

EDİTÖRE MEKTUPLAR

Sayın Editör,

"Ateş düştüğü yeri yakar" atasözü hepimizce biliyor olmasına rağmen, cerrahların bazı hallerde ateş olup yakmaktan kaçınmadıklarını ya da bir takım zorlamalarla, dayatmalarla, cerrahi girişimlerinde ısrarcı olabilmelerini anlayabilmek mümkün değildir. Bundan cerrahların hastalarını sonuna kadar iyileştirmek için ellerinden geleni yapmamalarını kastediyor değilim. Özellikle birtakım yöntemlerin uygulanmasında dayatmacı olmalarına anlam veremediğimi belirtmek istiyorum.

Bir çok yöntem vardır ki belli bir mortalite ve morbiditeye dayanır. Yüzyıllar cerrahların cesur girişimleri sayesinde, bunların azaltılması yolunda büyük adımlar atılmasını sağlamıştır. Cesaret cerrahın belki de en büyük dayanağıdır. Ambroise Pare, Alexis Carrell, De Bakey cesaret ve yaratıcılıkları ile damgalarını vurmuş belli başlı isimlerdir. Cerrah önce yöntemi konusunda inançlı olmalıdır. Bu cerrahın düşünsel planındaki rönesansı ile ilgilidir. Yoksa hiçbir şey ben yaptım oldu ilkesine dayandırılmaz. Bir girişimin % 1 komplikasyonu olsa bile Tanrı'nın kimseyi bu ortalamanın içine dahil etmesini dilemem. Ne kendimin ne de yakınlarımın bu oranın içinde yer alması beni mutlu etmez. Ama, doğaldır ki, cerrah da bir insandır, hastaya, hastalığa ve kendisine bağlı bazı riskler ortaya çıkar. Elimizdeki o keskin alet bunları bilerek hastaya uzanır.

Oranlar toplum düzeyinde ve bağlı bulunduğumuz camia içinde kabul görmüş yöntem ve teknikler konusunda geçerlidir. Buna rağmen, bu oranlar aşıldığında, kendimizi ve çevremizdeki meslekdaşlarımızı eleştirmiyor muyuz?... Hatta bunun enternasyonal standartlara uyabilmesi için çaba harcamıyor muyuz?...

• Neden bu yazıyı yazmayı amaçladım?... Neden; Antalya'da yapılan Ulusal Cerrahi Kongresi'nde cerrahların bir video-endoskopi oturumunda-

ki tebliğleri oldu. Tebliğin tartışma bölümünde, sanki bir genel görüş gibi, şu şekilde bir savunma öne sürüldü: "Laparoskopi cerrahların bu güne kadar kaybettiklerinin karşılığında, ellerindeki tek çıkış noktasıdır". Çıkış noktası ile ne kastedilebilir diye düşünmemek elde değil. Artık biz ameliyatları hastalarımıza en az zararlı yapıyoruz mu idi bunun mantığı, yoksa bizler kaybolan şöhret ve itibarımızı bu sayede yakaladık mı?... Koroner "bypass" cerrahisi de başlangıçta zor bir teknikti ama zaman içinde o kadar kolaylaştırdık ki herkes neredeyse yapabilecek hale geldi. Bugün ülkemizin birçok merkezinde rahatlıkla yapılabiliyor ve konuda asistan yetiştirebiliyoruz, uzmanların sayısı artıyor. Bu sağlık hizmetinde cerrahi tedavinin yaptığı aşamadır. Herkes yapabiliyor diye yöntemin ayağa düştüğünü kimse iddia edemez, bu cerrahinin saygınlığını da kaybettirmez. Eğer bu şekilde bir saygınlık kaybı olacaksa, firmaların pazarlama çalışmaları ile kasaba hastanelerimize kadar ulaşmaya çalışılması, herhalde beklentiler öne sürülen bazı yöntemlerin ayağa düşmesi açısından etkili olacaktır. Ama genelde toplumun büyük bir kesiminin de etkinliği olan bir tedavi şeklinden faydalanabiliyor olması "ayağa düşme" düşüncesini paylaşmayan cerrahlarımızı mutlu edecektir.

Amaç hastayı tedavi etmektir. Cerrahlar incecik bir kesici alet yaralanmasını ya da künt, dışarıdan iz bırakmayan bir travmayı büyük bir insizyonla tedavi ettiklerinde karşılığında hastaya yaşam hediye ettiklerinin bilincindedirler. Yaptığımız insizyon kesici aletin insizyonundan büyüktür ve ondan faydalıdır. Bizler insana zarar vermek amaçlı kesi yapmayız. Ama bana şöhret getireceğini umduğum bir tekniğin morbiditesi, konvansiyonel teknikte rastlanmayacak şiddette ise bunda ısrarcı olmak kabul edilebilir değildir. Hele böyle bir tekniği, hemen insanlar üzerinde uygulamaya başlamak hiç de hoş karşılanmayacak bir şey olmalıdır. Örneğin; laparoskopik kolüstektomi konusunda yeterli deneyim kazanmış bir cerrahın "artık ben bunu beceriyorum hadi yarın ki peptik ulcus olgusuna proksimal gas-

trik vagatomi yapayım" demesi ne denli tecrübe-ye dayalıdır.

Hepimiz biliriz ki kendi arabamızı çok rahatlıkla kullanırken yeni bir araba aldığımızda üzerinde biraz acemilik çekeriz. Bu insanın doğal öğrenme eğrisinin refleksleriyle koordinasyon sağ-layışına kadar ki dönemi kapsar. Ekrandaki gö-rüntü ve alet manipülasyonuna adaptasyonda ay-nı şekilde düşünülmalıdır. Bunun yanında öğren-me döneminde gösterilen titizlik, en tecrübeli olunduğu sanıldığında da sürdürülebilir.

Hatta teknik size hala yabancı kalıyorsa relatif kontrendikasyonların tamamı da hala sizin için kesin olmalıdır diyebilirim. Neyi doğru biliyor-sam onu uygulamam ama şunu da biliyorum ki doğruyu ve gerçeği herşeye rağmen hala ara-makta olmam gerekir. İnsanlar bazı hallerde yanlış da olsalar doğru yaptıklarına inanabilir-ler, belki de buna inanmış olmak onları rahatla-tabilir. Stresden kurtulmak için en kolay kaçış yolu, olanların hepsinin kendi kontrolünüzde ol-muş olduğuna inanmanız olabilir. Bilimsel dona-nımla çalışan bir cerrahın her zaman şüpheli ol-ması gerekir. Bu stres sizin en yakın arkadaşınız-dır.

Bernard von Langenbeck (1810-1887) cerrahi eğitimindeki modern temelleri atmıştır.¹ Yeni bir yöntemin doğrudan insanlar üzerinde denen-memesi de bu ilkelerden biridir. Bu artık hepimiz kabul ettiği bir gerçek, insan hakkıdır. Hastanın denenmiş bir yöntemde de onayı olma-dan, bilgilendirilmeden girişime maruz bırakıl-maması da bu temeldendir.

Çukurova Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabi-lim dalından sunulan "Referans hastanesine ge-len komplikasyonların değerlendirilmesi" başlık-lı tebliğlerinde, laparoskopik kolesistektomi son-rası gelişen ikter olgularının, iç hastalıkları klini-ğine sevk edilmiş olması ve daha sonra cerrahi tarafından alındığının vurgulanması da ilginçtir.² Cerrahlar yöntemi o kadar iyi uyguladıklarından emindirlerdir ki oluşan ikterin kendi komplikas-yonları olabileceğine inanmamaktadırlar. Kendi-mize başvurmamayan bir olgumuzun sonucunun iyi olduğunu düşünmemiz de olasıdır. Ya da öyle ol-duğuna inanmak işimize gelir.

Bunları yazarken sınırlı tecrübelerime rağmen söz hakkı bulduğum için benden daha yaşlı mes-lektaş ve hocalarımdan özür diliyorum ama da-ha genç arkadaşlarımdan bazı olayların vitrinine kendilerini kaptırmamaları için bunlardan bah-sedilmesi gerekliliğine de inanıyorum.

KAYNAKLAR

1. Brienger GH: The development of surgery: Historical aspects important in the origin and development of modern surgical science. Textbook of Surgery Ed.Sabiston DC WB Saunders Comp. Philadelphia 1986;1-22.
2. Demircan O, Sönmez H, Atay A, Camcı C, Yağmur Ö, Alparslan A: Referans hastanesine gelen komplikasyonların değerlendirilmesi. Ulusal Cerrahi Kongresi, Antalya 15-19 Mayıs 1996. Özet Kitap Tebliğ No:42.

Dr.Nusret Korun
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi Anabilim Dalı,
16059 Görükle, BURSA

DENEYSEL ÇALIŞMALAR

Ratlarda 60 Dakika Karaciğer İskemi Reperfüzyon Hasarında Pentoksifilin ve L-Arginin'in Koruyucu Etkisi

The Protective Effect of Pentoxifylline and L-arginine on 60 Minutes Normothermic Liver Ischemia and Reperfusion Injury in Rats

Dr.Ayşe BİLGİHAN^{***}, Dr.Zuhal YUMBUL^{****}, Dr.Nurten TÜRKÖZKAN^{***}, Dr.Akın ÖZDEN^{*}, Dr.Aşkın KARACA^{**}

ÖZET: Ratlarda 60 dakikalık sıcak karaciğer iskemi - reperfüzyon (İR) hasarında pentoksifilin ve nitrik oksit'in (NO) fizyolojik prekürsörü L-arginin'in koruyucu etkisini araştırdık. Hepatik arter, vena porta ve koledok hilus seviyesinde atravmatik mikrovasküler klempe ile 60 dakika süreyle klempe edildi. İskemi sonrası 2 saatlik reperfüzyon periyodunun sonunda, histopatolojik inceleme ve doku malondialdehid (MDA) ve redükte glutatyon (GSH) düzeylerinin saptanması amacıyla karaciğer doku örnekleri alındı. Ratlar onarlık 4 gruba (n:10) ayrıldı. Grup 1: (Sham: İskemi oluşturulmadı). Grup 2: (Kontrol: İzotonik NaCl). Grup 3: (Pentoksifilin) ve Grup 4: (L-arginin). Kontrol grubunda; histopatolojik hasar ve doku MDA seviyeleri diğer gruplardan anlamlı olarak fazla bulundu (p < 0.05). Doku GSH düzeyleri ise diğer gruplara göre anlamlı olarak az idi.

* Pamukkale Üniv.Tıp Fak.Gen.Cer.ABD, DENİZLİ,
** Fırat Üniv.Tıp Fak.Gen.Cer.ABD, ELAZIĞ,
*** Gazi Üniv.Tıp Fak. Biyokimya ABD, ANKARA
**** Fırat Üniv Tıp Fak. Patoloji ABD, ELAZIĞ

Bu sonuçlar, pentoksifilin ve L-arginin'in karaciğer İR hasarında koruyucu etkisinin olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer iskemisi, İskemi-reperfüzyon hasarı, Pentoksifilin, Nitrik oksit, L-arginin

SUMMARY: We investigated the protective effects of pentoxifylline and L-arginine, a precursor of nitric oxide, on 60 minutes normothermic liver ischemia and reperfusion injury in rats. Hepatic artery, vena porta and common bile duct were clamped at the level of hilus for 60 minutes with atraumatic microvascular clamp and followed by 2 hours of reperfusion. Liver tissue samples were removed for malondialdehyde (MDA) and reduced glutathione (GSH) determinations, and histopathological examination. Four groups of 10 rats each were constituted: Group 1: (Sham operated: No IR injury), Group 2: (Control: Saline treatment), Group 3: (Pentoxifylline treatment) and Group 4: (L-arginine treatment).

YAZIŞMA ADRESİ: Dr.Akın ÖZDEN
PK.185, 20000,
DENİZLİ

There were significant increases in tissue MDA levels, more cellular damage and significant decrease in tissue GSH levels in control group, when compared with other groups (p < 0.05). Our results demonstrated that pentoxifylline and L-arginine are able to protect the liver from normothermic ischemia and reperfusion injury.

Key Words: Liver ischemia, Ischemia reperfusion injury, Pentoxifylline, Nitric oxide, L-arginine

Karaciğer iskemi ve reperfüzyon (İR) hasarı, travma, şok, geniş hepatik rezeksiyonlar ve transplantasyon sırasında oluşabilir. Karaciğerin İR hasarında serbest oksijen radikalleri sorumlu tutulmaktadır.^{1,2} Serbest oksijen radikalleri doku içine lökositlerin aşırı ekstrasvazasyonuna ve infiltrasyonuna yol açmaktadır. Aktive olan lökositlerin İR hasarının başlıca sorumlusu olduğu kabul edilmektedir.^{3,4}

Bir metil ksantin derivativesi olan pentoksifilin değişik organlarda mikrovasküler sirkülasyonu düzenleyerek iskemik hasarı azaltmaktadır. Vazodilatör etkisinin yanısıra eritrosit ve lökositlerin fleksibilitesini arttırdığı, trombosit agregasyonunu ve nötrofil infiltrasyonunu inhibe ettiği bildirilmektedir.^{5,6,7}

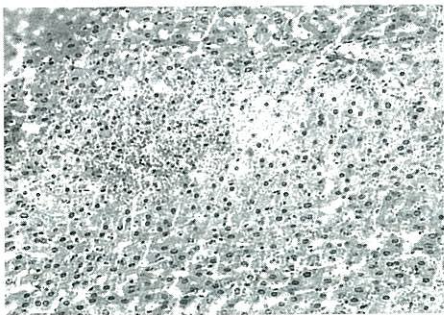
Vasküler endotelial hücreler, trombositler, mast hücresi, makrofajlar gibi bazı hücrelerde

L-arginin amino asidinden sentez edilen güçlü bir vazodilatatör madde olan Nitrik oksit (NO); trombosit aggregasyonunu, nötrofil infiltrasyonunu ve intrasellüler kalsiyum birikmesini inhibe etmektedir.^{8,9,10}

Sunulan çalışmamızın amacı, nötrofil infiltrasyonunu ve trombosit aggregasyonunu inhibe eden vazodilatatör etkisi olan pentoksifilin ve L-arginin'in ratlarda karaciğer İR hasarında koruyucu etkisini araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma grubunu 250-300 gr. ağırlığında 40 adet erkek Sprague Dawley ratlar oluşturdu. Ratlar cerrahi girişim öncesi 12 saat aç bırakıldılar. Ketamin (100 mg/kg vücut ağırlığı IM) ile genel anestezi uygulandı. 100 Ü heparin subkutan verildikten sonra median laparotomi uygulandı. Hepatik arter, vena porta ve koledok hilus seviyesinde disseke edildikten sonra, atravmatik mikrovasküler bulldog klemp ile klempe edilerek 60 dakika iskemi oluşturuldu, 2 ml. izotonik NaCl vena cava inferior içine verildi, karın 3/0 atravmatik ipekle kapatıldı. 60 dakikalık iskemiden sonra karın açılarak klemp çıkarıldı, karın 3/0 atravmatik ipekle kapatıldı. 2 saat süreyle reperfüzyon sağlandı. Grupların özellikleri aşağıda belirtilmiştir.



RESİM 1: Kontrol grubunda İR hasarı sonrası histopatolojik bulgular (Grade 4, sinüzoidlerde polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu, HEx200)

Grup 1: Sham grubu (n:10) Laparotomi uygulandı, hepatic pedikül disseke edildi ancak iskemi oluşturulmadı.

Grup 2: Kontrol grubu (n:10) 2 ml izotonik NaCl + 60 dak iskemi + 2 saat reperfüzyon.

Grup 3: Pentoksifilin (n:10) 2 ml izotonik NaCl + 60 dak iskemi + reperfüzyondan 5 dak. önce 40 mg/kg Pentoksifilin i.v. (Pentox, Klinge Pharma GmbH) + 2 saat reperfüzyon.

Grup 4: L-arginin grubu (n:10) 2 ml izotonik NaCl + 60 dak iskemi + reperfüzyondan 5 dak. önce 300 mg/kg L-arginine i.v. (Sigma) + 2 saat reperfüzyon.

İki saatlik reperfüzyondan sonra, ketamin anestezi altında laparotomi yapıldı. Hem histopatolojik inceleme, hem de malondialdehit (MDA) ve redükte glutatyon (GSH) saptanması için karaciğer sağ lobundan doku örnekleri alındı. Eksize edilen doku örnekleri sıvı nitrojende dondurularak, alüminyum folyaya sarılıp derin dondurucuda saklandı. MDA konsantrasyonu saptanmasında tiyobarbitürik asit yöntemi kullanıldı (nmol/g yaş doku).^{11,12} GSH saptanmasında 5.5 ditiyo bis-2 nitro benzoik asit (DTNB) kullanıldı. Supernatanttan Lowry yöntemiyle protein tayini yapıldı ve $\mu\text{mol/mg}$ protein olarak glutatyon miktarı tespit edildi.^{13,14}

Histopatolojik inceleme için %10 formalin içine alınan doku örnekleri parafin bloklara kondu 5 μ kalınlığında kesitler alındı ve Hematoksilin-Eosin (HE) ile boyandı. Işık mikroskopunda; preparatlar tek bir patolog tarafından kör olarak, Tablo 1'de belirtilen histolojik grade skalasına göre değerlendirildi.¹⁵

TABLO 1: Karaciğer İR hasarında histopatolojik değerlendirme skalası

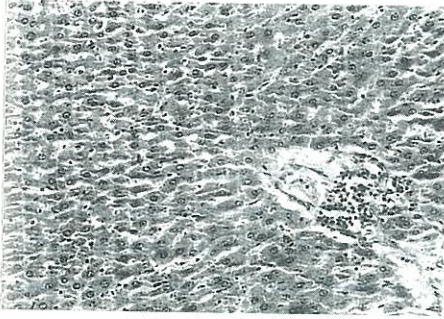
GRADE	HİSTOPATOLOJİK BULGULAR
0	Hepatosit hasarı yok
1	Minimal sellüler değişiklikler
2	Sadece hafif sentrilobüler hasar
3	Sadece ciddi sentrilobüler hasar
4	Hafif sentrilobüler ve midzonal hasar
5	Ciddi sentrilobüler ve midzonal hasar
6	Hepatositlerin total destrüksiyonu

İstatistiksel değerlendirme: Sonuçlar ortalama \pm standart deviasyon olarak verildi. MDA ve GSH değerlerinin karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Grupların birbirleriyle karşılaştırılmasında ise LSD (least - significant

difference) testi kullanıldı, $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi. Histopatolojik grade değerleri açısından grupların karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

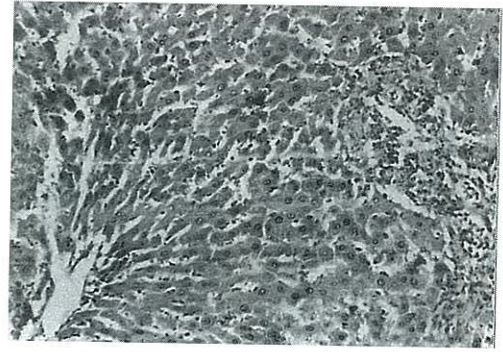
Grupların MDA değerlerinin ortalaması Grafik 1'de verilmiştir. Grup 1: 26.6 ± 2.87 , Grup 2: 76.9 ± 16.18 , Grup 3: 40.8 ± 9.23 , Grup 4: 39.2 ± 10.35 nmol/g yaş doku. Gruplar arasında tek yönlü varyans analizi ile anlamlı farklılık saptandı (F:28.03, $p < 0.001$). Grup 1, 3 ve 4'deki MDA değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.05$) Diğer gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.



RESİM 2: Pentoksifilin grubunun İR hasarı sonrası histopatolojik bulguları (Grade 1, HEx200)

Grupların GSH değerlerinin ortalaması Grafik 2'de gösterilmiştir. Grup 1: 4.4 ± 0.43 , Grup 2: 1.9 ± 0.53 , Grup 3: 3.32 ± 0.84 , Grup 4: 3.32 ± 0.62 $\mu\text{mol/mg}$ protein. Gruplar arasında tek yönlü varyans analizi ile anlamlı farklılık saptandı (F:17.21, $p < 0.001$). Reperfüzyon sonrası grup 1, 3 ve 4'deki GSH düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$). Diğer gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Grupların histopatolojik grade değerleri Grafik 3'de gösterilmiştir. Grup 1: 1, Grup 2: 4 ± 0.82 , Grup 3: 2.7 ± 1.42 , Grup 4: 2.8 ± 1.32 . Kontrol grubunda sham grubuna göre ağır hasar gözlemlendi ($p < 0.05$) Grup 3 ve 4'deki histopatolojik hasar kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.05$). Resim 1, 2 ve 3'de grup 2, 3, ve 4'deki İR hasarı sonrasındaki histopatolojik bulgular görülmektedir.



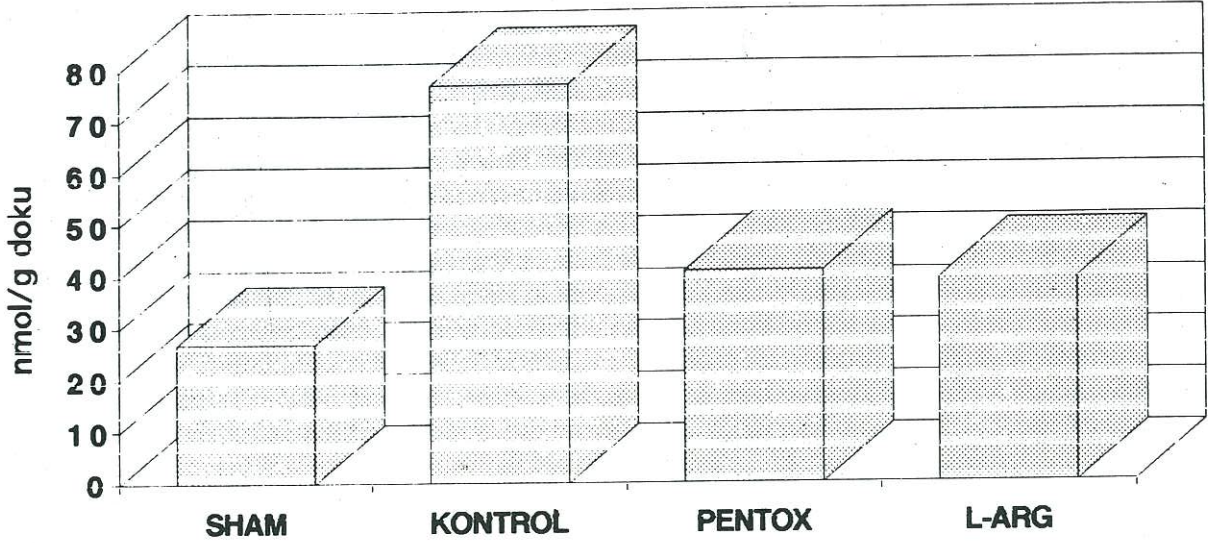
RESİM 3: L-arginin grubunun İR hasarı sonrası histopatolojik bulguları (Grade 2, HEx200)

TARTIŞMA

Karaciğerin iskemi ve reperfüzyon hasarında; serbest oksijen radikalleri, araşidonik asit metabolitleri, lökosit aktivasyonu - nötrofil infiltrasyonu, tümör nekroze edici faktör alfa (TNF) ve kupfer hücre aktivasyonu sorumlu tutulmaktadır.^{3,4,16,17,18}

Reperfüzyon ile oluşan hasarın, iskemi ile ortaya çıkan hasardan daha fazla olduğu gösterilmiştir.^{1,2,3,4} Çalışmamızda irreversibl hasar oluşturmamak amacıyla, 60 dakikalık karaciğer iskemi uyguladık. 60 dakikaya kadar iskemi süresi reversibl doku değişikliklerine neden olurken, 90-120 dakika ve üzerinde ise irreversibl doku hasarı ortaya çıkmaktadır.¹⁹

Oksijen radikallerini saptamanın zorluğu nedeniyle, lipid peroksidasyonunun göstergesi olarak MDA düzeyleri ve endojen antioksidan redükte glutatyon (GSH) düzeylerindeki azalma ölçülmektedir.^{1,2,12,20} Çalışmamızda İR sonrası kontrol grubunda MDA düzeyinde sham grubuna göre anlamlı yükselme saptamamız literatürle uyumluluk göstermektedir.^{1,2,20} GSH'nın birçok dokuda serbest oksijen radikallerine karşı koruyucu rolünün olduğu bildirilmektedir. Glutatyon peroksidaz enzimiyle okside olarak hidrojen peroksit radikalini ortadan kaldırır.^{21,22} Mide, ince barsak mukozası ve karaciğer gibi birçok dokuda İR sonrası GSH düzeyleri azalmaktadır.^{21,22,23} Kontrol grubumuzda GSH düzeyinin korunmaması bu sonuçları desteklemiştir. Pentoksifilin ve L-arginin grubunda kontrol grubuna göre GSH düzeyinin korunması ve lipid peroksidasyonunun engellenmesi, koruyucu etkilerinin



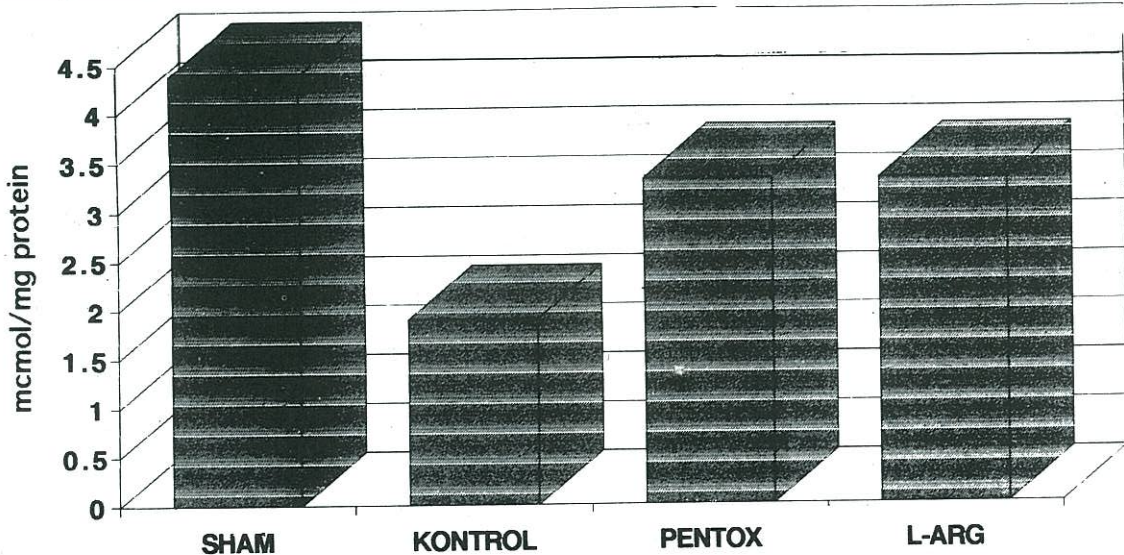
GRAFİK 1: Grupların ortalama MDA değerleri

serbest oksijen radikalleri ile de ilişkili olduğunu göstermektedir.

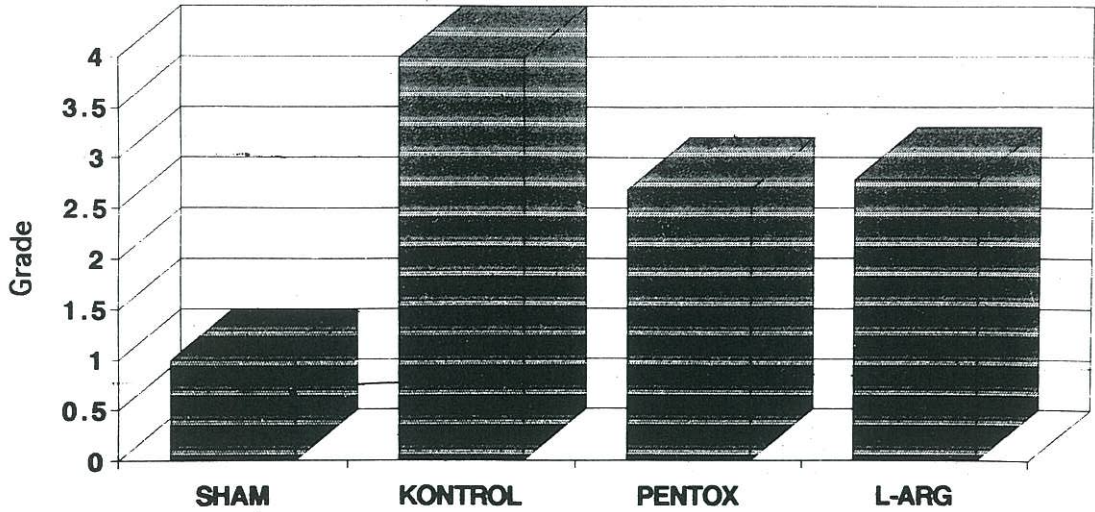
Işık mikroskobu incelemelerinde 30 ve 45 dakikalık karaciğer İR hasarında önemli değişiklik oluşmadığı²⁴, ancak 60 dak. ve üzerinde İR sonrası nekroz ve hemoraji gözlenmektedir.^{15,20,22,24} Pentoksifilin ve L-arginin alan ratlarda, kontrol grubuna göre histopatolojik hasarda anlamlı azalmanın saptanması, bu ajanların sitoprotektif rolünü desteklemektedir. Midzonal hasardaki belirgin azalma her iki ajanın mikrosirkülasyonu düzelttiğini göstermektedir.

Pentoksifilin, İR sonrası kan akımını arttırmakta, doku oksijenasyonunu ve mikrosirkülasyonu düzenlemekte, trombosit aggregasyonunu, lökosit infiltrasyonunu, lökositlerin süperoksit üreti-

mini, TNFalfa (tümör nekroze edici faktör) ve interlökin 2 gibi sitokinlerin salgılanmasını da inhibe etmektedir.^{5,6,7,25} Hemorajik şok sonrası mikrosirkülasyonu düzelttiği ve lökosit adhezyonunu azaltarak hepatosellüler fonksiyonları iyileştirdiği bildirilmektedir.^{5,6} Referfüzyondan 5 dak. önce verilen pentoksifilin, lipid peroksidasyonunu ve histopatolojik hasarı önlemesi sitoprotektif rolünü göstermektedir. GSH düzeylerinin korunması, serbest radikal miktarındaki azalmayı düşündürmektedir. Şahin ve arkadaşları²⁶ 30 dakikalık karaciğer İR hasarında pentoksifilin katalaz enzim aktivitesini koruduğunu ve histopatolojik hasarı azalttığını bildirmelerine karşın, reperfüzyon hasarı için gerekli olan 60 dakikalık iskemi süresini kullanmamış olmaları sitoprotektif rolü değerlendirmek için yetersizdir.²⁴ Ayrıca akciğer ve intestinal iskemide de



GRAFİK 2: Grupların ortalama GSH değerleri



GRAFİK 3: Grupların ortalama histopatolojik grade değerleri

KAYNAKLAR

pentoksifilin'in sitoprotektif etkisini bildiren çalışmalar bulunmaktadır.^{7,27}

Vasküler endotelial hücreler, trombositler, makrofajlar, hepatositler gibi bazı hücrelerde sentez edilen NO (endothelium-derived relaxing factor), kan basıncı, vasküler tonüs ve bölgesel kan akımının regülasyonunda önemli rol oynamaktadır.^{8,9,10} Summers, tavşan ekstremitesinde; 5 saatlik iskemi periyodunda NO'nun değişmediğini, 4 saatlik iskemi bir saatlik reperfüzyon izlediğinde ise anlamlı olarak azaldığını bildirmektedir.²⁸ Miyokard'da ise İR sonrası bazal NO miktarındaki azalmanın, nötrofil infiltrasyonunu ve miyokardial hasarı arttırdığı vurgulanmaktadır.²⁹ Çalışmamızda, kontrol grubunda artan hasarda endojen NO'de bir azalmanın olabileceği dikkate alınmalıdır. Akciğer ve miyokard'da İR hasarının önlenmesinde NO'in koruyucu rolü ileri sürülmektedir.^{10,30} Ratlarda fokal serebral iskemide; L-arginin verilmesinin rejyonal kan akımını arttırdığı ve infarkt alanını azalttığı bildirilmektedir.³¹ Çalışmamızda da, L-arginin verilen grupta histolojik hasarın ve lipid peroksidasyonunun önlenmesi NO'nun sitoprotektif rolünü desteklemektedir.

Sonuç olarak, karaciğer İR hasarında ekzojen verilen pentoksifilin ve L-arginin'in hem lipid peroksidasyonunu önleyerek, hem de histopatolojik hasarı önleyerek sitoprotektif etkilerinin olduğu gözlenmiştir.

1. Minor TH, Isselhard W: Role of the hepatovasculature in free radical mediated reperfusion damage of the liver. *Eur Surg Res* 1993;25:287-293.
2. Marubayashi S, Dohi K, Ochi K, Kawasaki T: Role of free radicals in ischemic rat liver cell injury: Prevention of damage by α -tocopherol administration. *Surgery* 1986;99(2):184-191.
3. Welbourn CRB, Goldman G, Paterson IS, Valeri CR, Shephard D, Hechtman HB: Pathophysiology of ischaemia reperfusion injury: Central role of the neutrophil. *Br J Surg* 1991;78:651-655.
4. Vollmar B, Glasz J, Menger MD, Messmer K: Leucocytes contribute to hepatic ischemia/reperfusion injury via intercellular adhesion molecule-1-mediated venular adherence. *Surgery* 1995;117:195-200.
5. Wang P, Ba ZF, Morrison MH, Ayala A, Chaudry IH: Mechanism of the beneficial effects of pentoxifylline on hepatocellular function after trauma hemorrhage and resuscitation. *Surgery* 1992;112:451-458.
6. Waxman K, Holness R, Tominaga G, Oslund S, Pinderski I, Soliman M: Pentoxifylline improves tissue oxygenation after hemorrhagic shock. *Surgery* 1987;102:358-361.
7. Okabayashi K, Aoe M, DeMeester SR, Cooperz JD, Patterson GA: Pentoxifylline reduces lung allograft reperfusion injury. *Ann Thorac Surg* 1994;58:50-56.
8. Rodeberg DA, Chaet MS, Bass RC, Arovitz MS, Garcia VF: Nitric oxide: An overview. *Am J Surg* 1995;170:292-303.
9. Billiar TR: Nitric Oxide. Novel biology with clinical relevance. *Ann Surg* 1995;170:339-349.
10. Masini E, Bianchi S, Mugnai L, Gambassi F, et al: The effect of nitric oxide generators on ischemia reperfusion injury and histamine release in isolated perfused guinea-pig heart. *Agents Actions* 1991;33:53-56.
11. Uchiyama M, Mihara M: Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Ann Biochem* 1978;86:271-278.
12. Pompella A, Maellaro E, Casini AF, Ferrali M, Ciccoli L, Comporti M: Measurement of lipid peroxidation in vivo: A comparison of different procedures. *Lipids* 1987;22(3):206-211.
13. Ellman G: Tissue sulfhydryl groups. *Arch Biochem Biophysics* 1959;82:70-77.
14. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ: Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem*

- 1951;193:265-275.
15. 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.
 16. Colletti LM, Burtch GD, Remick DG, et al: The production of tumor necrosis factor alpha and the development of a pulmonary capillary injury following hepatic ischemia/reperfusion. *Transplantation* 1990;49:268-272.
 17. Suzuki S, Toleda-Pereyra LH, Rodriguez F, Lopez F: Role of kupffer cells in neutrophil activation and infiltration following total hepatic ischemia and reperfusion. *Circulatory Shock* 1994;42:204-209.
 18. Shiratori Y, Kiriyaama H, Fukushi Y, et al: Modulation of ischemia-reperfusion -induced hepatic injury by kupffer cells. *Dig Dis Sci* 1994;39:1265-1272.
 19. Adkins A, Hollwarth ME, Benoit JN, Parks DA, et al: Role of free radicals in ischemia reperfusion injury to the liver. *Acta Physiol Scand Suppl* 1986;548:101-107.
 20. Okboy N, Yeğen C, Aktan Ö. ve arkadaşları: Karaciğer sıcak iskemisi ve reperfüzyon hasarında iloprost (ZK 36374) ve Nordihidroguaretik asitin etkisi. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 1993;9(1):14-21.
 21. Karwinski W, Ulvik R, Farstad M, Svardal A, Berge R, Soreide O: Effect of allopurinol on the concentration of endogenous glutathione in hepatocytes after an hour of normothermic liver ischemia. *Eur J Surg* 1993;159:355-359.
 22. Stein HJ, Oosthuizen MMJ, Hinder RA, Lamprechts H: Oxygen free radicals and glutathione in hepatic ischemia reperfusion injury. *J Surg Res* 1991;50:398-402.
 23. Younes M, Mohr A, Schoenberg MH, Schildberg FW: Inhibition of lipid peroxidation by superoxide dismutase following regional intestinal ischemia and reperfusion. *Res Exp Med* 1987;187:9-17.
 24. Nakano H, Kuzume M, Namatame K, Yamaguchi M, Kumada K: Efficacy of intraportal injection of anti-ICAM-1 monoclonal antibody against liver cell injury following warm ischemia in the rat. *Am J Surg* 1995;170:64-66.
 25. Lilly CM, Sandhu JS, Ishizaka A, et al: Pentoxifylline prevents tumor necrosis factor-induced lung injury. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1361-1368.
 26. Şahin A, Alataş Ö, Çolak Ö, et al: Effects of pentoxifylline in ischemia reperfusion injury of rat liver. *Turk J Med Res* 1994;12(4):143-146.
 27. Mustafa NA, Yandı M, Albayrak L, Yıldız K: Effect of pentoxifylline on ischemia-reperfusion injury of the intestine. *Tr J of Medical Sciences* 1995;23:13-17.
 28. Summers ST, Zinner MJ, Freischlag JA: Production of endothelium-derived relaxing factor (EDRF) is compromised after ischemia and reperfusion. *Am J Surg* 1993;166:216-220.
 29. Ma X-L, Weyrich AS, Lefer DJ, Lefer AM: Diminished basal nitric oxide release after myocardial ischemia and reperfusion promotes neutrophil adherence to coronary endothelium. *Circulation Research* 1993;72(2):403-412.
 30. Abdih H, Kelly CJ, Burke P, et al: Nitric oxide (endothelium-derived relaxing factor) attenuates revascularization-induced lung injury. *J Surg Res* 1994;57:39-43.
 31. Morikawa E, Rosenblatt S, Moskowitz MA: L-Arginine dilates rat pial arterioles by nitric oxide-dependent mechanisms and increases blood flow during focal cerebral ischaemia. *Br J Pharmacol* 1992;107:905-907.