

# Karaciğer İskemi/Reperfüzyon Hasarının Önlenmesinde Topikal Hipotermi, Metilprednizolon ve BN 52021 Uygulamasının Etkinliği

## THE EFFECTS OF TOPICAL HYPOTHERMIA, METHYLPREDNISOLONE AND BN 52021 ON HEPATIC ISCHEMIA/REPERFUSION INJURY

Dr. İbrahim TAÇYILDIZ\*, Dr. Mustafa ALDEMİR\*,  
Dr. Sadullah GİRGIN\*, Dr. Hüseyin BÜYÜKBAYRAM\*\*, Dr. Bilsel BAÇ\*

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, (\*) Genel Cerrahi, (\*\*) Patoloji ABD, DİYARBAKIR

### ÖZET

**Amaç:** Hepatik iskemî/Reperfüzyon (İ/R) hasarı üzerinde, topikal hipotermi, metilprednizolon ve BN 52021'in etkinliğini araştırmak amacıyla planlandı.

**Durum Değerlendirilmesi:** Karaciğer, metabolizması yüksek olduğundan dolayı, iskemiye en hassas organlardan biridir. Kompleks karaciğer cerrahisinde, parankimal kanamayı azaltmak için sıklıkla portal triad oklüzyonu veya Pringle manevrası (PM) gerekli olmaktadır. İ/R hasarından dolayı karaciğer yetmezliği, karaciğer cerrahisi sırasında görülen en ciddi problemdir.

**Yöntem:** 50 adet Sprague-Dawley cinsi rat, 10' arlı 5 gruba ayrıldı. Ratlara ketamin (50 mg/kg) anestezisini takiben, orta hat laparotomi uygulandı. Grup 1 (Sham)'de, hepatoduodenal ligaman disseksiyonu yapıldı, ilaç verilmedi. Grup 2 (İ/R)'de, 45 dk süreyle PM'ni takiben 45 dk reperfüzyon uygulandı, ilaç verilmedi. Grup 3 (Topikal hipotermi)'de, 45 dk'lık PM süresince topikal hipotermi ve takiben 45 dk reperfüzyon uygulandı. Grup 4 (Steroid)'de, İ/R'na ilaveten Metilprednizolon (30 mg/kg) verildi. Grup 5 (BN 52021)'de, İ/R'na ilaveten, PM'ndan 30 dk. önce 100 mg/kg BN 52021 verildi. Kan örnekleri, ileum ve karaciğerden doku örnekleri alındı. ALT, AST, LDH, malondialdehid (MDA) (Karaciğer ve ileum için) düzeyleri incelendi. Karaciğer ve ileum dokuları histopatolojik olarak değerlendirildi.

**Çıkarımlar:** İ/R grubunun ALT, AST, LDH, ileal MDA, karaciğer MDA seviyeleri ve ileal hasar skoru değerleri, sham grubunkilere göre anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p < 0.0001$ ). İ/R grubu ile hipotermi grubu kıyaslandığında; AST, ileal MDA ve ileal hasar skorları açısından anlamlı fark yok iken ( $p > 0.05$ ), ALT, LDH ve karaciğer MDA'sı anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla,  $p < 0.0001$ ,  $0.0001$ ,  $< 0.0001$ ). İ/R grubu ile steroid ve BN 52021 grupları kıyaslandığı zaman; her iki grubun karaciğer ve ileal hasar üzerine anlamlı derecede koruyucu etkisi olduğu tespit edildi ( $p < 0.0001$ ).

**Sonuçlar:** Topikal hipotermimin karaciğer İ/R hasarını azalttığı ancak ileal hasarda koruyucu etkisinin olmadığı tespit edildi. Metilprednizolon ve BN 52021'in, hem karaciğer İ/R hasarını ve hem de splanknik konjesyondan dolayı ince barsaklarda oluşan iskemik hasarı önemli ölçüde azalttıklarını tespit ettik.

**Anahtar kelimeler:** Karaciğer iskemî/reperfüzyon hasarı, topikal hipotermi, steroidler, PAF antagonisti

### SUMMARY

This study was undertaken to investigate the effectiveness of topical hypothermia, methylprednisolone and BN 52021 on ischemia/reperfusion induced liver injury. The liver is one of the organs most vulnerable



to ischemia because of its high metabolic state. Occlusion of the portal triad is often required in complex hepatic surgery in order to decrease parenchymal bleeding. Liver failure due to ischemia-reperfusion injury is a serious problem during liver surgery. Fifty male Sprague-Dawley rats (200-225 gr) were divided into 5 groups each containing 10 rats. Midline laparotomy was fulfilled on all the rats under ketamine anesthesia. In group 1 (Sham), the hepatoduodenal ligament was dissected without any drug administration. In group 2 (I/R), the ischemia (for 45 min)/ reperfusion (for 45 min) was performed and received no further treatment. In group 3 (Hypothermia), the ischemia plus topical cooling (for 45 min) and reperfusion (for 45 min) was fulfilled. In the group 4 (Steroid), the I/R was performed and methylprednisolone (30 mg/kg) was administered. In group 5 (BN 52021), the I/R was performed and BN 52021 (100 mg/kg) was given before ischemia. Liver, ileum and blood samples (for MDA, ALT, AST, LDH and ileal mucosal injury score) were obtained. The levels of ALT, AST, LDH, MDA (ileal, hepatic) and ileal injury score in group I/R were significantly higher than those of group sham ( $p < 0.0001$ ). When group I/R was compared with group hypothermia, there were no significant differences with regard to AST, ileal MDA and ileal injury score ( $p > 0.05$ ), whereas levels of ALT, LDH and hepatic MDA were significantly higher ( $p < 0.0001, 0.0001, < 0.0001$ , respectively). When group I/R was compared with group steroid and group BN 52021, it was determined that those agents had significant protective effects on hepatic and ileal injuries ( $p < 0.0001$ ). It was determined that topical hypothermia decreased hepatic I/R injury, however had no protective effect on ileal injury. We determined that Methylprednisolone and BN 52021 decreased both hepatic I/R and ileal injury due to splanchnic congestion.

**Keywords:** Hepatic ischemia/reperfusion injury, topical hypothermia, steroids, PAF antagonist

Karaciğer kanserli hastalar için hepatektomi, yaygın olarak kabul edilen tedavi şeklidir, bununla beraber bazen karaciğer yetmezliğine sebep olan postoperatif karaciğer fonksiyon bozuklukları hala en büyük problemlerden biridir (1,2). PM, splanknik konjesyon ve hepatik sıcak iskemiyi sebep olur. Portal konjesyon, iskemik karaciğerde reperfüzyon hasarına sebep olur (3,4). Pek çok araştırmacı, insan karaciğerinin sıcak iskemiyi en azından 60 dakika ve bazen 90 dakikaya kadar tolere edebildiğini göstermişlerdir (5). Sıcak iskemiden dolayı oluşan karaciğer hasarı, bu safhada başlar ve ilerler. Postoperatif karaciğer yetmezliği gelişme riski, hem ameliyat öncesi varolan karaciğer hastalığı hem de geri kalan karaciğer dokusunun miktarı ile orantılıdır. Büyük karaciğer ameliyatlarında, sıcak iskemik hasar yanında reperfüzyon hasarından da sakınılması arzu edilir (6).

Karaciğer I/R hasarını azaltmak için; adenozintrifosfat (7), allopürinol (8), sıcak ve soğuk gibi vazodilatör ajanlar (9), TCV-309, CV-6209, WEB2170 gibi Platelet aktive edici faktör (PAF) antagonistleri (10-12), Prostaglandin I<sub>2</sub> analogları (10) önerilmiştir. Bu çalışmada, karaciğer yaralanmaları ve tümörlerinin cerrahi tedavisinde kaçınılmaz olarak uygulanan PM'nin karaciğer parankiminde oluşturduğu I/R hasarının azaltılabilmesi için topikal hipotermi, metilprednisolon ve PAF antagonisti (BN 52021)

uygulamalarının etkinlikleri araştırıldı. Aynı zamanda, portal sistemde oluşan stazın ince barsaklara etkisi incelendi

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Dicle Üniversitesi Deneysel Araştırma Laboratuvarında yapıldı. Ağırlıkları 200-250 gr olan 50 adet Sprague-Dawley cinsi rat, 10'arlık 5 gruba ayrıldı. Ratlara ketamin (50 mg/kg) anesteziyi takiben, orta hat laparotomi uygulandı. Grup 1 (Sham)'de, hepatoduodenal ligaman disseksiyonu yapıldı, ilaç verilmedi. Grup 2 (I/R)'de, 45 dk süreyle PM'nı takiben 45 dk reperfüzyon uygulandı, ilaç verilmedi. Grup 3 (Topikal hipotermi)'de, 45 dk'lık PM süresince, +4 C°de soğutulmuş Ringer laktat solüsyonu ile topikal hipotermi ve takiben 45 dk reperfüzyon uygulandı. Grup 4 (Steroid)'de, 45 dk'lık iske mi ve 45 dk'lık reperfüzyon uygulandı. Portal triad oklüzyonundan hemen sonra, 30 mg/kg Metilprednisolon sodyum süksinat (Prednol L™, Mustafa Nevzat) intravenöz verildi. Grup 5 (BN 52021)'de, 45 dk'lık iske mi ve 45 dk'lık reperfüzyon uygulandı. Portal triadın oklüzyondan 30 dk. önce 100 mg/kg BN 52021 (IPSEN International Ltd., London, UK) intraperitoneal verildi. Tüm ratlar, 90. dk'da intrakardiyal kan aspirasyonu ile sakrifiye edildiler, karaciğer ve terminal ileumdan doku örnekleri alındı. Serum LDH, AST ve ALT düzeyleri incelendi. Karaciğer



ve terminal ileumdan alınan doku örneklerinde MDA düzeylerine bakıldı. Alınan dokular tiobarbitürik asit metodu yardımı ile % 1.15 Kcl ile 1/10 (ağırlık/volüm) oranında homojenize edildi ve sonuçlar nmol/gr doku ağırlığı olarak belirlendi. İleum ve karaciğerden histopatolojik inceleme için alınan dokular, %10 formol ile fikse edildikten sonra Hematoxilen & Eosin boyası ile boyandı. İleal hasar modifiye Chiu skorlama sistemi (13) ile (0; normal, 1; desquamasyon ve villüslerin üst üçte birinde nekroz, 2; villüslerin orta kısmının progresif dökülmesi, 3; villüslerin alt üçte birinin dökülmesi ve cryptal hücrelerin nekrozu, 4; Kript hücrelerinin üçte ikisinin nekrozu, 5; basal kriptaların tamamen kaybı) değerlendirildi.

İstatistiksel analizler, SPSS 10.0 bilgisayar programında yapıldı. Çoklu gruplar arası karşılaştırmalar tek yönlü varyans analizi (Oneway ANOVA) ile yapıldı. Varyans analizi sonunda anlamlılık bulunduğu, Post Hoc Bonferroni testi ile ikili karşılaştırmalar yapıldı.  $P < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veriler ortalama  $\pm$  standart deviasyon olarak verildi.

## SONUÇLAR

PM' ndan birkaç dakika sonra, makroskopik olarak ince barsaklarda, mezenterde ve dalakta konjesyona ait bulguların geliştiği; reperfüzyon döneminde de bu bulguların tam olarak kaybolmadığı gözlemlendi. Sham grubunda hiçbir hepatosit hasarı ve sinüzoidal genişleme tespit edilmedi. İ/R grubunda, lobüllerin periferinden midzonal bölgeye doğru yayılan, hepatositlerde yaygın vakuolizasyon, şiddetli konjesyon ve hepatositlerde yer yer nekroz alanları gözlemlendi. Tedavi gruplarında

(hipotermi, steroid ve BN 52021) ise, periferden santrale doğru hafif bir konjesyon izlendi. Ancak kısmi hepatosit nekroz alanları izlenmedi. Sham grubunda ileal hasar görülmezken, en yoğun hasar İ/R ve hipotermi gruplarında ortaya çıktı (Modifiye Chiu skoru sırasıyla;  $3.9 \pm 0.5$  ve  $3.6 \pm 0.5$ ). Steroid ve BN 52021 gruplarındaki hasar belirgin derecede düşmüştü (Modifiye Chiu skoru sırasıyla;  $2.4 \pm 0.6$  ve  $1.6 \pm 0.6$ ) (Tablo 1).

Ratlardan reperfüzyon sonrası alınan kan örneklerinde; ALT, AST, LDH, ileal MDA, karaciğer MDA seviyeleri ve ileal hasar skoru en yüksek İ/R grubunda idi. İ/R grubundaki değerler, sham grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p < 0.0001$ ). İ/R grubu ile hipotermi grubu kıyaslandığında; AST, ileal MDA ve ileal hasar skorları açısından anlamlı fark yok iken ( $p > 0.05$ ), ALT, LDH ve karaciğer MDA'sı anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla  $p < 0.0001$ ,  $< 0.0001$ ,  $< 0.0001$ ). Bu değerler, hipotermi'nin karaciğer İ/R hasarına yararı olduğunu, ancak ileal hasar üzerine koruyucu etkisinin olmadığını göstermektedir. İ/R grubu ile steroid ve BN 52021 grupları kıyaslandığı zaman; her iki tedavi grubunun karaciğer İ/R ve ileal hasar üzerine anlamlı derecede koruyucu etkisi olduğu tespit edildi ( $p < 0.0001$ ). Tedavi grupları (hipotermi, steroid ve BN 52021) kendi aralarında kıyaslandığı zaman her birinin farklı düzeylerde koruyucu etkinliği olduğu tespit edildi ( $p < 0.05$ ) (Tablo 1, 2, Şekil 1, 2).

## TARTIŞMA

Portal triadın oklüzyonu ile karaciğer kan akımının durdurulmasına PM denir ve büyük karaciğer yaralanmalarında, intrahepatik hemostazi

**TABLO 1: GRUPLARDAKİ LABORATUVAR DEĞERLERİ VE HİSTOPATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER**

	Grup 1 (Sham)	Grup 2 (İ/R)	Grup 3 (Hipotermi)	Grup 4 (Steroid)	Grup 5 (BN 52021)
ALT(IU/L)	222 $\pm$ 1.7	520 $\pm$ 2.8	500 $\pm$ 3.1	420 $\pm$ 1.8	270 $\pm$ 5.2
AST(IU/L)	180 $\pm$ 2.2	440 $\pm$ 4.8	435 $\pm$ 2.7	400 $\pm$ 3.2	220 $\pm$ 5.1
LDH(IU/L)	630 $\pm$ 3.7	940 $\pm$ 3.1	920 $\pm$ 2.5	800 $\pm$ 3.1	680 $\pm$ 3.3
İleum-MDA(nmol/g)	5.5 $\pm$ 0.1	23 $\pm$ 2.5	22 $\pm$ 1.8	19 $\pm$ 1.3	10 $\pm$ 2
Karaciğer-MDA(nmol/g)	3.5 $\pm$ 0.1	22 $\pm$ 2.5	18 $\pm$ 1.8	11 $\pm$ 1.4	8 $\pm$ 1.2
İleum Chiu skoru	0	3.9 $\pm$ 0.5	3.6 $\pm$ 0.5	2.4 $\pm$ 0.6	1.6 $\pm$ 0.6



TABLO 2: GRUPLAR ARASI İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

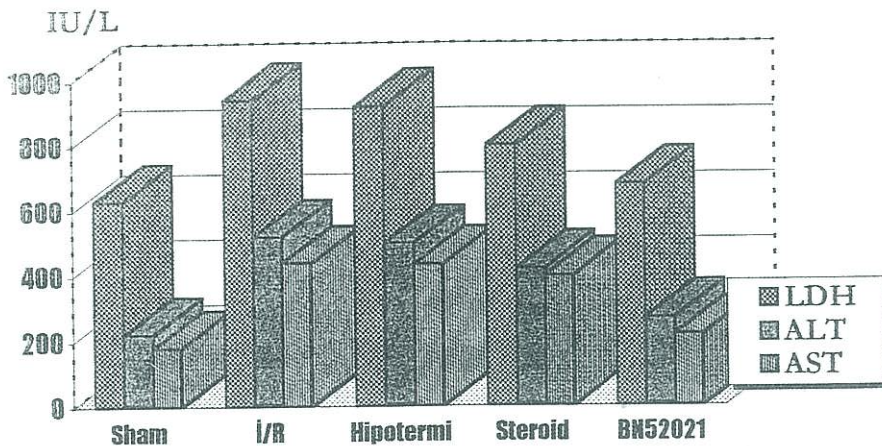
Gruplar arası kıyaslama		p	ALT	AST	LDH	MDA-ileum	MDA-Kc	İleal skor
Sham	& İ/R	p	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
İ/R	& Hipotermi	p	<0.0001	>0.05	<0.0001	>0.05	<0.0001	>0.05
İ/R	& Steroid	p	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
İ/R	& BN 52021	p	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Hipotermi	& Steroid	p	<0.0001	<0.0001	<0.0001	=0.005	<0.0001	<0.0001
Hipotermi	& BN 52021	p	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Steroid	& BN52021	p	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	=0.002	=0.026

sağlamak ve parankimal kanamayı azaltmak için aralıklı ve sürekli olarak uygulanabilir (14,15). Normotermik şartlarda karaciğerin, iskemiyi 15-20 dakika tolere edebileceğine inanılırdı. Huguet ve arkadaşları (2,5) sağlıklı insan karaciğerinin normotermik iskemiyi 60-90 dakikaya kadar tolere edebileceğini buldular.

Karaciğeri soğutma metodları; genel vücut soğutması, hipotermik perfüzyon, ekstrakorporeal soğutma ve topikal soğutma ile yapılabilir (15). Karaciğerin iskemik hasarını en aza indirmek ve oksijen tüketimini azaltmak için uygulanan hipotermik karaciğer perfüzyonu, karaciğer metabolizmasını baskılamak amacıyla yapılır (14,16). Topikal hipoterminin, portal triadın oklüzyonundan 15 ve 30 dakika sonra karaciğer parankiminde ATP seviyesi üzerinde anlamlı koruyucu bir etkisi

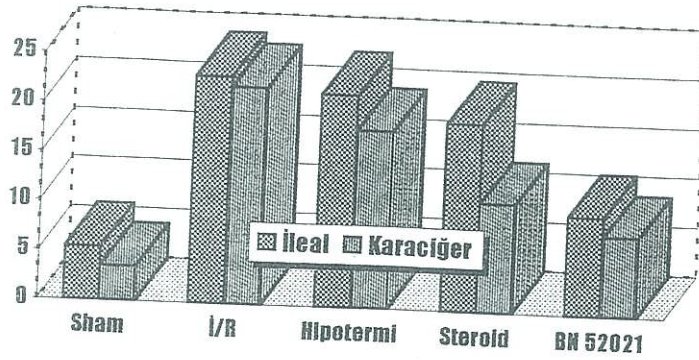
bulunmuştur (14). Patel ve arkadaşlarının (17) yapmış oldukları deneysel hepatik İ/R modelinde, topikal hepatik hipoterminin, karaciğer hücre nekrozunu ve nötrofil infiltrasyonunu engellediği, TNF-alfa düzeyini azaltarak akciğer hasarına karşı koruyucu etkisinin olduğu tespit edilmiştir.

Karaciğer transplantasyonlarında, +4°C'den daha düşük ısı, parankimal hücrelerini ve reperfüzyon hasarından sinüzoid hücrelerini korur (18). Geniş karaciğer rezeksiyonları sırasında, hipotermik karaciğer perfüzyonu ve topikal hipotermi'den hangisinin tercih edileceği tartışmalıdır. Ohya ve arkadaşları (6) %75'lik karaciğerin rezeksiyonu yapılan köpeklerde yaptıkları çalışmada; topikal hipoterminin sinüzoidal endotel hücrelerinde koruyucu etkiye sahip olduğunu ve hipotermik perfüzyonun ise hem karaciğer parankiminde hem de



Şekil 1: İ/R sonunda alınan kan örnekleri





Şekil 2: İnce barsak ve karaciğer dokusunda MDA değerleri (nmol/g doku)

karaciğer sinüzoidlerinde koruyucu etkiye sahip olduğunu tespit ettiler. Bizim çalışmamızda, topikal hipotermi grubunda ALT, LDH ve karaciğer MDA değerleri, I/R grubunun değerlerine oranla anlamlı derecede düşük bulundu ve topikal hipoterminin, karaciğer hasarında koruyucu bir etkisinin olduğu kanaatine varıldı. Ancak topikal hipoterminin, ince barsaklarda ortaya çıkan iskemik değişikliklerde faydalı olmadığı tespit edildi.

Steroidler; lizozomal membranları ve hücreleri stabilize ederek hepatositleri koruyabilir. Ayrıca iskemi sırasında salınan dolaşım toksinlerin, kardiovasküler sistem üzerine olan etkilerinin engelleyebilirler. Portal triadın oklüzyonundan önce verilen metilprednizolonun, tavşanların sağ kalım oranlarını artırdığını vurgulayan çalışmalar (19,20) yanında, ratlarda portal triad oklüzyonundan önce ve sonra metilprednizolon verilmesinin, karaciğer parankiminde adenozin nükleotid konsantrasyonunda veya protein sentezinde ve kan akımında hiçbir etkisinin olmadığını gösteren çalışmalarda vardır (21). Reperfüzyon esnasında protein sentezinin, steroid alan hayvanlarda daha hızlı bir şekilde tamir edildiği belirlenmiştir (14). Eidelman ve arkadaşları (14), tek başına metilprednizolon hepatik ATP seviyelerinde koruyucu etkisinin olmadığını, ancak topikal hipotermi ve steroidin beraber uygulanmasının karaciğer ATP seviyelerinde anlamlı derecede koruyucu bir etkiye sahip olduğunu belirlediler. Pachter ve arkadaşlarının (22) 411 karaciğer travmalı hastalardan elde ettikleri sonuçlar, yaygın kanama nedeniyle PM uygulanan karaciğer travmalı hastalarda, topikal hipotermi ve intravenöz steroidlerin parankimal hasarda koruyucu etkilerinin olduğu yönündeydi. Wang ve arkadaşlarının (23) yapmış oldukları deneysel hepatik I/R modelinde, prednizolon'un is-

kemiden 30 dk önce verilmesiyle karaciğer hücrelerinde koruyucu bir etki ortaya çıkardığını tespit ettiler. Bu etkiyi interlökin-beta ve tümör nekrotizan faktör-alfa (TNF-alfa) üretiminin baskılanması ve calpain mu aktivasyonu yoluyla oluşturmuştur. Çalışmamızda, PM öncesinde iv. metilprednizolon verilmesinin, hepatik ve ileal hasar üzerinde hipotermi grubuna kıyasla daha fazla koruyucu bir etkisinin olduğunu tespit ettik.

PAF, farklı hücrelerin membranlarından köken alan ve güçlü enflamatuvar etkiye sahip endojen lipid mediatörüdür. PAF; endotel hasarına, platelet agregasyonuna, damarsal geçirgenliğin artmasına, kan hücrelerinin farklı tiplerinin aşırı infiltrasyonuna, sitokinlerin ve süperoksit anyonların salınımına sebep olur (10,24-26). PAF; akciğer, beyin, mide, böbrekler, kalp, ince bağırsaklar gibi pek çok organın iskemik durumda ortaya çıkabilir (11,24). PAF'ın, hem direk hemde TNF-alfa ve interlökin-8 grubundan bir sitokin olan CINC (cytokine-induced neutrophil chemoattractant) artışı yoluyla nötrofilleri aktive ettiği tespit edilmiştir (27).

PAF antagonisti olan WEB2170'in plazma ALT düzeyinde, hepatosit nekrozunda ve nötrofil infiltrasyonunda azalma ile karaciğer hasarını azalttığı tespit edilmiştir (12). BN52021 ise Ginko Biloba ağacından elde edilen güçlü bir PAF antagonistidir (24). Karaciğer iskemi-reperfüzyon hasarında BN52021'in preoperatif verilmesi ile; damarsal hasarı gösteren pürin nükleozid fosforilaz enziminde ve parankimal hasarı gösteren ALT'de anlamlı bir azalma ve de safra üretiminde anlamlı bir artış tespit edilmiştir (26). PAF antagonisti BN52021'in, damar oklüzyonlu karaciğer rezeksiyonlarında ve organların muhafazasında uygulanabileceği bildirilmiştir (24). Çalışmamızda, prope-



ratif BN 52021 uygulaması, hem karaciğer İ/R hasarını hem de ileumdaki iskemik hasarı önemli ölçüde azaltmıştır.

Klinikte hipotermi uygulaması oldukça kolay ve ucuzdur, santral vücut ısısı monitörize edildiği sürece hiçbir riski de yoktur. Sonuç olarak, topikal hipotermi, karaciğer hasarını engellediği, ancak ileal hasarda etkisinin olmadığını tespit edildi. Sistemik steroid ve PAF antagonisti uygulamasının, karaciğer İ/R hasarını önemli ölçüde azalttığı ve PM'nın oluşturduğu retrograd göllenmenin neden olduğu ince bağırsaklarda iskemik değişiklikleri de azalttıkları görülmüştür.

## KAYNAKLAR

1. Delva E, Camus Y, Nordlinger B, Hannoun L, Parc R, Deriaz H, Lienhart A, Huguet C: Vascular occlusion for liver resections. Operative management and tolerance to hepatic ischemia: 142 cases. *Ann Surg* 1989; 209:211-218.
2. Huguet C, Nordlinger B, Galopin JJ, Bloch P, Gallot D: Normothermic hepatic vascular exclusion for extensive hepatectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1978; 147:689-693.
3. Fortner JG, Shiu MH, Kinne DW, Kim DK, Castro EB, Watson RC, Howland WS, Beattie EJ: Major hepatic resection using vascular isolation and hypothermic perfusion. *Ann Surg* 1974; 180:644-652.
4. Pichlmayr R, Grosse H, Hauss J, Gubernatis C, Lamesch P, Bretschneider HJ: Technique and preliminary results of extracorporeal liver surgery (bench procedure) and of surgery on the in situ perfused liver. *Br J Surg* 1990; 77:21-26.
5. Huguet C, Nordlinger B, Bloch P, Conard J: Tolerance of the human liver to prolonged normothermic ischemia. A biological study of 20 patients submitted to extensive hepatectomy. *Arch Surg* 1978; 113:1448-1451.
6. Ohya T, Ohwada S, Morishita Y: Does hypothermic perfusion have beneficial effects for ischemic liver during extended hepatectomy with hepatic inflow occlusion of canine liver? A comparative study with topical cooling. *Hepato-gastroenterology* 1998; 45:477-82.
7. Hirasawa H, Chaundry IM, Baue AE: Improved hepatic function and survival with adenosine triphosphate: Magnesium chloride after hepatic ischemia. *Surgery* 1978; 83:655-62.
8. Karwinski W, Drange A, Farstad M, Ulvik R, Soreide O: 60 min normothermic liver ischemia in rats: Allopurinol improves energy status and bile flow during reperfusion. *Eur Surg Res* 1990; 22:27-33.
9. Chazouilleres O, Ballet F, Chretien Y, Marteau P, Rey C, Maillard D, Poupon R: Protective effect of vasodilators on liver function after long hypothermic preservation: A study in the isolated perfused rat liver. *Hepatology* 1989; 9:824-9.
10. Nishiyama R, Nakamura S, Suzuki S, Baba S: Platelet-activating factor in hepatic ischemia/reperfusion injury. The effects of a PAF antagonist combined with a prostaglandin I<sub>2</sub> analogue. *Transplantation* 1993; 5:1261-5.
11. Wang KS, Monden M, Kanai T, Gotoh M, Umeshita K, Ukei T, Mori T: Protective effect of platelet-activating factor antagonist on ischemia-induced liver injury in rats. *Surgery* 1993; 13:76-83.
12. Zhou W, McCollum MO, Levine BA, Olson MS: Inflammation and platelet-activating factor production during hepatic ischemia/reperfusion. *Hepatology* 1992; 6:1236-40.
13. Chiu CJ, McArdle AH, Brown R, Scott HJ, Gurd FN: Intestinal mucosa lesion in low-flow states. I. A morphological, hemodynamic, and metabolic reappraisal. *Arch Surg* 1970; 101:478-88.
14. Eidelman Y, Glat PM, Pachter HL, Cabrera R, Rosenberg C: The effects of topical hypothermia and steroids on ATP levels in an in vivo liver ischemia model. *J Trauma* 1994; 37:677-81.
15. Yamanaka N, Dai CL, Okamoto E: Historical evolution of hypothermic liver surgery. *World J Surg* 1998; 22:1104-7.
16. Pegg DE: Organ preservation. *Surg Clin North Am* 1986; 66:617-632.
17. Patel S, Pachter HL, Yee H, Schwartz JD, Marcus SG, Shamamian P: Topical hepatic hypothermia attenuates pulmonary injury after hepatic ischemia and reperfusion. *J Am Coll Surg* 2000; 191:650-6.
18. Caldwell-Kennel JC, Currin RT, Tanaka Y, Thurman RG, Lemasters JJ: Kupffer cell activation and endothelial cell damage after storage of rat liver: Effect of reperfusion. *Hepatology* 1990; 13:83-95.
19. Figueroa I, Santiago-Delpin EA: Steroid protection of the liver during experimental ischemia. *Surg Gynecol Obstet* 1975, 140:368-70.
20. Santiago-Delpin EA, Figueroa I, Lopez R, Vazquez J: Protective effects of steroids on liver ischemia. *Am J Surg* 1975; 41:683-5.
21. Fornander J, Hellman A, Hasselgren PO: Effects of methylprednisolone on protein synthesis and blood flow in the postischemic liver. *Circ Shock* 1984; 12:287-95.
22. Pachter HL, Spencer FC, Hofstetter SR, Liang HG, Coppa GF: Significant trends in the treatment of hepatic trauma. Experience with 411 injuries. *Ann Surg* 1992; 215:492-500.
23. Wang M, Sakon M, Umeshita K, Okuyama M, Shiozaki K, Nagano H, Dohno K, Nakamori S, Monden M: Prednisolone suppresses ischemia-reperfusion injury of the rat liver by reducing cytokine production and calpain mu activation.

- J Hepatol* 2001; 34:278-83.
24. Borobia FG, Figueras J, Escriba JM, Farran L, Rafecas A, Fabregat J, Torras J, Jaurieta E: Platelet-activating factor antagonist BN52021 improves survival in normothermic liver ischemia in rats. *Transplant Proc* 1993; 25:2543-4.
25. Minor T, Isselhard W: Platelet-activating factor antagonism enhances the liver's recovery from warm ischemia in situ. *J Hepatol* 1993; 18:365-8.
26. Minor T, Isselhard W, Yamaguchi T: Involvement of platelet activating factor in microcirculatory disturbances after global hepatic ischemia. *J Surg Res* 1995; 58:536-40.
27. Serizawa A, Nakamura S, Suzuki, Baba S, Nakano M: Involvement of platelet-activating factor in cytokine production and neutrophil activation after hepatic ischemia-reperfusion. *Hepatology* 1996; 23:1656-63.

**YAZIŞMA ADRESİ:**

Dr. Mustafa ALDEMİR  
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İlk ve Acil Yardım ABD, 21280,  
DİYARBAKIR