

T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ  
GENEL CERRAHİ ANA BİLİM DALI

KARACİĞER İSKEMİSİNDE  
ADENOSİN TRİFOSFAT - MAGNEZYUM KLORİD  
VE  
PROSTAGLANDİN E<sub>1</sub> İNFÜZYONUNUN  
YAŞAM SÜRESİ VE KARACİĞER FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ

(Uzmanlık tezi)

Dr. Yasemin Onaran



İstanbul - 1992

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM  
DOKÜMANTASYON MÜDÜRLÜĞÜ

Genel Cerrahi Uzmanlık Eđitimim sırasında sağladıkları destek ve katkılardan dolayı Deđerli Hocalarıma ve Bağasistanlarıma ve birlikte zevkle çalıştığımız asistan arkadaşlarıma teőekkürü borç bilirim.

Dr. Yasemin Onaran

## İÇİNDEKİLER

### SAYFA

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
MATERYAL VE METOD.....	14
BULGULAR.....	17
TARTIŞMA.....	29
SONUÇ.....	37
KAYNAKLAR.....	39

## GİRİŞ

Gerek karaciğer kan akımının geçici bir süre kesilmesini gerektiren ameliyatlara, gerekse çeşitli nedenlerle gelişen hemorajik şok sonucu oluşan karaciğer iskemisinde hepatosit harabiyetinin önlenmesi önem taşımaktadır.

Hayvanlarda deneysel olarak oluşturulan hemorajik şokta karaciğerde hücre membranında sodyum ve potasyum geçişinin bozulduğu gösterilmiştir<sup>2</sup>. Köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada ise iskemi sonucu karaciğerde adenosin trifosfat (ATP) düzeyinin giderek azaldığı ve iskemi süresinin 80 dakikayı aşması ile hepatositlerde mitokondri fonksiyonlarının irreversibl olarak bozulduğu saptanmıştır<sup>20</sup>.

iskemide dokulardaki ATP düzeyinin azaldığı çeşitli çalışmalarda gösterildiğinden, iskemi sonucu ortaya çıkan hücresel fonksiyon bozukluklarından enerji depolarının tükenmesinin sorumlu olduğu öne sürülmüştür<sup>23,24</sup>.

Bu düşünceden yola çıkılarak, karaciğer iskemisi

oluşturulan sıçanlarda yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin infüzyonu ile oluşan etki araştırılmış ve adenosin trifosfat magnezyum klorid (ATP-MgCl<sub>2</sub>) infüzyonunun karaciğer iskemisinde karaciğer fonksiyonları ve yaşam süresini olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir<sup>26</sup>.

İskemi ve reperfüzyon sonucu organlarda hücre harabiyetine yol açan bazı ürünler oluşmaktadır. Bu ürünlerden en çok üzerinde durulanlar, bir prostaglandin türevi olan tromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) ve superoksit anyonlardır<sup>25, 22</sup>.

DeneySEL çalışmalar plazmadaki prostaglandin E / tromboxane A<sub>2</sub> oranının (PGE/TXA<sub>2</sub>) böbrek ve karaciğer iskemisi ve reperfüzyonu sonucu oluşan hücre harabiyetinin derecesinde önemli rol oynadığını göstermiştir. PGE/TXA<sub>2</sub> oranı ne kadar yüksek ise hücre harabiyeti o derecede azalmaktadır<sup>29, 22</sup>. Bu etki muhtemelen prostaglandin E nin TXA<sub>2</sub> nin tersine kuvvetli vazodilatör özelliğe sahip olmasına ve ayrıca superoksit oluşumunu engellemesine bağlıdır.

Çalışmamızda karaciğer iskemisi oluşturulan sıçanlarda, ATP-MgCl<sub>2</sub> ve prostaglandin E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>) infüzyonunun iskemi sonucu ortaya çıkan hepatosit harabiyeti üzerine olan etkisi araştırıldı. Bu amaçla 60 dakika süre ile karaciğer iskemisi uygulanan sıçanlarda yaşam süresi takip edildi. Hepatosit harabiyetinin göstergesi olarak serum transaminaz ve alkalen fosfataz tayini kullanıldı. Ayrıca alınan karaciğer biopsileri histopatolojik olarak ve elektron mikroskopisi ile değerlendirildi.

### GENEL BİLGİLER

Günümüzde karaciğer kan akımının geçici bir süre kesilmesini gerektiren cerrahi girişimler giderek daha fazla yapılmaktadır. Bunlara örnek olarak, ilaç perfüzyonu amacı ile vasküler kanülizasyon, karaciğer transplantasyonu, büyük ve multipl intrahepatik arteriovenöz fistüllerin tedavisi, tümör kanlanması azaltmak amacı ile yapılan işlemler ve travma veya operasyona bağlı olarak karaciğerden olan masif kanamayı durdurmak amacı ile başvurulan yöntemler verilebilir. intestinal traktustan emilerek karaciğere gelen maddeler, hepatositlerde metabolize edilerek, albumin, fibrinojen, protrombin ve pıhtılaşma mekanizmasında rol oynayan diğer maddelerin sentezi, glikojenez ve glikojenoliz olayları, fosfolipid ve kolesterol sentezi gerçekleşir. Bu yoğun metabolik olayların devam edebilmesi için fazla miktarda enerjiye gerek vardır ve bu nedenle karaciğer iskemisi kısıtlı olmak zorundadır. Karaciğerin kan akımının

geçici olarak kesilmesi gereken hallerde, esas amaç klempajı mümkün olan en kısa sürede sonlandırmak ve dolayısı ile hepatositleri iskeminin olumsuz etkilerinden korumaktır. Elde olmayan nedenlerle karaciğer kan akımının uzun süre kesilmesi sonucu oluşan hücre harabiyetini önleyerek veya yavaşlatarak, karaciğeri iskemiye karşı daha dayanıklı kılabilmek amacı ile bazı yardımcı maddeler araştırılmaktadır.

#### KARACİĞER KAN AKIMININ OKLUZYONU

Karaciğere ulaşan kanın % 75 i portal ven, % 25 i hepatik arter aracılığı ile sağlanır. Ana hepatik arter çöliak trunkustan çıkar ve hepatoduodenal ligaman içinde ilerleyerek porta hepatis'e ulaşmadan sağ ve sol dallarına ayrılır. Portal ven superior mezenterik ven ve splenik venin birleşmesi ile oluşur, karaciğer hilusunda sağ ve sol dallarına ayrılır ve karaciğerin üzerine kurulduğu iskelet bir yapı oluşturur.

Karaciğer kan akımının azalması veya tamamen kesilmesinin fizyolojik ve biyokimyasal etkileri uzun yıllar araştırmacıları meşgul etmiştir. 1900 lü yıllara dek portal ven veya hepatik arterin akut okluzyonunun yaşamla bağdaşmadığına inanıldı. Bu düşünce kedi, tavşan, köpek ve sıçanlarda yapılan deneysel çalışmalara dayanıyordu. Yapılan hayvan deneylerinde portal ven veya hepatik arter ligasyonu kısa süre içinde hayvanın ölümü ile sonuçlanıyordu<sup>25,26,27</sup>.

Uzun yıllar boyunca, bu hayvanlarda portal ven ligasyonu sonucu olan ölümlerin karaciğer yetmezliği ve dolayısı ile gelişen toksemiye bağlı olduğu düşünöldü<sup>26</sup>. Bazı araştırmacılar portal ven ligasyonu yapılan köpeklerde kan transfüzyonu ile yaşam süresinin uzadığını saptadı<sup>27</sup>. 1956 yılında, Johnstone<sup>28</sup>, köpeklerde portal ven ligasyonunu takiben dolaşımdaki kan volümünün % 50 den daha fazla oranda azaldığını gösterdi. Böylece akut portal ven ligasyonunda en önemli ölüm nedeninin, dolaşımdaki kan volümünün büyük bir kısmının splanknik alanda göllenmesi sonucu tansiyondaki ani düşme olduğu anlaşıldı.

Kedi, tavşan ve sıçanlarda hepatik arter ligasyonu uygulanarak yapılan çalışmalarda ise hayvanların 24-48 saat içinde öldüğü ve karaciğerde septik nekroz geliştiği gösterildi<sup>29-30</sup>. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçların ışığında 1900 lü yılların başına dek insanlarda portal ven ve hepatik arteri ilgilendiren girişimlerin çok tehlikeli olduğu fikri hakim oldu.

1908 de, Brewer<sup>3</sup>, bir kist hidatik vakasında portal ven ligasyonu yapıldığı halde hastanın yaşadığını yayınladı. 1926 da, Colp<sup>14</sup>, appendix kaynaklı portal flebitin tedavisi amacıyla üç hastada portal ven ligasyonu uyguladı. Bu hastaların bir kaç gün sonra ölmeleri portal ven ligasyonu sonucu değil, ancak ağır sepsis sonucu olmuştur. 1962 de, Andreassen ve arkadaşları<sup>1</sup>, cerrahi girişimler esnasında hepatik arter ligasyonu yapılan dört vaka, 1964 de, Brittain<sup>7</sup> aynı şekilde 5 vaka bildirdi. Bu hastaların hiçbirisinde



karaciğer nekrozu gelişmemiş, sadece geçici serum transaminaz yükselmesi gözlenmiştir. insanda bazı cerrahi girişimler esnasında portal ven veya hepatic arter ligasyonu yapıldığı halde ölümlerle sonuçlanmadığının görülmesi üzerine karaciğer kan akımının belli bir süre okluzyonunda gelişen tablonun türleri arasında farklı olabileceği anlaşılmıştır<sup>37</sup>. Bugün nadiren gerekli olan hallerde insanlarda emniyetle portal ven ligasyonu yapılmaktadır, ancak bu işleme hemen her zaman portosistemik şant eklenmektedir. Hepatic arter ligasyonu ise günümüzde karaciğer travması, karaciğerde hemangiomatosis, rezektö edilemeyen karaciğer tümörleri, hepatic arter anevrizması ve hemobilia gibi endikasyonların varlığında başvurulan bir yöntemdir.

Kedi, tavşan, köpek ve sıçan gibi alt grup hayvanlarda portal ven veya hepatic arter ligasyonu sonucu oluşan tablonun insanlardan bu denli farklı olmasının bir takım nedenleri vardır. Bunlardan en önemlileri, insanlarda portal vendeki oksijen saturasyonunun daha yüksek olması, bu hayvanlarda normal olan portal bakteriyemisinin insanlarda mevcut olmaması ve insanlarda karaciğeri destekleyen kollateral dolaşımın daha gelişmiş olmasıdır. insanlarda hepatic arterler "end" arter olmayıp, iskemi esnasında intrahepatik, translobar ve subkapsüler bağlantılar ile beslenmeyi sağlayabilirler<sup>37</sup>. Ayrıca, insanda ana hepatic arter bağlandığı halde frenik ve pankreatoduodenal kollateraller aracılığı ile hepatic kan akımının sağlandığı angiografik olarak gösterilmiştir<sup>4</sup>.

iskemide karaciğerde hücresel düzeyde gelişen değişiklikleri araştırmak üzere yapılan deneysel çalışmalarda iskemi ile birlikte karaciğer dokusunda yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin azaldığı, hücre membranında transportun bozulduğu ve ultrastruktürel olarak hepatositlerde aşırı ödem, mitokondri ve endoplasmik retikulumda yapısal bozukluklar olduğu gösterilmiştir<sup>2,9,16,17,44,24</sup>. Karaciğer iskemisinde hücresel seviyede olan fonksiyon bozukluklarından, hücrelerdeki enerji depolarının tükenmesinin sorumlu olduğunu düşünerek, Hirasawa ve arkadaşları<sup>26</sup>, total karaciğer iskemisi oluşturdukları sıçanlarda yüksek enerjili fosfat bileşiği (adenosin trifosfat- magnezyum klorid) infüzyonunun etkisini araştırmışlar ve bu maddenin infüzyonu ile karaciğer fonksiyonları ve yaşam süresinde anlamlı iyileşme saptamışlardır.

Günümüzde karaciğer transplantasyonu cerrahisinin ilerlemesi ile gündeme gelen önemli bir nokta karaciğerde iskemi ve tekrar kanlanma (reperfüzyon) sonucu oluşan hepatosit harabiyetidir. iskemik dokunun tekrar kanlanması ile açığa çıkan TXA<sub>2</sub> ve superoksit anyonlar hepatositte iskemi esnasında oluşan harabiyetin derecesini arttırır<sup>25,52</sup>. Bir prostanoide olan TXA<sub>2</sub> kuvvetli vasokonstriktör ve trombosit agregasyonunu aktive edici özelliğe sahiptir. TXA<sub>2</sub> normal şartlarda sadece trombositlerde sentezlenmesine rağmen, iskemik dokularda ve bu dokuda bulunan polimorf nüveli lökositlerde de (PMN) oluşur<sup>30</sup>.

Lizozomal enzimlerin salgılanmasını aktive ederek hücre harabiyetinde rol oynayan superoksit anyonların oluşum mekanizması ise, hücrelerde iskemi ile birlikte xanthine dehidrogenaz enziminin xanthine oksidaza dönüşümü ve ayrıca PMN lökositlerden serbest oksijen radikallerinin salgılanmasıdır<sup>25</sup>. Sonuç olarak iskemik karaciğer dokusunda oluşan harabiyetin önlenmesi için, dokuda gelişen enerji açığını telafi edecek ve iskemi nedeni ile dokuda patolojik şekilde açığa çıkan ürünlerin etkisini ortadan kaldıracak maddelere gerek vardır.

#### ADENOSİN TRİFOSFAT

Adenosin trifosfat (ATP) canlılarda tüm hücrelerde bulunan bir bileşim olup adenin, riboz ve bunlara yüksek enerji bağları ile bağlanan üç fosfat kökünden oluşmaktadır. ATP, hücrelerdeki mitokondrilerde yapılır ve hücredeki ATP nin % 80 ni mitokondride lokalizedir. Vücutta karbonhidrat, lipid ve protein metabolizması sonucu ATP oluşumunu sağlayan ortak mekanizma krebs siklusudur. ATP den sağlanan enerji fosfat bağlarının ayrılması ile ortaya çıkar ve bu enerjinin miktarı ATP molü başına her bir fosfat bağı için 7000 kaloridir. ATP de gizli olan bu enerji ile sentez ve büyüme, kas kontraksiyonu, bezlerin salgıları, impuls iletimi, hücre membranından transport ve diğer hücresel aktiviteler sağlanır<sup>23</sup>.

Şok ve iskemide ortaya çıkan hücresel fonksiyon

bozukluklarında enerji depolarının tükenmesinin önemli etken olduğu düşüncesi ile deneysel olarak oluşturulan hemorajik şokta ve karaciğer ve böbrek iskemisinde dokuları iskeminin olumsuz etkilerinden korumak amacıyla ATP infüzyonu denenmiş ve bu bileşiğin hemorajik şokta yaşam süresini uzattığı, karaciğer iskemisi ve böbrek iskemisinde ise ATP infüzyonu ile bu organların fonksiyonlarının büyük ölçüde korunduğu saptanmıştır<sup>9,10,20,41</sup>. Ancak, ATP stabil bir bileşim olmayıp tek başına infüzyon yapıldığında kolaylıkla vücutta bivalent katyonlara bağlanır, hızla defosforilasyona ve deaminasyona uğrar ve böylece dokulara enerji sağlama özelliğini kaybeder<sup>9</sup>. ATP nin kuvvetli vazodilatör özelliğe sahip olması nedeniyle, hemorajik şokta tek başına ATP infüzyonunun kan basıncını daha fazla düşürdüğü ve dokularda azalmış olan ATP içeriğini telafi edemediği gösterilmiştir<sup>10</sup>. Bunun nedeni, tek başına infüzyon yapıldığında ATP nin dokulara ulaşmadan dolaşımında hızla yıkılması veya katyonlara bağlanması ve sonuçta sadece kuvvetli vazodilatör etkinin ön plana çıkmasıdır. Bu durumu engellemek için, deneysel çalışmalarda ATP tek başına değil fakat magnezyum kloridle ( $MgCl_2$ ) kombine edilerek kullanılmaktadır.  $MgCl_2$ , ATP nin bivalent katyonlara bağlanmasına veya fosfat bağlarının ayrılması sonucu yıkılmasına engel olur, yanısıra mekanizması tam bilinmemekle birlikte ATP nin kuvvetli vazodilatör özelliğini azaltır.

## PROSTAGLANDİNLER

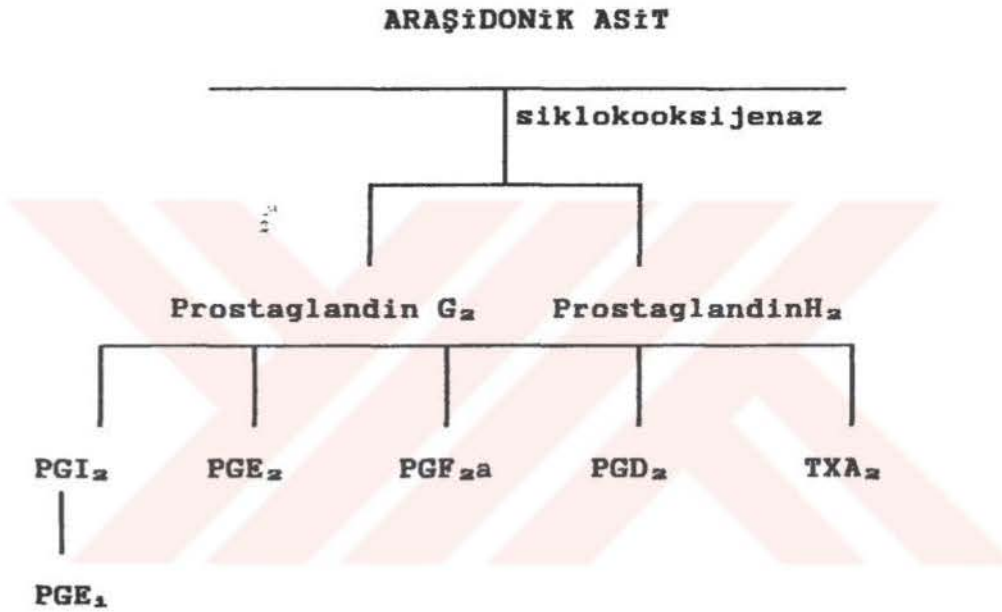
Prostanoidler yirmi karbon atomlu yağ asitlerinden türeyen endojen maddelerdir. Prostaglandinlerin bulunmasına basamak olan ilk gözlemler 1930 da Kurzok ve Lieb<sup>31</sup> adında iki jinekologun insan sperminin uterusu kasılmaya ve gevşemeye yolaçtığını saptaması, ayrıca Von Euler'in<sup>33</sup> koyun vesicula seminalisinden elde ettiği ekstraların değişik biyolojik etkilere sahip olduğunu göstermesidir. 1960 ların başında prostaglandinler saf olarak elde edilmiş ve Prostaglandin E<sub>1</sub>(PGE<sub>1</sub>), prostaglandin E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>) ve prostaglandin E<sub>2a</sub>(PGF<sub>2a</sub>) nın kimyasal formülleri açıklanmıştır<sup>42</sup>.

Prostaglandinler hücre membranındaki fosfolipidlerden kaynağını alan uzun zincirli doymamış yağ asidi olan arasıdonik asitten sentezlenirler. Biosentezi katalize eden enzim olan sikloooksijenaz tüm hücrelerde mevcuttur. Dokularda prostanoidlerin öncülüğünü prostaglandin G<sub>2</sub>(PGG<sub>2</sub>) ve prostaglandin H<sub>2</sub>(PGH<sub>2</sub>) (siklik endoperoksitler) yapar ve bu öncüler sentezin meydana geldiği yere göre prostaglandinler, prostasiklinler veya tromboxanlara dönüşürler<sup>30</sup>.

PGH<sub>2</sub> den çeşitli dokularda prostaglandin E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>), PGF<sub>2a</sub> ve prostaglandin D<sub>2</sub>(PGD<sub>2</sub>) sentezlenir. Damar ve kapiller endotelinde bulunan prostasiklin sentetaz aracılığı ile PGH<sub>2</sub> den önce prostaglandin I<sub>2</sub>(PGI<sub>2</sub>) ve daha sonra PGE<sub>1</sub> oluşur. PGE<sub>1</sub>, PGI<sub>2</sub> kadar etkili olmamakla birlikte çok daha stabil

bir üründür. Trombositlerde ise, trombaxane sentetaz enzimi ile  $PGH_2$ ,  $TXA_2$  ye dönüşür.  $TXA_2$  çok kuvvetli vazokonstriksiyon yapan ve trombosit agregasyonunu aktive eden bir metabolittir<sup>20</sup>.

### PROSTAGLANDİN SENTEZ MEKANİZMASI



(Araşidonik asit türevlerinden biri olan leukotriene'ler konu ile ilgili olmadığından tabloya dahil edilmemiştir.)

PGE<sub>1</sub> diğer prostaglandinlere göre iki önemli özelliğe sahiptir. Birincisi diğer prostaglandinlere göre daha stabildir, ikincisi ise bazı dokularda siklik adenosin monofosfat (cAMP) oluşumunu baskımlarken, trombosit, düz kaslar ve PMN lökositlerde cAMP oluşumunu artırır. PGI<sub>2</sub> biolojik etkileri bakımından PGE<sub>1</sub> e çok benzer ancak stabil

bir metabolit değildir. Çeşitli çalışmalarda dokularda PGI<sub>2</sub> ve PGE<sub>1</sub> in aynı reseptörlere bağlanabildiği gösterilmiştir. Bu bilgi PGE<sub>1</sub> in klinik alanda değerini artırmaktadır, çünkü daha stabil olan bu ajanın ekzojen olarak uygulanması ile vücutta PGI<sub>2</sub> nin etkileri elde edilebilmektedir<sup>21-42</sup>.

PGE<sub>1</sub> in karaciğerde bağlandığı özel reseptörler aracılığı ile glikojen yıkımını önlediği gösterilmiştir<sup>22</sup>. PGE<sub>1</sub> in güçlü antikonvulsif etkisi vardır. Gastrointestinal sistemde ise longitudinal kaslarda kontraktıl, sirküler kaslarda gevşetici etkisi olduğundan sistemik PGE<sub>1</sub> uygulanmasında gastrointestinal motilite bakımından büyük bir etki gözlenmez<sup>42</sup>. Lacy<sup>22</sup>, sıçanlarda yaptığı deneysel bir çalışmada E tipi prostaglandinlerin mide mukozasını nekrotizan ajanların etkisine karşı koruduğunu göstermiştir.

PGE<sub>1</sub> klinik uygulamada oldukça fazla ilgi görmektedir. Önemli bir uygulama alanı ductus arteriosusa bağlı konjenital kalp hastalıklarıdır. Bu durumda PGE<sub>1</sub> infüzyonu patent olan ductusun kapanmasını önleyerek ameliyata dek geçen kısa süre içinde arteriel oksijen saturasyonunun düşmemesini sağlar<sup>30-43</sup>.

PGE<sub>1</sub> uygulamasının olumlu sonuçlar verdiği diğer bir hastalık akut respiratuar distress sendromudur<sup>27</sup>. PGE<sub>1</sub> i akciğerle ilgili problemlerde çekici kılan pek çok özelliği vardır. PGE<sub>1</sub> akciğerlerden ilk geçişte % 70-90 oranında elimine olur dolayısı ile yüksek dozda uygulandığında, akciğerlerde maksimum etki gösterirken, sistemik dolaşımdaki konsantrasyonları düşüktür<sup>15-27</sup>. PGE<sub>1</sub> trombosit

agregasyonunu, makrofaj aktivasyonunu, nötrofil kemotaksiyi ve PMN lökositlerden lizozomal enzimler ve oksijen radikallerinin salgılanmasını dolayısı ile inflamasyonu inhibe eder<sup>19,45,47,49,51</sup>. Ancak bu etkileri doza bağlıdır, yüksek konsantrasyonda inflamasyonu baskımlarken, düşük konsantrasyonda alevlendirir.

PGE1 kuvvetli vazodilatör ve trombosit agregasyonunu önleyici etkilerinden dolayı, ekstermitelerdeki iskemik ağrı ve ülserlerde intraarteriel infüzyon şeklinde uygulanmaktadır<sup>5,38,39,50</sup>.





## MATERYAL VE METOD

1992 yılı içinde İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezinde gerçekleştirilen çalışmada ortalama 5 aylık, 250-300 gram ağırlığında 40 adet Sprague-Dawley cinsi sıçan kullanıldı. Sıçanlar 4 eşit gruba ayrıldı ve I. grup kontrol, II. grup PGE, III. grup ATP ve IV. grup ATP+PGE olarak adlandırıldı. Sıçanlar ameliyat öncesi aç bırakıldı, ameliyat öncesi ve sonrası birinci gün sadece su ile beslendi. Anestezi için tüm sıçanlara 30 mg/kg Ketamine ve 5 mg/kg Rompun intramuskuler olarak uygulandı. Çalışma esnasında anestezi komplikasyonuna bağlı olarak hayvan kaybedilmedi.

Tüm gruplardaki sıçanlarda anestezi uygulanıp, batin cildi traş edildikten sonra orta hat kesisi ile batına girildi. Duodenum hafif traksiyona alındı ve hepatoduodenal ligaman bulunarak ince bir lastik band yardımı ile ligatüre edildi. Bu işlemde hemen sonra tüm sıçanlarda femoral

bölgeden yapılan yaklaşık 1.5 cm lik bir insizyonla femoral ven bulundu ve 24 gauge angiocath ile kanüle edildi.

Hepatoduodenal ligaman tüm hayvanlarda 60 dakika süre ile ligatüre durumda kaldı ve bu süre zarfında splanknik alandaki göllenmeyi kompanse etmek amacı ile tüm sıçanlara 20 dakika aralıklarla femoral vene yerleştirilen angiocath'dan 0.7 ml serum fizyolojik infüzyonu yapıldı. 60 dakikanın sonunda tüm hayvanlarda hepatoduodenal ligamandaki ligatür açıldı. Bu aşamada I. gruba femoral venden 0.25 ml serum fizyolojik, II. gruba 0.25 ml serum fizyolojik içinde 2 µgr PGE<sub>1</sub>

(Prostavasin®<sup>®</sup>, Schwarz Farma AG, Germany ), III. gruba 0.25 ml serum fizyolojik içinde 12.5 µmol ATP+12.5 µmol MgCl<sub>2</sub>,

IV. gruba 12.5 µmol ATP + 12.5 µmol MgCl<sub>2</sub> + 2µgr PGE<sub>1</sub> içeren 0.25 ml serum fizyolojik infüzyonu yapıldı. Manipulasyon

esnasında hepatoduodenal ligamandan kanama olmadı, femoral venden olan minimal kanamalar kısa süreli tamponman ile

durduruldu. Batın 3/0 atravmatik ipek ile kontinu ve en bloc kapatıldı. Hepatoduodenal ligamandaki ligatür açılıp,

femoral venden infüzyon yapılmasını takiben 60 dakika sonra tüm sıçanlardan serum transaminazları ve alkalin fosfataz

tayini için hayvan halen canlı iken 2 cc lik bir enjektör ile ksifoid hizasından girilerek kalpten 0.5 cc kan alındı. Kan

örnekleri santrifüje edilerek serum ayrıldı ve serum -70

santigrad derecede korundu. Serum örneklerinde transaminaz ve alkalin fosfataz tayini Kodak Ektachem DT 60 II aleti ile

elektrometre yöntemiyle yapıldı. Her grupta hepatoduodenal ligamandaki ligatürün açılmasını takiben yaşam süresi takip

edildi ve ölüm anında eski insizyon yerinden batin açılarak histopatolojik ve ultrastrukturel inceleme amaci ile karaciğer biopsileri alındı. Histopatolojik inceleme için alınan biopsi örnekleri tamponlu formol solüsyonunda korundu. Elektronmikroskopik inceleme için alınan biopsi materyalleri iki jilet yardımıyla çok ufak parçalara ayrıldı ve glutaraldehit solusyonunda saklandı.

Histopatolojik inceleme yapılacak olan karaciğer biopsi örnekleri hematoksilin eozin ile boyandı ve karaciğerde nekroz alanları olup olmadığı değerlendirildi. Elektron mikroskopisinde ise hücre organellerindeki ödem ve ve yapısal bozuklukların derecesi incelendi.

## BULGULAR

Çalışma esnasında anestezi komplikasyonu veya kanama sonucu hayvan kaybedilmedi.

**YAŞAM SÜRESİ:** Tüm gruplarda 60 dakikalık karaciğer iskemisinden sonra hepatoduodenal ligamandaki lastik band açılarak karaciğer kan akımı tekrar sağlandı ve bu aşamadan sonra tüm hayvanlarda yaşam süresi takip edildi. Grupların ortalama yaşam süreleri tablo I ve grafikte I de görülmektedir. Ortalama yaşam süresi saat olarak 1. grupta 1.65, 2. grupta 7.9, 3. grupta 19.8, 4. grupta 37.4 dır.

Sonuçlar Mann-Whitney U testi ile değerlendirildiğinde 2.,3., ve 4. gruplarda ortalama yaşam süresi 1. gruba göre anlamlı derecede uzun bulundu ( $p < 0.0001$ ). Grup 3 ve 4 ün ortalama yaşam süreleri grup 2 ye nazaran daha uzun olarak saptandı ( $p < 0.0002$ ). 4. gruptaki hayvanların ortalama yaşam süresinin, 3. gruptakilerin ortalama yaşam süresine göre anlamlı olarak daha uzun olduğu görüldü ( $p < 0.0002$ ).

**TABLO I GRUPLARDA ORTALAMA YAŞAM SÜRESİ (saat ± SD)**

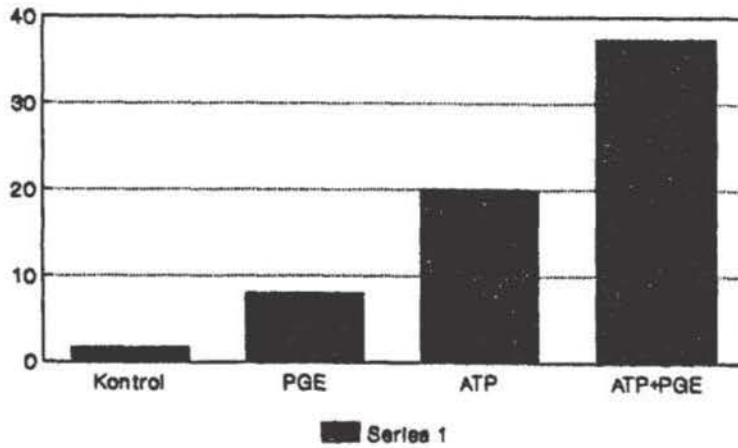
---

GRUP			
I (kontrol)	1.6	±	0.33
II (PGE)	7.9	±	1.37
III (ATP)	19.8	±	4.77
IV (ATP+PGE)	37.4	±	4.42

---

SD: Standart deviasyon

**Grafik I**  
**Gruplarda yaşam süresi (saat)**



Bu durumda karaciğer iskemisine son verilmesini takiben ATP-MgCl<sub>2</sub> + PGE<sub>1</sub> infüzyonu yapılan hayvan grubunda ortalama yaşam süresi diğer tüm gruplara göre anlamlı derecede uzundu (p<0.0001). Tek olarak ATP-MgCl<sub>2</sub> veya PGE<sub>1</sub> infüzyonu yapılan hayvanlarda ortalama yaşam süresi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha uzundu (p<0.0002). Sadece ATP-MgCl<sub>2</sub> infüzyonu yapılan hayvanlarda ortalama yaşam süresi, sadece PGE<sub>1</sub> infüzyonu yapılan hayvanlara göre anlamlı derecede daha uzundu (p< 0.0002).

**KARACİĞER FONKSİYONLARI:** Karaciğer kanlanması tekrar sağlanmasını takiben 60. dakikada tüm sıçanlarda kalpten 0.5 cc kan alınarak serum SGOT, SGPT ve alkalen fosfataz tayini yapıldı. Her grup için ortalama SGOT ve SGPT değerleri tablo II ve grafik II de gösterilmiştir. Ortalama serum SGOT değerleri 1. grupta 1360.4, 2. grupta 780.3, 3. grupta 777.5, 4. grupta 437.2 ünite olarak saptandı. Ortalama serum SGPT değerleri 1. grupta 1197.8, 2. grupta 576.7, 3. grupta 570.7, 4. grupta 292.9 ünite olarak bulundu.

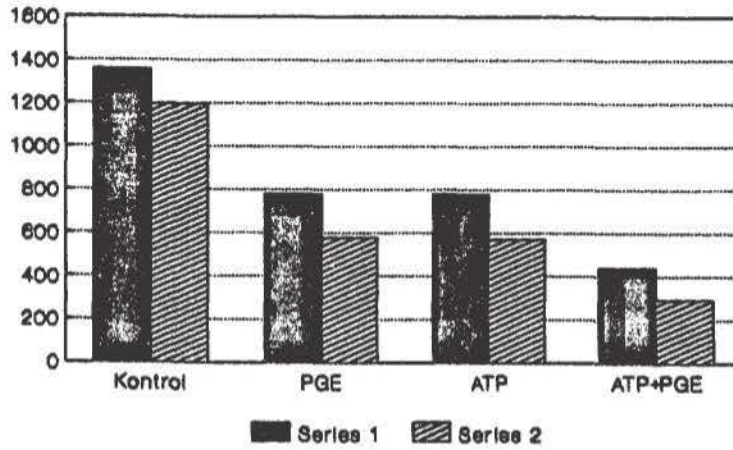
Sonuçlar Mann-Whitney U testi ile değerlendirildiğinde ortalama serum SGOT ve SGPT değerlerinin 2.,3. ve 4. gruplarda, 1. gruba nazaran anlamlı derecede iyi olduğu saptandı (p< 0.0002). Grup 2 ve 3 arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü (p<0.8 ve p< 0.6). Grup 4 ün ortalama serum transaminaz değerleri, grup 2 ve 3 e göre anlamlı derecede iyi olarak bulundu p< 0.0002).

**TABLO II GRUPLARDA KARACİĞER FONKSİYONLARI**

GRUP	SGOT	SGPT
	(ünite $\pm$ SD)	(ünite $\pm$ SD)
I(kontrol)	1360.4 $\pm$ 88.7	1197.8 $\pm$ 63.3
II(PGE)	780.3 $\pm$ 65.5	576.7 $\pm$ 22.8
III(ATP)	777.5 $\pm$ 56.1	570.7 $\pm$ 31.6
IV(ATP+PGE)	437.2 $\pm$ 39.2	292.9 $\pm$ 60.5

SD: Standart deviasyon

**Grafik II**  
**Gruplarda karaciger fonksiyonları**



Series 1: SGOT Series 2: SGPT

Sonuç olarak karaciğer iskemisini ve tekrar kanlanmasını takiben karaciğer fonksiyonları ATP-MgCl<sub>2</sub> + PGE<sub>1</sub> infüzyonu yapılan grupta diğer tüm gruplara göre anlamlı derecede korundu. ATP-MgCl<sub>2</sub> veya PGE<sub>1</sub> in ayrı ayrı infüzyon yapıldığı gruplarda karaciğer fonksiyonları kontrol grubuna nazaran anlamlı derecede iyi olmakla birlikte, karaciğer fonksiyonlarının korunması açısından iki maddeden herhangi birinin diğerine üstün olduğu saptanmadı.

Ortalama serum alkalin fosfataz değerlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ortalama serum alkalin fosfataz değerleri tablo III ve grafik III de görülmektedir.



**TABLO III GRUPLARDA ALKALEN FOSFATAZ**

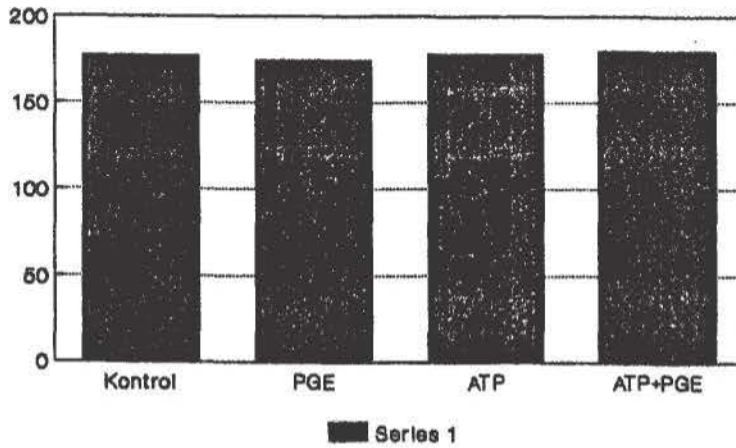
---

<b>GRUP</b>	<b>ALKALEN FOSFATAZ</b>
	<b>(nite <math>\pm</math> SD)</b>
<b>I(kontrol)</b>	<b>177.8 <math>\pm</math> 9.1</b>
<b>II(PGE)</b>	<b>174.3 <math>\pm</math> 8.2</b>
<b>III(ATP)</b>	<b>178.7 <math>\pm</math> 13.4</b>
<b>IV(ATP+PGE)</b>	<b>180.9 <math>\pm</math> 16.3</b>

---

**SD: Standart deviasyon**

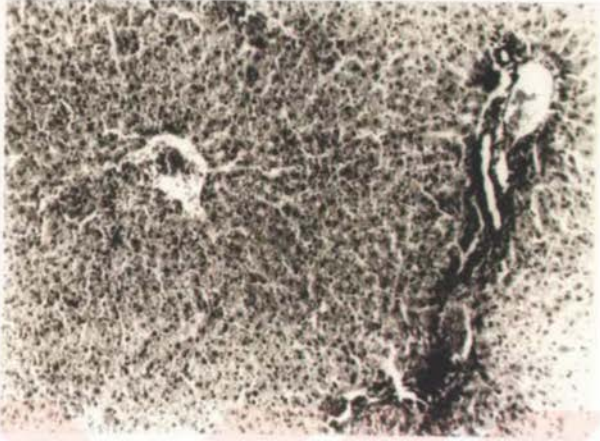
**Grafik III**  
**Gruplarda alkaleen fosfataz degerleri**



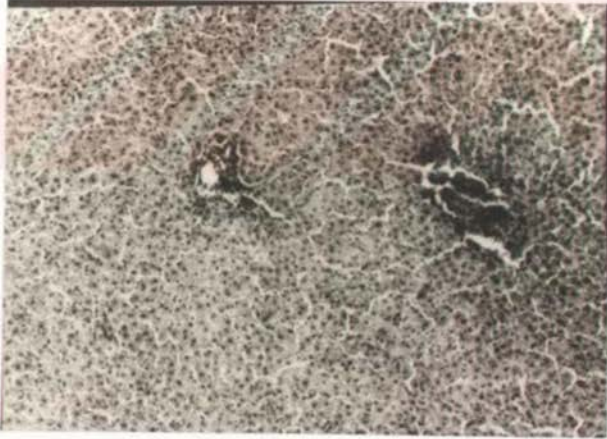
**HİSTOPATAOLOJİK İNCELEME SONUÇLARI:** Tüm sıçanlarda ölüm anında tekrar laparotomi yapılarak alınan karaciğer biopsi örnekleri hematoksilien-eozin ile boyanarak incelendi. Kontrol grubundaki 10 sıçandan 8 tanesinde histopatolojik olarak karaciğerde santral nekroz gözlemlendi. Diğer 3 grupta histopatolojik olarak karaciğerde nekroz alanları saptanmadı ve bu gruplar arasında karaciğerin histopatolojik görünümü bakımından önemli farklılık gözlenmedi.



Kontrol grubundaki sıçanlara ait karaciğer biopsisinin histopatolojik görünümü



PGE grubundaki hayvanların karaciğer biopsisinin  
histopatolojik görünümü



ATP grubuna ait hayvanların karaciğer biopsisinin  
histopatolojik görünümü



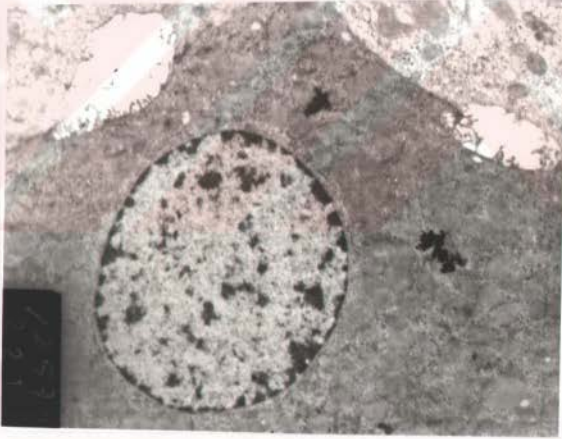
**ATP+PGE grubundaki hayvanlara ait karaciğer biopsisinin  
histopatolojik görünümü**

ELEKTRONMİKROSKOPİK İNCELEME SONUÇLARI: Tüm gruplardan ölüm anında alınan karaciğer biopsi örnekleri glutaraldehit solusyonunda korunarak elektron mikroskopi ile incelendi. Tüm gruplarda hepatositte intrasellüler ödem gözlemlendi. 1. grupta intrasellüler ödemin diğer gruplara nazaran çok daha fazla olduğu, ödem nedeni ile hücre içi elemanları arasındaki mesafenin diğer gruplara göre daha fazla arttığı, hücre elemanlarının ileri derecede yapısal bozukluk gösterdiği dikkati çekti. 2. 3. ve 4. gruplar arasında intrasellüler ödem bakımından önemli fark saptanmadı. 2. ve 4. grupta hücre içinde fazla miktarda glikojen olduğu görüldü. 1. ve 3. gruplarda ise hepatositlerde glikojen saptanmadı. Sonuç olarak ATP-MgCl<sub>2</sub> ve PGE<sub>1</sub> in birlikte veya ayrı ayrı uygulandığı gruplarda, intrasellüler ödem ve bu nedenle hücre elemanlarında oluşan yapısal bozukluğun kontrol grubuna göre bariz şekilde az olduğu görüldü. Ancak ATP-MgCl<sub>2</sub> veya PGE<sub>1</sub> in intrasellüler ödem veya yapısal bozuklukların derecesine etki bakımından birbirine üstünlüğü saptanmadı. Dikkati çeken bir nokta PGE<sub>1</sub> in tek başına verildiği 2. grup ve ATP-MgCl<sub>2</sub> ile birlikte verildiği 4. grupta hücre içinde fazla miktarda glikojen gözlenmesi idi. Diğer iki grupta hücre içi glikojen minimal idi.





ATP grubundaki hayvanlara ait karaciğer biopsisinin  
elektronmikroskopik görünümü



ATP+PGE grubundaki hayvanlara ait karaciğer biopsisinin  
elektronmikroskopik görünümü

### TARTIŞMA

Karaciğer kan akımının geçici bir süre durdurulması gereken operasyonların giderek daha fazla yapılması veya şok nedeni ile karaciğer kanlanması azalması sonucu ortaya çıkan sorunlar açısından hepatositlerin iskemiden korunması önem taşımaktadır.

Karaciğer transplantasyonunda karaciğer kan akımının geçici olarak kesilmesi kaçınılmaz bir aşamadır. Anastomozlar tamamlanıp kan akımı sağlandıktan sonra barsaklar ve vücudun alt kısmından gelen asit metabolitlerle yüklü venöz kan, ayrıca iskemi sonucu karaciğerde oluşan ürünler sonucu ağır metabolik asidoz gelişir. Drapanas ve arkadaşları<sup>10</sup>, karaciğer iskemisi oluşturulan köpeklerde, karaciğer kan akımı geçici olarak kesilip tekrar kanlanma sağlanan hayvanlarda yaşam süresinin, kalıcı iskemi yaratılan hayvanlara kıyasla daha kısa olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca anhepatik dönemde oluşan hipotansiyonun, kan akımının



restorasyonu ile daha fazla düştüğünü ve kan transfüzyonu ile kan basıncı yükselse dahi bunun yaşam süresini etkilemediğini saptamışlardır. Bu durumdan iskemi ve reperfüzyon sonucu dokuda açığa çıkan TXA<sub>2</sub> ve superoksit anyonlar gibi bazı zararlı ürünlerin sorumlu olduğu sanılmaktadır<sup>20-22</sup>.

Şok sonucu meydana gelen karaciğer iskemisi ise özellikle karaciğer fonksiyonları bozuk olan hastalarda önemlidir. Sirotik karaciğerde portal ven akımının azalması nedeniyle hepatositlerin canlılığı arteriel kan akımına bağlıdır, bu nedenle arteriel hipotansiyon kısa sürede karaciğer nekrozuna ve ölüme yolaçar. Norton ve arkadaşları<sup>40</sup>, yaptıkları retrospektif bir çalışmada, sirotik olup portal hipertansiyon varis kanaması dışında bir nedenle masif kan kaybına uğrayan hastalarda mortalitayı % 71 (10/14) olarak bulmuşlardır.

Alt türlerde portal ven veya hepatik arter ligasyonu çok kısa sürede ölümlerle sonuçlanır. Çeşitli deneysel çalışmalarda, bu sürenin köpek ve sıçanlarda 90 ve 110 dakika arasında değiştiği gösterilmiştir<sup>20-22</sup>. Bizim total karaciğer iskemisi uyguladığımız bu çalışmamızda, kontrol grubunda ortalama yaşam süresi 1.65 saattir. 1950 yılında, Child<sup>12-13</sup>, portal ven ligasyonu sonucu oluşan tablonun türler arasında farklı olabileceğini düşünerek primatlarda portal ven ligasyonu uygulamış ve ölümlerle sonuçlanmadığını göstermiştir. insana yakın türler (primatlar) ve insanda kollateral dolaşımın özelliği ve portal venin normal hallerde steril olması nedeni ile portal ven veya hepatik arter kan

akımı daimi veya geçici olarak kesilebilir. Bengmark ve Rosengren<sup>4</sup>, hepatic arter ligasyonu yapılan on hastada, ligasyonu takiben 4 -120 günler arasında yapılan angiografilerde 4. günden itibaren sağ ve sol hepatic arterlerin pankreatikoduodenal, frenik ve interkostal arterlerden kaynaklanan kollateraller aracılığı ile dolduğunu göstermişlerdir. Ayrıca hepatic arter ligasyonu sonrası hepatositlerin portal venden oksijen çekme kapasitesi artmaktadır. insanlarda hepatic arterin ameliyatla okluzyonunu gerektiren pek çok endikasyon mevcuttur. Bunlardan en önemlisi karaciğerden olan kanamanın kontrol altına alınmasıdır. Major karaciğer travmalarında, spontan karaciğer rüptürü olgularında, perkutan karaciğer biyopsisi sonucu gelişen kanamalarda, karaciğer içinde kavite saptanmayan hemobilia vakalarında hepatic arter ligasyonu kanamayı kontrol etme olanağı sağlayan en kolay ve kısa tekniktir. Ayrıca konjestif kalp yetmezliği sonucu ölümün kaçınılmaz olduğu karaciğer hemanjiomatosisi, hepatic arter anevrizmaları, rezek edilemeyen karaciğer tümörlerinin palyasyonu ve kanser nedeni ile yapılan rezeksiyonlarda hepatic arter ligasyonuna başvurulabilir<sup>37</sup>.

Sirozda veya deneysel amaçlarla gelişen ani veya yavaş portal ven okluzyonu kompensatuar olarak karaciğer kan akımının artmasına yol açar. insanlarda portal ven ligasyonuna travma sonucu portal vende oluşan ve gerek yaralanmanın boyutu , gerekse oluşturduğu derin şok nedeniyle zaman açısından tamirin mümkün olmadığı durumlarda

başvurulmaktadır. Ayrıca karaciğer transplantasyonunda kan akımının geçici olarak okluzyonu operasyonun vazgeçilmez aşamalarından biridir.

Sonuç olarak karaciğer iskemisinde hepatositlerin hasar görmesi yönünden üç önemli nokta belirlemektedir: 1) Siroz nedeniyle portal kan akımı azalmış olan karaciğerde arteriel kan akımının çeşitli nedenlerle azalması sonucu oluşan iskemi, 2) Hemodinamik ve metabolik değişikliklerin yoğun olduğu karaciğer transplantasyonunda oluşan karaciğer iskemisi 3) iskemi ve reperfüzyon sonucu ortaya çıkan TXA<sub>2</sub> ve superoksit anyonların yolaçtığı doku harabiyeti.

Baue ve arkadaşları<sup>2-3</sup>, sıçanlarda hemorajik şok sonucu hepatositlerde mitokondrial metabolik kapasitenin azaldığını ve hücre membranında sodyum potasyum transportunun bozulduğunu saptamışlardır. Köpeklerde karaciğer iskemisi sonucu karaciğer dokusunda laktat ve inorganik fosfat düzeylerinin yükseldiği, ATP seviyesinin hızla azaldığı ve 80 dakikadan uzun iskemi sonucu mitokondri fonksiyonlarının irreversibl olarak bozulduğu gösterilmiştir<sup>20</sup>. Hücrelerde enerji kaynağı olarak üretilip, depolanan yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin iskemi sonucu tükenmeleri hücre içi fonksiyon bozukluğunun başlıca nedeni olarak düşünülmektedir.

Bu düşünceden yola çıkarak pek çok araştırmacı deneysel hemorajik şokta hücre enerji depolarının telafi edilerek hepatositlerin korunmasını ve yaşam süresinin uzamasını sağlamaya çalışmıştır. Chick ve arkadaşları<sup>11</sup>, tavşanlarda ATP oluşumunu stimüle eden krebs siklusu metabolitlerinin

infüzyonu ile hemorajik şokta yaşam süresinin anlamlı şekilde uzadığını göstermişlerdir. Sharma ve Eisemann<sup>46</sup>, sıçanlarda oluşturulan hemorajik şokta hemorajiden hemen önce veya hemorajiyi takiben yapılan ATP-MgCl<sub>2</sub> infüzyonunun yaşam süresini anlamlı derecede uzattığını ve infüzyon sonucu ATP nin selektif olarak karaciğer böbrek, beyin ve kalpte yoğunlaştığını saptamışlardır. Chaudry ve arkadaşları da<sup>10</sup> yaptıkları deneylerde bu bulguları destekleyen sonuçlar elde etmişlerdir. ATP nin hücre içine giremediği görüşü yaygın olmakla birlikte, pek çok deneysel çalışma bu düşünceyi doğrulamamaktadır. Hayvanlarda hemorajik şokta çeşitli dokularda azalan ATP düzeyinin ATP infüzyonu ile yükselmesi , şok durumunda verilen ATP nin özellikle karaciğer, böbrek, kalp ve dalak dokusunda selektif olarak yoğunlaşması, normal şartlar altında mümkün olmasada şok ve iskemi gibi normal dışı durumlarda ATP nin hücre membranından geçebildiğini göstermektedir<sup>10-46</sup>.

Hirasawa ve arkadaşları<sup>26</sup>, 60 ve 90 dakika total karaciğer iskemisi oluşturdukları sıçanlarda ATP-MgCl<sub>2</sub> infüzyonu ile yaşam süresinin anlamlı şekilde uzadığını ve karaciğer fonksiyonlarının korunduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da 60 dakika karaciğer iskemisini takiben ATP-MgCl<sub>2</sub> infüzyonu yapılan hayvan grubunda yaşam süresi ve karaciğer fonksiyonları kontrol grubuna nazaran anlamlı derecede iyidir (p<0.0001 ve p<0.0002).

iskemi nedeniyle ortaya çıkan olumsuz değişikliklerin yanısıra, iskemi takiben dokularda kan akımının tekrar

sağlanmasına rağmen hücre harabiyetinin devam ettiği bilinmektedir. Bu durum iskemi-reperfüzyon harabiyeti olarak adlandırılmaktadır. iskemi-reperfüzyon harabiyetinde  $TXA_2$  ve superoksit anyonların önemli rolü vardır<sup>22-49</sup>.  $TXA_2$  normalde trombositlerde sentezlenmesine rağmen iskemi-reperfüzyon sonucu dokuda ve PMN lökositlerde de oluşup, kuvvetli vazokonstriksiyon ve trombosit agregasyonuna yolaçarak doku harabiyetine neden olmaktadır<sup>30</sup>. Superoksit anyonlar ise iskemi-reperfüzyon sonucu gelişen enzim modifikasyonu ve yine iskemi-reperfüzyon sonucu PMN lökositlerden salınmaları nedeni ile açığa çıkarlar<sup>25</sup>. Superoksit anyonlar lizozomal enzimlerin salgılanmasını aktive ederek hücre harabiyetine yolaçar<sup>45</sup>.  $PGE_1$  iskemi-reperfüzyon harabiyetinin önlenmesi bakımından önem taşımaktadır.  $PGE_1$ ,  $TXA_2$  nin tersine kuvvetli vazodilatasyon yapar ve trombosit agregasyonunu önler. Ayrıca PMN lökositlerdeki cAMP düzeyini yükselterek, lizozomal enzimler ve superoksit anyonların açığa çıkmasını engeller<sup>19-45</sup>. Böbrekler ve karaciğerde iskemi-reperfüzyon sonucu oluşan harabiyet derecesinin, plazmadaki  $PGE_1/TXA_2$  oranı yükseldiği ölçüde azaldığı gösterilmiştir<sup>29-49</sup>.

Nitekim bizim çalışmamızda karaciğer iskemisini takiben  $PGE_1$  infüzyonu yapılan grupta yaşam süresi kontrol grubuna göre anlamlı dercede uzundur ( $p<0.0001$ ). Ancak  $PGE_1$  yaşam süresinin uzaması bakımından  $ATP-MgCl_2$  kadar etkili değildir.  $ATP-MgCl_2$  infüzyonu yapılan hayvanlarda yaşam süresinin  $PGE_1$  infüzyonu yapılan hayvanlara göre anlamlı dercede daha uzun olduğu saptanmıştır ( $p<0.0002$ ). Dikkati çeken bir nokta,

karaciğer fonksiyonları üzerine etkileri bakımından karşılaştırıldığında ATP-MgCl<sub>2</sub> ve PGE<sub>1</sub> in her ikisinin de karaciğer fonksiyonlarını kontrol grubuna göre anlamlı ve aynı derecede iyileştirdiğinin gözlenmesidir (p<0.0002). Sonuç olarak sıçanlarda oluşturulan karaciğer iskemisini takiben yapılan PGE<sub>1</sub> infüzyonunun yaşam süresini uzatmak açısından ATP-MgCl<sub>2</sub> infüzyonu kadar etkili olmamakla birlikte karaciğer fonksiyonlarının korunması bakımından aynı derecede etkili olduğu saptanmıştır. Karaciğer iskemisini takiben ATP-MgCl<sub>2</sub> ve PGE<sub>1</sub> in birlikte uygulandığı sıçanlarda yaşam süresi ve karaciğer fonksiyonlarının diğer gruplara göre anlamlı derecede iyi olması nedeni ile bu iki maddenin birlikte infüzyon yapıldığı zaman, olumlu etkilerin birleşerek güçlendiği sonucuna varılmaktadır.

Karaciğer dokusunun hayatıyeti, mitokondrilerdeki enerji oluşturma kapasitesine bağlıdır. De Palma ve arkadaşları<sup>16-17</sup>, sıçanlarda hemorajik şok ve replasman sonucu karaciğerde mitokondrial fonksiyonlarda önemli değişiklik olmadığını ancak elektron mikroskopik incelemede mitokondrilerde ödem ve yapısal bozukluk geliştiğini saptamışlardır. Farkouh<sup>20</sup>, köpeklerde hepatik arter ve portal venin geçici okluzyonu ile oluşturulan karaciğer iskemisinde 80 dakikadan kısa iskemide tekrar kanlanmanın sağlanmasından sonra mitokondri fonksiyonlarının kısmen devam ettiğini ancak 80 dakikadan uzun iskemiye takiben kanlanma sağlansa da mitokondrial fonksiyonların tamamen kaybolduğunu göstermiştir.

Karaciğer transplantasyonundan sonra greftin fonksiyonu serum transaminazları, pıhtılaşma faktörleri ve safra miktarı ile takip edilse de bu parametrelere tam olarak güvenilemez. İnsanlarda karaciğer mitokondri fonksiyonunun en iyi göstergesi arteriel keton cisim oranıdır (asetasetat/3-hidroksibutirat). Taki ve arkadaşları<sup>40</sup>, karaciğer transplantasyonunda reperfüzyondan sonra keton cisim oranı ne kadar hızla artarsa, yaşam süresinin o ölçüde iyi olduğunu göstermişlerdir.

Bizim çalışmamızda sıçanlarda oluşturulan karaciğer iskemisinde, herhangi bir madde infüzyonu yapılmayan kontrol grubu hayvanlarda ışık mikroskopisi ile yüksek oranda santral nekroz izlendi. ATP-MgCl<sub>2</sub> ve PGE<sub>1</sub> in birlikte ve ayrı ayrı infüzyonu yapılan gruplarda karaciğerde ışık mikroskopisi ile hepatositlerde nekroz saptanmadı ve histopatolojik görünüm bakımından gruplar arasında farklılık yoktu. Elektron mikroskopisinde ise ATP-MgCl<sub>2</sub> ve PGE<sub>1</sub> in ayrı ayrı veya birlikte verildiğinde, intra sellüler ödem ve hücre elemanlarındaki yapısal bozukluklar bakımından hepatositi iskemiden eşit olarak koruduğu gözlemlendi. Ancak, PGE<sub>1</sub> ATP-MgCl<sub>2</sub> den farklı olarak hücre içi glikojeni, bir anlamda enerji deposunu artırıcı etki gösterdi.

## SONUÇ

Karaciğer yoğun metabolik olayların yer aldığı bir organ olması nedeni ile hepatositler iskemiye son derece duyarlıdır. Karaciğer kan akımının geçici olarak kesilmesini gerektiren cerrahi girişimler esnasında veya siroz nedeni ile karaciğer kan akımı azalmış olan hastalarda ani hipotansiyon sonucu hepatosit nekrozu ve karaciğer yetmezliği gelişebilir. Karaciğer kan akımının durdurulması sonucu oluşan hepatosit harabiyetinin nedeni, hücrelerde fonksiyonların devam etmesi için gerekli enerjiyi sağlayan fosfat bileşiklerinin iskemide azalmasıdır. iskemi esnasında meydana gelen hücre harabiyeti, tekrar kanlanmanın sağlanması ile birlikte şiddetlenir. Bunun nedeni iskemik dokunun tekrar kanlanması sonucu dokuda oluşan  $TXA_2$  ve super oksit anyonlardır.  $TXA_2$  kuvvetli vazokonstriksiyon ve trombosit agregasyonuna yol açarak, superoksit anyonlar ise lizozomal enzimlerin salgılanmasına neden olarak hücre harabiyetini



arttırır. Dolayısı ile karaciğer iskemisinde hepatosit harabiyetini azaltmak amacı ile hücreye enerji kaynağı sağlayan ve  $TXA_2$  ve superoksit anyonların etkisine karşı koyabilen maddelere gerek vardır. Bu noktadan yola çıkılarak yapılan bu deneysel çalışmada, sıçanlarda oluşturulan karaciğer iskemisi ve reperfüzyonunu takiben yapılan ATP-MgCl<sub>2</sub>, PGE<sub>1</sub> ve ATP-MgCl<sub>2</sub> + PGE<sub>1</sub> infüzyonunun yaşam süresini uzattığı, karaciğer fonksiyonlarını koruduğu saptandı. Histopatolojik ve elektron mikroskopisi bulguları bu sonuçları desteklemektedir. ATP-MgCl<sub>2</sub> ve PGE<sub>1</sub> ayrı ayrı ve birlikte verildikleri sıçan gruplarında hepatosit nekrozunu, hücre içi elemanlarda yapısal bozukluk ve aşırı intrasellüler ödem oluşumunu engellemiştir. iskemi ve reperfüzyonu takiben yaşam süresi ve karaciğer fonksiyonları bakımından en olumlu sonuç ATP-MgCl<sub>2</sub> ve PGE<sub>1</sub> in birlikte infüzyonu ile elde edildi. Bu sonucu, ATP ile hücre içi enerji kaynağı sağlanırken, aynı anda PGE<sub>1</sub> ile  $TXA_2$  ve superoksit anyonların etkisiz kılınması mekanizması ile açıklamak mümkündür. PGE<sub>1</sub> in karaciğerde glikojen yıkımını önleyerek enerji depolarının yokolmasını engellemesi de önemli bir etken olarak gözlenmektedir. Bu konuda daha fazla araştırma yapılarak, bu maddelerin geniş kullanım alanları bulunması gerektiği kanısındayız.

**KAYNAKLAR**

1. Andreassen, M., Lindenberg, J., Winkler, K.: Peripheral ligation of the hepatic artery during surgery in non-cirrhotic patients. *Gut*, 3:167-171, 1962.
2. Baue, A.E., Sayeed, M.M.: Alterations in the functional capacity of mitochondria in hemorrhagic shock. *Surgery*, 67:40-47, 1970.
3. Baue, A.E., Wurth, M.A., Chaudry, I.H., Sayeed, M.M.: Impairment of cell membrane transport during shock and after treatment. *Ann.Surg.*, 178:412-22, 1973.
4. Bengmark, S., Rosengren, K.: Angiographic study of the collateral circulation of the liver after ligation of the hepatic artery in man. *Am.J.Surg*, 119:620-24, 1970.
5. Biederman, H.: Results of intra-arterial long term infusion therapy with prostaglandin E1 for arterial circulatory disturbances in the extremities in stages III and/or IV. *Inter.Angio.*, 3:17-20, 1984.
6. Brewer, G.E.: Hydatid cyst of the liver with ligation of the portal vein. *Ann.Surg.*, 47:619-22, 1908.

7. Brittain, R.S., Marchioro, T.L., Hermann, G.: Accidental hepatic artery ligation in humans. *Am.J.Surg.*, 107:822-830, 1964.
8. Boyce, F.F., Lampert, R., McFedridge, E.M.: Occlusion of the portal vein. *J.Lab.Clin.Med.*, 20:935-943, 1935.
9. Chaudry, I.H., Sayeed, M.M., Baue, A.E.: Effect of adenosine triphosphate-magnesium chloride administration in shock. *Surgery*, 75:220-27, 1974.
10. Chaudry, I.H., Sayeed, M.M., Baue, A.E.: Depletion and restoration of tissue ATP in hemorrhagic shock. *Arch.Surg.*, 108:208-11, 1974.
11. Chick, W.L., Weiner, R., Cascarano, J., Zweifach, B.W.: Influence of krebs-cycle intermediates on survival in hemorrhagic shock. *Am.J.Surg.*, 215:1107-10, 1968.
12. Child, C.G., III, McClure, R.D., Hays, D.M.: Studies on the hepatic circulation in the *Macaca Mulatta* Monkey and in man. *Surg.Forum*, 2:140-46, 1957
13. Child, C.G., III, Milnes, R.F., Holswade, G.R., Gore, A.L.: Sudden and complete occlusion of the portal vein in the *Macaca Mulatta* monkey. *Ann.Surg.*, 132:475-95, 1950.

14. Colp, R.: The treatment of pylephlebitis of appendicular origin. *Surg.Gynec.Obstet.*, 43:627-45, 1926.
15. Cox, J.W., Bone, A.R.C., Maunder, R.J., Pullen, R.H., Ursprung, J.J., Vassar, M.J.: Pulmonary extraction and pharmacokinetics of prostaglandin E1 during continuous intravenous infusion in patients with adult respiratory distress syndrome. *Am.Rev.Respir.Dis.*, 137:5-12, 1988.
16. De Palma R.G., Harano, Y., Robinson, A.B., Holden, W.D.: Structure and function of hepatic mitochondria in hemorrhage and endotoxemia. *Surg.Forum*, 21:3-6, 1970.
17. De palma, R.G., Holden, W.D., Robinson, A.V.: Fluid therapy in experimental hemorrhagic shock: Ultrastructural effects in liver and muscle. *Ann.Surg.*, 175:539-551, 1972.
18. Drapanas, T., Becker, D.R., Alfano, G.S., Potter, W.H., Stewart, J.D.: Some effects of interrupting hepatic blood flow. *Ann.Surg.*, 142:833-35, 1955.
19. Fantone, J.C., Marasco, W.A., Elgas, L.J., Ward, P.A.: Stimulus specificity of prostaglandin inhibition of rabbit polymorphonuclear leukocyte lysosomal enzyme release and superoxide anion production. *A.J.P*, 115:9-15, 1984.

20. Farkouh, E.F., Daniel, A.M., Beaudoin, J.G., MacLean, L.L.:  
Predictive value of liver biochemistry in acute hepatic  
ischemia. *Surg.Gynec.Obstet.*, 132:832-38, 1971.
  
21. Garrity, M.J., Wentcott, K.R., Eggerman, T.L., Andersen, N.H.,  
Storm, D.R., Robertson, P.: Interrelationships between PGE<sub>1</sub>  
and PGI<sub>2</sub> binding and stimulation of adenylate cyclase.  
*Am.J.Physiol.*, 4):367-72, 1983.
  
22. Garrity, M.J., Brass, E.P.: Fasting-induced changes in  
prostaglandin binding in isolated hepatocytes and liver  
plasma membranes. *Endo*, 120:1134-39, 1987.
  
23. Guyton, A.C.: Metabolism of carbohydrates and ATP  
production. In: Guyton A.C., eds. *Textbook of Medical  
Physiology*. New York: WB Saunders Company, 1976:808-17.
  
24. Gutman, A.B.: Serum alkaline phosphatase activity in  
diseases of the skeletal and hepatobiliary systems.  
*Am.j.Med.*, 27:875-90, 1959.
  
25. Hallett, M.B., Shandall, H.L.: "Reperfusion injury" and  
oxygen radical production: Mechanism of production by  
aprotinin. IV. International Symposium, Proteases-  
antiproteases in clinical practice, 1984.

26. Hirasawa,H.,Chaudry,I.H.,Baue,A.E.: Improved hepatic function and survival with adenosine triphosphate-magnesium chloride after hepatic ischemia. *Surgery*,83:655-62,1978.
27. Holcroft,J.W.,Vassar,M.J.,Weber,C.J.: Prostaglandin E1 and survival in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Ann.Surg.*,203:371-78,1986.
28. Johnstone,F.R.C.: Acute ligation of the portal vein. *Surgery*,41:958-70,1957.
29. Kaufman,R.P.,Anner,H.,Kobzik,L.,Valeri,C.R.,Shepro,D.,Hechtman,H.B.: A high plasma prostaglandin to tromboxane ratio against renal ischemia. *Surg.Gynec.obstet.*,165:404-9, 1987.
30. Kayaalp,O.:Tıbbi Farmakoloji,Cilt3:2887-2927,1990.
31. Kurzrok,R.,Lieb,C.C.:Biochemical studies of human semen. II.The action of semen on the human uterus. *Proc.Soc.Exp.Biol.Med.*,28:268-72,1930.
32. Lacy,E.R.,Ito,S.: Microscopic analysis of ethanol damage to rat gastric mucosa after treatment with a prostaglandin. *Gastroenterology*,83:679-25,1982.

33. Le Page, G.A.: Biological energy transformations during shock as shown by tissue analysis.  
Am.J.Physiol., 146:267-81, 1946.
34. Le Page, G.A.: The effects of hemorrhage on tissue metabolism. Am.J.Physiol., 147:446-53, 1946.
35. Markowitz, J.: The function of the hepatic artery in the dog. J.Digest.Dis., 16:344-50, 1949.
36. Markowitz, S., Rappaport, A., Scott, A.C.: Prevention of liver necrosis following ligation of hepatic artery .  
Proc.Soc.Exp.Biol., 70:305-12, 1949.
37. Mays, E.T.: Vasculer occlusion.  
Surg.Clin.North Am., 57:291-323, 1977.
38. Mishima, Y.: Current status of clinical application of PGE<sub>1</sub> in Japan. Inter.Angio., 3:21-23, 1984.
39. Negus, D., Lewis, I.J., Erian, A., Evans, Y.L., Friedgood, A., Letley, E., O'Grady, J.: Intra-arteriel prostacyclin in the management of lower limb ischaemia.  
Inter.Angio., 3:49-57, 1984.

40. Norton, L., Moore, G., Eiseman, B.: Liver failure in the postoperative patient: The role of sepsis and immunologic deficiency. *Surgery*, 78:6-13, 1975.
41. Osias, M.B., Siegel, N.J., Chaudry, I.H., Lytton, B., Baue, A.E.: Postischemic renal failure: Accelerated recovery with adenosine triphosphate-magnesium chloride infusion. *Arch. Surg.*, 112:729-31, 1977.
42. Paoletti, R., Maderna, P., Tremoli, E.: Pathological significance of the thromboxane-prostacyclin hypothesis. *J. Cardiovascular Pharmacol.*, 7:179-85, 1985.
43. Pitlick, P., French, J.W., Maze, A., Kimble, K.J., Ariagno, R.L., Reitz, B.A.: Long-term low-dose prostaglandin E<sub>1</sub> administration. *J. Ped.*, 96:318-19, 1980.
44. Rosenbaum, D.K., Frank, E.D., Rutenburg, A.M., Frank, H.A.: High-energy phosphate content of liver tissue in experimental hemorrhagic shock. *Am. J. Physiol.*, 188:86-90, 1957.
45. Schrör, K., Hecker, G.: Potent inhibition of superoxide anion generation by PGE<sub>1</sub> and the PGE<sub>1</sub> analogue OP-1206 in Human PMN's - unrelated to its antiplatelet PGI<sub>2</sub>-like activity. *Vasa*, 17:11-16, 1987.



46. Sharma,G.P.,Eiseman,B.: Protective effect of ATP in experimental hemorrhagic shock. *Surgery*,59:66-73,1966.
47. Sinzinger,H.,Fitscha,P.: Influence of prostaglandin E<sub>1</sub> on in-vivo accumulation of radiolabelled platelets and LDL on human arteries. *Vasa*,17:5-8,1987.
48. Taki,Y.,Gubernatis,G.,Yamaoka,Y.,Oellerich,M., Yamamoto,Y.,Ringe,B.,Okamoto,R.,Bunzendahl,H., Beneking,M.,Burdelski,M.,Bornscheuer,A.,Ozawal,K., Pichlmayr,R.: Significance of arteriel ketone body ratio measurement in human liver transplantation. *Transplantation*,40:535-36,1990.
49. Terzioğlu,T.,Sönmez,Y.E.,Eldegez,U.: The effect of prostaglandin E<sub>1</sub> on colonic anastomotic healing. *Dis Colon Rectum*,33:44-48,1990.
50. Terzioğlu,T.,Tezelman,T.S.,Özgür,M.,Baktiroğlu,S.: Intraarteriel PGE<sub>1</sub> infusion with increased dosage in chronic arteriel occlusive disease. 2 nd Medditteranean Congress of Angiology.1990.
51. Terzioğlu,T.: Prostaglandinler.istanbul Üniversitesi, istanbul Tıp Fakültesi Mecmuası,49:135-142,1986.

52. Valdecasa JCG., Cugat E., Grande L., Angas J., Fuster J., Visa J.: Ischemia-reperfusion injury in an ischemic rat liver model: Relationship between oxygen-derived free radicals and prostaglandins. Trans.Proc., 22, 523-26, 1990.
53. Von Euler, U.S.: On the specific vasodilating and plain muscle stimulating substances from accessory genital gland in man and certain animals. J Physiol, 88:213, 1936.