been evaluated through the comparison of perioperative bleeding amount and preoperative and postoperative hematocrit levels.

**Results:** Perioperative bleeding amounts were 0.3ml (0.18-0.4) in the control group, 0.2ml (0.1-0.3) in the clinoptilolite group ( $p>0.05$ ). Preoperative and postoperative hematocrit differences were 9 (4-12.3) in control group and 8 (4.75-10.5) in clinoptilolite group ( $p>0.05$ ).

**Conclusions:** Clinoptilolite decreases perioperative and postoperative hepatic parenchymal bleeding, but is not statistically significant. Clinoptilolite is not effective on hepatic parenchymal bleeding.

**Key Words:** Hepatic, parenchyma, bleeding, clinoptilolite, prevention

## KATKIDA BULUNANLAR

**Çalışmanın düşünülmesi ve planlanması**  
Erhan Aşşan, Hasan Bektaş, Arslan Kaygusuz, Gülben Erdem Huq

**Verilerin elde edilmesi**  
Erhan Aşşan, Hasan Bektaş

**Verilerin analizi ve yorumlanması**  
Erhan Aşşan, Hasan Bektaş, Arslan Kaygusuz, Gülben Erdem Huq

**Yazının kaleme alınması**  
Erhan Aşşan

**İstatistiksel değerlendirme**  
Rana Konyalıoğlu (Biyostatistik uzmanı)

## KAYNAKLAR

1. Carmona RH, Lim RC, Clark GC. Morbidity and mortality in hepatic trauma: a 5 year study. *Am J Surg* 1982; 144: 88-94
2. Cogbill TH, Moore EE, Jurkovich GJ, et al. Severe hepatic trauma: a multi-center experience with 1.335 liver injuries. *J Trauma* 1988; 28: 1433-1438
3. Pringle JG. Notes on the arrest of hepatic hemorrhage due to trauma. *Ann Surg* 1908; 48: 541-549
4. Carmona RH, Peck DZ, Lim RC Jr. The role of packing and reoperation in severe hepatic trauma. *J Trauma* 1984; 24: 779-784
5. Raccuia JS, Simonian G, Dardik M, et al. Comparative efficacy of topical hemostatic agents in a rat kidney model *Am J Surg* 1992; 163: 234-238
6. Cobden RH, Thrasher EL, Harris WH. Topical hemostatic agents to reduce bleeding from cancellous bone: a comparison of microcrystalline collagen, thrombin, and thrombin-soaked gelatin foam. *J Bone Joint Surg Am* 1976; 58: 70-73
7. Morgenstern L, Michel SL, Austin E. Control of hepatic bleeding with microfibrillar collagen. *Arch Surg* 1977; 112: 941-943
8. Chapman WC, Clavien PA, Fung J, Khanna A, Bonham A. Effective control of hepatic bleeding with a novel collagen-based composite combined with autologous plasma. *Arch Surg* 2000; 135: 1200-1204
9. Persson BG, Jeppsson B, Tranberg KG, et al. Transection of the liver with a water jet. *Surg Gynecol Obstet* 1989; 168: 267-268
10. Amaral JF. The experimental development of an ultrasonically activated scalpel for laparoscopic use. *Surg Endosc Laparosc* 1994; 4: 92-99
11. Tabuse K, Katsumi M, Kobayashi Y, et al. Microwave surgery: hepatectomy using a microwave tissue coagulator. *World J Surg* 1985; 9: 136-143
12. Clark WR Jr, Leather RP. Hemostasis during liver resections. *Surgery* 1970; 67: 556-557
13. Sakon M, Monden M, Gotoh M, et al. Use of microcrystalline collagen powder and fibrinogen tissue adhesive for hemostasis and prevention of rebleeding in patients with hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1989; 168: 453-454
14. Elmore AR. Final report on the safety assessment of aluminum silicate, calcium silicate, magnesium aluminum silicate, magnesium silicate, magnesium trisilicate, sodium magnesium silicate, zirconium silicate, attapulgite, bentonite, Fuller's earth, hectorite, kaolin, lithium magnesium silicate, lithium magnesium sodium silicate, montmorillonite, pyrophyllite, and zeolite. *Int J Toxicol* 2003; 22: 37-102.
15. Nikawa H, Yamamoto T, Hamada T, et al. Antifungal effect of zeolite-incorporated tissue conditioner against *Candida albicans* growth and/or acid production. *J Oral Rehabil* 1997; 24: 350-357.
16. Kwakye-Awuah B, Williams C, Kenward MA, et al. Antimicrobial action and efficiency of silver-loaded zeolite X. *J Appl Microbiol* 2008; 104: 1516-1524.
17. Oğuz H, Kurtoğlu V, Coşkun B. Preventive efficacy of clinoptilolite in broilers during chronic aflatoxin (50 and 100 ppb) exposure. *Res Vet Sci* 2000;69:197-201.
18. Pavelic K, Hadzija M, Bedrica L, et al. Natural zeolite clinoptilolite: new adjuvant in anticancer therapy. *J Mol Med* 2001;78:708-720.
19. Zarkovic N, Zarkovic K, Kralj M, et al. Anticancer and antioxidative effects of micronized zeolite clinoptilolite. *Anticancer Res* 2003; 23: 1589-1595.
20. Ivkovic S, Deutsch U, Silberbach A, et al. Dietary supplementation with the tribo-mechanically activated zeolite clinoptilolite in immunodeficiency: effects on the immune system. *Adv Ther* 2004 Mar-Apr;21:135-147.
21. Bechstein WO; Neuhaus P. Bleeding problems in liver surgery and liver transplantation. *Chirurg* 2000;71:363-368.
22. Soliman TH, Langer F, Puhalla H, et al. Use of absorbable mesh in the treatment of parenchymal liver injuries during orthotopic liver transplantation. *Eur J Surg* 2001;167:29-34.
23. Beal SL. Fatal hepatic hemorrhage: an unresolved problem in the management of complex liver injuries. *J Trauma* 1990; 30: 163-169.
24. Papaioannou DS, Kyriakis SC, Papasteriadis A, et al. Effect of in-feed inclusion of a natural zeolite (clinoptilolite) on certain vitamin, macro and trace element concentrations in the blood, liver and kidney tissues of sows. *Res Vet Sci* 2002;72:61-68.
25. Papaioannou DS, Kyriakis SC, Papasteriadis A, et al. A field study on the effect of in-feed inclusion of a natural zeolite (clinoptilolite) on health status and performance of sows/gilts and their litters. *Res Vet Sci.* 2004;23:288.