

Tıkanma Sarılığına Bağlı Gelişen Bakteriyel Translokasyon ve Karaciğer Hücre Hasarına Trimetazidine'nin Etkileri

THE EFFECTS OF TRIMETAZIDINE ON BACTERIAL
TRANSLOCATION AND LIVER CELL INJURY DEVELOPED
DUE TO OBSTRUCTIVE JAUNDICE

Dr.Erdoğan M.SÖZÜER*, Dr.Abdulkadir BEDİRLİ*, Dr.M.Ertuğrul KAFALI*,
Dr.Bülent SÜMERKAN**, Dr.Figen Öztürk***

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, (*) Genel Cerrahi ABD, (**) Mikrobiyoloji ABD,
(***) Patoloji ABD, KAYSERİ

ÖZET

Amaç: Bu deneysel çalışmada, tıkanma sarılığı oluşturulan ratlarda antiiskemik ve sitoprotektif bir ajan olan trimetazidine'nin etkilerini incelemeyi amaçladık.

Durum değerlendirmesi: Tıkanma sarılığında bakteriyel translokasyon ve karaciğer hücre hasarının azaltılabilmesi ile postoperatif dönemde septik komplikasyonlar daha az görülecektir.

Yöntem: Çalışmada ağırlıkları 250/330g arasında değişen erkek Wistar-Albino tipi 30 adet rat kullanıldı. Ratlar 3 gruba ayrıldı. Grup I: Kontrol grubundaki (n=10) ratlara laparotomi yapıldı, koledok sadece eksplore edildi, bağlanmadı. Grup II: Sarılık grubundaki (n=10) ratlarda koledok bağlanarak kesildi. Grup III: Tedavi grubundaki (n=10) ratlarda koledok bağlanarak kesildikten 24 saat sonra başlamak üzere yedi gün 2.5 mg/kg/gün dozunda trimetazidine intraperitoneal olarak her gün verildi. Her üç gruptaki ratlar deney boyunca standart diet ile beslendiler.

Çıkarımlar: Bir haftalık sarılık sonrası AST ve ALT değerleri sarılık grubundaki ratlarda kontrol ve tedavi gruplarındaki ratlara göre belirgin yüksekti ($p<0.01$). Bakteriyel translokasyon tedavi grubundaki ratlarda sarılık grubundaki ratlara göre daha az görüldü ve bu sonuçlar istatistiksel yönden anlamlı idi ($p<0.05$). İleumun histopatolojik incelenmesinde kontrol ve tedavi gruplarındaki ratlarda grade 1 değişiklikler, sarılık grubundaki iki ratda Grade 2 değişiklik görüldü.

Sonuçlar: Bu çalışmada trimetazidine'nin sarılığa bağlı karaciğer hücre hasarını ve bakteriyel translokasyonu azalttığı sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Tıkanma sarılığı, bakteriyel translokasyon, trimetazidine

SUMMARY

Bacterial translocation developing following obstructive jaundice is among the most important causes of sepsis. Damage develops in liver cells following jaundice and this initiates various physiopathological events. In this study, the effects of trimetazidine on bacterial translocation and the liver cell damage developing due to obstructive jaundice in rats were investigated. Adult male Wistar Albino rats were placed in three groups: Group I (n=10) controls had sham operation, Group II (n=10) had ligation and division of common bile duct. Group III (n=10) was given a single 3 mg/kg dose of trimetazidine, intraperitoneally, after 24 hours of the ligation and the division of common bile duct; and the same doses were repeated daily for seven days. Throughout the study rats were fed

on standart rat chow. At the end of the one week period AST and ALT values were significantly high in Group II compared with the other two groups ($p < 0.01$). Bacterial translocation in Group III was less than Group II and this was statistically significant ($p < 0.05$). In histopathological examinations of ileum Grade 1 changes were observed in the rats in Groups I and III. Grade 2 changes were observed in two rats in Group II. In this study it has been concluded that trimetazidine may reduce the jaundice related to liver cell damage and prevent bacterial translocation.

Keywords: Obstructive jaundice, bacterial translocation, trimetazidine

Tıkanma sarılığı ile gelen hastalarda postoperatif dönemde sepsis, renal yetmezlik ve pulmoner disfonksiyon gibi majör komplikasyonlar sık ortaya çıkar (1,2,3). Tıkanma sarılığında hücre içi yüksek safra tuzları ve bilirübinin toksik etkisi, portal ve sistemik endotoksemiye, sıvı-elektrolit kaybına, beslenme bozukluğuna yol açarken, safranin barsağa akmasına bağlı olarak, intestinal florada değişiklikler, intestinal mukozal bariyerde ve makrofaj-immün sistemde bozukluklar olabilmektedir (4,5). Deneysel çalışmalar göstermiştir ki gastrointestinal kanal (GIS)'da aşırı bakteri kolonizasyonu epitelyal mukozayı aşarak karaciğer, dalak, mezenterik lenf nodları (MLN) gibi uzak organları enfekte eder, bu olay bakteriyel translokasyon olarak adlandırılmaktadır (6). Bu deneysel çalışmada amaç, tıkanma sarılığı oluşturulan ratlarda tedavi amacıyla uygulanan antiiskemik ve sitoprotektif bir ajan olan trimetazidine'nin intraperitoneal kullanımının karaciğer disfonksiyonu, bakteriyel translokasyon ve ileumdaki histopatolojik değişiklikler üzerindeki etkilerini incelemektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu deneysel çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezinde (DEKAM) yapıldı. Çalışmada ağırlıkları 250/330g arasında değişen erkek Wistar-Albino tipi 30 adet rat kullanıldı. Ratlar randomize olarak 3 ana gruba ayrıldı.

Grup I: Kontrol grubu (n = 10)

Grup II: Sarılık grubu (n = 10)

Grup III: Tedavi grubu (n = 10)

DEKAM laboratuvarında üretilerek standart diyetle beslenen ratlardan erişkin ve erkek olanlara ameliyat öncesi 25-30mg/kg dozunda Ketamin-HCL intraperitoneal verilerek anestezileri sağlandı. Hayvanlar deney süresince spontan solunuma bırakıldılar. Tüm gruplarda aseptik şartlar altında orta hat laparotomi yapıldı. Kontrol grubundaki ratlar hariç diğer iki grupta ortak safra kanalı bulunarak 4/0 ipeklerle bağlandı ve

kesildi. Kontrol grubunda ise ortak safra kanalı eksplore edildi, fakat bağlanmadı. Karın steril şartlarda çift kat 2/0 ipekle kapatıldı. Ameliyat süresi tüm ratlarda ortalama 18 dakika (13-27 dakika arasında) olup, gruplar arası anlamlı fark yoktu. Bir hafta süre ile tüm ratlar standart diyetle beslendi. Tedavi grubundaki ratlara koledok bağlandıktan 24 saat sonra başlamak üzere bu bir haftalık süre içinde her gün 2.5 mg/kg/gün dozunda Trimetazidine Dihidroklorür (Servier İlaç ve Araştırma A.Ş., İstanbul) intraperitoneal olarak verildi. Postoperatif 7.gün steril koşullarda hayvanların hepsine 25-30mg/kg dozunda Ketamin-HCL intraperitoneal verilerek eski insizyonlarından relaparotomi yapıldı. Portal sistemden, abdominal aortaya girilerek sistemik dolaşımdan kan örnekleri alındı ve bu örneklerden aynı anda aerobik ekimler yapıldı. Çekum altında bulunan MLN diseke edilerek 2-3 ml serum fizyolojik içinde steril cam bagetlerle ezilerek aynı anda aerob ve anaerob ekimler yapıldı. Sitratsız tüpe alınan 2ml sistemik kan, total ve konjuge bilirubin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP) bakılmak üzere alındı. İleum segmentinden tam kat alınan biopsiler %10 luk formalinle tesbit edildi.

Biyokimyasal analiz

Alınan kan örnekleri aynı gün E.Ü Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında serumları ayrıştırıldıktan total ve konjuge bilirubin, AST, ALT, ALP seviyeleri otoanalizatörde ölçüldü.

Mikrobiyolojik analiz

Aortadan alınan sistemik kan ve portal ven kanı Brain-Heart infüzyon besi yerine konularak aerobik ekimler yapıldı. 37° C de bir gecelik inkübasyondan sonra değerlendirme yapıldı. Alınan MLN'nı steril cam bagetlerle ezilip homojenize edildikten sonra Mc Conkey ve Brain-Heart infüzyon besi yerine ekimler yapıldı. Aerobik kültürler 24, 48, 72. saat ve 7. günde, anaerob kültürler biyoşimik testlerle, diğer

aerobik, mikroaerofilik ve anaerobik mikroorganizmalar standart ayırım yöntemleriyle değerlendirildi.

Histopatolojik analiz

İleum segmentinden alınan biopsiler rutin histopatolojik takib sonrası, 5-7 M kalınlığında parafin kesitleri alınarak hematoksiyen-eozin ile boyandılar. Boyanan preparatlar ışık mikroskopu altında ($\times 400$ büyütme oranı) değerlendirildi. İnce barsaklar için hazırlanan kesitlerde en az 50-villus sayılarak kontrol, deney ve tedavi gruplarında oluşan değişiklikler kaydedildi. Tüm ratlarda ileumdaki değişiklikler Chiu ve ark. yaptığı histolojik derecelendirmeye göre değerlendirildi (7)

İstatistiksel analiz

Gruplar arasındaki total ve konjuge bilirubin, AST, ALT, ALP değerleri arasındaki farklılıkları karşılaştırmak amacıyla Kruskal-Wallis testi, mikrobiyolojik sonuçlar arasındaki farklılıkları karşılaştırmak amacıyla ki-kare testi kullanıldı. Çalışmada p değeri < 0.05 sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Tüm gruplardaki ratlarda postoperatif 7.gün biyokimyasal analiz için kan örnekleri alındı. Kontrol grubunda medyan total bilirubin değerleri 0.9 mg/dl iken, sarılık ve tedavi gruplarında 8.5 mg/dl idi. Sarılık ve tedavi gruplarındaki bilirubin değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p < 0.01$). Serum AST ve ALT değerleri sarılık grubunda diğer iki gruba göre yüksekti ve bu istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.01$). ALP değerleri sarılık ve tedavi gruplarında kontrol grubuna göre

istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p < 0.01$) (Tablo 1).

Tüm gruplarda bir haftalık sarılık sonrası portal venden, aortadan alınan kan örneklerinden aerobik, MLN'dan alınan doku numunelerinden hem aerobik hem de anaerobik kültürler alınarak uygun vasatlara ekimleri yapıldı. En sık üretilen aerobik mikroorganizma Eschirechia Coli (E.Coli) idi. MLN'da anaerobik kültür sonunda sarılık grubundaki bir ratda ise Bacteriodes Fragilis (B.Fragilis) üretilmiştir. Kültürlerde üretilen mikroorganizma sayıları değerlendirildiğinde kontrol ve tedavi gruplarındaki bakteriyel translokasyon sarılık grubuna göre daha azdı. Sarılık grubundaki MLN'ın aerobik kültürlerinde diğer gruplara göre daha fazla üreme olması istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). Kan ve MLN'dan alınan numunelerde üretilen mikroorganizmalar Tablo 2'de gösterilmektedir.

İleum biopsilerinin incelenmesinde kontrol grubu ve tedavi grubundaki ratlarda barsak mukoza villusları tamamen normal iken sarılık grubunda 2 ratda villusların tepesinde kapiller konjesyon ve supepitelyal mesafelerin oluştuğu gözlemlendi (Tablo 3).

TARTIŞMA

Son yıllarda yapılan çalışmalar endojen sepsisin en önemli nedeninin GIS'den bakteriyel translokasyon olduğunu göstermiştir (2,3). Tıkanma sarılığında enfeksiyon riskinin yüksekliği ile translokasyon potansiyeli arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Bakteriyel translokasyon yanık (8), hemorajik şok (9,10), total parenteral nütrisyon (11) ve tıkanma sarılığına (12,13,14,15,16) bağlı gelişebilir. Bakteriyel translokasyonda etkili faktörler

TABLO 1: BİYOKİMYASAL ANALİZ SONUÇLARI (MEDYAN, MİN-MAX)

	Kontrol(n = 10)		Sarılık(n = 10)		Tedavi(n = 10)		KW
Total bilirubin (mg/dl)	0.9	0.6-1.3	8.5	5-13	8.5	4-16	19.5
Konjuge bilirubin (mg/dl)	0.3	0.1-0.5	3.7	1.3-6.4	3.5	1.-6.2	19.4
AST (Ü/L)	109	75-172	364	146-587	145	54-263	17.6
ALT (Ü/L)	61	38-68	244	108-746	87	35-127	20.2
ALP (iÜ/L)	81	35-132	393	210-594	423	324-480	19.5

* Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında p değeri < 0.01

** Sarılık grubu ile karşılaştırıldığında p değeri < 0.01

TABLO 2: KAN VE MLN'DAN ALINAN NUMUNELERDE ÜRETİLEN MİKROORGANİZMALAR

	Kontrol(n = 10)	Sarılık(n = 10)	Tedavi(n = 10)
Portal kan aerob ekim	E.Coli(1) Sertococcus(1)	E.Coli(1)	E.Coli(1) Proteus(1)
Sistemik kan aerob ekim	-	E.Coli(3)	E.Coli(2)
MLN aerob ekim	Proteus(1)	E.Coli(7) Proteus(1)	Proteus(3)
MLN anaerob ekim	-	B.Fragilis(1)	

arasında intestinal floradaki ekolojik bozukluk, intestinal mukozal bariyerde bozukluk ve konak immünitesinin baskılanması sayılabilir (16,17). GİS'de immün sistem oldukça önemli ve o kadar da karmaşıktır. Normal koşullarda barsaktaki çok sayıda bakteri, virus gibi mikro-organizmalar ve antijenik özellikteki toksik maddeler GİS'den dolaşıma geçemezler. GİS'in bu önemli özelliğine "bariyer fonksiyonu" denir (18).

Barsaklardaki mukozal bariyer lümendeki bakteri ve toksinlere karşı vücudun savunma mekanizmasını oluşturmaktadır. Lümene sekrete edilen IgA, peyer plakları, lenf nodları ve karaciğer Kupffer hücreleri bu mukozal bariyeri destekleyen diğer faktörler arasındadır (4). Peyer plaklarındaki lenfositler, mukozal epiteldeki ve lamina propriadaki T hücreleri ve mukozada farklılaşarak Ig A'yı yapan B hücreleri bu sistemin temel yapı taşlarını oluşturur. Tıkanma sarılığında, retikülo-endotelial sistem (RES)'in bakteri elemine etme fonksiyonunda, intestinal lümendeki IgA düzeyinde ve T hücre aktivasyonunda ciddi azalmalar olduğu yapılan deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (4,15,19).

Tıkanma sarılığında görülen bir başka olay ise karaciğerdeki oksidatif-antioksidan sistemlerin dengesindeki bozulma ve lipid peroksidasyonundaki artmadır (20,21,22). Ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri tarafından karaciğerdeki Kupffer hücreleri ve hepatositler hasara uğratılmaktadır. Nihayet karaciğerde çeşitli derecelerde sellüler harabiyet gelişmekte ve karaciğer fonksiyonlarında bozukluklar görülmektedir.

Son 20 yılda tıkanma sarılığına bağlı gelişen bakteriyel translokasyonu, karaciğer hücre hasarını ve renal fonksiyon hasarını azaltmak amacıyla pek çok deneysel çalışma yapılmıştır. Özaslan ve ark. oral laktuloz'un tıkanma sarılığının oluşturulduğu ratlarda barsaktan MLN'a bakteriyel translokasyonu azalttığını göstermişlerdir (23). Ratlarda

yapılan başka bir çalışmada allopurinol'ün intestinal mukozada lipid peroksidasyonu önleyerek bakteriyel translokasyonu azalttığı gözlenmiştir (24). Bizde çalışmamızda ratlarda tıkanma sarılığının sonrası gelişebilecek olan bakteriyel translokasyonu önlemek amacıyla trimetazidine kullandık. Trimetazidine antianginal bir ilaç olup iskemik hücrelerde intrasellüler yüksek enerjili fosfat üretebilme yeteneğine sahip olup oksijenizasyon azlığına bağlı gelişebilecek anaerobik metabolizmayı azaltmaya neden olur (25,26). Bir çalışmada trimetazidine'nin endojen süperoksit dismutaz aktivitesini artırarak serbest oksijen radikallerinin detoksifikasyonuna neden olduğu ve buna bağlı eritrosit membran hasarını azalttığı tespit edilmiştir (27). Ayrıca ratlardaki karaciğer iskemisi ve reperfüzyon modelinde trimetazidine'nin hepatosit hasarını azalttığı gösterilmiştir (28). Çalışmamızda bir haftalık sarılık sonrası ölçülen serum AST ve ALT değerleri sarılık grubunda diğer iki gruba göre anlamlı yüksekti ($p < 0.01$) (Tablo 1). Bakteriyolojik incelemelerde tedavi grubunda sarılık grubuna göre daha az bir bakteriyel translokasyon tespit edildi ve bu istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$) (Tablo 2). Yine ileumdaki histopatolojik incelemelerde tedavi grubundaki ratlarda kontrol grubundaki ratlardaki gibi sadece Grade I değişiklikler varken, sarılık grubundaki iki ratda ileumda Grade II değişiklikler tespit edildi (Tablo 3).

Tıkanma sarılığında hem karaciğer hepatosit hasarı hem de RES'de hasar olmaktadır. Burada önemli faktörlerden birisi bozulan bariyer fonksiyonu, diğeri ise hücresel düzeyde serbest oksijen radikallerinin direkt harabiyetidir. Tıkanma sarılığında tedavide esas gaye safranın tekrar barsağa akmasını sağlamaktır. Diğer taraftan çok önemli bir husus ise hastayı operasyona kadar geçen sürede gelişebilecek sepsik komplikasyonlardan mümkün olduğunca koruyabilmektir. Çalış-

TABLO 3: İLEUMUN HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI

Gruplar	Grade 1	Grade 2
Kontrol(n = 10)	10/10	-
Deney(n = 10)	8/10	2/10
Tedavi(n = 10)	10/10	-

mamızda trimetazidine'nin tıkanma sarılığında bağlı karaciğer hasarını ve bakteriyel translokasyonu azalttığı, ayrıca ince barsaklarda sarılığa bağlı histopatolojik değişikliklerin trimetazidine kullanılması ile daha az olduğunu tespit ettik. Bu ajanın tıkanma sarılığında tedavi amacıyla kullanılabilmesi ve özellikle immün sistem üzerindeki etkilerini araştırmak gayesi ile yeni birçok çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. O'Connor MJ: Mechanical biliary obstruction. *Am Surg* 1985; 51:245-251.
2. Pitt HA, Cameron JL, Postier RC, Gadacz TR: Factors affecting mortality in biliary tract surgery. *Am J Surg* 1981; 141:66-72.
3. Greig JD, Krukowski ZH, Matheson NA: Surgical morbidity and mortality in one hundred and twenty-nine patients with obstructive jaundice. *Br J Surg* 1988; 75:216-221.
4. Scott-Conner CEH, Grogan JB: The pathophysiology of biliary obstruction and its effect on phagocytic and immune function. *J Surg Research* 1994; 57:316-336.
5. Parks RW, Clements WD, Smye MC, Pope C, Rowlands BJ, Diamond T: Intestinal barrier dysfunction in clinical and experimental obstructive jaundice and its reversal by internal biliary drainage. *Br J Surg* 1996; 83:1345-1349.
6. Berg RD, Garlington AW: Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model. *Infect Immun* 1979; 25:403-411.
7. Chiu CJ, McArdle AH, Brown R: Intestinal mucosal lesion in flow states. *Arc Surg* 1970; 101:478-483.
8. Jones WC, Minei JP, Barber AE, Rayburn JL, Fahey TJ, Shires GT: Bacterial translocation and intestinal atrophy after thermal injury and burn wound sepsis. *Ann Surg* 1990; 211:399-404.
9. Baker JW, Deitch EA, Li M: Hemorrhagic shock induces bacterial translocation from the gut. *J Trauma* 1988; 28:896-906.
10. Sori AJ, Rush BF, Lysz TW: The gut as a source of sepsis after hemorrhagic shock. *Am J Surg* 1988; 155:187-192.

11. Alverdy JC, Aoyo E, Moss GS: Total parenteral nutrition promotes bacterial translocation from the gut. *Surgery* 1988; 104:185-190.
12. Katz S, Grosfeld JY, Gross K, Plager DA, Ross D, Rosenthal RS, Hull M, Weber TR: Impaired bacterial clearance and trapping in obstructive jaundice. *Ann Surg* 1984; 199: 14-20.
13. Scott-Conner CEH, Bernstein JM, Scher KS, Mack ME: The effect of biliary obstruction on a gram-negative bacteremic challenge: a preliminary report. *Surgery* 1986; 99:679-683.
14. Scott-Conner CEH, Grogan JB, Scher KS, Bernstein J: Impaired clearance of *Escherichia coli* bacteremia in early biliary obstruction. *Am J Surg* 1989; 157:210-214.
15. Deitch EA, Sitting K, Li M, Berg R, Specian RD: Obstructive jaundice promotes bacterial translocation from the gut. *Am J Surg* 1990; 159:79-84.
16. Ding JW, Andersson R, Soltesz V, Willen R, Bengmark S: Obstructive jaundice impairs reticuloendothelial function and promotes bacterial translocation in the rat. *J Surg Research* 1994; 57:238-245.
17. Reynolds JV, Murchan P, Leonard N, Clarke P, Keane FB, Tanner WA: Gut barrier failure in experimental obstructive jaundice. *J Surg Res* 1996; 62:11-16.
18. Deitch EA: Bacterial translocation: Is it of clinical significance?. *Gastroenterology* 1990; 98:243-244.
19. Deitch EA, Xu D, Qi L, Berg RD: Bacterial translocation from the impairs systemic immunity. *Surgery* 1991; 109:269-274.
20. Arthur MJP, Bentley IS, Tanner AR, Kowalski-Sanders P, Millward-Sadler GH, Wright R: Oxygen derived free radicals promote hepatic injury in the rat. *Gastroenterology* 1985; 89:1114-1122.
21. Singh S, Shackleton G, Ah-Sing E, Chakraborty J, Bailey ME: Antioxidant defenses in the bile duct-ligated rat. *Gastroenterology* 1992; 103:1625-1629.
22. Panozzo MP, Basso D, Balint L, Zaninotto M, Bonvicini P, Plebani M: Renal functional alterations in extrahepatic cholestasis: can oxidative stress be involved?. *Eur Surg Research* 1995; 27:332-339.
23. Özaslan C, Türkçapar AC, Kesenci M, Karayalçın K, Yerdel MA, Bengisun S, Törüner A: Effect of lactulose on bacterial translocation. *Eur J Surg* 1997; 163:463-467.
24. Schimpl G, Pesendorfer P, Steinwender G, Feierl G, Ratschek M, Höllwarth ME: Allopurinol and glutamine attenuate bacterial translocation in chronic portal hypertensive and common bile duct ligated growing rats. *Cut* 1996; 39:48-53.
25. Harpey C, Clauser P, Labrid C, Freyria JL, Poirier JP: Trimetazidine, a-cellular anti-ischemic agent. *Cardiovasc Drug Rev* 1989; 6:292-312.
26. Guarnieri C, Muscari C: Beneficial effects of trimetazidine on mitochondrial functions and superoxide production in the cardiac muscle. *Cardiovasc Drug Therapy* 1990; 81:1136-1138.
27. Maridonnew-Parini I, Harpey C: Effects of

trimetazidine on membrane damage induced by oxygen free radicals in human red cells. Br J Clin Pharmacol 1985; 20:148-151.

28. *Tsimoyiannis EC, Moutesidou KJ, Moschos CM, Karayianni M, Karkabounas S, Kotoulas OB: Trimetazidine for prevention of hepatic injury induced by ischaemia and reperfusion in rats. Eur J Surg 1993; 159:89-93.*

YAZIŞMA ADRESİ:

Dr. Erdoğan M.SÖZÜER
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
38039 Kayseri, TURKEY