

# Uzamış Pringle Manevrası Sonrası Bozulan Karaciğer Fonksiyonlarının Triiodotininin ile Resusite Edilmesi

## Resuscitation of Impaired Liver Functions by Triiodothyronine After Prolonged Pringle Maneuver

Dr. Mustafa TURAN\*, Dr. Cihan YILDIRIR\*,  
Dr. Şehsuvar GÖKGÖZ\*, Dr. Mehmet CAN\*, Dr. M. Zahir BAKICI\*\*

**ÖZET:** Bu çalışmada uzamış Pringle manevrası sonrası karaciğer fonksiyonlarının dışardan Triiodotironin ( $T_3$ ) verilmesi ile resusite etmeyi amaçladık.

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi,

\* Genel Cerrahi ABD,

\*\* Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD  
SİVAS

Köpeklerde Pringle manevrası 50 dk uygulandı.  $T_3$  grubunda ( $n=6$ ), klemplenmenin sonlandırılması sonrası 1.2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{st}$  hızı ile  $T_3$  IV olarak 3 saat süreyle verildi. Kontrol grubunda ( $n=6$ ) aynı miktarda %0.9 SF IV olarak verildi. Tüm deneklerin klemplemeden önceki ve sonraki 0., 1., 2. ve 3. saatlerdeki  $T_3$ , ALT ve AST düzeyleri çalışıldı. Denekler postop 8. güne dek izlendi.

Kontrol grubundaki tüm köpekler Pringle manevrasından 1 saat sonra şoka girdiler ve 24 saat içerisinde öldüler.  $T_3$  grubundakilerin hepsi şoktan kurtuldular ve operasyon sonrası 8 günden fazla yaşadılar.

Kontrol grubunda klemplenmenin sonlandırılması sonrası ALT ve AST düzeyleri çok yükseldi.  $T_3$  grubunda ise klemplenmenin sonlandırılması sonrası ALT ve AST düzeyleri yükseldi ancak yükselme hızı hem kontrol grubundaki 2. ve 3. saatlerde giderek azaldı.

Gerçek mekanizması bilinmemekle birlikte Pringle manevrası ile yapılan uzamış karaciğer iskemisi sonrası karaciğerin resusitasyonunda  $T_3$  uygulanmasının olumlu etkileri tespit edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Triiodotironin ( $T_3$ ), Pringle manevrası

**SUMMARY:** In this study we aimed to resuscitate the impaired liver functions with exogenous triiodothyronine ( $T_3$ ) after Pringle maneuver.

Pringle maneuver was performed on dogs for 50 minutes. In the  $T_3$  group ( $n=6$ ), 1.2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  per hour of  $T_3$  was administered intravenously for 3 hours after declamping. In the control group ( $n=6$ ) the same levels of volume of %0.9 SF solution was administered

YAZIŞMA ADRESİ: Dr. Mustafa TURAN

Kültür Apt. A Blok No:31,  
58080 Yenişehir, SİVAS

intravenously serum  $T_3$ , ALT and AST of all dogs before and after declamping in 0, 1st, 2nd and 3rd hours were measured. Dogs were observed until the eighth postoperative day.

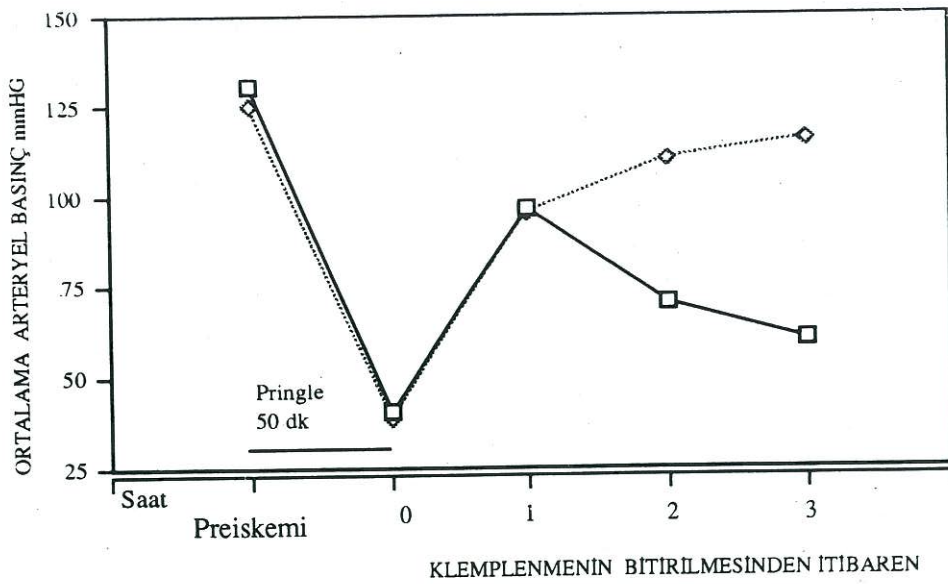
All the dogs in the control group were in shock after Pringle maneuver and died within 24 hours. All the dogs in  $T_3$  group recovered from the shock and survived for 8 days.

In the control group serum ALT and AST levels had a huge increase after declamping. In the  $T_3$  group after declamping serum ALT and AST levels increased but not as much as control group and then those serum levels decreased in 2nd and 3rd hours.

Though its exact mechanism is not clear,  $T_3$  administration is found to have positive effects in the resuscitation of liver after Pringle maneuver.

**Key Words:** Triiodothyronine ( $T_3$ ), Pringle maneuver

Pringle manevrası (hepatik triadın klempe edilmesi) hepatik travma ve karaciğer rezeksiyonu sırasında oluşan kanamayı kontrol etmek için sıklıkla uygulanmaktadır.<sup>1</sup> Bu manevra genellikle karaciğer fonksiyonlarını bozmaz ancak uzadığı zaman karaciğere zarar verir hastayı irreversibl şoka sokar ve sonuçta hasta kaybedilir.<sup>2,3</sup> Hepatik triadın klemplenmesi ve klemplenmesi sonrası karaciğere mitokondrial enerji metabolizmasında bozulmalar olmaktadır.<sup>4</sup>



**Şekil 1:** İki Grubun Ortalama Arteriyel Basınçlarının Karşılaştırılması

□ Kontrol Grubu      ◇ T<sub>3</sub> Grubu

Travma<sup>5</sup>, yanık<sup>6</sup>, elektif operasyon<sup>7</sup>, endotoksik veya hemorajik şok<sup>8</sup> gibi birçok cerrahi streste düşük T<sub>3</sub> (triiodotironin) sendromu sık sık görülmektedir. Düşük T<sub>3</sub> sendromunda; T<sub>3</sub> serum konsantrasyonunda belirgin azalma serum reverse T<sub>3</sub> (r-T<sub>3</sub>) konsantrasyonunda artış ve normal veya düşük serum Tiroksin seviyesi vardır. Bu sendrom asıl hastalığın ağır seyretmesi ve prognozu ile sık ilişkilidir.<sup>9</sup> Son yıllardaki çalışmalar dışardan T<sub>3</sub> verilmesinin sistemik hemodinami ve şokun prognozuna olumlu etkilere sahip olduğunu göstermektedir.<sup>10,11</sup>

T<sub>4</sub>'ün %80'den çoğu, T<sub>3</sub>'e karaciğerde dönüştürülür. O yüzden Pringle manevrası sonrası hepatik fonksiyonların resusitasyonu için T<sub>3</sub> verilmesinin olumlu etkileri olacağını düşünerek, hepatik triadın klemplenmesini takiben bu çalışmada uzamış Pringle manevrası T<sub>3</sub>'ün karaciğer fonksiyonları üzerine olumlu etkilerini araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmada ağırlıkları 10-15 kg arasında değişen 12 adet köpek kullanılmıştır. Anestezi Rhonpum® ve Ketalar® ile sağlanmıştır. Gelişebilecek hipovolemi ve hipoglisemiye karşı IV %10 Glucose deney sırasında verildi. Karına orta hat

insizyonu yapıldı ve hepatik triad bulunarak 50 dk. klempe edildi. Profilaktif amaçlı 1gr Cefataxim IV verildi. Femoral artere yerleştirilen kateter yardımıyla köpeklerin intraarteriyel basınçları Schiller AG CH 6340 q aleti ile ölçüldü.

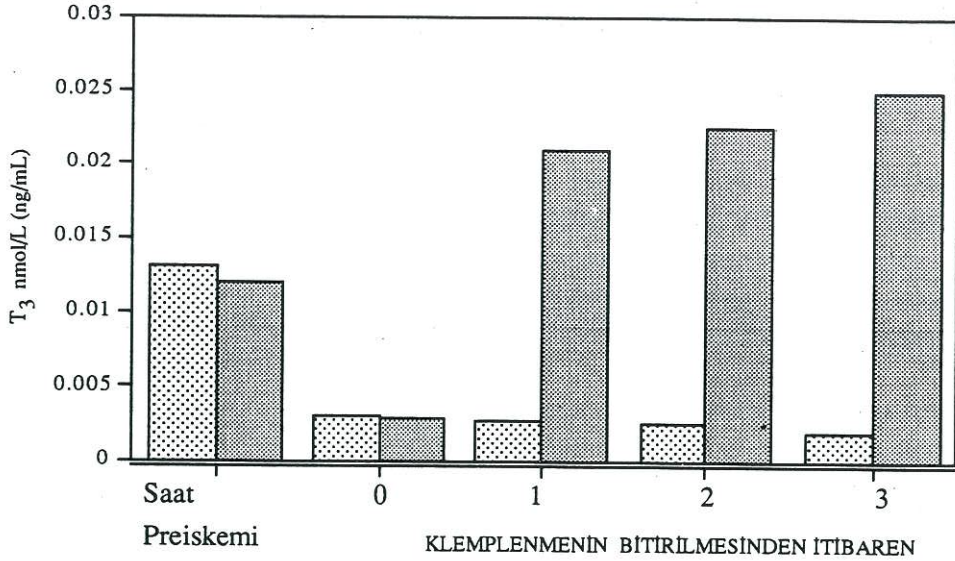
Köpeklerin 6 tanesine klemplenme sonrası 1000 ml %0.9 NaCl içine 10 mg T<sub>3</sub> (10mgT<sub>3</sub>/mol K. T<sub>3</sub> (Sigma Cu-Lth Lovis) çok az bir miktar 1 N potasyum hidroksitin yardımıyla konuldu. Klempin açılması sonrası T<sub>3</sub> mikroiñfuser pompası ile saatte 1.2µg/kg dozuyla 3 saatte verildi.

Altı köpek kontrol grubu olarak çalışıldı ve aynı miktarda %0.9'luk NaCl verildi.

Köpeklerin klemplenmeden önce ve klemplenme sonrası 0., 1., 2. ve 3. saatlerde kanları alındı ve T<sub>3</sub> ve ALT (Alanin Amino Transferaz) ve AST (Aspartate Amino Transferaz) çalışıldı. İstatistiksel anlamlılık için Wilcoxon Test ve Mann Whitney U Testi kullanıldı ve 0.05'den küçük p değerleri anlamlı olarak değerlendirildi.

## SONUÇLAR

Kontrol grubundaki tüm köpekler Pringle manevrasından 1 saat sonra şoka girdiler ve 24 sa



**Şekil 2:** Her İki Grubun Serum T<sub>3</sub> Düzeylerindeki Değişimleri

▨ Kontrol Grubu

▨ T<sub>3</sub> Grubu

at içinde öldüler. T<sub>3</sub> grubundakilerin hepsi şoktan kurtuldular ve operasyon sonrası 8 günden fazla yaşadılar.

Ortalama Arteriyel Kan Basıncı (OAB) değerleri ile her iki grubun OAB'daki değişimler Şekil 1'de görülmektedir. Klempenmeden önce, klempenmeden 1 saat sonra ve klempenme sona erdirildikten sonraki 1., 2. ve 3. saatlerde OAB; kontrol grubunda sırasıyla 110.0±5.6, 36.6±5.0, 80.5±4, 68.5±4.3 ve 50.1±4.7 mmHg idi (Şekil 1).

T<sub>3</sub> grubundaki değerler ise sırasıyla 120.1±5.0, 32.6±2.6, 88.7±4.8, 96.0±3.6 ve 106.0±5.1 mmHg idi.

Her iki grupta da klempenmeden 1 saat sonra OAB preiskemik düzeylere göre belirgin olarak düştü ( $p < 0.01$ ). OAB'de klempenmeden önceki ve 1 saat sonrasına dek her iki grup arasında belirgin bir fark yoktu. Klempenmenin sonlandırılması sonrası 2. ve 3. saatlerde T<sub>3</sub> grubu kontrol grubuna göre belirgin olarak daha iyi sonuçlar gösterdi ( $p < 0.01$ ).

Serum tiroid hormonu düzeyindeki değişimlere bakıldığında klempenmeden önce her iki grupta T<sub>3</sub>'te herhangi bir değişiklik yok iken, klempenme sırasında her iki grupta da belirgin bir şe-

kilde düştü ( $p < 0.01$  ve  $0.05$ ). Kontrol grubunda T<sub>3</sub> düzeyindeki düşüklük klempenme sona erdikten sonra da devam etti ( $p < 0.05$ ) (Şekil 2).

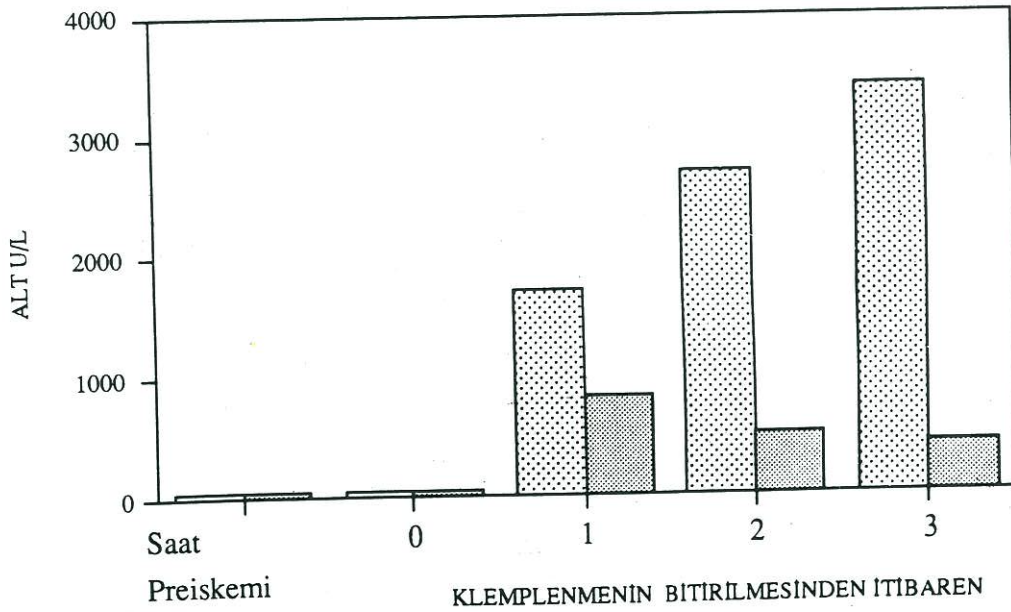
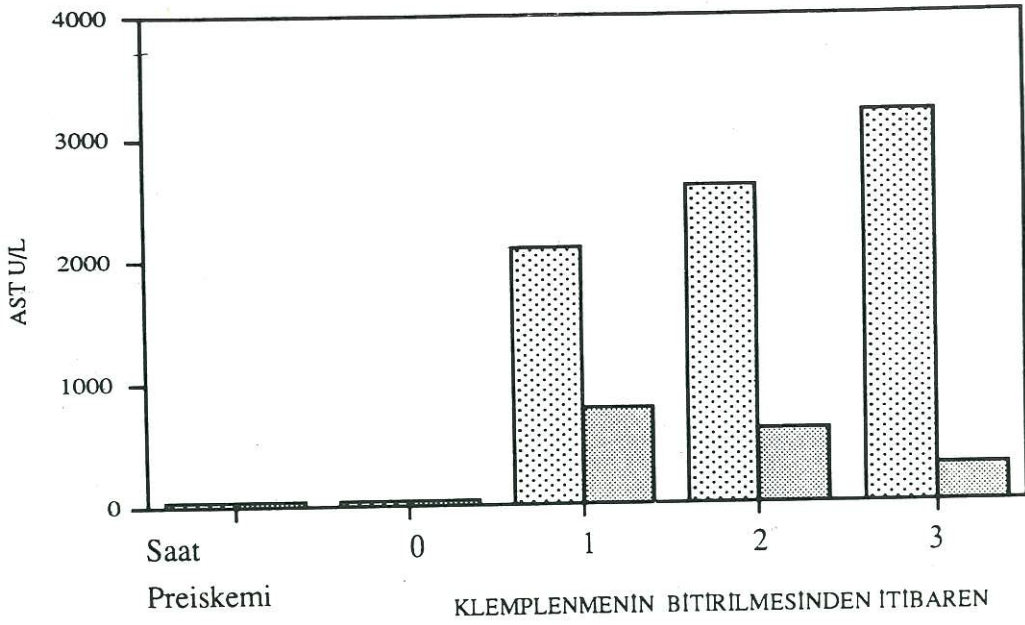
T<sub>3</sub> grubunda ise T<sub>3</sub> hormonu konsantrasyonu klempenme öncesi düzeyinde üzerine çıktı, ancak normal sınırlarda kaldı ve kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek düzeyde seyretti ( $p < 0.01$ ).

ALT ve AST düzeyleri klempenmeden önceki ve klempenme esnasında normal sınırlardaydı. Kontrol grubunda klempenmenin sonlandırılması sonrası ALT ve AST düzeyleri çok yükseldi (Şekil 3).

T<sub>3</sub> grubunda ise klempenmenin sonlandırılması sonrası, ALT ve AST düzeyleri yükseldi ancak yükselme miktarı hem kontrol grubundaki kadar değildi ( $p < 0.01$ ) hem de ALT ve AST düzeyleri 2. ve 3. saatlerde giderek düştü.

## TARTIŞMA

Köpeklerde yapılan 1 saatlik Pringle manevrasının ölümcül olduğu rapor edilmiştir.<sup>2,3</sup> Bizim deneyimizde kontrol grubundaki köpekler 24 saatten fazla yaşayamadılar ve T<sub>3</sub> düzeyleri, düşük T<sub>3</sub> sendromu ile uyumluydu. Ancak T<sub>3</sub> gru-



**Şekil 3:** Her iki Grubun serum aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerindeki değişimler.



Kontrol Grubu



T<sub>3</sub> Grubu

bundaki tüm köpekler 8 gün yaşadılar. Her iki grubun ortalama arteriyel basıncı klempe edilmenin sonlandırılmasını takiben 1 saatte 100 mmHg'e geldi ancak kontrol grubunda yavaş yavaş azaldı ve hayvanlar 24 saatte öldüler. Bu sonuçlar göstermektedir ki serum T<sub>3</sub> konsantrasyonu ile sistemik hemodinaminin devam ettirilmesi arasında bir ilişki mevcuttur. Bu ilişki Shigemotsu ve ark.nın kanın hemorajik şok modelindeki çalışmaları ile kanıtlanmıştır.<sup>11</sup>

Hepatik kan akımı portal ve hepatik arteriyel akımının toplamından oluşmaktadır. Hasar görmüş karaciğerde portal ve hepatik arteriyel kan akımı hepatositlere intrahepatik ve ekstrahepatik şantlar nedeniyle yeterince dağılamazlar.<sup>12</sup>

Triiodotironin verilmesi karaciğer dokusu kan akımını artırır ve bu artışın nedeni karaciğere giden kan miktarındaki artıştan değil de, kan hızındaki artıştan kaynaklanır. Sterling ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada T<sub>3</sub>'ün sistemik ve karaciğer dokusu kan akımı ile oksijen ve enerji tüketimini artırması nedeniyle karaciğerdeki oksijen düzeyini azalttığını öne sürmüştür.<sup>13</sup>

Okomato ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise T<sub>3</sub> verilmesinin karaciğer dokusu Hemogloblin'deki oksijen saturasyonunu artırdığını belirlemişlerdir. Sistemik kan basıncındaki artışın hepatik enerji metabolizmasını artırması şart değildir. Örneğin yine Okomato ve ark.nın yaptıkları araştırmada yüksek doz dopamin verilmesinin sistemik kan basıncını artırdığı ancak hepatik enerji metabolizmasını azalttığı belirtilmiştir.<sup>14</sup>

Ozawa ve arkadaşlarının T<sub>3</sub>'ün karaciğer resusitasyonundaki yeri üzerine yaptıkları çalışmada hepatik enerji metabolizmasının önemli bir göstergesi olan Arteriyel Keton Body Oranında (AKBO) T<sub>3</sub> grubunda kontrol grubuna göre belirgin bir düzelme bulmuşlardır. AKBO'nin düzelmesindeki fark T<sub>3</sub>'ün hepatik mitokondrial enerji metabolizmasındaki etkisini göstermektedir.<sup>15</sup>

T<sub>3</sub> kendisine karşı membranda reseptörü olması nedeniyle mitokondriyaya girmektedir ve mito-

kondrial aktiviteyi regüle etmektedir.<sup>13,16</sup> Böylece T<sub>3</sub> direkt mitokondriyaya girmekte ve enerji metabolizmasını artırmaktadır.<sup>13</sup>

Bir saatlik Pringle manevrası sonrası hepatik mikrosirkulatuar sisteminde bozulmalar olduğu ve klemplenmenin sonlandırılması sonrası T<sub>3</sub> verilmesinin karaciğer dokusu kan akımını arttırdığı belirlenmiştir.<sup>10,11,13</sup>

Sonuç olarak söylenebilir ki; gerçek mekanizması bilinmemekle birlikte, köpeklerde Pringle manevrası ile yapılan uzamış karaciğer iskemisi sonrası, karaciğerin resusitasyonunda T<sub>3</sub> uygulanmasının olumlu etkilerinin bunun olası nedeni olarak da enerji metabolizmasındaki defektin T<sub>3</sub> ile azaltılmasıyla reperfüzyon sonrası hepatik mikrosirkulatuar bozulmanın önlenmesi ile açıklayabiliriz.

## TEŞEKKÜR

Çalışmamızda bizlere her türlü yardımı yapan Cumhuriyet Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarı Veteriner Hekimi Sayın Yücel Yalman'a teşekkürlerimizi sunarız.

## KAYNAKLAR

1. Pringle JH: Notes on the arrest of hepatic hemorrhage due to trauma. *Ann Surg* 1908; 48:541-549.
2. Jolly PC, Foster JH: Hepatic inflow statis. *Surgery* 1963; 54:45-55.
3. Raffucci FL, Wangenstein OH: Tolerance of dogs to occlusion of entire afferent vascular inflow to the liver. *Surg Forum* 1952; 1:191-195.
4. Nitta N, Yamamoto S, Ozaki N, et al: Is the deterioration of liver viability due to hepatic warm ischemia or reflow of pooled-portal blood in intermittent portal triad cross-clamping? *Res Ex Med* 1988; 188:341-350.
5. Philips RH, Valente WA, Caplan ES, Connor ES, Connor TB, Wiswell JG: Circulating thyroid hormone changes in acute traumatic prognostic implications for clinical outcome. *J Trauma* 1984; 24:116-119.
6. Becker RA, Wilmore DW, Goodwin CW Jr, et al: Free T<sub>4</sub>, free T<sub>3</sub>, and reverse T<sub>3</sub> in critically ill, thermally injured patients. *J Trauma* 1980; 20:713-721.
7. Hagenfeldt I, Melander A, Thorell J, Tibblin S, Westgren U: Active and inactive thyroid hormone levels in elective and acute surgery. *Acta Chir Scand* 1979; 145:77-82.
8. Goretzki PE, Cavalieri RR, Wahl RA, et al: Thyroid hormone responses in hemorrhagic shock: Study in dogs and preliminary findings in humans. *Surgery* 1983; 93:768-777.
9. McLarty DG, Ratcliffe WA, McColl K, Stone D, Ratcliffe JG: Thyroid hormone levels and prognosis in patients with serious nonthyroidal illness. *Lancet* 1975; 2:275-276.
10. Hesch RD, Hüsch M, Ködding R, Höffken B, Meyer T: Treatment of dopamine dependent shock with

- triiodothyronine. *Endocrinol Res Commun* 1981; 8:229-237.
11. Shigematsu H, Smith RA, Shatney CH: Triiodothyronine increases survival in canine hemorrhagic shock. *Resuscitation* 1987; 15:233-243.
  12. Huet PM, Goresky CA, Villeneuve JP, Marleau D, Lough JO: Assessment of liver microcirculation in human cirrhosis. *J Vlin Invest* 1982; 70:1234-1244.
  13. Sterling K, Bernner MA, Sakurade T: Rapid effect of triiodothyronine on the mitochondrial pathway in rat liver in vivo. *Science* 1980; 210:340-342.
  14. Okamoto H, Yamamoto Y, Lin H, et al: Influence of dopamide on the liver assessed by changes in arterial ketone body ratio in brain-dead dogs. *Surgery* 1990; 107:36-42.
  15. Ozawa K, Aoyama H, Yasuda K, et al: Metabolic abnormalities associated with postoperative organ failure: A redox theory. *Arch Surg* 1983; 118:1245-1251.
  16. Sterling K, Campbell GA, Taliadouros GS, Brenner MA: Isolation of a mitochondrial membrane protein that specifically binds triiodothyronine (T<sub>3</sub>). *Clin Res* 1981; 29:508A, Abstract.