

Sıçanlarda Hepatik İskemi/Reperfüzyon Modeli Üzerine Somatostatin Analogu Oktreotid, Prostaglandin E₁ ve Diltiazemin Sitoprotektif Etkisi

Cytoprotective Effects of Octreotide, Prostaglandin E₁ and Diltiazem on Experimental Hepatic Ischemia/Reperfusion Models

Dr.Nuh Zafer CANTÜRK*, Dr.Cihan YILDIRIR*, Dr.Nihat Zafer UTKAN*, Dr.Mustafa Dülger**

ÖZET: Karaciğer travma, hepatik malignite ve transplantasyon cerrahisi sırasında iskemik incinmeye maruz kalır. Karaciğerde iskemik sırasında ve sonrasında çeşitli yapısal ve metabolik bozukluklar oluşmaktadır. Yapılan çalışmalarda iskemik dokunun reperfüzyonunda ciddi doku hasarı oluşturduğu saptanmıştır. Bu önlemek için çeşitli ajanlar denenmiştir. Bu çalışmanın amacı hepatik iskemik/reperfüzyon incinmesi sırasında üç farklı ajanın kullanılabilirliğini araştırmak ve karşılaştırmaktır. Normotermik hepatik iskemik/reperfüzyon modeli kullanılan Wistar Albino tipi sıçanlar sadece laparotomi yapılan grup (SG), kontrol grubu (CG), oktreotid grubu (OG), prostaglandin grubu (PG) ve diltiazem grubu (DG) olarak beş gruba ayrıldı. Son dört gruptan bütün sıçanların karaciğerine 60 dakika iskemik ve 45 dakika reperfüzyon uygulandı. SG ve CG dışında bütün gruplara yukarıdaki ajanlardan biri uygulandı. Deney sonunda biyokimyasal ve histolojik parametreler deney sonunda belirlendi. Bütün sıçanlar deneyden sonra 7 gün izlenip sağkalım zamanı belirlendi.

Çalışmamız ile her üç ajanın da özellikle sağkalım oranını artırarak yararlı olduğunu belirledik. Biyokimyasal parametrelerde yaptıkları düzeltilmeler de göz ardı edilmez nitelikte değildi. En iyi sağkalım oranı DG'de belirlendi ($p < 0.01$), ancak SGPT, alkalen fosfataz ve laktik dehidrogenaz ve bilirubin düzeyi OG grubunda diğer gruplar ile karşılaştırıldığında anlamlı şekilde düşük idi ($p < 0.01$). SGOT değeri PG ve DG'ye göre OG'de anlamlı şekilde büyüktü ($p < 0.01$). Erken safhadaki histolojik değişiklikler fonksiyonel bozuklukla uyumlu değildi.

Sonuçta, hepatik I/R incinme sırasında farklı ajanların karşılaştırılması istatistik olarak anlamlı değişiklikler saptandı, ancak her ajan için erken safhada biyokimyasal parametreler ile uyumlu sağkalım oranı saptanmadı. Bunlara rağmen postiskemik karaciğer hasarına karşı daha iyi sonuçlar elde etmek için ileri çalışmalara gerek olduğu kanısına vardık.

Anahtar Kelimeler: İskemi/reperfüzyon hasarı, Karaciğer, Oktreotid, Prostaglandin E₁, Diltiazem

YAZIŞMA ADRESİ: Dr.Nuh Zafer CANTÜRK
Aydoğan Mah. Hayri Sığırcı Cad. Anadolu 5 Başer Apt. D.4
58040, SİVAS

* Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi Anabilim Dalı,
SİVAS

** Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi Anabilim Dalı, KOCAELİ

SUMMARY: Liver is exposed to ischemic injury during different surgical procedures. During and after hepatic ischemia, various structural and metabolic impairment were previously reported. It has been reported that reperfusion of ischemic tissue could also cause tissue injury. Various agents were tested for prevention of these injuries. The objective of this study was to investigate and compare the usefulness of three different agents on hepatic ischemia/reperfusion injury (I/R).

We used a normothermic hepatic I/R model. Albino rats of Wistar strain were divided into five groups as follows: Sham group (SG), control group (CG), octreotide used group (OG), prostaglandin used group (PG) and diltiazem used group (DG). In each group, every rat was exposed to one hour ischemia and 45 minutes reperfusion. Each I/R performed group except control was pretreated with one of the above agents. The biochemical and histological parameters were determined at the end of the experiment. All rats were observed for postsurgical seven days and survival time and ratio were determined. We demonstrated that these three agents have beneficial effects, especially on survival ratio. Differentiation on biochemical parameters cannot be overlooked. The best survival ratio was determined for the DG to be ($p < 0.01$), but SGPT, Alkalen phosphatase, lactic dehydrogenase and bilirubin levels were significantly lower in OG compared to those of other groups ($p < 0.01$). SGOT value was significantly greater in OG compared to that of PG and DG ($p < 0.01$). Histological alterations were not similar to functional differentiation during early phase.

In conclusion, comparison of different agents during hepatic I/R injury showed statistically significant

TABLO 1: *Histopatolojik bulgular*

	Bilirubin (mg/dl)	SGOT (U/l)	SGPT (U/l)	Alk.Fosfataz (U/l)	LDH (U/l)	Kalsiyum (mg/dl)
GRUP 1	0.25±0.01	264±15.8	84.6±10.4	453.8±58.5	313.6±10.9	11.3±0.22
GRUP 2	0.39±0.01	1949±256	1632±552.7	845.3±42.5	3009±555.1	10.8±0.1
GRUP 3	0.31±0.03*	1038.5±160.3*	722.9±145.9*	296.7±28.5*	967.1±31.9*	13.3±0.93*
GRUP 4	0.31±0.02*	524±49.5*	1170.6±156.5	365±32*	1886±352	12.85±0.1*
GRUP 5	0.38±0.02	908±49.6*	786.8±91.5*	431.6±53.8*	2362.6±206.5*	12.6±0.2*
İstatistiki analiz	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01

* Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Tukey Testi farklılığını yaratan grup

differentiation, but survival ratio for each agent were not similar to biochemical results during early phase. We suggest that there must be new and better studies against postischemic liver injury.

Key Words: *Ischemia/reperfusion injury, Liver, Octreotid, Prostaglandin E1, Diltiazem*

İskeminin neden olduğu patolojik süreçler hem sık karşılaşılan hem de yaşamı tehdit eden durumlardır. Bununla birlikte tanı tekniklerinin gelişmesi ile iskemik dokunun reperfüzyonunda ciddi doku hasarı oluşturduğu belirlenmiştir.^{1,2} İskemi süresi ne kadar uzun ise reperfüzyon hasarının da o derece ciddi nitelikte olduğu görülmüştür.³ Reperfüzyon sonucu oluşan fonksiyonel bozukluklar organdan organa değişim göstermekle birlikte, şok ve hipoperfüzyon sırasında pek çok end organda doku incinmesi olmakta ve özellikle mitokondrial elektron transport zinciri düzeyinde olmak üzere pek çok biyokimyasal olaylar kaskadında değişiklikler oluşmaktadır.⁴

Karaciğere ait kanlanmanın komplet kesilmesi veya azalması, karaciğerin major travmaları sonucu uygulanan ameliyatlara, karaciğer tümörlerinin geniş rezeksiyonu ve transplantasyon sırasında görülmektedir.^{5,6,7,8,9} Hepatik dolaşım hemorajik şok, ciddi travma ve sepsisin geç devrelerinde azalabilmektedir.^{10,11} Karaciğer kan akımı herhangi bir nedenle azalınca hücrel enerji düzeyi hızla düşmekte, hepatik iskemisi sırasında ve sonrasında çeşitli yapısal ve metabolik bozukluklar oluşmaktadır.^{5,11,12} Son yıllarda karaciğerde meydana gelen tamamen veya kısmen oluşan kanlanma bozukluğuna bağlı değişiklikleri önlemek veya azaltmak için çeşitli denemeler yapılmıştır. Normotermik karaciğer iskemisi için tavsiye edilebilen süre son yıllarda dramatik şekilde artıyorsa da üst sınır halen belirlenmemiştir.⁵

Bu çalışmada somatostatinin sentetik analogu oktreotid, PGE₁ ve kalsiyum kanal blokörü diltiazemin, karaciğerin bir normotermik iskemik reperfüzyon modelinde iskemik/reperfüzyon olayını ne şekilde etkileyebildiklerini karşılaştırmalı olarak incelemeyi amaçladık.

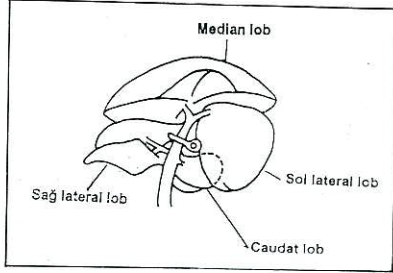
GEREÇ ve YÖNTEM

Bu deneysel çalışmada Cumhuriyet Üniversitesi Deneysel Hayvanları Laboratuvarında yapıldı. Çalışmada ağırlıkları 252-319 gram arasında değişen Wistar Albino tipi sıçanlar kullanılmıştır. Çalışma için kullanılan 60 sıçan beş gruba ayrıldı:

- | | |
|---|--------|
| 1.Grup : Sadece laparotomi yapılan grup | 12 rat |
| 2.Grup : Kontrol grubu (I/R grubu) | 12 rat |
| 3.Grup : Oktreotid + I/R grubu | 12 rat |
| 4.Grup : PGE ₁ + I/R grubu | 12 rat |
| 5.Grup : Diltiazem + I/R grubu | 12 rat |

Deney önesi tüm sıçanlar 12 saat süre ile sadece su alacak şekilde aç bırakıldı. Deneyden hemen önce sıçanlar ketamin (30 mg/kg, i.p.) ve xalazin (4 mg/kg, i.m.) anestezisi ile uyutulup, heparinize edildi. Femoral ven kanüle edildi. Orta hat insizyonu ile batına girildi. Karaciğer diafragmadaki bağlantısından ayrıldı. Karaciğer sol lateral, median lobuna giden sol portal ven ile sol hepatik arterler 60 dakika süre ile oklüze edildi. Bu teknik bize portal stazın neden olabileceği yaşama bağdaşmayan hemodinamik bozukluklara yol açmadan çalışma olanağı verdi. Sağdaki muadil yapılar intakt şekilde muhafaza edildi. Deney sırasında kanülden uygun aralıklarla serum fizyolojik verilerek kaybedilen sıvı yerini konmaya çalışıldı. İskeminin oluşturulduğu bu birinci aşama sırasında batin uygun sütür ile kapatıldı. Kullanılan ilaçlar aşağıdaki dozlarda, belirlendi.

tilen yollarla ve uygun zamanlarda verildi (Şekil 1). Oktreotid ve I/R grubunda oktreotid deneyden üç gün önce başlayıp günde iki kez, ve deney sırasında 100 µg/kg cilt altına; PGE₁ ve I/R grubunda PGE₁ (100µg/kg) deneyden 3 gün önce başlayarak günde 3 kez, ve deney sırasında, orogastrik tüp ile; Diltiazem ve I/R grubunda deneyden hemen önce 400µg/kg diltiazem 1 ml serum fizyolojik içinde intravenöz olarak verildi.



ŞEKİL 1: Normotermik hepatik iskem/reperfüzyon modeli



RESİM 1

60 dakika sonunda batındaki dikişler açılıp oklüzyon kaldırılarak reperfüzyon sağlandı. Batın cildi yine aynı şekilde sütüre edildi. Kırkbeş daki-

ka sonunda hayvanlar öldürülmeden her gruptan her hayvandan biyokimyasal tetkikler için 1cc kan alındı. Karaciğer sol lateral ve median loblarından 0.5x0.5x0.5 cm boyutlarında biopsi alındı. Her gruptan ayrılan hayvanlar 7 gün süre ile sürvi yönünden izlendi ve kaydedildi. Biyokimyasal tetkik için ayrılan kanlardan karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesi için Serum Glutamik Oksalotransaminaz (SGOT), Serum Glutamik Pruvik Transaminaz (SGPT), Alkalen Fosfataz, Laktik Dehidrogenaz (LDH), Bilirubinler ve kalsiyum tayini CIBA Corning Express Plus Otoanalzör ile yapıldı.

Veriler ortalama ± standard hata şeklinde belirtildi. Sonuçların biyokimyasal parametrelerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi için Kruskal Wallis varyans analizi ve tukey testi kullanıldı. Sağkalım sürelerinin değerlendirilmesinde ise Kolmogrov Simirnov iki örnek testi kullanıldı.

BULGULAR

BİYOKİMYASAL VERİLER

Biyokimyasal veriler Tablo 1'de takdim edilmiştir. Buna göre Grup 1'den alınan kan örneklerinde iskem/reperfüzyon hadisesi oluşturmadığımız normal grupta direkt bilirubin düzeyi incelendiğinde Grup 1 ile Grup 3 ve 4 arasında fark yoktu ($p > 0.01$). Oysa Grup 2 ile 3 ve Grup 2 ile 4 arasında fark istatistiki olarak anlamlı idi.

Aynı gruplarda SGOT değerlerine bakıldığında Grup 2 ile ilaç uygulanan gruplar arasında ilaçlar lehine olmak üzere anlamlı düşüş gözlenirken Grup 3 ile 4 arasında anlamlı fark vardı ($p < 0.01$). Oysa Grup 3 ile 4 ve Grup 4 ile 5 arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.01$).

SGPT düzeyleri ele alınınca Grup 2 ile Grup 3 ve 5 arasında ilaçlar lehine anlamlı fark vardı ($p < 0.01$) oysa Grup 2 ile Grup 4 ilaçlar lehine anlamlı fark vardı ($p < 0.01$). Oysa Grup 2 ile Grup 4 ve ilaç gruplarının kendi aralarındaki fark istatistiki olarak anlamsızdı ($p > 0.01$).

Tablo 1'de gösterilen alkalen fosfataz değerleri incelendiğinde Grup1, 2, 3, 4 ve 5 ile Grup 2 arasında anlamlı fark saptandı ($p < 0.01$). Grup 1

ile ilaç grupları kendi içlerinde karşılaştırıldığında aralarında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.01$).

LDH yönünden Grup 2 ile 3 ve 4 arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptanırken ($p < 0.01$), Grup 2 ile Grup 4 ve ilaç gruplarının kendi aralarındaki karşılaştırılmaları sonucunda anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.01$).

Sıçanlardan alınan kan örneklerinde kalsiyum düzeyleri karşılaştırıldığında Grup 1 ile 3, Grup 2 ile 3, Grup 4 ve 5 arasında istatistiki olarak önemli fark saptandı ($p < 0.01$). İlaç gruplarının kendi içlerindeki karşılaştırılması sonucunda aralarında fark saptanmadı ($p < 0.01$).

HİSTOLOJİK BULGULAR

1. Makroskopik bulgular:

Bütün gruplarda usulüne uygun olarak damarlar klempe edilince kanlanmanın engellendiği sol lateral, median ve spigelian loblar rengini yitirdi. Altmış dakikalık iskemiye takiben klempler açıldığında karaciğerin önce rengi tekrar koyulaştı ve hemen ardından rengi normale döndü. Gruplar kendi içlerinde makroskopik olarak gözle görülür farklılıklar arz etmediler.

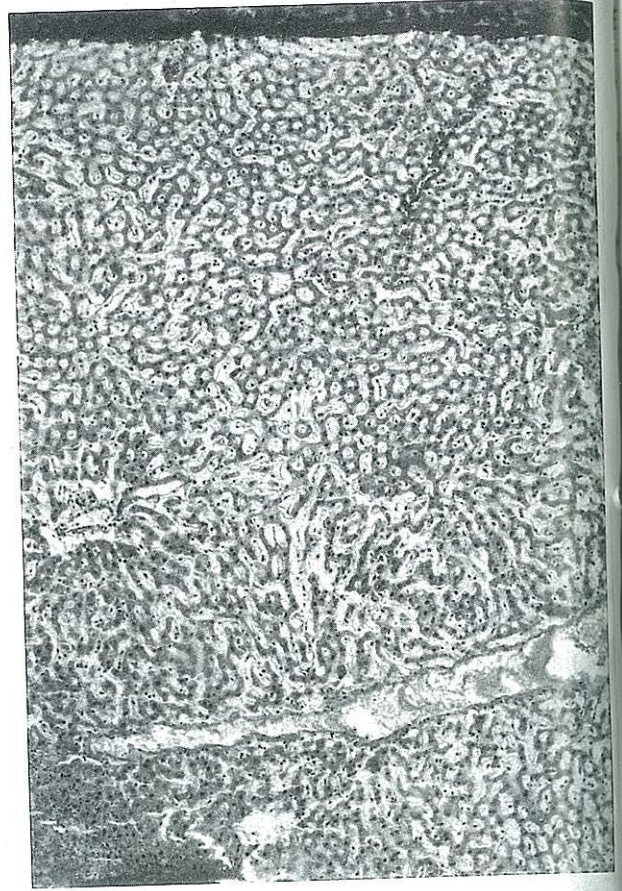
2. Mikroskopik bulgular:

Hiçbir şey yapılmayıp sadece batın açılıp karaciğer biopsisi alınan birinci grupta tüm karaciğer dokularında lobül yapısı korunmuş olup önemli bir parankimal ve portal alan patolojisine rastlanmamıştır.

Kontrol grubu olarak ele alınan ve modele uygun olarak iskemi ve ardından reperfüzyon yapılan Grup 2 incelendiğinde olguların çoğunda Kupfer hücre hiperplazisi, sinüslerde polimorf nüveli lökosit ve portal inflamasyon görülmesinin yanında üç olguda fokal nekroz saptanmıştır.

Oktreotid verilen grupta ise lobül yapısı korunmakla birlikte iki olguda sünizoidal dilatasyon ve yine bir olguda fokal nekroz saptanmıştır. PGE₁ uygulanan dördüncü grupta ise altı denekte Kupfer hücre hiperplazisi dışında başkaca patoloji belirlenmedi. Diltiazem

grubunda ise bir preparatta sünizoidal dilatasyon ve beş olguda Kupfer hücre hiperplazisi saptanmıştır (Resim 2a, b, c).



RESİM 2a: Deneklerde karaciğerde izlenen sünizoidal dilatasyon (HEEx20)

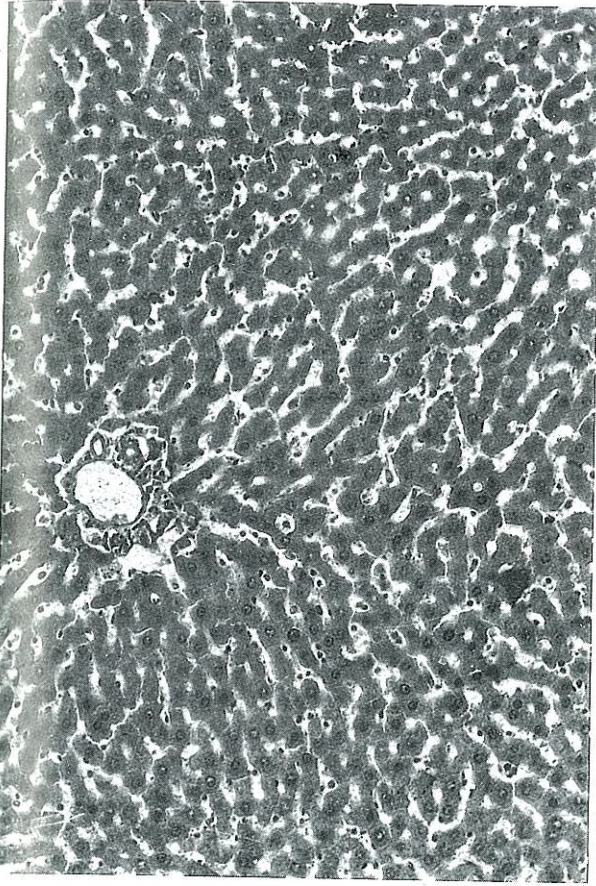
SAĞKALIM YÖNÜNDEN DEĞERLENDİRME
İskemi ve reperfüzyonu takiben izlenen sıçanlarda yedinci günün sonunda yaşam oranları belirlendi. Sonuçlar Tablo 2'de gösterilmiştir.

TABLO 2: Deneklerin sağkalım oranları (istatistiki olarak anlamlı)

Grup	Bir hafta içinde sağkalım oranı	İstatistik
GRUP 1	12/12	p < 0.05
GRUP 2	1/12	
GRUP 3	5/12	
GRUP 4	6/12	
GRUP 5	7/12	

TARTIŞMA

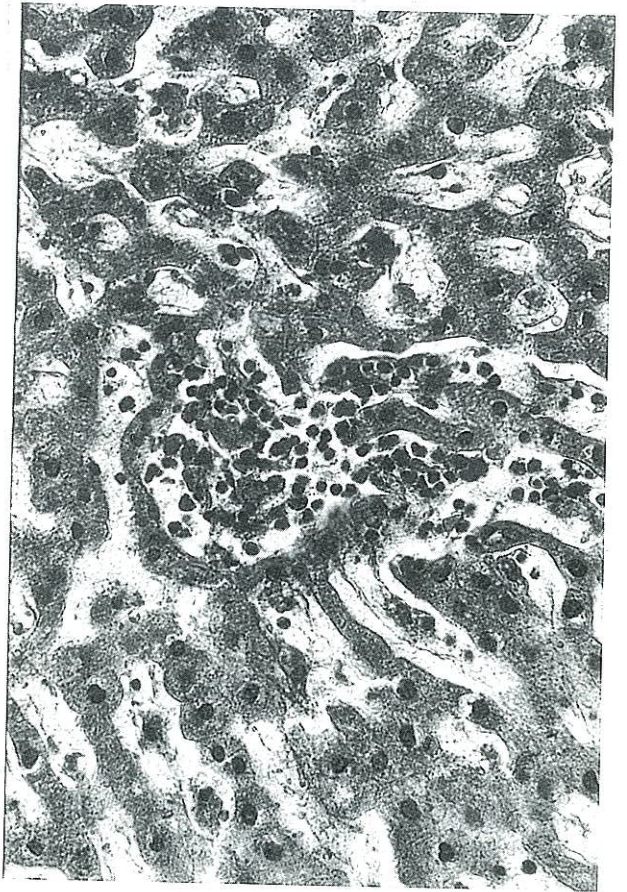
Travma, kanser ve karaciğer transplantasyonu için yapılan cerrahi girişimler karaciğerde iskemik değişikliklere neden olabilir. Bu durumlar



RESİM 2b: Kupffer hücre hiperplazisi (HEEx50)

karaciğer hücrelerinde hipoperfüzyon ve sonuçta hepatosit disfonksiyonuna neden olabilirse de, postiskemik karaciğer hasarının mekanizması tam açıklanamamıştır. Ancak son yıllarda adenosin trifosfat (ATP) azalması, otolitik sistemin aktivasyonu, hücrel asidoz, süperoksidin neden olduğu membran değişiklikleri ve mitokondriyal disfonksiyon gibi tahribata neden olan faktörlerin iskemi/reperfüzyon incinmesinde önemli rol oynadığı çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir.^{3,4,5,20} Deneysel karaciğer iskemi reperfüzyon incinmesini önlemek için pek çok ajan denenmiştir.^{5,8,14,15,16,17,18,19,21} Bu çalışmanın amacı somatostatin analogu oktreotidin sıçanlarda deneysel hepatik iskemi reperfüzyon modeli üzerine etkisini araştırmak ve farklı mekanizmaları olan üç farklı ajanın sitoprotektif etkisini karşılaştırmaktır.

Karaciğer hücrelerinde oluşabilecek incinme düzeyi hücrel enzimlerin ve histolojik değişikliklerin değerlendirilmesi ile sağlanabilir. Önceki çalışmalarda fulminan karaciğer yetmezliği modelinde serum bilirubin düzeyleri ve karaciğer



RESİM 2c: Karaciğerde izlenen polimorfo nükleer lökosit infiltrasyonu (HEEx200)

nekrozunun genişliği arasında anlamlı korelasyon olduğu saptanmıştır.^{14,22} Bizim çalışmamızda da kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PGE₁ ve oktreotid gruplarında bilirubin düzeyinde istatistiki olarak anlamlı bir azalma saptanmış fakat diltiazem grubunda istatistiki olarak anlamlı değişiklik bulunmamıştır. Oktreotidin ve PGE₁'in bilirubin düzeyini olumlu yönde değiştirmesi, karaciğerde nekroz oluşumunu önlemekte koruyucu olabileceğini düşündürmektedir.

Bir grup araştırmacının iskemi ve reperfüzyon modeli oluşturarak yaptıkları çalışmalarda, SGOT, SGPT, LDH ve Alkalen fosfataz değerleri ele alındığında uygulanan ilaçlarla kontrol gruplarına göre anlamlı değişikliklerin saptandığı bildirilmiştir.^{8,14,17,19,23} Bizim çalışmamızda da her üç ilacında uygulandığı gruplarda SGOT, SGPT, LDH ve Alkalen fosfataz değerlerinde kontrol grubuna göre literatür ile uyumlu benzer sonuçlar elde edilmiştir. İlaçlar kendi aralarında karşılaştırıldığında SGOT değerleri üzerine oktreotide göre diltiazem lehine anlamlı düzeyde koruyuculuk varken; SGPT, LDH ve Al-

kalen fosfataz değerleri yönünden anlamlı fark yoktu. Bizim sonuçlarımız daha önceki çalışmalarda olduğu gibi histolojik değişiklikler fonksiyonel bozuklukla uyumlu idi.^{16,24}

Bir grup çalışmada reperfüzyon sonrası erken safhada tedavi edilen hayvanlarda kan kalsiyum düzeyinin normal sınırlarda kaldığı bildirilmiştir.^{25,26} Dolaşımdaki kalsiyumun düşüşü iskemik hücrelere kalsiyum girişinde ve dolayısı ile karaciğer hücrelerindeki total kalsiyum miktarındaki artışın bir sonucu olabilir. Oysa kan kalsiyum düzeyinde gözlenen artma zedelenen hücrelerin miktarındaki artışı da yansıtabilir. Ancak postiskemik hücre incinmesinin hücrelerdeki total kalsiyum miktarındaki artışla ilgili olduğunu göstermez.^{19,26}

Bu çalışmada bulunan önemli bulgulardan biri PGE₁, oktreatid ve diltiazem ile karaciğerleri 60 dakika iskemi ve ardından 45 dakika reperfüzyona maruz bırakılan sıçanlarda sağkalım oranının belirgin şekilde artmış olduğudur.

Tüm bu sonuçlar ele alınınca oktreatid, mitokondriyal inaktivasyon ve sellüler enzim inhibisyonu ve hücre iskeletinin bozulmasına neden olan Ca⁺⁺'un hücre içine girişini engelleyerek koruyucu etki gösterebilir. Çünkü doğal somatostatinin hücre içinde Ca⁺⁺ dağılımını düzenleyeceği veya yükselen intrasellüler Ca⁺⁺ düzeyine karşı hücreyi stabilize edebileceği iddia edilmiştir.¹⁹ Somatostatin ayrıca I/R olayı sırasında rol oynadığı iddia edilen serbest oksijen radikallerine karşı sahip olduğu SH grupları ile SOR giderici gibi rol oynar. Bu direkt etkinin yanında bu SH grupları diğer hücreSEL SOR giderici sistemleri de uyararak etkisini oluşturur.¹⁹ Bizim SGOT, SGPT, LDH ve bilirubin değerlerimiz, literatürde Lenda ve ark¹⁴ yaptıkları ve saf somatostatinin kullanıldığı normotermik I/R modelindeki sonuçlarla uyumlu idi.

Hücre içinde Ca⁺⁺ birikiminin sebebi olan iskemik hücre membranından çok miktarda Ca⁺⁺ geçişi irreversibl hücre yıkımına neden olabilir. İskemik miyokard, renal iskemi gibi çok çeşitli modellerde hücreye Ca⁺⁺ geçişine engel olan kalsiyum kanal blokörlerinin organ fonksiyonlarını korumada kıymetli olduğu bildirilmiştir. Kalsi-

yum kanal blokörleri vazodilatatör etkisi ile de bu korumada rol oynayabilir. İskemik organın hipoperfüzyonu mikrovasküler yatağın tahribi ve vasküler spazma yol açabilir. Bu da organ tahribine yol açan "No reflow fenomeni"ne işaret etmektedir.²⁷ Kalsiyum kanal blokörlerinin portal basınca ve hepatik kan akımına etkisi hala tartışmalı ise de hepatik direnci azalttıkları^{28,29} ve karaciğer tahribatına sebep olan faktörlerden biri olan lizozomal enzimlerin açığa çıkmasını engelledikleri ileri sürülmüştür.³⁰ Bizde kontrol grubu ile diltiazem grubunu karşılaştırdığımızda SGOT, SGPT, Alkalen fosfataz ve LDH düzeylerinin anlamlı şekilde düştüğünü gözledik.

Çeşitli organların incinmesinde PGE serisinin potent sitoprotektif etkisi gösterilmiştir. Literatürde PGE₁'in karaciğer I/R'da koruyuculuğu bildirilmiştir.^{11,12,15} Bizim çalışmamızda da PGE₁'in hem sağkalım hem de biyokimyasal parametreler yönünden olumlu sonuçlar gözlenmiştir. Literatür incelendiğinde, bunu iskemik karaciğer yetmezliğinin seyri sırasında ortaya çıkan hepatik mitokondriyal enerji metabolizmasındaki değişiklikleri engelleyerek, retiküloendotelial fonksiyonları koruyarak sağladığı söylenebilir. Ayrıca oluşan postiskemik hipoperfüzyonun düzelmesi PGE₁'in potent vazodilatatör, trombosit agregasyonu engelleyici ve lizozomal membran stabilizasyonuna yol açan etkisinin sonucu oluşabilir.³¹

Sonuç olarak, çalışmamızda sağkalım oranını artıran, biyokimyasal parametrelerde düzelmeler sağlayan somatostatin analogu oktreatid, PGE₁ ve diltiazemin karaciğer iskemi/reperfüzyon hasarında hücreSEL zedelenmeyi önlemek için kullanılabilir olduğunu ancak yeni ve daha detaylı araştırmalar ile konunun irdelenmesi gerektiği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Summers ST, Ziner MJ, Freischlag JA: Production of endothelium derived relaxing factor (EDRF) is compromised after ischemia and reperfusion. Am J Surg. 1993; 166:216-220.
2. Başbuğ M: İskemik reperfüzyon hasarı. TTB Tıpta Temel Bilimler Kolu Sonbahar Okulu '93 Kurs Notları, Hücre, 1993; II:38-42(in Turkish).
3. Wang WY, Taki Y, Morimoto T, Nishihira T, Yokoo N, Jikko et al: Effects of partial ischemia and reflow on mitochondrial metabolism in rat liver. Eur Surg Res, 198

- 20:181-189.
4. Cipolle MD, Pasquale MD, Cerra FB: Secondary organ dysfunction. *Crit Care Clin* 1993, 9(2):261-299.
 5. Hasselgren PO: Prevention and treatment of ischemia of the liver. *Surg Gynecol Obstet*, 1987, 164:187-195.
 6. Delva E, Barberousse JP, Nordlinger B et al: Hemodynamic and biochemical monitoring during major liver resection with use of hepatic vascular exclusion. *Surgery*, 1984, 95:309-318.
 7. Huguet C, Nordlinger B, Bloch P, Conard J: Tolerance of the human liver to prolonged normothermic ischemia. *Arch Surg*, 1978, 113:148.
 8. Stein HJ, Oosthuizen MMJ, Hinder RA, Lamprechts H: Effect of verapamil on hepatic ischemia/reperfusion injury. *Am J Surg* 1993, 165:96-100.
 9. Chaudry IH, Wichterman KA, Baue AE: Effect of adenosine triphosphate-glucose administration following sepsis. *J Surg Res* 1980, 29:348-356.
 10. Townsend MC, Hampton WW, Hybron DM: Effective organ blood flow and bioenergy status in murine peritonitis. *Surgery*, 1986, 100:205-231.
 11. Sikujara O, Monden M, Toyoshima K, Okamura J, Kosaki G: Cytoprotective effect of prostaglandin 12 on ischemia-induced hepatic cell injury. *Transplantation*, 1983, 36:238-243.
 12. Crafa F, Gugenheim J, Saint Paul MC, Cavanel C, Lapalus F, Ouzan D, Militerno G, Mouiel J: Protective effects of prostaglandin E1 on normothermic liver ischemia. *Eur Surg Res* 1991, 23:278-284.
 13. Lambotte L, Hemptinne B, Alvarez-Lopez A, Besse T: Effects of calcium canal blocking agents and prostaglandin 12 or E2 on the tolerance of the rat liver to ischemia. *Transplant Proc* 1988, 30:986.
 14. Landa I, Arias J, Gomez M, Quadros M, Moreno A, Balibrea JL: Cytoprotective effect of somatostatin in a rat model of hepatic ischemic reperfusion. *Hepatology* 1992, 16(6): 1474-1476.
 15. Besse T, Gustin T, Claeys N, Schroeyers O, Lombotte L: Effect of PG12 and thromboxane antagonist on liver ischemic injury. *Eur Surg Res* 1989, 21:213-217.
 16. 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.
 17. Nauta RS, Tsimoyannis E, Uribe M, Walsh DB, Miller D, Butterfield A: The role of calcium ions and calcium channel entry blockers in experimental ischemia-reperfusion induced liver injury. *Ann Surg* 1991, 213:137-142.
 18. Kawano K, Kim YI, Kaketani K, Kobayashi M: The beneficial effect of cyclosporine on liver ischemia in rats. *Transplantation* 1989, 48:759-764.
 19. Kusterer K, Blöchl C, Konrad K, Palitzsch KD, Usadel KH: Rat liver injury induced by hypoxic ischemia and reperfusion: Protective action by somatostatin and two derivatives. *Regul Pept* 1993, 44(3):251-256.
 20. Chaudry IH: Cellular mechanisms in shock and ischemia and their correction. *Am J Physiol* 1983, 245:R117-134.
 21. Usadel KH, Schwedes U, Wdowinski JM: Pharmacological effects of somatostatin in acute organ lesions. *Inn Med* 1982, 9:204.
 22. Wang P, Ba ZF, Dean RF, Chaudry IH: Diltiazem administration after crystalloid resuscitation restores active hepatocellular function and hepatic blood flow after severe hemorrhagic shock. *Surgery* 1991, 110:390-397.
 23. Steinginger RR, Mühlbacher F, Rauhs, R, Rots E, Bursch A: Protective effect of PG12 and diltiazem on liver ischemia and reperfusion in pigs. *Transplant Proceed* 1988, 20:999-1002.
 24. Lanir A, Jenkins RL, Caldwell C: Hepatic transplantation survival; correlation with adenine nucleotide level in donor liver. *Hepatology* 1988, 8:471-475.
 25. Romani F, Vertemati M, Frangi M, Aseni P, Monti R, Codeghini A, Belli L: Effect of superoxide dismutase on liver ischemia reperfusion injury in the rat. A biochemical monitoring. *Eur Surg Res* 1988, 20:335-340.
 26. Cheung JY, Bonverte JV, Malis CD, Leaf A: Calcium and ischemic injury. *New Eng J Med* 1986, 314:1670-1676.
 27. Chaudry IH, Clemens MG, Baue AE: Alterations in cell function with ischemia and shock and their correction. *Arch Surg* 1981, 116:1309-1317.
 28. Navasa M, Bosch J, Reichen J: Effect of verapamil on hepatic and systemic hemodynamics and liver function in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Hepatology* 1998, 8:850-854.
 29. Reichen J, Le M: Verapamil favorably influences hepatic microvascular exchange and function in rats with cirrhosis of the liver. *J Clin Invest* 1986, 78:448-455.
 30. Shinohara M, Kayashima K, Konomi K: Protective effects of verapamil on ischemia induced hepatic damage in the rat. *Eur Surg Res* 1990, 22:256-262.
 31. Ueda Y, Matsuo K, Kamei T, Ono H, Kayashima M, Tobimatsu M, Konomi K: Prostaglandin E1 but not E2 is cytoprotective of energy metabolism and reticuloendothelial function in the ischemic canine liver. *Transplant Proceed* 1987, 19(1):1329-1330.