

T. C.
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI
Prof. Dr. HALUK KİPER

İSKEMİK HEPATİTİN PROFİLAKSİNDE
ALLOPURİNOLÜN NORMOTERMİK VE HİPOTERMİK
ORTAMLARDAKİ ETKİSİ
(Deneysel Çalışma)

UZMANLIK TEZİ

Dr. ADNAN ŞAHİN

ESKİŞEHİR - 1990

İ Ç İ N D E K İ L E R

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
BULGULAR.....	29
TARTIŞMA.....	43
SONUÇ.....	59
ÖZET.....	61
KAYNAKLAR.....	62

G İ R İ Ő

Geniş karaciğer yaralanmalarında, karaciğer tümörle-
rinin rezeksiyonlarında ve karaciğer transplantasyonları sı-
rasında karaciğer kan akımının bir süre için kesilmesi gere-
ęi doğmaktadır. Diğer yandan hemorajik Şok, sepsis, hepatik
arter ligasyonu veya karaciğerin çeşitli vasküler lezyonla-
rında da karaciğer kan akımı azalır¹ .

Karaciğer kan akımındaki akut azalma, iskemik hepatit
tablosunu ortaya ęıkarır. Bu durum uzun yıllardan beri kli-
nisyenlerin ilgisini ęekmiř ve karaciğer hücresini iskeminin
etkisinden korumak amacıyla, çeşitli ilağlar ve yöntemler
kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar karaciğer transplan-
tasyonlarında da önemli ilerlemelere yol aęmıřtır² .

Bu ęalıřmanın amacı, deney hayvanlarında normo ve hi-
potermik koşullarda yaratılan karaciğer iskemisinin önlenme-
sinde, bir ksantin oksidaz inhibitörü olan allopurinol'un
etkisini araştırmak ve konuyu literatür bilgileri ile tartış-
maktır.

G E N E L B İ L G İ L E R

Karaciğer, karın içinde a. hepatica ve v. porta gibi iki ayrı sistem kanıyla beslenen tek organdır³. Karaciğer kanlanmasının % 75'i v. portadan, % 25'i a. hepaticadan sağlanmakta ancak oksijenlenmenin % 50'sinden a. hepatica sorumlu tutulmaktadır⁴.

Karaciğer dokusu, portal kanal ve hepatik santral kanallardan oluşan ve birbirleriyle hiç temas etmeyecek şekilde dağılmış olan iki tünel sistemi tarafından doldurulmuştur. Bu iki sistemin terminal tünelleri ortalama 0.5 mm lik aralıklarla birbirinden ayrılır ve olabildiğince birbirlerine dik düzlemlerde seyrederek. Sinüzoidler normalde santral venleri bağlayan çizgilere dik olmak üzere düzensiz bir şekilde dağılmışlardır. Portal venin terminal dalları kanını sinüzoidlere boşaltırlar. Burada akımın yönü basıncın daha yüksek olduğu portal venden santral vene doğrudur⁵.

Santral hepatik kanallar hepatik venin kökçüklerini ve kökçüklerin adventisiasını içerir. Sınırlı sayıda karaciğer hücresinin oluşturduğu bir tabaka ile çevrelenmiş-

lerdir. Hepatik arteriolün dalı safra kanalları etrafında pleksus yapıp portal bölgedeki yapıların beslenmesini sağlar. Çeşitli seviyelerde sinüzoidal ağa dökülür. Direkt bir hepatik arterioler- portal venöz anastomoz yoktur.

Karaciğer hücreleri ile sinüzoidlerin duvarı arasında kalan potansiyel boşluklara Disse boşlukları denir. Bunlar sadece otopsi kesitlerinde görülür. Bu boşluklar, portal mesafedeki lenfatiklere doğru akan doku sıvısını taşırlar.

Karaciğer salgı sistemi safra kanalikülü ile başlar. Bu çok küçük tubüller karaciğer hücrelerinin yüzeyindeki oluklara yerleşmiştir. Karaciğer hücrelerinin etrafında poligonal ağlar yaparlar. Nadiren de sinüzoidal duvarlarla temastadırlar. İntralobüler kanaliküler ağ, ince duvarlı terminal safra kanalları veya kolanjiollere açılır ve bunlar da portal bölgedeki daha büyük safra kanallarında sonlanırlar⁵. Şekil 1'de karaciğerin anatomik yapısı görülmektedir.

Karaciğer hücresi, çeşitli organellerin de oksidatif fosforilizasyon ve enerji metabolizması başta olmak üzere sentez, depolama, detosifikasyon gibi sayılamayacak ölçüde çok metabolik fonksiyonun yerine getirildiği büyük bir laboratuvar gibidir.

Oksijen ihtiyacının yeterince karşılanamaması kara-

ciğer hücrelerinde harabiyete neden olur. Kalp yetmezliği, kan basıncının düşmesi ve karaciğer kan akımındaki azalma karaciğer hücrelerinin fonksiyonlarının bozulmasına yol açar. Bu nedenle düşük kan basıncı durumlarında, periferik yetmezliklerde ve sağ atriyum basıncı veya kalp atım hacminin düşmesiyle birlikte olan sağ kalp yetmezliklerinde karaciğer fonksiyon bozuklukları ortaya çıkar⁶.

Karaciğerin ikili kanlanma özelliği majör hemodinamik bozukluklarda bile bu metabolik fonksiyonların yerine yerine getirilebilmesini sağlar. Ancak bazen bu mekanizma yeterli olmaz ve iskemik hepatit ortaya çıkar^{7,8}. Bu hemodinamik bozukluklara ilave olarak geniş karaciğer travmalarının tedavisinde, karaciğer rezeksiyonlarında ve karaciğer transplantasyonları sırasında hepatic dolaşımın kesilmesi gibi akut dolaşım bozuklukları da iskemik hepatit tablosuna yol açar^{4,9}.

İSKEMİK HEPATİT

İskemik hepatit'de primer sorumlu olay hepatic kan akımındaki azalmadır. Venöz konjesyonun etkisi ikinci planda kalmaktadır^{1,7,8}.

İskemi sırasında karaciğer kan akımının komplet ya da inkomplet kesintiye uğramasına bağlı olarak ortaya çıkan kan lezyon masif veya bölgeseldir. İskemi periyodundaki

hücre hasarından yetersiz oksijenizasyon kadar metabolitlerin birikimi de sorumludur^{1,10}. Ancak meydana gelen hepatosellüler hasarın mekanizmaları hakkında fazla bilgi mevcut değildir. Bunun bir nedeni insan karaciğerinin iskemiye karşı olağanüstü bir tolerans göstermesi olabilir. Karaciğer hücreleri iskemiye karşı son derece rezistandır. Karaciğerin oksijen ekstraksiyon kapasitesi son derece yüksektir. Sistemik arter basıncı 60 mm/Hg'nin altına düşse bile sinüzoidlerde perfüzyon sabit bir hızla devam eder¹¹. Hemorajik şokta kan basıncı 50 mm/Hg dolayında iken karaciğer dışındaki tüm organlarda kan akımı 15 dakika içinde azalır. Karaciğer hücresi kendine gelen oksijenin normalde % 40'ını kullanmakta iken hipoksemi ya da iskemi anında hepatositin oksijen ekstraksiyon kapasitesi % 100'e ulaşır¹².

İskemiye bağlı karaciğer hasarının değerlendirilmesinde öncelikle biyokimik ve histopatolojik incelemelerden yararlanılır.

Biyokimik İncelemeler:

İskemik hepatit'in yol açtığı en çarpıcı biyokimyasal değişiklik transaminazlardaki artıştır.

İlk 24-48 saat içinde serum transaminazları normal değerlerin 8-100 katı kadar olabilen bir pik yapar. Ortalama 6 gün içinde hızla düşer ancak tamamen normale dönmez⁷.

Glutamik oksaloasetik transaminaz(GOT) kalp, karaciğer, iskelet kası ve böbrekte bol miktarda bulunur. Bu dokular akut olarak tahrip olduğunda hasara uğramış hücrelerden enzimin salınması ile serum değerleri yükselir. Hepatosellüler nekroz ya da myokard infarktüsünde çok yüksek değerler görülür.

Glutamik pruvik transaminaz (GPT) her ne kadar GOT ile karşılaşıldığında miktarı azsa da kalp ve iskelet kası ile karşılaşıldığında karaciğerde daha yüksek oranda bulunduğu görülür. Bu yüzden serumda artması karaciğer hasarı için SGOT den daha spesifiktir¹³.

Bir fosfomonoesteraz olan safradaki alkalen fosfataz karaciğer hücrelerinde yapılır. Safra yolları tıkanıklığı ve daha az oranda da karaciğer hücre hasarında artar. Ancak karaciğer hücre harabiyetini gösteren spesifik bir enzim değildir¹³.

Karaciğer hücre harabiyetini gösterebilen diğer enzimler arasında laktikdehidrogenaz (LDH), gamaglutamil transpeptidaz(GGT) ve 5- nükleotidaz (5-NT) sayılabilir.

Karaciğer hücre harabiyetinin değerlendirilmesinde pürin metabolitlerinin tayini de kullanılabilir.

Hücrelerin morfolojik ve fonksiyonel bütünlüğü sellüler ATP düzeyi ve mitokondrial oksidatif fosforilizasyon ka-

pasitesi ile ilgilidir^{14,15}. Soğukta saklanan karaciğer -
lerde pürin bileşiklerinin düzeyi hücre hasarının hassas
bir göstergesi olarak kabul edilmektedir¹⁶.

Karaciğer iskemisindeki sellüler ATP azalması özel-
likle iskeminin ilk 30 dakikası içinde meydana gelmektedir.
Sıcak iskemiden sonra hepatik kan akımının restorasyonu sı-
rasında özellikle ATP resentezi, doku viabilitesinin tayi-
ninde önem taşır¹⁷.

İskemi etkisinin değerlendirilmesinde kullanılan bir
başka yöntem doku sıvısının ölçülmesidir. İskemi sırasında
gerek hücre sel şişme ve gerekse membran hasarı sonucunda
doku sıvısında artma meydana gelmektedir.

Diğer bir yol ise karaciğer dokusunda protein sen-
tezindeki değişikliklerin tayin edilmesidir. Fornander ve
ark. nın yaptıkları bir çalışmada ratlarda hepatik arter ve
portal ven ligasyonunun karaciğerde protein sentezi üzerin-
deki etkileri incelenmiştir. Çalışmanın ilk aşamasında komp-
le karaciğer iskemisinin kısa süreli etkileri üzerinde du-
rulmuştur. Karaciğer protein sentezi hepatik arter ligasyo-
nundan 1 saat sonra azalmış ancak portal ven ligasyonundan
etkilenmemiştir. Araştırmanın ikinci aşamasında hepatik ar-
ter ve portal ven ligasyonunun uzun süreli etkileri incelen-
miştir. Bu aşamada hepatik arter ligasyonundan sonra azalan

protein sentezi 3 gün sonra normale dönmüştür. Portal ven ligasyonunun uzun süreli etkileri ise daha belirgindir. Karaciğerin sol ve median loblarında belirgin atrofi meydana gelmiştir¹⁸.

Histopatolojik değişiklikler:

En erken lezyonlar iskemiden 2 saat sonra ortaya çıkar ve reversibldır. Bu dönemde alınan biyopsilerde görülen değişiklikler primer olarak sentrolobülerdir. Hepatik venlerde konjesyon, karaciğer hücrelerinde hidropik dejenerasyon görülür. Bu dönem iskeminin reversibl olduğu dönemdir. İskeminin devamıyla birlikte nekroz meydana gelir. Karaciğer parankim değişiklikleri iskemiden 3 saat sonra ortaya çıkar ve bu değişiklikler irreversibldır.

Karaciğerde yağlı dejenerasyon ve fokal nekroz sahaları görülür. Sinüzoidler dilatedir ve hücre kordonları daralmıştır. Bazen nükleuslar piknotik olarak görülür. Rezidüel cisimcikler adı verilen intrastoplazmik inklüzyon cisimciklerine rastlanır. Şiddetli lezyonlar sentrolobüler bölgede konsantre olur. Bazen periportal bölgeye yayılabilir¹⁹. Karaciğer hücreleri sıklıkla sentrolobüler nekroz gösterir. Nekrotik bölgelerde çekirdek değişiklikleri vardır. Polimorfonükleer infiltrasyon görülebilir.

Elektron mikroskopu ile yapılan incelemelerde ödem,

endoplazmik retikulumda genişleme, mitokondrial şişme ve düzensizlik, lizozom sayı ve büyüklüğünde artma ve hücre membranında distorsiyon görülür.

Hücre Harabiyetinden Sorumlu Hücresel/Metabolik Faktörler:

İskemi sırasında hücresel harabiyete yol açtığı ile-ri sürülen bazı faktörler şunlardır:²⁰ 1) Yüksek enerji fosfatlarında azalma, 2) İntrasellüler kalsiyum konsantrasyonunda artma, 3) Hücresel sentez fonksiyonu kaybı, 4) Membran parçalayıcı süreçlerin aktivasyonu, 5) Endogen membran toksinlerinin ortaya çıkması.

Dikkati çeken en önemli metabolik komponent adenin nükleotit sistemidir. Bu sistem her hücrede adenzintrifosfat (ATP), adenzindifosfat(ADP), adenzinmonofosfat (AMP), inorganik fosfat (P_{in}) ve magnezyumdan meydana gelmiştir. ATP karbonhidrat metabolizması, protein sentezi, lipogene- sis ve hücre yapısı ile hücre volümünün korunması için gerekli hücresel fonksiyonlara enerji temin eder. İskemi tek et-ken olmamakla birlikte, hücrede oksidatif fosforilizsyonun durmasına ve buna bağlı olarak da mitokondrial ATP yapımı -nın durmasına neden olur²⁰.

Enerji azalması ve membran hasarını takiben kalsiyum iyonunun hücre içine girişiyle oksidatif fosforilasyon bo -

zulmakta, membran fosfolipazları ve intrasellüler proteazlar aktive olmakta, intrasellüler pH üzerine direkt etkisi ile hücre harabiyeti ortaya çıkmaktadır²⁰.

Hücre hasarının önemli kısmı reperfüzyon döneminde meydana gelmekte olup, mevcut hasar bu dönemde artar. Reperfüzyon sırasında membran hasarının ortaya çıkışına bağlı olarak ekstrasellüler kalsiyum iyonu hücre içerisine girer ve hücre ölümünden sorumlu bir faktör olarak kabul edilir²¹.

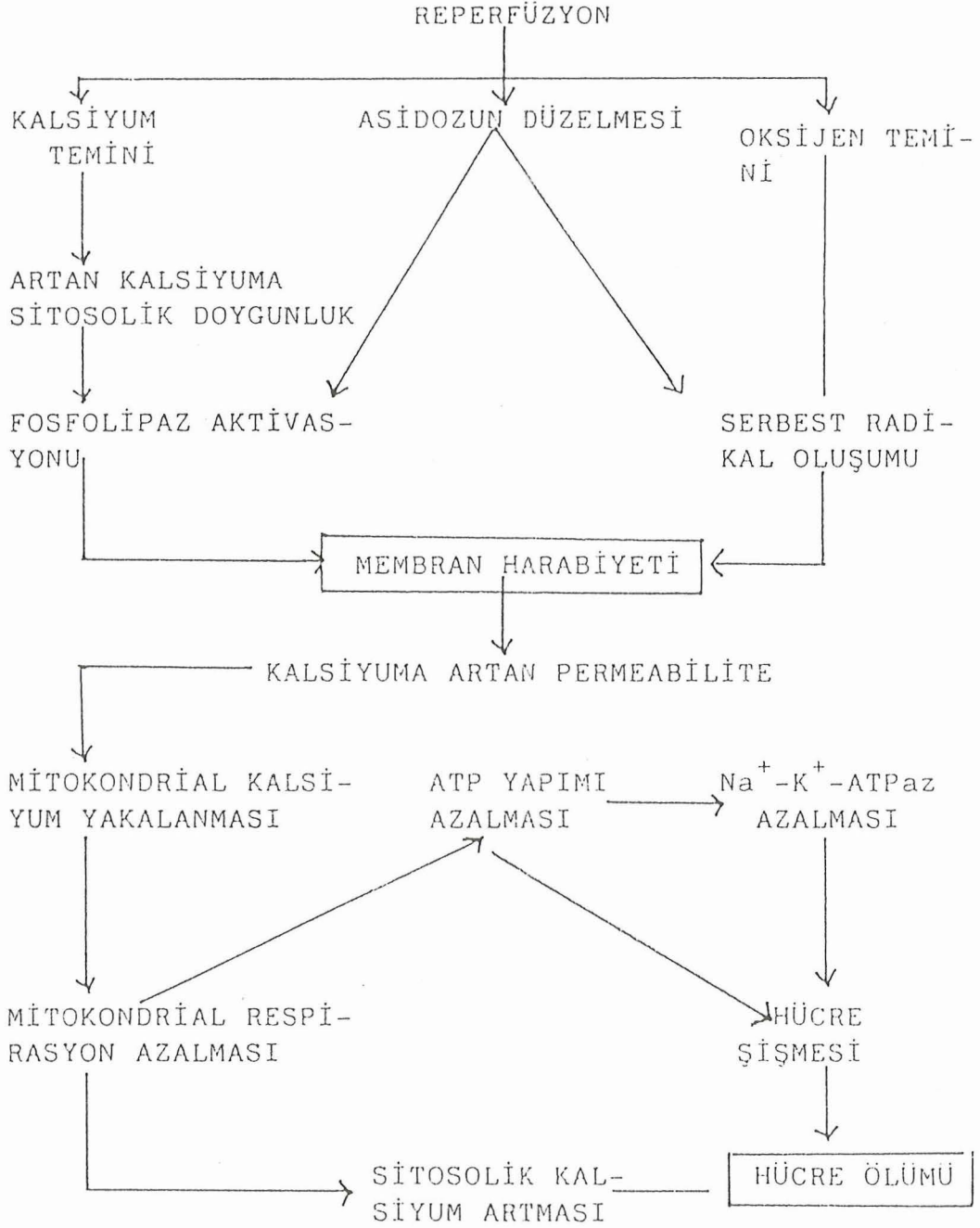
Serbest oksijen radikalleri sindirim sistemindeki çeşitli hastalıkların patogenezinde rol oynamaktadır. Enflamatuvar sindirim sistemi bozukluklarında, radyasyon hasarında ve karaciğer sirozunda serbest O_2 radikallerinin etkileri konusunda kanıtlar bulunmaktadır²². Serbest oksijen radikalleri aktive lökositlerden, ufak moleküllerin otooksidasyonundan, solubl enzim ve proteinlerden, membrana bağlı elektron transport enzimlerinden kaynaklanmaktadır²³.

Normal olarak dokularda serbest oksijen radikali mitokondride elektron transportunda aracı madde olarak meydana gelir. Bu maddelerin oluşabilmesi için moleküler oksijene gereksinme vardır. Oksijen elektron transportunda son aracıdır. Moleküler oksijenin ortamdaki serbest elektronu alarak redükte olmasıyla superoksit anyon (O_2^-) oluşur. Superoksit anyon oluşumu, serbest radikali meydana gelişinin ilk ba-

samağıdır. Daha sonra bu maddenin redüksiyon ürünleri olan hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikal (OH^\bullet) meydana gelir. Moleküler oksijende azalma olurken redüktan eşdeğerleri olan nikotinamid adenin nükleotit (NAD^+) ve flavin adenindinükleotit ($FADH^+$) de artma olur. Redüktan eşdeğerlerin aşırı miktarının oksijenin univalan redüksiyonu yoluyla superoksit anyon yapımını kolaylaştırdığı bildirilmiştir²⁰.

Serbest oksijen radikallerinin etkilerinin lökositlerin kapiller endotele adezivitelerinin artışı ile mekanik blokaj ve eritrosit agregasyonuna yol açması, membran lipidlerinin peroksidasyonu ile membran harabiyeti ve buna bağlı olarak permeabilitenin artışı, enerji üreten fosfatların yeniden oluşmaması ve enerji eksikliğine bağlı olarak $Na^+ - K^+$ pompasının çalışmaması, PGI_2 nin inhibisyonu ile PGI_2 / TxA_2 dengesinin bozulması ve trombosit adezyonu artması olduğu ileri sürülmüştür²⁰. Serbest oksijen radikallerinin reperfüzyon sırasında diğer hücresel/metabolik etkenlerle birlikte oluşturduğu etkiler Şekil 2'de şematize edilmiştir.

Serbest oksijen radikallerinin bu zararlı ve hücreyi ölüme götüren etkilerini ortadan kaldırmak için bu maddeleri yakalayan ve zararsız veya daha az zararlı maddelere çeviren ajanlar pekçok çalışmaya konu olmuştur. Kullanılan



ŞEKİL 2- REPERFÜZYON SIRASINDA HÜCRESEL/ METABOLİK FAKTÖRLERİN HÜCRE HARABİYETİNE KATKISININ ŞEMATİK ÖZETİ.

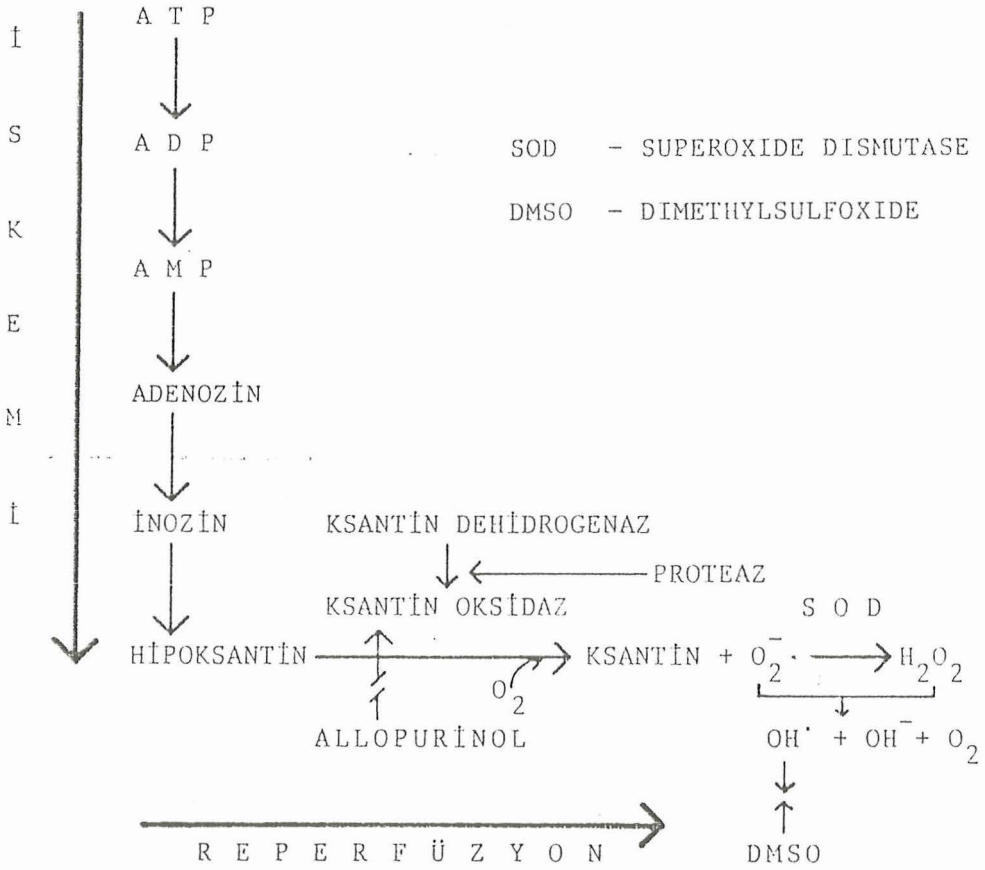
ajanlar arasında SOD(superoksit dismutaz), SOD + mannitol, katalaz, ksantin oksidaz inhibitörleri, alfa tokoferol ve DMSO(dimetilsulfoksit) sayılabilir²⁰.

İskemi ile dokularda zincirleme bir reaksiyon meydana gelir. Adenozin trifosfat (ATP) yıkıma uğrayarak önce adenozin monofosfat(AMP) daha sonra adenozin ve inozin meydana gelir ve bu da hipoksantine dönüşür. Ortamda mevcut bulunan ksantin oksidaz enzimi hipoksantinini ksantine dönüşmesine neden olur. Bu dönüşüm reperfüzyon sırasında meydana gelmekte olup ksantin oluşumu sırasında serbest radikaller açığa çıkar(Şekil 3). Bunlar içinde superoksit radikal geniş biçimde incelenmiştir²⁴. Superoksit radikal hem redüktan hem de oksidan etki gösteren bir ajandır. Superoksit radikalın toksisitesi iki kategoriye ayrılabilir:

- a) Doku hasarı
- b) Uyarılmış doku cevabı.

Aerobik hücrelerde redüklenen oksijen normal metabolik yollardan superokside dönüşmektedir. Bu nedenle tüm hücrelerde koruyucu bir enzim olan SOD bulunmaktadır²⁴. Bu enzimin hayvanlara enjekte edilmesi halinde antienflamatuvar etki gösterdiği deneysel çalışmalar ile ortaya konmuştur²⁵.

Serbest oksijen radikalleri vasküler düz kas tonüsü üzerinde etki gösterirler. Önde gelen etki vazodilatasyon olmakla birlikte bazen vazokonstriksiyona da yol açabilir-



ŞEKİL 3- İSKEMİK DOKUDA SERBEST OKSİJEN RADİKAL YAPIMININ ŞEMASI VE SERBEST RADİKAL YAKALAYICILARIN ETKİ NOKTALARI.

ler. Vasküler düz kas tonüsü üzerindeki bu etkiler direkt ve indirekt yoldan olabilir.

a). Superoksit anyonları vasküler düz kas üzerine direkt etki göstermez. İndirekt yoldan endotel relaksan faktörü inaktive ederek ya da noradrenalinin oksidatif yıkımını sağlayarak vasküler tonüsü değiştirir.

b) Hidrojen peroksit ve serbest hidroksil radikalleri direkt olarak vasküler düz kası etkileyerek ve endotelden nonprostanoid relaksan faktör salınımını stimüle ederek vazodilatasyona yol açarlar. Serbest oksijen radikalleri, iskemik dokuların reperfüzyonunda ve inflamasyonda vasküler tonüs ve mikrovasküler permeabilite değişikliklerinden sorumludur²⁶.

Serbest oksijen radikalleri lipid peroksidasyonuna da yol açarlar ve böylece hücre membran bütünlüğü bozulur. Kapiller membran bütünlüğünün bozulmasıyla kapiller permeabilitede artma meydana gelir. Böylece mikrosirkülasyon bozuklukları ortaya çıkar^{27,28,29}. Yapılan çalışmalarda iskemiye bağlı vasküler permeabilite artışlarından serbest oksijen radikallerinin sorumlu olduğu gösterilmiştir³⁰. SOD gibi superoksit radikal temizleyici ajanların intravenöz kullanımları ile iskemide vasküler permeabilite artışının büyük oranda önlendiği gösterilmiştir³¹. Ancak fareler üzerinde yapılan bir çalışmada masif karaciğer iskemi-

si gelişmesi halinde SOD'ın koruyuculuğu azalmıştır³².

İskemi ve reperfüzyona bağlı hücre hasarının oluşumundan pekçok faktör sorumlu olmakla birlikte en önemli etken serbest oksijen radikalleridir. Kalp, akciğer, beyin, böbrek ve ince barsaklarda meydana gelen iskemik değişikliklerde serbest oksijen radikallerinin önemi deneysel çalışmalarda ortaya konmuştur^{30,33,34}. İskemi-reperfüzyon hasarında serbest radikal reaksiyonlarının mitokondrilerdeki koenzim Q nun hipoksiye bağlı olarak otooksidasyona uğraması sonucunda bağlandığı öne sürülmektedir³⁵.

İskemi-Reperfüzyon Hasarında Korunma:

Hücre hasarı hem iskemi hem de reperfüzyon sırasında meydana geldiğine göre koruyucu önlemleri iskemide alınan önlemler ve reperfüzyonda alınan önlemler olarak ikiye ayırmak mümkündür¹.

1) İskemide alınan önlemler: İskemide membran fosfolipidlerinin yıkımı sonucunda kalsiyum hücre içinde akümüle olmaktadır²¹. Ratlarda iskemiden 30 dakika önce klorpromazin uygulamasıyla kalsiyum akümülasyonu azaltılabilmıştır. 3 saatlik iskemiden sonra klorpromazin mitokondrial disfonksiyonu reversibl hale getirmiştir. Bilindiği gibi yüksek kalsiyum iyonu konsantrasyonlarında

mitokondri fonksiyonları bozulmaktadır^{36,37}.

Yapılan deneysel bir çalışmada bir kalsiyum antagonistisi olan verapamil deneysel akut böbrek yetmezliğinin profilaksisinde faydalı bulunmuş ancak morfolojik değişiklikleri önleyememiştir²¹. İskemi döneminde bir başka mekanizma lizozomal enzimlerin aktivasyonudur¹. Ratlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda klorakin uygulamasıyla fosfolipid yıkımı önlenmiş ancak azalan mikrozomal enzim aktivitesi normale döndürülemediği^{38,39}.

Karaciğer, hipotermi yöntemi ile transplantasyon öncesi 24-48 saat saklanabilmektedir⁴⁰. Geniş karaciğer rezeksiyonlarında klempleme periyodu süresince 4 °C de ringer laktat perfüzyonu yapılabilir⁴¹. Ringer laktat eksternal soğutma amacıyla da kullanılabilir. Isı azaldıkça dokunun oksijen kullanımı ve diğer metabolik fonksiyonları giderek azalır. Soğuk, sodyum pompasını kontrol eden enzim sistemlerinin inaktive olmasına yol açar. 5 °C de oksijen kullanımının normalin % 5'i düzeyine, aktif su transportunun ise ölçülemeyecek düzeye kadar azaldığı gösterilmiştir⁴².

Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada 90 dakika -

lık hepatik iskemiden 1 saat önce koenzim Q verilerek mitokondrial solunum hızı ve doku enerji düzeyi arttırılarak bilmiştir⁴³. Koenzim Q serbest radikal temizleyicisi olarak etki göstermektedir.

Diğer bir serbest radikal temizleyicisi olan alfa tokoferol ile de benzer sonuçlar alınmıştır. Ratlar üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada 3 gün süreyle 10 mg/kg alfa tokoferol uygulanması karaciğer iskemisinde survi oranını arttırmıştır. Alfa tokoferol uygulaması sırasında iskemiden 90 dakika sonra bile ATP resentezinde artma olduğu tespit edilmiş ve alfa tokoferolün iskemik karaciğer hücre hasarında koruyucu olduğu sonucuna varılmıştır³⁴.

2) Reperfüzyonda alınan önlemler:

Glutasyon(GSH) karaciğerde önemli bir radikal temizleyicisidir⁴⁴. Karaciğerde glutasyon düzeyinin azalması halinde reperfüzyonda hücre hasarı artmaktadır.

Serbest oksijen radikallerine bağlı doku hasarının meydana gelmesinde, purin ve aldehit metabolizmasında rol oynayan ksantin oksidaz enzimi önemli bir yer tutmaktadır⁴⁵⁻⁴⁶. Ksantin oksidaz karaciğerde son derece yüksek bir aktiviteye sahiptir. Karaciğer ince barsaklardan sonra bu enzimin önemli ikinci kaynağıdır⁴⁷. Ksantin oksidaz hepatik hücrelerin stoplazmalarında lokalizedir. Normal

koşullarda bu enzim NAD^+ (nikotinamid dinükleotid) e bağımlı dehidrogenaz (D) formunda bulunur. Proteoliz veya anaerobik ortamda enzim D formundan oksijene bağımlı O formuna dönüşür. Barsaklar ve kalp ile karşılaştırıldığında hipotermik iskemi sırasında karaciğerde D-O dönüşümü yavaş, normotermik iskemide ise bu dönüşüm çok daha hızlı olmaktadır⁴⁷.

İskemi ATP metabolizmasının yan ürünlerinden özellikle hipoksantin birikimine yol açar. Ksantin oksidaz hipoksantin ksantine, ksantin de ürik aside dönüşmesini sağlar⁴⁹. Hipoksantin, ksantin oksidaz için de ön madde olmaktadır. İskemik dokularda ksantin oksidaz aktivitesinde hızlı bir artış olur. İskemi izleyen reperfüzyon sırasında ise artan ksantin oksidaz aktivitesi önemli miktarda serbest oksijen radikali oluşmasını sağlar. Bu yüzden iskemi reperfüzyon hasarının önlenmesinde ksantin oksidaz aktivitesinin inhibisyonu üzerinde önemle durulmaktadır. Bu amaçla kompetitif ksantin oksidaz inhibitörü olan allopurinol ile çalışmalar yapılmıştır⁵⁰.

Serbest oksijen radikalleri izole perfüze köpek pankreasında oluşturulan deneysel akut pankreatitin patogenezinde de önemli rol oynamaktadır. Deneysel pankreatit

oluşturulan köpeklerde allopurinol kullanılarak ksantin oksidazdan serbest oksijen radikali üretimi inhibe edilmiş ve akut pankreatit gelişmesi önlenmiştir. Ancak hastalık sürecinin başlamasından sonra allopurinol kullanımı ile akut pankreatitin gidişi önlenememiştir. Hastalığın başlamasından sonra allopurinolün koruyuculuk gösterememesi serbest oksijen radikallerinin yol açtığı vasküler permeabilite artımının kapiller endotel ve bazal membran hasarının irreversibl safhaya girmiş olmasıyla izah edilmiştir⁵¹.

Ksantin oksidaz inhibisyonunun etkileri akciğerlerin iskemi reperfüzyon modelinde de incelenmiştir. Bu amaçla bir ksantin oksidaz inhibitörü olan lodoksamid ratlar üzerinde oluşturulan deney modelinde kullanılmıştır. Lodoksamidin iskemi-reperfüzyon hasarını önemli ölçüde azalttığı ancak tamamen ortadan kaldıramadığı görülmüştür. Akciğerlerde pulmoner vasküler rezistans azalması ve akciğer parankimi ile alveoler boşluklarda albumin akümü-lasyonunda azalma tespit edilmiştir⁵².

Ratlarda Zymosan veya Cobraverom faktörü ile kompleman aktivasyonu sağlanarak oluşturulan hepatik iskemi modelinde allopurinol ve lodoksamidin etkileri incelenmiştir. Bu çalışmada allopurinol ve lodoksamid kompleman

aktivasyonundan önce uygulanmıştır. Ancak ne allopurinol ne de lodoksamid hepatik kan akımını efektif olarak arttıramamıştır. Aynı deneyde SOD + katalaz kombinasyonu karaciğer iskemisini hafifletmiştir. Sonuçta oksijen metabolitlerinin yalnızca ksantin oksidaz aracılığıyla üretilmediği düşünülmüştür⁵³.

Allopurinolün karaciğer iskemisi üzerindeki olumlu etkileri birçok çalışma ile ortaya konmuştur. Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada sol ve median karaciğer loblarında iskemi oluşturulmuş ve iskemiden 10 dakika önce 50 mg/kg i.v. allopurinol verilmiştir. Allopurinolün etkisi, karaciğer dokusunda protein sentezi, doku sıvısı ve adenin nükleotit ölçümleri yapılarak incelenmiştir. İskemide karaciğerde protein sentezi azalır. Bundan sorumlu olan faktörler enerji düzeyindeki azalma, doku asidozu ve intrasellüler sıvı ve iyon değişiklikleridir⁵⁴.

Simms ve ark. nın yaptıkları bir çalışmada, allopurinol normotermik hepatik iskemide koruyucu olarak bulunmuş ve iskemi sırasında oluşan serbest oksijen radikallerinin en önemli kaynağının ksantin oksidaz olduğu bu araştırmacılar tarafından da savunulmuştur⁵⁵.

Allopurinol ilk kez Hitchings Elion ve arkadaşları tarafından antineoplastik bir ajan olarak öne sürülmüş

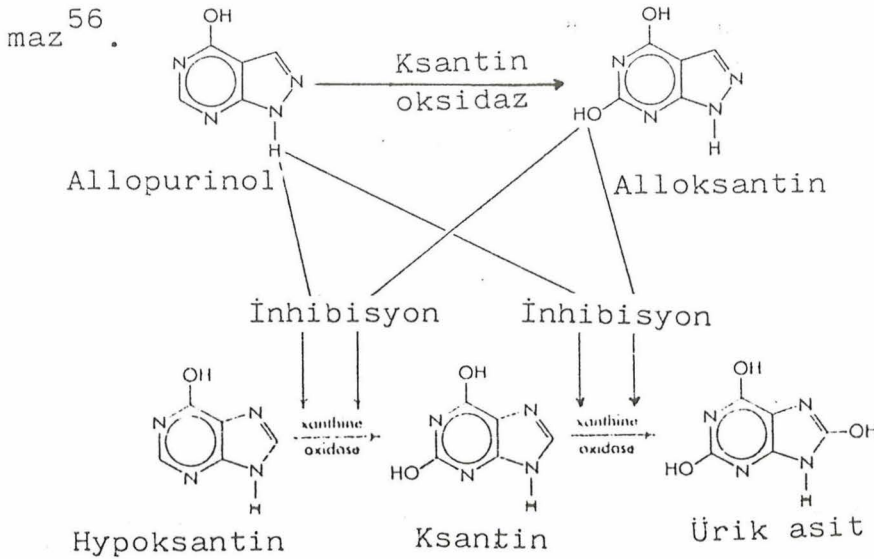
ancak antimetabolik aktivitesinin bulunmadığı ve invitro testler ile ksantin oksidaz inhibitörü olduğu ortaya çıkmıştır. İnvivo olarak ksantin oksidaz üzerindeki inhibitör etkisi ilk kez 6 merkaptopurin tedavisi gören lösemik hastalarda saptanmıştır. Allopurinol, 6-merkaptopurinin ksantin oksidaz tarafından inaktive olmasını geciktirmiş ve ürik asitin hem plazma konsantrasyonunu hem de renal itrahını azaltmıştır⁵⁶.

Allopurinolün Farmakolojik özellikleri:

Allopurinol (4 hidroksi pyrazolo (3, 4-d) pyrimidine) yapısal bir hipoksantin analogudur. Allopurinol ve primer metaboliti olan alloksantin (oxypyriminol) ksantin oksidazı inhibe ederler. İnsanda ürik asit primer olarak hipo ksantin ve ksantin ksantinoksidaz ile katalize edilen oksidasyonu sonucu oluşur (Şekil 4).Allopurinol düşük konsantrasyonlarda bu enzimin substratı üzerinde kompetitif inhibisyon, yüksek konsantrasyonlarda ise nonkompetitif inhibisyon yapar. Ürik asit biyosentezinin inhibisyonu, ürik asitin plazma konsantrasyonunu ve üriner itrahını azaltır. Daha solübl olan oksipürin prekürsörlerinin plazma konsantrasyonlarını ve renal itrahını arttırır⁵⁶.

Allopurinol, oral alınımından sonra hızla absorbe edilir ve plazma konsantrasyonu 2 ila 6 saat içerisinde

tipik yapar. Alınan dozun % 20'si 48-72 saat içerisinde feçesle itrah edilir. Allopurinolün yarı ömrü 2-3 saat - tir. Primer olarak alloksantine dönüşür. Tek dozun % 10'u, kronik medikasyonda ise % 30'u idrarla değişmeden itrah edilir. Alloksantin itrahında glomerüler filtrasyon ile tubuler reabsorbsiyon arasındaki denge önem taşır. Renal fonksiyonları normal olanlarda alloksantin yarı ömrü 18-30 saat kadardır. Glomerüler filtrasyonun azalması ile bu süre artar. Ksantin oksidaz inhibisyonunda alloksantin, allopurinol kadar etkili değildir. Ancak kronik medikas- yonda alloksantin akümüasyonu önemli terapötik etki ya- par. Genetik ksantin oksidaz eksikliği bulunan hastalar, allopurinolü alloksantine çeviremezler. Allopurinol ile metabolite olan alloksantin total doku sıvısı içinde da- ğılım gösterir. Ancak beyinde diğer dokulardaki konsant- rasyonun yarısı kadar bulunur. Plazma proteinlere bağlan- maz⁵⁶.



ŞEKİL 4: Allopurinolün ürik asit metabolizması üzerine etkisi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Deneysel Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışmada Eskişehir Belediye İl Veteriner Müdürlüğü'nden temin edilen, 10 günlük karantina sürelerini doldurmuş sokak köpekleri kullanıldı. 12-28 kg arasında değişen bu köpeklerde cinsiyet farkı gözletilmedi.

Denekler 12 saatlik bir açlık dönemini takiben 6 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar, Parke-Davis), i.m. uygulanarak anesteziye edilip ameliyat masasına yerleştirildi. Daha sonra v. femoralis kateterize edildi. Bu kateter sıvı vermek ve kan örnekleri almak için kullanıldı.

Denekler 4 guruba ayrıldı. İskemi gurubu (G I), 7 köpekten oluşuyordu. İskemiden 1 saat önce serum fizyolojik (%0 0,9 luk NaCl solüsyonu) infüzyonuna başlandı. Median laparotomi yapıldıktan sonra v. porta ve a. hepatica diseksiyon edilerek Satinsky klempiyiyle oklüze edildi. 20 dakikalık iskemi periyodundan sonra klemp açıldı. Karın kontinü ipek sütürlerle kapatıldı.

Allopurinol gurubu (G II), 7 köpekten oluşuyordu. Bu guruba kleplemeden 1 saat önce başlayarak 50 mgr/kg dozda allopurinol 45 dakika süreyle i.v. infüze edildi. (allopurinolün intravenöz formu Anadolu Üniv. Eczacılık Fak. Analitik Kimya Anabilim Dalında hazırlanmıştır). Daha sonra G I'deki işlemler uygulandı.

Soğuk iskemi gurubu (G III), 7 köpekten oluşuyordu. Oklüzyondan 1 saat önce SF infüzyonuna başlandı. Daha sonra median insizyonla laparotomi yapılarak karaciğer üzerine ve altına +4 derecede ringer laktat solüsyonu emdirilmiş kompresler yerleştirildi. A. hepatica ve v. porta oklüze edildi. 20 dakika sonra klemp açıldı ve karın kapatıldı.

Soğuk iskemi + allopurinol gurubu (G IV), 7 köpekten oluşuyordu. İskemiden 1 saat önce başlayarak 50 mgr/kg allopurinol i.v. infüze edildi. Median laparotomi yapılarak karına girildi. Karaciğer üzerine G III'te yapıldığı gibi lokal soğutma uygulandı. 20 dakikalık oklüzyon süresinden sonra klemp açıldı. Karın kapatıldı.

Tüm deney guruplarında 0 ,6 ,12 ve 24. saatlerde alınan kan örneklerinden SGOT, SGPT ve ALP ölçümleri yapıldı. SGOT ve SGPT değerleri Reitman- Frankel, ALP Bassey Lawry yöntemleri ile çalışıldı. Kan değerleri tek yönlü

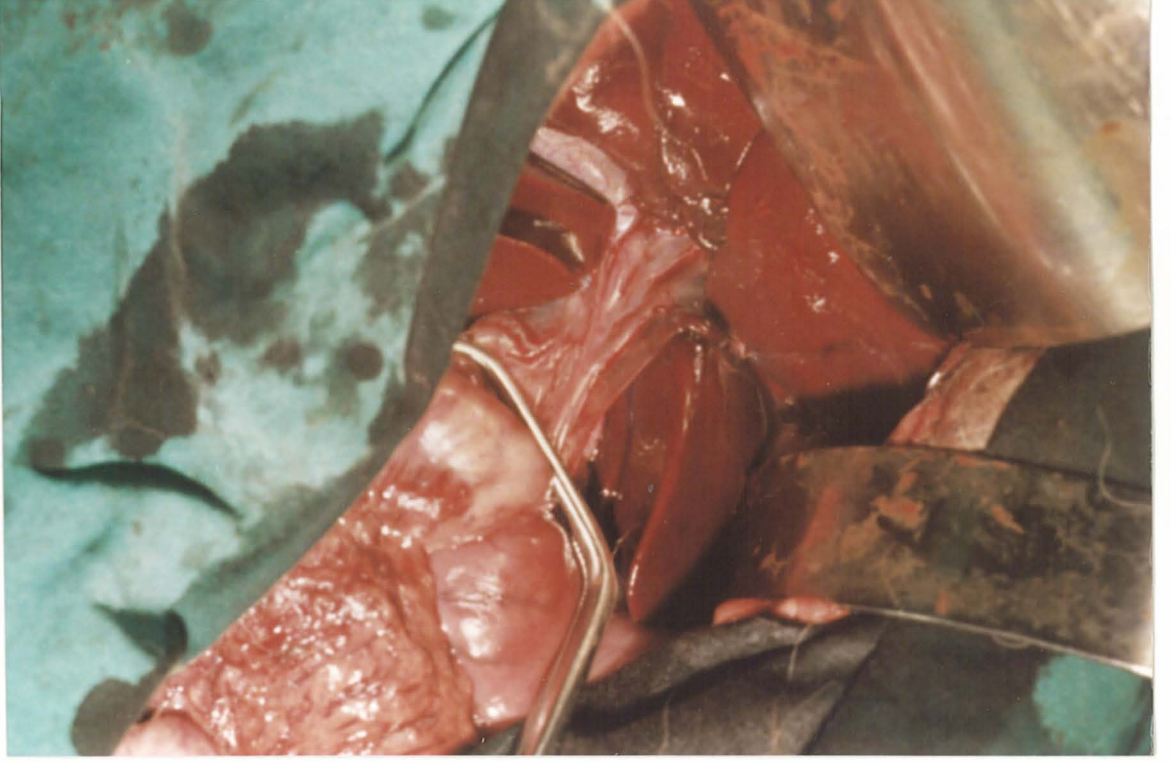
varyans analiz yöntemi ile istatistiksel olarak değerlendirildi.

24. saatte relaparotomi yapılarak karaciğer biyopsisi alındı. Bu spesmenler % 10'luk formaldehit solüsyonu ile tespit edildi. Alınan örneklerden parafin bloklar hazırlanıp 6 mikronluk kesitler alınarak hematoksilen eozinle boyandı. Hazırlanan kesitler tek bir patolog tarafından kör olarak ışık mikroskopunda değerlendirildi. Tespit edilen histopatolojik bulgulardan konjesyon, hidropik dejenerasyon, yağlı dejenerasyon: yok(-), hafif (+), orta(++), şiddetli(+++) olarak dört derece üzerinden değerlendirildi. Bu bulgular Fisher tam olasılık testi ile değerlendirildi. Nekroz açısından her spesimde 10 büyük büyütme alanında nekrotik hücre sayımı yapıldı ve guruplar tek yönlü varyans analizi yöntemi ile istatistiksel açıdan değerlendirildi.

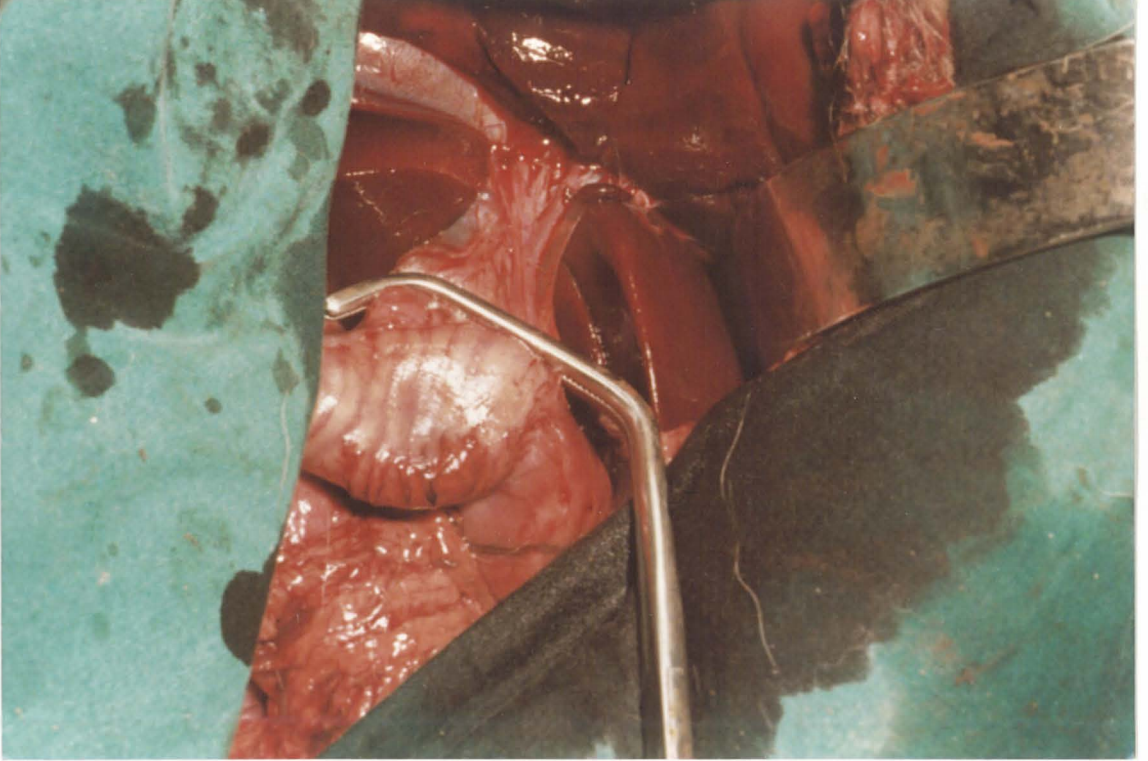
Deney sonunda köpekler sodyum thiopenthole(Penthotal, Abbott)ün intrakardiyak enjeksiyonu ile öldürüldü.

İstatistiksel inceleme Anadolu Üniversitesi Tıp Fak. İstatistik Bilim Dalında yapıldı.

A. hepatika ve v. portanın 20 dakikalık oklüzyonun ilk ve son dönemlerindeki karaciğerin makroskopik görünümü, Resim 1 ve Resim 2 de gösterilmiştir.



RESİM 1: A. hepatica ve v. porta nın oklüzyonun ilk dönemi.



RESİM 2: 20 dakikalık oklüzyonun son dönemi.

B U L G U L A R

Deney hayvanlarından 0 , 6 , 12 ve 24. saatlerde alınan kan örneklerinden serum GOT, GPT ve ALP değerleri çalşııldı.

Serum GOT değerleri:

Tablo 1:0. saatte serum GOT değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması.

Gurup Adı	n	Ortalama	s	SHx
1. Gurup	7	23.43	8.92	3.37
2. Gurup	7	30.14	24.57	9.28
3. Gurup	7	18.57	6.58	2.49
4. Gurup	7	28.86	9.01	3.40

Serum GOT değerleri 0. saatte gruplar arasında önemli bir farklılık göstermemiştir(SD:3, f:0.98,p) 0.05^{ns}).

Tablo 2: 6. saatte serum GOT değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması.

Gurup Adı	n	Ortalama	s	SHx
1. Gurup	7	58.00	30.53	11.54
2. Gurup	7	44.00	33.05	12.49
3. Gurup	7	39.71	26.42	9.99
4. Gurup	7	90.00	38.54	14.57

Guruplar arasında 6. saatte istatistiksel olarak önemli bir farklılık vardır(SD:3, f:3.45, $p < 0.05^*$). Özellikle soğuk uygulanan allopurinol gurubunda yükselme daha belirgindir.

Tablo 3: 12. saatte serum GOT değerlerinin guruplar arası karşılaştırılması.

Gurup Adı	n	Ortalama	s	SHx
1. Gurup	7	70.86	57.68	21.80
2. Gurup	7	30.43	15.10	5.71
3. Gurup	7	56.57	30.95	11.70
4. Gurup	7	39.00	30.34	11.47

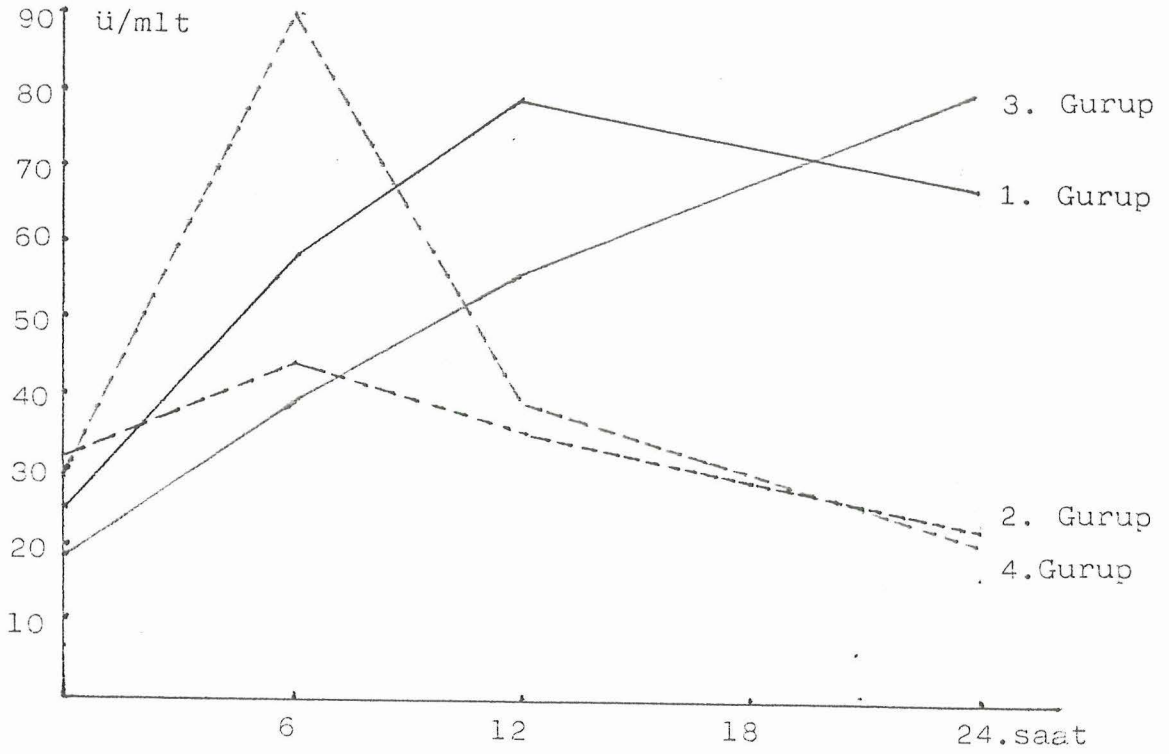
Guruplar arasında 12. saatte istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir(SD:3, f:1.68, $p > 0.05^{ns}$).

Tablo 4: 24. saatte serum GOT değerlerinin guruplar arası karşılaştırılması.

Gurup Adı	n	Ortalama	s	SHx
1. Gurup	7	67.71	37.83	14.30
2. Gurup	7	23.00	7.85	2.97
3. Gurup	7	81.71	48.48	18.32
4. Gurup	7	21.57	4.47	1.69

Guruplar arasında 24. saatte istatistiksel farklılıklar vardır(SD:3, f:6.88, $p < 0.01^{**}$). Allopurinol verilen

ve soğuk + allopurinol uygulaması yapılan grupta 24. saatteki serum GOT değerleri, iskemi ve soğuk iskemi uygulanan gruplara oranla belirgin bir düşüklük göstermektedir.



Grafik 1: Serum GOT değerlerinin gruplar arasında saatlere göre karşılaştırılması.

Serum GPT Değerleri:

Tablo 5: 0. saatte serum GPT değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması.

Gurup Adı	n	Ortalama	s	SHx
1. Gurup	7	33.57	26.99	10.21
2. Gurup	7	26.29	17.21	6.51
3. Gurup	7	19.43	5.83	2.20
4. Gurup	7	28.71	7.63	2.88

0. saatte serum GPT değerleri istatistiksel açıdan farklılık göstermemiştir(SD:3, f:0.87, $p > 0.05^{ns}$).

Tablo 6: 6.saatte serum GPT değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması.

Gurup Adı	n	Ortalama	s	SHx
1. Gurup	7	73.14	29.97	11.31
2. Gurup	7	41.43	23.58	8.91
3. Gurup	7	47.14	35.22	13.31
4. Gurup	7	61.43	38.06	14.39

İstatistiksel olarak 6. saatte gruplar arasında farklılık bulunamamıştır(SD: 3, f:1.38, $p > 0.05^{ns}$)

Tablo 7: 12. saatte serum GPT değerlerinin guruplar arası karşılaştırılması.

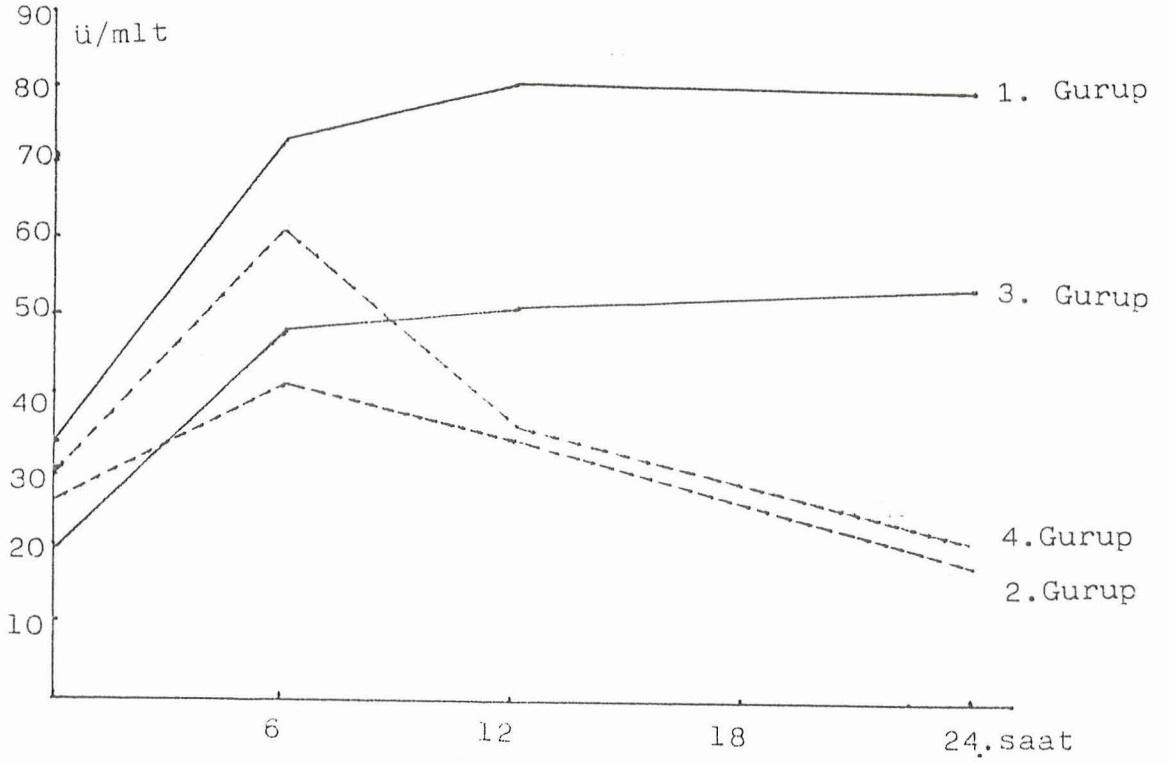
Gurup Adı	n	Ortalama	s	SHx
1. Gurup	7	79.71	42.90	16.22
2. Gurup	7	33.57	14.26	5.39
3. Gurup	7	50.71	35.46	13.40
4. Gurup	7	35.29	19.95	7.54

I. Gurup olarak belirtilen iskemi kontrol gurubunda 12. saatteki ortalama GPT değerleri istatistiksel olarak diğer guruplardan önemli farklılık göstermektedir(SD:3,f:3.46, $p < 0.05^*$).

Tablo 8: 24.saatte serum GPT değerlerinin guruplar arası karşılaştırılması.

Gurup Adı	n	Ortalama	s	SHx
1. Gurup	7	78.06	36.07	13.63
2. Gurup	7	17.43	4.96	1.88
3. Gurup	7	54.00	35.76	13.52
4. Gurup	7	21.00	9.43	3.57

İstatistiksel olarak 24. saatte serum GPT deęerleri allopurinol ve soęuk+allopurinol uygulanan guruplarda çok önemli derecede dūřüklük göstermektedir(SD:3, f:8.82, $p < 0.001^{***}$).



Grafik 2: Serum GPT değerlerinin guruplar arasında saatlere göre karşılaştırılması.

Serum alkalen fosfataz değerleri:

Tablo 9: 0.saatte serum ALP değerlerinin guruplar arası karşılaştırılması.

Gurup Adı	n	Ortalama	s	SHx
1. Gurup	7	57.71	31.99	12.09
2. Gurup	7	51.00	38.19	14.43
3. Gurup	7	58.14	30.20	11.41
4. Gurup	7	49.14	14.99	5.67

İstatistiksel açıdan 0. saat serum ALP değerleri, guruplar arasında farklılık göstermemektedir(SD: 3,f:0.16,

$p > 0.05^{ns}$).

Tablo 10: 6. saatte serum ALP değerlerinin guruplar arası karşılaştırılması.

Gurup Adı	n	Ortalama	s	SHx
1.Gurup	7	77.00	54.32	20.53
2. Gurup	7	84.43	19.04	7.20
3. Gurup	7	81.00	55.50	20.98
4. Gurup	7	88.57	45.21	19.09

İstatistiksel olarak guruplar arasında önemli bir farklılık bulunamamıştır(SD:3, f:0.08, $p > 0.05^{ns}$)

Tablo 11: 12. saatte serum ALP değerlerinin guruplar arası karşılaştırılması.

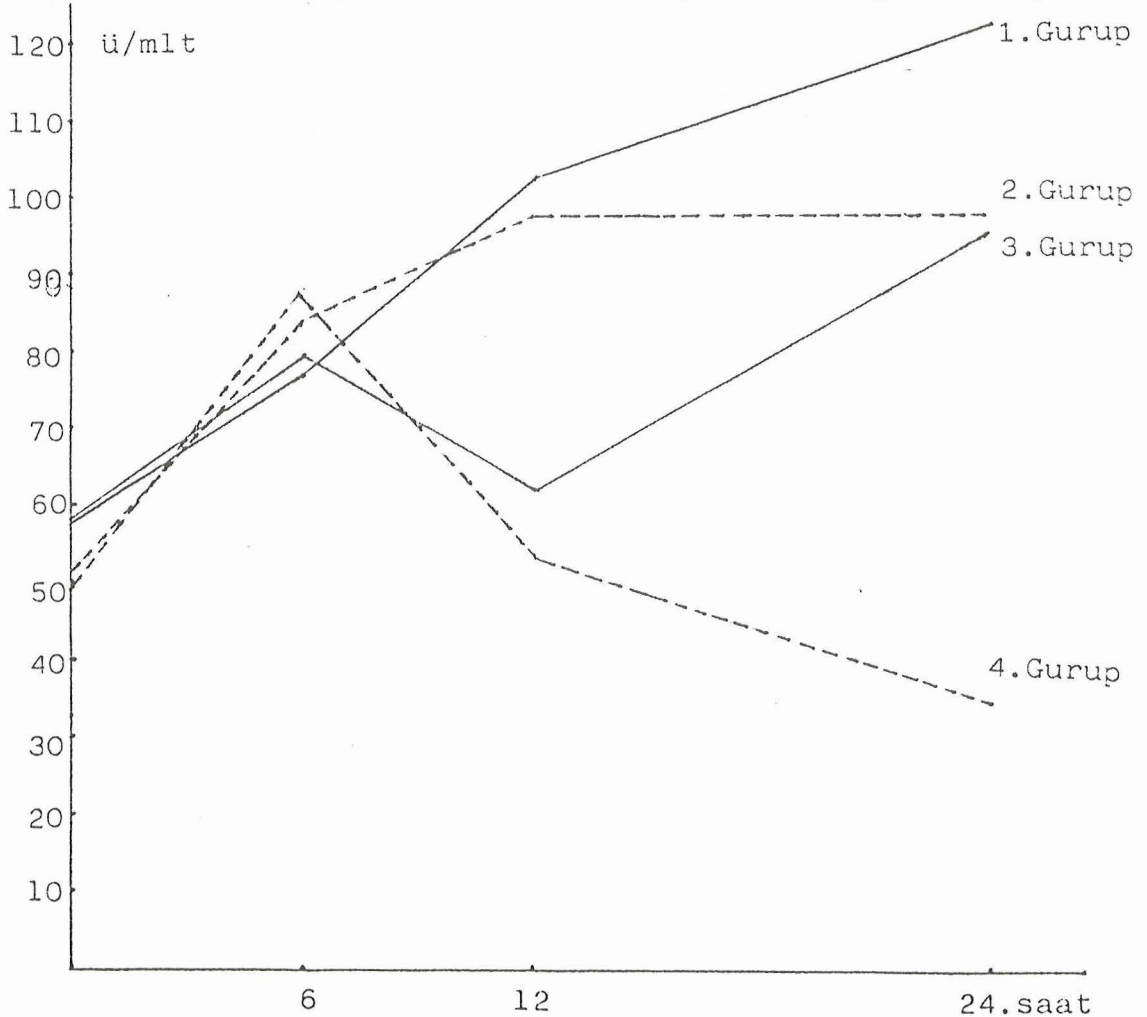
Gurup Adı	n	Ortalama	s	SHx
1. Gurup	7	103.00	50.41	5.00
2. Gurup	7	98.00	13.23	19.06
3. Gurup	7	62.86	32.00	12.09
4. Gurup	7	53.14	32.31	12.21

İstatistiksel açıdan guruplar arasında farklılık tespit edilmiştir. İskemi kontrol gurubunda 12. saat ALP değerleri diğer guruplara oranla daha yüksek bulunmuştur (SD: 3, f:3,64, $p < 0.05^*$)

Tablo 12: 24. saatte serum ALP değerlerinin guruplar arası karşılaştırılması.

Gurup Adı	n	Ortalama	s	SHx
1. Gurup	7	122.86	45.78	17.30
2. Gurup	7	97.71	29.69	11.22
3. Gurup	7	95.43	85.09	32.16
4. Gurup	7	30.29	18.60	7.03

Guruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığı zaman iskemi kontrol gurubunda diğer guruplara oranla önemli bir farklılık tespit edilmiş (SD:3, f: 4.14, p < 0.05*) ve en düşük ALP değeri soğuk + allopurinol gurubunda gözlenmiştir.



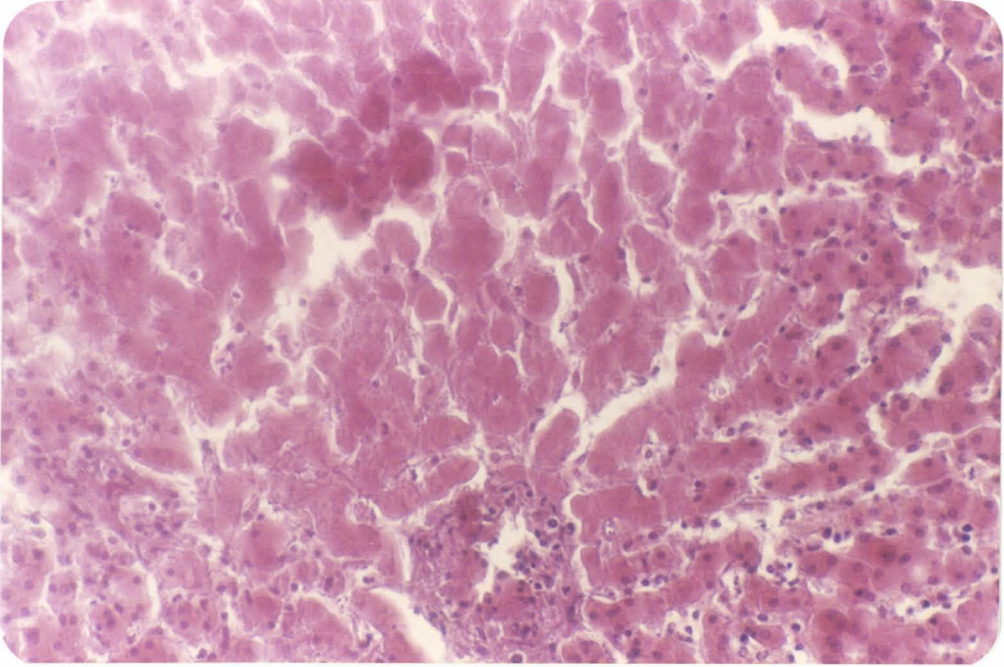
Grafik 3: Serum ALP değerlerinin guruplar arasında saatlere

göre karşılaştırılması.

HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

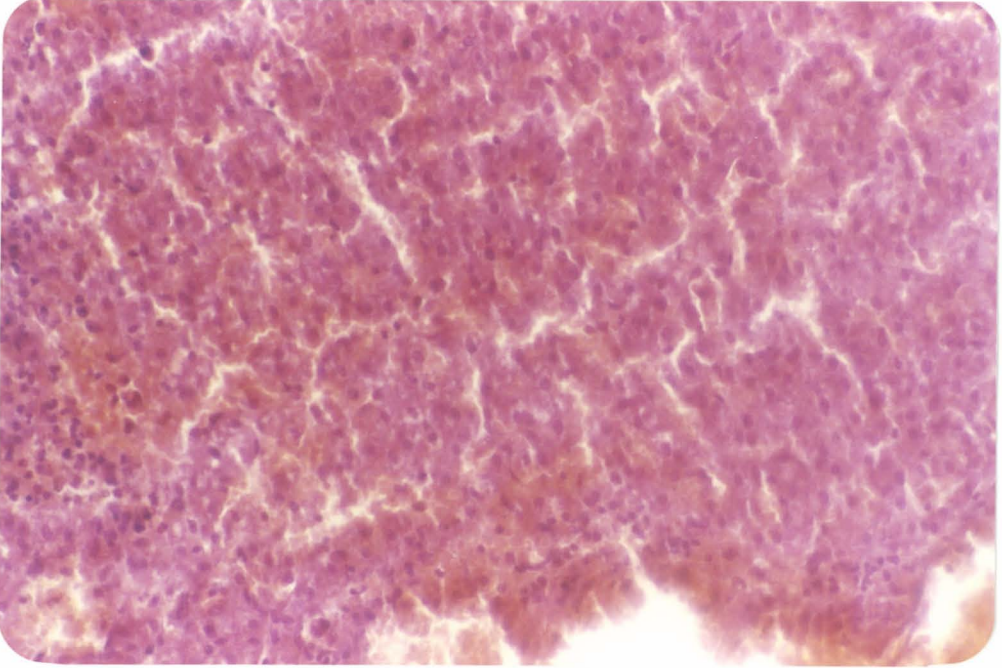
Tüm guruplarda 24. saatte karaciğerden alınan spesmenler ışık mikroskopu altında değerlendirildi. Histopatolojik kriterler kanama, hidropik dejenerasyon, yağlı dejenerasyon ve nekrozdu.

İskemi kontrol gurubunda (G I) 2 deney hayvanında hafif derecede konjesyon görüldü. Konjesyon görülen her iki deney hayvanında orta derecede hidropik dejenerasyon vardı. Diğer beş deney hayvanında belirgin sentrolobüler nekroz oluştu. Bu gurupta 10 büyük büyütme alanındaki nekrotik hücre sayı ortalaması 52.61 ± 26.46 idi.



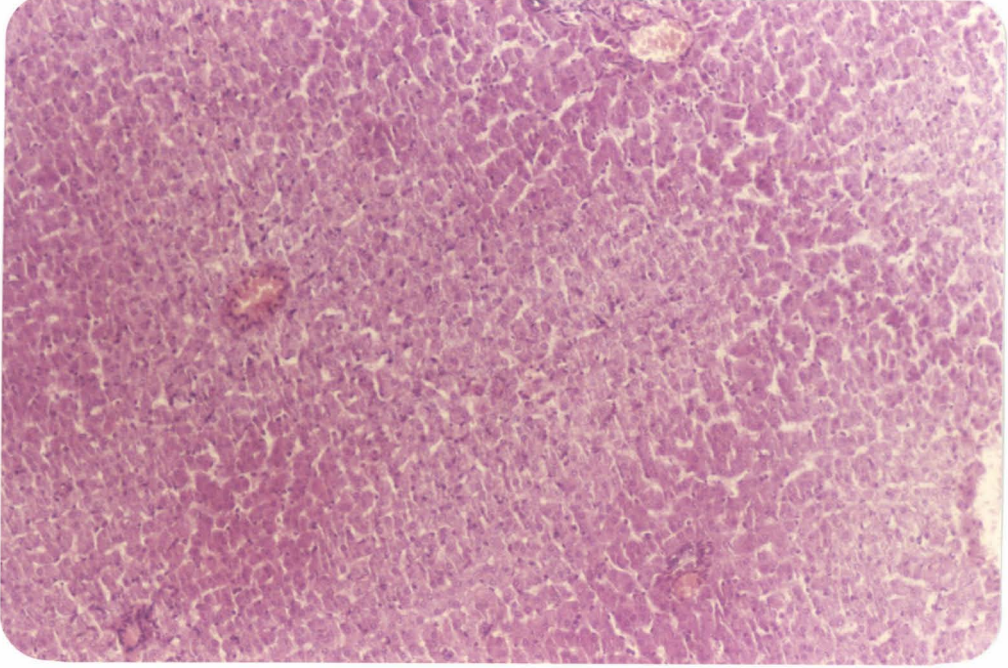
Resim 3: İskemi kontrol gurubunda görülen sentrolobüler nekroz alanları. H.E. x64

Allopurinol ile ön tedavi uygulanan grupta (G II) dört deney hayvanında orta derecede, bir deney hayvanında şiddetli konjesyon vardı. Dört deney hayvanında orta derecede, iki deney hayvanında şiddetli hidropik dejenerasyon görüldü. Bir deney hayvanında hafif, bir deney hayvanında orta derecede yağlı dejenerasyon saptandı. Sadece bir deney hayvanında nekroz görüldü. Bu grupta 10 büyük büyütme alanındaki nekrotik hücre sayı ortalaması 0.33 ± 0.33 idi.



Resim 4: Allopurinol gurubunda görülen konjesyon alanları. H.E.x64

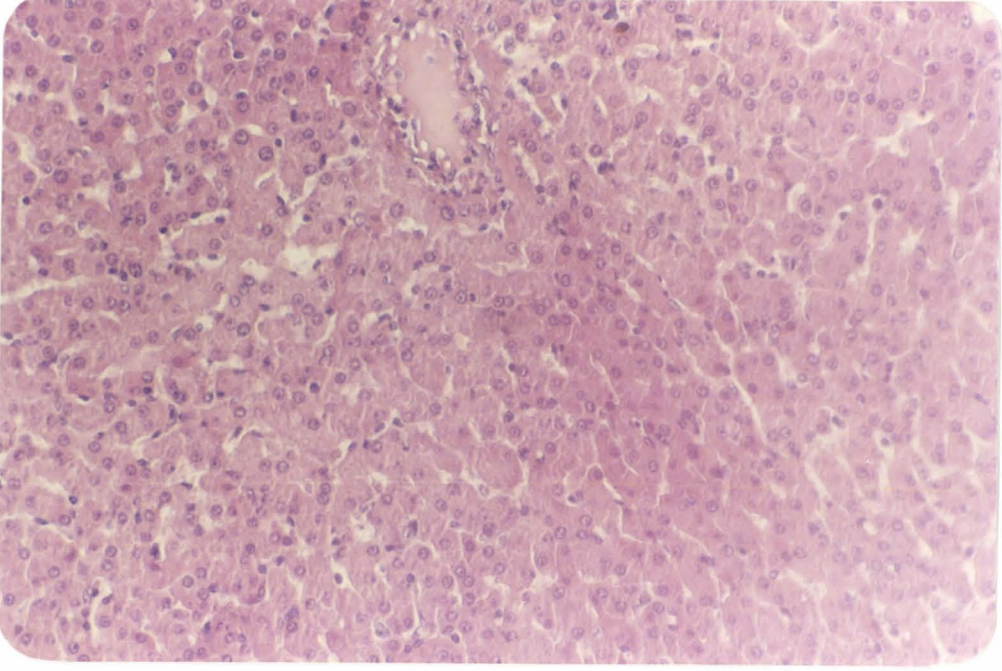
Hipotermik ortamda iskemi yapılan grupta (G III) dört deney hayvanında hafif, bir deney hayvanında orta derecede konjesyon vardı. Üç deney hayvanında orta derecede üç deney hayvanında şiddetli derecede hidropik dejenerasyon mevcuttu. Bir deney hayvanında yağlı dejenerasyon saptandı. Bu grupta dört deney hayvanında sentrolobüler nekroz vardı. 10 büyük büyütme alanındaki nekrotik hücre sayı ortalaması 9.74 ± 6.16 idi.



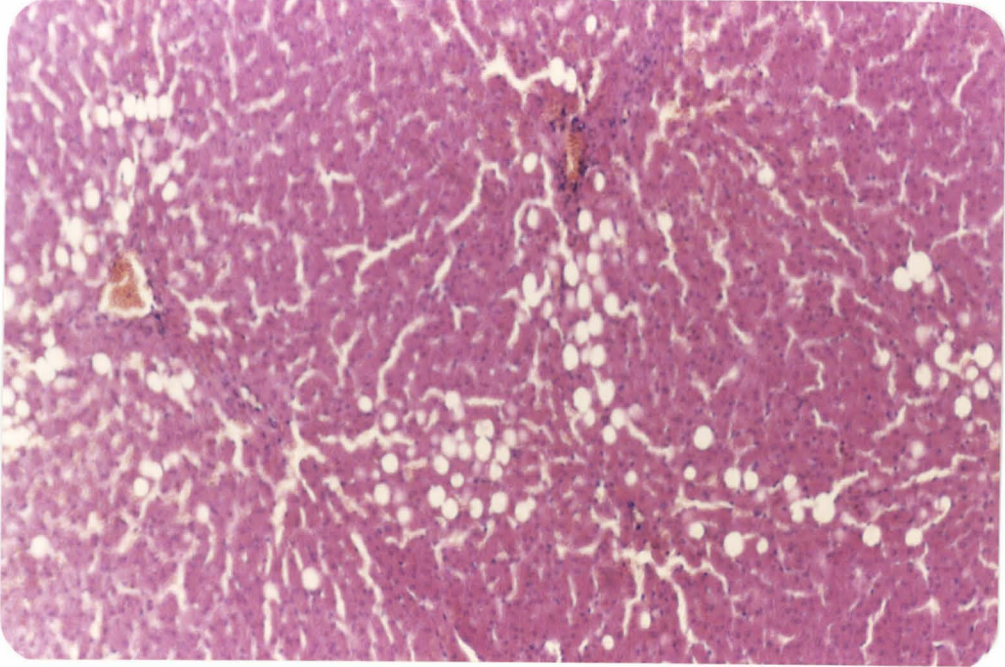
Resim 5: Soğuk kontrol gurubunda görülen hidropik dejenerasyon alanları. H.E.x32

Hipotermik ortamda allopurinol ile ön tedavi uygulanan grupta (G IV) dört deney hayvanında orta derecede iki deney hayvanında şiddetli konjesyon vardı. İki de-

ney hayvanında orta derecede beş deney hayvanında şiddetli hidropik dejenerasyon mevcuttu. Bu gurupta yağlı dejenerasyon ve nekroz görülmedi.



Resim 6: Soğuk+allopurinol gurubunda görülen hidropik dejenerasyon alanları. H.E.x64



Resim 7: Allopurinol gurubunda görülen yağlı dejenerasyon alanları. H.E.x32

TABLO 13:Histopatolojik bulguların gruplar arasında karşılaştırılması.

HARABİYET DERECESİ	KONJESYON				HİDROPIK DEJENERASYON				YAĞLI DEJENERASYON			
	G I	G II	G III	G IV	G I	G II	G III	G IV	G I	G II	G III	G I
YOK	5	2	2	1	5	1	1	-	7	5	-	7
HAFİF	2	-	4	-	-	-	-	-	-	1	1	-
ORTA	-	4	1	4	2	4	3	2	-	1	-	-
ŞİDDETLİ	-	1	-	2	-	2	3	5	-	-	-	-
χ^2_f	0,1431				0,1431				0,095			
p	> 0,05 ^{ns}				> 0,05 ^{ns}				> 0,05 ^{ns}			

G I:n:7 , G II n:7, G III n:7, G IV n:7

Tüm guruplarda 10 büyük büyütme sahasındaki nekrotik hücre sayı ortalamalarının istatistiksel olarak karşılaştırılması Tablo 14'de verilmiştir.

Tablo 14: Mikroskopik olarak nekrotik hücre sayısal ortalamalarının guruplar arası karşılaştırılması.

Gurup Adı	n	Ortalama	St.Sapma	St.Hata
1. Gurup	7	52.61	69.99	26.46
2. Gurup	7	0.33	0.87	0.33
3. Gurup	7	9.74	16.31	6.16
4. Gurup	7	0.00	0.00	0.00

İskemi kontrol gurubu, diğer guruplara göre istatistiksel olarak önemli derecede farklılık göstermektedir (SD:3, f:3.40, $p < 0.05^*$). Gurup IV de hiç nekrotik hücre görülmemiştir.

T A R T I Ő M A

Karaciğer travmalarının tedavisinde, karaciğer rezeksiyonlarında ve karaciğer transplantasyonları sırasında hepatik dolaşımın durdurulması ile geçici bir iskemik hepatit tablosu yaratılır. Daha sonra oklüzyonun kaldırılmasıyla reperfüzyon dönemi başlar.

İskemi-reperfüzyonda meydana gelen hepatoselüler hasarın mekanizmaları hakkında fazla bilgi mevcut değildir. Bunun bir nedeni, insan karaciğerinin iskemiye karşı olağanüstü bir tolerans göstermesi olabilir. Karaciğer hücreleri iskemiye karşı son derece rezistandır. Karaciğerin oksijen ekstraksiyon kapasitesi son derece yüksektir. Sistemik arter basıncı 60 mm/Hg'nin altına düşse bile sinüzoidlerde perfüzyon sabit bir hızda devam eder¹¹.

İskemik hepatit profilaksisinde bir ksantin oksidaz inhibitörü olan allopurinolün etkilerini araştırmak amacı ile planlanan bu deneysel çalışmada a. hepatika ve v. porta 20 dakika süre ile klempe edilerek karaciğerde iskemi

oluşturuldu.

Portal ven ile hepatik arter birlikte bağlandığı zaman, karaciğerin tolere edebileceği iskemi suresinin 20 dakika ile 2 saat arasında değişebileceğine dair yayınlar vardır⁵⁷. Bu süre, karaciğer soğutularak ve ringer laktat perfüzyonu yapılarak, 75-120 dakikaya kadar uzatılabilmiştir. Hatta plazma-bikarbonat-glukoz-prokain solüsyonu verilerek bu sürenin 180-210 dakikaya kadar çıkartılabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur⁵⁸.

Elektif karaciğer cerrahisi uygulamalarında, sıcak iskemi zamanının uzatılması amacıyla steroidlerden ve hipotermiden faydalanılmıştır^{59,60,61,62,63}. Bir çalışmada oklüzyon öncesinde 22 hastaya 30-40 mg/kg olmak üzere solumedrol uygulanarak % 82 olguda bu süre 20 dakikanın üzerine çıkartılabilmiřtir⁵⁸. Karaciğerin komple iskemiye dayanma süresi ratlarda 60-120 dakika, babunlarda ise 90-120 dakika olarak bildirilmiřtir¹.

Çalışmamızda portal dekompresyon yapılmadığı ve iskemi süresince karaciğerden herhangi bir perfüzyon mayisi geçirilmediği için, iskemi süresini 20 dakika olarak seçtik. Çünkü amacımız iskeminin hepatosit üzerindeki öldürücü etkilerini gözlemek değil, allopurinolün karaciğer iskemisindeki koruyucu etkilerini göstermekti.

İskemiye bağlı hepatik hücre sel değişiklikler sonucu birçok fizyolojik bozukluklar da meydana gelmektedir. ATP depolarının boşalması, anaerobik metabolizmanın iş - lemesi ve doku laktat miktarının artması ile doku pH'sı - nın azalması sonucu hücre membran permeabilitesi bozulmak - ta ve sitozolik komponentler(örn. enzimler) hücre dışına sızmaktadır. SGOT ve SGPT bu enzimlerdendir. Hücre hasarı - nın derecesiyle paralellik gösterecek şekilde hepatosit dışına salınırlar. Bu nedenle bu iki enzim, hepatik dis - fonksiyon markerleri olarak sıklıkla kullanılırlar⁵⁰.

İskemik hepatitin yol açtığı en çarpıcı biyoşimik değişiklik transaminazlardaki artıştır. İskemik hepatitin kliniğinde ilk 24-48 saat içinde serum transaminazları pik yapar. Bu pik, normal değerin 8-100 katı kadar olabilir. Ortalama 6 gün içinde hızla düşer ancak tamamen normale dönmez. Serum alkalen fosfataz değerlerindeki yükselme ise iskemik hepatitin seyri sırasında kolestazın ortaya çıkma - sı ile mümkün olmaktadır^{7,8}.

Tavşanlar üzerinde yapılan bir karaciğer iskemisi modelinde, karaciğer fonksiyonlarının göstergesi olarak serum transaminaz ve alkalen fosfataz değerleri incelen - miştir. Bu çalışmada iskemiye karşı koruyucu olarak bir serbest radikal temizleyicisi olan DMSO kullanılmış, is -

kemiden 2 saat sonra alınan transaminaz değerleri en yüksek seviyede bulunmuş, 24. ve 48. saatlerde azalarak başlangıç değerlerine yaklaşmıştır².

Mckenzie ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada serum transaminaz değerleri postoperatif 1. gün en yüksek seviyelerine yükselmiş, 7 gün süre ile hızlı bir düşüş göstermiş, daha sonra giderek yavaşlayan bir hızla azalarak sabitleşmiştir⁶⁴.

Cohley ve arkadaşlarının 1982'de yaptıkları bir çalışmada çeşitli iskemi tiplerinde(hemorajik şok, komplet vasküler oklüzyon) serum transaminazlarındaki artmanın karaciğer hücre hasarı ve hepatik disfonksiyon ile paralellik içinde olduğu ortaya konmuştur¹⁹. Transaminaz düzeyi, şoktaki bir karaciğerde şokun derecesi ve sentrolobüller nekrozun yaygınlığı ile de orantılıdır⁶.

Şoktaki hastalarda karaciğer fonksiyonlarının incelendiği bir çalışmada ilk 2-24 saat içinde serum transaminaz değerlerinde bir artma olduğu tespit edilmiştir. 9-14. günler arasında (bu dönem faz 2 olarak adlandırılmıştır) bu enzim düzeyleri giderek azalma göstermiş ancak intrahepatik kolestazi gösteren laktik dehidrogenaz ve alkalen fosfataz bu dönem içinde artmaya başlamıştır. Karaciğer fonksiyonlarının restore olduğu 3. fazda ise(bu fazın

süresi sellüler hasarın derecesi ile ilgilidir) laktik dehidrogenaz ve transaminaz değerleri azalmış, bunu daha sonra ALP ve GGT azalması takip etmiştir. Enzimlerdeki normale dönüş, 15-60 gün sürebilir¹⁰.

Biz de bu çalışmada, karaciğer iskemisinin biyokimik değerlendirilmesinde serum transaminaz, alkalen fosfataz düzeylerini inceledik.

Çalışmamızda SGOT değerleri saatlere göre gruplar arasında karşılaştırıldığında 0. saatte istatistiksel bir farklılık bulunamamıştır ($p > 0.05^{ns}$) (Tablo I). Bu, grupların homogen olduğunu göstermektedir.

Normotermik iskemi grubunda (G I) saatlere göre serum GOT düzeyinde lineer bir artış gözlenmiştir. Soğuk iskemi grubu (G III) ise ilk 12 saatte belirgin bir artış göstermiş ancak 24. saatte bir miktar azalmakla birlikte yine de başlangıç değerlerinin çok üzerinde kalmıştır (Grafik I, Tablo 3-4). Bu değerler de istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05^{ns}$).

Allopurinol ile ön tedavi yapılan grupta (G II) ilk 6 saatte serum GOT değerlerinde artma olmasına karşın, 12. ve 24. saatlerde sabit bir azalma gözlenmiş ve serum GOT düzeyleri başlangıç değerlerine yakın olacak şekilde düşmüştür (Tablo 3-4, grafik no 2). Bu düşme hem grup I

hem de G III'e göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p < 0.01^{**}$).

Hipotermi uygulanıp allopurinol ile ön tedavi yapılan grupta (G IV) da ilk 6 saatte serum GOT değerlerinde bir miktar artış olmakla beraber 12 ve 24. saatlerde gözlenen düşme istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p < 0.01^{**}$)(Tablo 2-3-4, Grafik 1).

Serum GPT değerleri saatlere göre gruplar arasında karşılaştırıldığında 0. saatte istatistiksel bir farklılık bulunamamıştır ($p > 0.05^{ns}$)(Tablo 5).

Normotermik iskemi gurubunda(G I) ve hipotermik iskemi gurubunda (G III) serum GPT değerleri ilk 12 saat içinde sabit bir artma göstermiş, ancak 24. saate doğru aynı seviyede kalmıştır (Grafik 2, Tablo 7-8). Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı değildir($p > 0.05^{ns}$)

Allopurinol ile ön tedavi yapılan grupta(G II) hipotermi uygulanıp allopurinol ile ön tedavi yapılan grupta(G IV) serum GPT değerlerindeki ilk 6 saatte görülen artış daha sonra yerini progressif bir azalmaya bırakmış ve 24. saatte 0. saatteki değerlere kadar inmiştir. Bu düşme hem gurup I hem de gurup II ye göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.01^{**}$) (Tablo 6-8, Grafik 2).

Serum ALP değerleri saatlere göre guruplar arasın-
da karşılaştırıldığında 0. saatte istatistiksel bir fark-
lılık bulunamamıştır ($p > 0.05^{ns}$)(Tablo 9).

Normotermik iskemi gurubunda (G I) saatlere göre
serum ALP değerleri lineer bir artış göstermiştir(Tablo
9-10-11-12, Grafik 3).Bu gurupta 12. saatte diğer gurup-
lara göre önemli bir artış olmuştur ($p < 0.05^*$).Aynı gu-
rupta 24. saat değerleri diğer guruplara göre istatistik-
sel olarak farklılık göstermiştir ($p < 0.05^*$).

Hipotermi uygulanan gurupta (G III) ilk 6 saatte
serum ALP değerlerinde yükselme olmuş ancak deneyin diğer
aşamalarında daha az bir artış göstermiştir(Tablo 10,
Grafik 3).

Allopurinol gurubunda ilk 12 saatte artış görülmüş
daha sonra sabit bir düşüş kaydedilmiştir. Ancak bu düşüş
başlangıç değerlerinin üstünde kalmıştır (Tablo 11-12,
Grafik 3).(G II)

Soğuk + allopurinol gurubunda (G IV) ise ilk 6 saat-
te görülen artış yerini progressif bir azalmaya bırakır -
ken 24. saatte başlangıç değerlerine inmiştir($p < 0.05^*$)
(Tablo 10-11-12, Grafik 3).

Çalışmamızda serum GOT değerleri guruplar arasında
saatlere göre karşılaştırıldığında 24. saatte allopurinol

ile ön tedavi uygulanan gurup (G II) ile hipotermik ortamda allopurinol ile ön tedavi uygulanan gurupta (G IV) diğer guruplara oranla düşük bulunmuştur($p < 0.01^{**}$)(Tablo 4). Serum SGPT değerleri aynı guruplarda 24. saatte diğer guruplara göre istatistiksel açıdan farklıdır($p < 0.01^{**}$).Serum ALP değerleri incelendiği zaman iskemi kontrol gurubunda (G I) 12. saatte diğer guruplara göre önemli derecede artma olduğu görülmüştür ($p < 0.05^*$). Hipotermik ortamda allopurinol ile ön tedavi uygulanan gurupta (G IV) 24. saatte serum ALP değerleri diğer guruplara oranla daha düşük bulunmuştur($p < 0.05^*$). ALP değerlerinde iskemi kontrol gurubunda(G I) istatistiksel önem taşıyan artış bu deney gurubunda kolestazın olaya karışmış olması ile izah edilebilir.

Literatürde allopurinolün iskemiye bağlı hepatosellüler hasarı önleyici rolü olduğu yolunda birçok çalışma mevcuttur. Toledo ve arkadaşları, allotransplantasyon yapılan köpek karaciğerinde allopurinolün invivo fonksiyonları artırdığını göstermişlerdir. Bu araştırmacılar kriter olarak perfüzyon hızı, ağırlık artımı, safra akımı ve enzim salınımını kullanmışlardır. Bu çalışmada allopurinolün transplantasyon sonrası surviyi artırdığı gözlenmiştir⁶⁵.

Karaciğer iskemisinden önce allopurinol uygulanmasıyla ratlarda protein sentezinin arttığı, doku sıvısının azaldığı tespit edilmiştir⁵⁴. Toledo ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada donör köpeğe karaciğer transplantasyonundan 30 dakika önce 5 mg/kg allopurinol verilmiş ancak alıcı köpekte survi uzaması görülmemiştir⁷⁰.

Kaike ve arkadaşlarının yaptıkları bir başka çalışmada iskemik rat karaciğerinde adenin nükleotid ölçümleri yapılmış ve iskemiden 30 dakika önce 5 mg/kg allopurinolün purin metabolitlerde artmaya yol açtığı tespit edilmiştir⁷¹. Uzun süreli karaciğer korunmasında basit hipotermik saklama sırasında hiperosmolar perfüzyonların etkisi hakkında çalışmalar mevcuttur. Ceffrey ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada uzun süreli karaciğer rezervasyonunda hiperosmolar bir perfüzyon solüsyonuyla hipotermik pulsatil perfüzyon uygulanmış ve bu uygulamaya allopurinol ilave edildiği zaman daha iyi bir hepatik korunma elde edilmiştir⁷².

Allopurinolün etkileri sadece iskemide değil deneysel hemorajik şok modellerinde de incelenmiştir. Bir çalışmada köpeklerde deneysel hemorajik şok modeli oluşturulmuş ve şoktan 60 dakika önce 50 mg/kg allopurinol verilmiştir. Allopurinol verilen köpeklerde şok esnasında görülen hemodinamik profil kontrol gurubuna oranla belirgin şekilde

de düzelmiş ve bu grupta % 100 survi elde edilmiş -
tir⁷³. Ancak aynı çalışmada hemorajik şok ve reinfüz -
yon dönemlerinde allopurinolün myokardial adenin nükle -
otid havuzu üzerinde önemli etkisi görülememiştir. Oysaki
karaciğer, böbrek ve intestin gibi diğer dokularda
adenin nükleotit havuzundaki azalma allopurinol tedavi-
siyle⁷⁴ önlenebilmiştir .

Şokun reversibl olabilmesi için fonksiyonel purin
bazlarındaki azalmanın önüne geçilmesi gerekmektedir.
Bu amaçla ksantin oksidazın etkileri bloke edilmelidir .
Bu şekilde hipoksantin akümülyasyonu sağlanır ve hipo -
ksantin ATP ye dönüşebilir.

Uzun süreli karaciğer hipoperfüzyonu, yapısal ve
metabolik bozukluklara ve mikrosirkülasyonda değişiklik-
lere yol açmaktadır. Tespit edilebilen en erken lezyon -
lar, iskemi başladıktan sonra 2 saat içinde ortaya
çıkılmaktadır. Bu dönemdeki lezyonlar reversibldir. Bu dö -
nemde alınan biyopsilerde, önemli sellüler değişiklikle-
re rastlanır. Değişiklikler temelde sentrolobüler loka -
lizasyon gösterir ve elektron mikroskopik olarak nükle-
er kromatin büzüşmesi , mitokondriyel kondensasyon ve şişme

endoplazmik retikulumda dilatasyon ve hücre membranında distorsiyon vardır. Ek olarak periferde vakuol formasyonu artmıştır. İskemi başladıktan 3 saat sonra bu değişiklikler tüm karaciğer parankimine yayılma eğilimi gösterirler ve tamamen irreversibldırlar. Hipoperfüzyonun 2-24. saatleri arasında alınan karaciğer biyopsilerinde, ışık mikroskopisi altında ciddi hücresel değişiklikler olduğu görülür. Karaciğerde yağlı dejenerasyon ve fokal nekroz bulunur. Sinüzoidler dilate ve karaciğer kordonları daralmıştır. Çok şiddetli durumlarda nükleuslar piknotik bir görünüm kazanır ve " rezidüel cisimler" denilen büyük intrastoplazmik inklüzyon cisimleri görülür. Şiddetli lezyonlar sentrolobüler bölgede konsantre olurlar ve nadiren periportal bölgeleri atake ederler¹⁹.

Şoktan sonra hepatik disfonksiyonları incelemek amacıyla yapılan bir klinikopatolojik çalışmada, şokun ilk 2-24. saatlerinde alınan karaciğer biyopsilerinde, hücre içi lipidinde artma olduğu saptanmış ve bazı hastalarda orta derecede akut inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülmüştür. Fokal nekroz tespit edilen hastalarda daha sonra ciddi hepatik disfonksiyonlar gelişmiştir. Daha az oranda safra plakları ve hücresel şişme saptanmıştır. 9-14. gün-

ler arasında alınan biyopsilerde, intrasellüler yağ miktarında azalma olduğu görülmüştür. Safra trombüsleri ve köpük hücreleri ile birlikte periportal sellüler nekroz tespit edilmiştir. Akut ve kronik inflamatuvar hücrelerin, mitoz ve fibrozisin varlığı, rejenerasyonun erken fazını göstermektedir. 21-55. günler arasında alınan biyopsilerde ise kronik inflamatuvar değişiklikler, fibrozis ve safra kanallarında proliferasyon görülmüştür¹⁰.

Çalışmamızda tüm guruplarda 24. saatte karaciğerden alınan spesmenlerde ışık mikroskopu altında yapılan incelemedeki histopatolojik kriterler kanama, hidropik dejenerasyon, yağlı dejenerasyon ve nekrozdu.

İskemi kontrol gurubunda (G I) 2 deney hayvanında hafif derecede konjesyon görüldü. Konjesyon görülen her iki deney hayvanında orta derecede hidropik dejenerasyon vardı. Diğer beş deney hayvanında belirgin sentrolobüler nekroz oluştu. Sentrolobüler karaciğer hücreleri normalde çevredeki hücrelere oranla daha düşük oksijen basıncı olan kanı alır⁶. Hipoksi nedeniyle bu hücrelerdeki dejenerasyon diğerlerine oranla daha erken ortaya çıkmakta ve daha belirgin olmaktadır. Bu gurupta 10 büyük büyütme alanındaki nekrotik hücre sayı ortalaması 52.61 ± 26.46 idi.

Allopurinol ile öntedavi uygulanan gurupta (G II)

dört deney hayvanında orta derecede, bir deney hayvanında şiddetli konjesyon vardı. Dört deney hayvanında orta derecede, iki deney hayvanında şiddetli hidropik dejenerasyon görüldü. Bir deney hayvanında hafif bir deney hayvanında orta derecede yağlı dejenerasyon saptandı. Sadece bir deney hayvanında nekroz görüldü. Bu grupta 10 büyük büyütme alanındaki nekrotik hücre sayı ortalaması 0.33 ± 0.33 idi.

Hipotermik ortamda iskemi yapılan grupta(G III) dört deney hayvanında hafif, bir deney hayvanında orta derecede konjesyon vardı. Üç deney hayvanında orta derecede, üç deney hayvanında şiddetli derecede hidropik dejenerasyon mevcuttu. Bir deney hayvanında yağlı dejenerasyon saptandı. Bu grupta dört deney hayvanında sentrolobüler nekroz vardı. 10 büyük büyütme alanındaki nekrotik hücre sayı ortalaması 9.74 ± 6.16 idi.

Hipotermik ortamda allopurinol ile öntedavi uygulanan grupta (G IV) dört deney hayvanında orta derecede iki deney hayvanında şiddetli konjesyon vardı. İki deney hayvanında orta derecede, beş deney hayvanında şiddetli hidropik dejenerasyon mevcuttu. Bu grupta yağlı dejenerasyon ve nekroz görülmedi.

Histopatolojik bulgular guruplar arasında karşılaştırıldığında konjesyon, hidropik dejenerasyon ve yağlı dejenerasyon açısından istatistiksel önem taşıyan bir farklılık bulunamamıştır ($p > 0.05^{ns}$)(Tablo 13). Nekroz açısından ele alındığında ise iskemi kontrol gurubu (G I) ile diğer 3 gurup (G II, G III, G IV) arasında istatistiksel açıdan önemli farklılık görüldü ($p < 0.05^*$)(Tablo 14). İskemiye karşı önlem alınan G II, G III ve G IV arasında sayısal olarak fark olmasına rağmen bu farklılık istatistiksel açıdan önem taşımıyordu (Tablo 14).

Allopurinolün iskemide koruyucu etkilerini değerlendirmek amacı ile oluşturulan bir intestinal iskemi modelinde, kontrol gurubunda intraperitoneal kanlı bir sıvı, iskemi oluşturulan barsak segmentinde ileus ve yapışıklıklar, cidarda nekroz, hemoraji, konjesyon, ödem ve polimorf nüveli hücre infiltrasyonu saptanmış ancak allopurinol verilen gurupta, bu bulgularda belirgin bir azalma olduğu görülmüştür. Total vasküler oklüzyon yapılması halinde allopurinol koruyuculuk gösterememiş, bu da reperfüzyonun başlamamış olmasına bağlanmıştır .

Parks ve Granger kedilerde yaptıkları bir çalışmada, 1 saat süreyle superior mezenter arterde kısmi bir

oklüzyon yapmışlar ve allopurinolün vasküler permeabilite değişikliklerini önlediğini tespit etmişlerdir⁷⁶.

Bir karaciğer iskemisi modelinde, tavşanlarda 15 dakika karaciğer iskemisi oluşturulmuş ve deney gurubuna DMSO verilmiştir. Histopatolojik inceleme yapıldığı zaman guruplar arasında önemli bir fark bulunamamıştır. Her iki gurupta da minimal derecede kanama, hidropik şişme ve nekroz alanına rastlanmamıştır. Histopatolojik açıdan guruplar arasında fark bulunamaması, karaciğerin yüksek rejenerasyon yeteneğine bağlanmıştır².

Köpekler üzerinde yapılan bir başka çalışmada allopurinolün köpeklerde myokardial infarkt sahasını belirgin şekilde sınırladığı görülmüştür⁷⁷. Bu çalışmada tedavi gurubunda infarkt boyutları kontrollerin 1/3 'ü kadardır. Bu çalışmada allopurinol reperfüzyon ortamında değil iskemi periyodunda kullanılmış ve etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Allopurinolün infarkt alanını sınırlayıcı etkisi üç mekanizma ile izah edilmiştir:

- a) İntrasellüler pürin havuzunun korunması,
- b) Vazodilatasyon ile kollateral kan akımının azaltılması,
- c) Serbest oksijen radikallerinin oluşumunun önlen-

77
mesi .

Köpekler üzerinde yapılan bir başka çalışmada allopurinolün myokardı iskemik hasardan koruduğu görülmüştür. Koroner arter bypass ameliyatlarında ve koroner tromboliziste allopurinolün myokardı serbest oksijen radikallerine bağlı reperfüzyon hasarından koruyabileceği ve klinikte uygulama potansiyelinin bulunduğu savunulmaktadır.

78
tadır .

İskemide membran hasarı ve hücre volüm regülasyonundaki defekt nedeniyle karaciğerdeki doku sıvısı artmaktadır. Hücre şişmesiyle mikrovasküler kompresyon gelişmektedir.

79
tedir .

Çalışmamızda allopurinol hem tek başına, hem de hipotermi ile birlikte kullanıldığında gerek kontrol gerekse hipotermi uygulamasına göre fonksiyonel açıdan iske-miye karşı dana koruyucu bulunmuştur. Ancak allopurinol ile allopurinol + hipotermi gurupları arasında biyoşimik açıdan belirgin bir farklılık saptanamamıştır. Morfolojik açıdan ele alındığında ise hipotermi, allopurinol ve allopurinol+ hipotermi uygulamalarının karaciğeri iskemik hasardan önemli ölçüde koruduğu, üç gurubun kontrol gurubuyla yapılan karşılaştırmasından ortaya çıkmıştır. Ancak her üç uygulama arasında belirgin bir farklılık olmadığı görülmüştür.

S O N U Ç

Yapılan deneysel çalışmada şu sonuçlar elde edilmiştir:

1. 20 dakikalık karaciğer iskemisi uygulanan iskemi kontrol gurubunda (G I) serum GOT, GPT ve ALP değerleri deney aşamaları süresince progresif bir artma göstermiştir. Bu artışlar karaciğer hücre harabiyetine ve kolestaza bağlıdır. Bu grupta 24. saatte alınan karaciğer biyopsilerinde özellikle sentrolobüler yerleşimli belirgin nekroz saptanmıştır. Bu histopatolojik bulgular biyokimyasal bulguları desteklemektedir.

2. Soğuk kontrol gurubunda (G III) serum GOT, GPT ve ALP değerleri deney aşamalarında progresif bir artma göstermekle birlikte bu değerler iskemi kontrol gurubuna göre daha düşük seviyelerde kalmıştır. Histopatolojik olarak bu grupta 3 denekte olay nekroza kadar ilenlemiştir.

3. Allopurinol uygulanan deney gurubunda (G II) serum GOT, GPT ve ALP değerleri deney aşamalarında ilk 6 saat içinde artma göstermekle birlikte 24. saate doğru progresif bir azalma tespit edilmiştir. Histopatolojik olarak olay 6 köpekte hidropik dejenerasyon, 2 köpekte yağlı

dejenerasyon aşamasında iken durdurulmuştur. Allopurinol karaciğer iskemisine karşı koruyucu etki göstermiştir.

4. Soğuk+ allopurinol uygulanan deney gurubunda (G IV) serum GOT, GPT ve ALP değerleri ilk 6 saat içinde bir miktar yükselmiş ancak deneyin daha sonraki aşamalarında progresif olarak azalmıştır. Histopatolojik olarak olay hidropik dejenerasyon aşamasında durdurulmuştur. Soğuk+ allopurinol uygulaması iskemiye karşı koruyucu olmuştur.

5. İskemi kontrol gurubu ile (G I) diğer üç gurup(G II, G III- G IV) arasında nekrotik hücre sayı ortalaması bakımından önemli istatistiksel farklılık saptanmıştır.

6. Fonksiyonel açıdan allopurinol ve soğuk + allopurinol uygulaması tek başına soğuk uygulamasına oranla is - kemiye karşı daha koruyucu bulunmuş, allopurinol ile soğuk+ allopurinol arasında fark tespit edilememiştir.

7. Morfolojik açıdan ele alındığında ise soğuk, allopurinol, soğuk + allopurinol gurupları arasında sayısal olarak fark bulunmakla beraber bu istatistiksel açıdan önemli görülmemiştir.

Ö Z E T

İskemiye bağlı karaciğer hasarının önlenmesinde allopurinolün koruyucu etkilerini araştırmak amacıyla 28 adet sokak köpeğinde 20 dakika süreyle karaciğer iskemisi oluşturuldu.7 köpekte soğuğun, 7 köpekte allopurinolün, 7 köpekte ise soğuk + allopurinolün etkileri araştırıldı.Bu etkiler bıyoşimik ve histopatolojik bulgular ışığı altında değerlendirildi.Allopurinolün preiskemik dönemde(50 mg/kg) uygulamasının karaciğer iskemisine karşı koruyucu olduğu görüldü. Fonksiyonel açıdan allopurinol ve soğuk + allopurinolon uygulamasının tek başına soğuk uygulamasına oranla iskemiye karşı daha koruyucu olduğu bulunmuş ancak morfolojik açıdan ele alındığında ise soğuk, allopurinol, soğuk + allopurinol guruplarının iskemiye karşı koruyucu olduğu görülmüşe de bu guruplar arasında istatistiksel farklılık tespit edilememiştir.

K A Y N A K L A R

- 1- Hasselgren, Per-olof MD. : Prevention and treatment of ischemia of the liver. Collective review. Surg. Gynecol. Obstet., 164:187-196, 1987.
- 2- Aydın, A., Kiper, H., Karahüseyinoğlu, E., Yaşar, B., Paşaoğlu, E., İhtiyar, E., Batum, S., Yüce, K., Ulu-su, N. : Deneysel karaciğer iskemisinde dimethylsulfoxide'in hücre koruyucu etkileri. Anadolu Tıp Dergisi, 9(2):27-40, 1987.
- 3- Orloff, M. : Liver. Ed: Davis-Christopher, Vol.II, Ch. 35, 1090-1100, W.B.Saunders Co., 1977.
- 4- Gardner, W.S. : Anatomy and physiology of the liver. Ed. Shackelford, R.T., Zuidema, G.D. : Surgery of the Alimentary Tract, Vol.4, pp. 335-355, 1986
- 5- Sherlock, S. : Morphology of the liver. Diseases of the Liver and Biliary System. Ch. 1, pp 10-18, Blocwel Scientific Publications Ltd. 1975.
- 6- Sherlock, S. : Liver in circulatory failure. Diseases of the Liver and Biliary System. Ch.21, pp 550-567, Blocwel Scientific Publications Ltd. , 1975.
- 7- Higgins, R.M. : Ischemic hepatitis. Lancet, pp. 1019+

1020, May 4, 1985.

- 8- Gibson, P.R., Dudley, F.J. : Ischemic hepatitis: Clinical features, diagnosis and prognosis. Aust. NZ. J. Med., 14, 1984.
- 9- Eattersby, C., Hichman, R., Saunders, S.J., Terbloche, J. : Liver functions in the pigs : The effects of 30 min. normothermic ischemia. Brit. J. Med. 61: 27-32, 1974.
- 10- Chapion, R., Howard, R.T., Jones, P.D., Benjamin, F., Trump, M.D., Richard, D., Stephan, W., Michael, M., Gill, W., CH. B., FRCS. (EDIN) : A clinicopathologic study of hepatic dysfunction following shock. Surg. Gynecol. Obstet., 142(5): 657-663, 1976.
- 11- Thiel, H. : Liver hemodynamics and portocaval shunt. Surg. Gynecol. Obstet., 150:587-592, 1980.
- 12- Granger, D.N., Kviets, P.R. : The splanchnic circulation, intrinsic regulation. Ann. Rev. Physiol., 43: 409-418, 1981.
- 13- Sherlock, S. : The biochemistry of liver disease. Diseases of the Liver and Biliary System, Ch.2, pp.19-49, Bloedel Scientific Publications Ltd. 1975.
- 14- Mitnacht, S., Sherman, S.C., Farber, J.L. : Reversal of ischemic mitochondrial dysfunction. J. Biol. Chem.

- 254:9871, 1979.
- 15- Kamiike, W., Watanabe, F., Hashimoto, T. et al :
Changes in cellular levels of ATP and its catabolites
in ischemic rat liver. J. Biochem., 91:1349, 1982.
- 16- Toshirou, N., Maseda, K., Nataru, K., Musoski, N.,
Kazayasu, N. : Levels of purine compounds in a per-
fusate as a biochemical marker of ischemic injury
of cold-preserved liver. Transplant. 44(1):16-20,
1987.
- 17- Marubayashi, S., Takeraka, M., Dahi, K., Ezaki, H.,
Kawaski, T. : Adenine nucleotide metabolism during
hepatic ischemia and subsequent blood reflow peri-
ods and its relation to organ viability. Transplant.
44(4):294-296, 1980.
- 18- Fernander, J., Seeman, T., Hasselgren, P.O. : Chan-
ges of protein synthesis in liver tissue following
ligation of hepatic artery or portal vein in rats.
Eur. Surg. Res., 17:101-108, 1985.
- 19- Cowley, R.A., Hankins, J.R., Jones, R.T., Trump, B.F.
Pathophysiology of shock, anoxia and ischemia. Pat-
hology and Pathophysiology of the Liver. Ed: Cowley,
R.A., Trump, B.F., Williams and Wilkins Co., 1982.
- 20- Karahüseyinoğlu, E. : İskemik akut böbrek yetmezli-

- ğinde dimethylsulfoxide'in etkisi üzerine deneysel bir araştırma. Anadolu Üniversitesi yayınları No: 324, Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları No: 37, Eskişehir, 1989.
- 21- Paşaoğlu, E., Paşaoğlu, Ö., Kiper, H., Karahüseyinoğlu, E., Yaşar, B.: Deneysel akut böbrek yetmezliğinde kalsiyum antagonistlerinden verapamil'in etkinliği. Anadolu Tıp Dergisi. 10 (2) , 1988 .
- 22- Dole, A., Parks, P.D., Bulkley, M.D., Granger, N. : Role of oxygen-derived free radicals in digestive tract diseases. Surg. 94(3):415-422, 1983.
- 23- Dole, A., Parks, P.D., Granger, N. : Ischemia-reper- sion injury : A radical review, Hepatology, 8(3): 680-682, 1988.
- 24- MacCord, J.M. : Free radicals and inflammation : Pro- tection of snovial fluid by SOD. Science, 85:529- 531, 1974.
- 25- MacCord, J.M. : The superoxide free radical, its bio- chemistry and pathology. Surg., 94(3):412-414, 1983.
- 26- Gabor, M.R. : Vascular effects of oxygen-derived free radicals. Free Radical Biol. and Med., 4:107-120, 1988.
- 27- Parks, D.A., Granger, N. : Ischemia induced vascular

- changes in renal ischemia. *Amer. J. Surg.*, 131(6): 658-659, 1976.
- 28- Zambetri, M., Grossman, H.J. : Effects of ischemia on endothelium dependent vasodilatation in the isolated rat superior mesenteric artery. *Br. J. Exp. Path.*, 69:81-90, 1988.
- 29- Del Moestro, R.F., Bjork, J., Arfors, E. : Increase in microvascular permeability induced by enzymatically generated free radicals, role of superoxide anion radical, hydrogen peroxide and hydroxyl radical. *Microvasc. Res.*, 22:255-270, 1981.
- 30- Dole, A., Parks, D., Granger, N. : Ischemia induced vascular changes: Role of xanthine oxidase and hydroxyl radicals. *Am. J. Physiol.* 8:285-289, 1983.
- 31- Granger, N., Putili, G., McHard, J. : Superoxide radicals in feline intestinal ischemia. *Gastroenterol.* 81:22-28, 1981.
- 32- Scott, C., McEnore, M., Frederick, J., Pearce, P.D., John, J., Ricotta, M., William, R., Drucker, M.D. : Failure of oxygen-free radical scavengers to improve postischemic liver function. *J. of Trauma.* 26(10): 892-896, 1986.
- 33- McHard, J. : Oxygen derived free radicals in postisc-

- hemic tissue injury. *New Eng. J. Med.*, 313(3):159-163, 1985.
- 34- Marubayashi, S. et al. : Role of free radicals in ischemic rat liver injury: Prevention of damage by alpha tocopherol administration. *Surg.* 99(2):184-191, 1985.
- 35- Demopoulos, H.B., Flamm, E., Pietronigro, D., Seigman, M.C. : The free radical pathology and microcirculation in the major central nervous system disorders. *Acta Physiol. Scand.*, 492:91-119, 1980.
- 36- Mitnacht, S., Farber, J.L. : Reversal of ischemic mitochondrial dysfunction. *J. Biol. Chem.*, 256:3199-3206, 1981.
- 37- Mitnacht, S., Shermann, S.C., Farber, J.L. : Reversal of ischemic mitochondrial dysfunction. *J. Biol. Chem.*, 254:9871-9878, 1979.
- 38- DeDuve, C.T., De Barsey, T., Poole, B. : Lysosomotropic agents. *Biochem. Pharmacol.*, 23:2495-2531, 1974.
- 39- Kayavake, S., Narbaitz, R., Kako, K.J. : Effects of chloroquine and nifedipine on the phospholipid content and enzyme activity in the subcellular fraction of ischemic rat liver. *Basic Res. Cardiol.*, 77:140-157, 1982.

- 40- Monden, M., Fortner, J.G. : Twenty-four and 48-hour canine liver preservation by simple hypothermia with prostacyclin. *Ann. Surg.* 196:38-42, 1982.
- 41- Fortner, J.G., Shiu, M., Kinne, D.W. : Major hepatic resection using vascular isolation and hypothermic perfusion. *Ann. Surg.* 180:644-652, 1974.
- 42- Benjamin, J.L., Sell, K.W. : Effects of temperature on kidneys preserved by hypothermic perfusion. *Transplant.* 14:501-506, 1972.
- 43-Marubayashi, S., Dohi, K., Azaki, H. : Preservation of ischemic rat liver mitochondrial functions and liver viability with CoQ₁₀. *Surg.* 91:631-637* 1982.
- 44- Freeman, B.A., Crapo, J.D. : Biology of disease: Free radicals and tissue injury. *Lab. Invest.* 47: 412-426, 1982.
- 45- Engerson, T.D., McKelny, T.G., Rhyne, D.B., Boggio, E.B., Synder, S.J., Jones, H.P. : Conversion of xanthine dehydrogenase to oxidase in ischemic rat tissues. *J. Clin. Invest.*, 79:1564-1570, 1987.
- 46- Schonberg, M.H., Muhl, H.E., Sellin, D., Younes, M., Scildberg, F.W., Haglund, U. : Posthypotensive generation of superoxide free radicals, possible role in the pathogenesis of intestinal mucosal damage.

- Acta Chir. Scand., 150:301-309, 1984.
- 47- Stripe, F., Della Corte, E.: The regulation of the rat liver xanthine oxydase. J Biol Chem. 244:3855-3863, 1969.
- 48- Auscher, C., Amory, N., Pasquier, C. & Delbarre, F.: Localizattion of xanthine oxidase activity in hepatic tissue. A new histochemical method. Adv. Exp. Med. Biol. 76: 605-609, 1977.
- 49- Roy, R.S., McCord, J.M.: Ischemia-induced conversion of xanthine dehydrogenase to xanthine oxidase. Fed. Proc., 41: 767-769, 1982.
- 50- Adkison, D., Michael, E., Hollworth, Joseph, N., Benoid Dole, A., Parks, Joe, M.: Role of free radicals in ischemia-reperfusion injury to the liver. Physiol. Scand, 548(Suppi):101-102, 1986.
- 51- Michael, G., Sorr, M.D., Gregory, B., Bulkley, M.D., John, L., Cameron, M.D.: Temporal efficiacy of allopurinol during the induction of pancreatitis in the ex vivo perfused canine pancreas Surgery, 101(3):342-346, 1987.
- 52- Martin, J., Lynch, M.D., Cyril, M., Grum, M.D., Kim, P., Gallagher, Ph.D., Steven, F.: Xsanthine Oxidase inhibition attenuetes ischemic reperfusion lung injury.

- J. Surg.Res.44:538-544,1988.
- 53- William, J.,Schimer,M.D., Jomes, M.,George,B., Naff, M.D.: Allopurinol and Lodoxamide in complement-induced hepatic ischemia. J. Surg. Res. 45:28-36,1988.
- 54- Gunnel,Nordstrom, M.D., Torsten, Seemon,M.D., Ph. D.,Per-olaf Hasselgren,M.D.,Ph.D.: Beneficial effect of allopurinol in liver ischemia. Surgery, 97:679-684, 1985.
- 55- Simms,W., Mielki,B., Muller,M.,Heumann, C., Rader,l., Gerber,G.: Status of the glutation in the rat liver. Enhanced formation of oxygen radicals at low oxygen tension. Biomed Biochem Acta. 42:1079-1089, 1983.
- 56- Dickson, M.W.: Xanthine Oxidase Inhibitors.The Pharmacological Basis of Therapotics Ed. Goodman,L.S., Gilman,A. pp:341-344, McMillan Co. 1970.
- 57- H.Leon Pachter, M.D.,Frank Cole Spencer,M.D., Recent cocepts in the treatment of hepatic trauma. Ann.Surg. 190(4): 423-427, 1979.
- 58- Aydın,A., Kiper,H., Karahüseyinoğlu,E.,Yaşar,B., Paşaoğlu, E., İhtiyar,E.,Batum, S., Yüce,K., Önder,E.: İskemik Hepatit.Anadolu Tıp Dergisi. 9(2) 41-47,1987.
- 59- Figureoa, I., Delgin,E.A., Lopez,R., Vazquez, J.: Protective effects of steroids on liver ischemia.Am.

- Surg., 41:683,1975.
- 60- Figueroa, I., Delgin,E.A.: Steroid protection of the liver during experimental ischemia.Surg.Gynecol,Obstetr, 140:368,1975.
- 61- Bernhard,W.F.,McMurray,J.D.,Curtis,G.W.: Feasibility of partial hepatic resection moler hypothermia.N.Engl. J.Med.253:159,1955.
- 62- Bernhard,W.F.,Cahill,G.F.,Jr.Curtis,G.W.: The rationale of surgery under hypothermia in certain patients with severe hepato-cellular disease. Ann.Surg.,145:289, 1975.
- 63- Fortner,J.G.,Jhiu,M.H., et al.: Major hepatic resection using vasculer isolation and hypothermic perfusion. Ann.Surg. 180:644,1974.
- 64- Mackenzie,R.J., Furnival,C.M.,Wood,C.B.,O'Keane,M.A., Bulumgart,L.H.: The effects of prolonged hepatic ischemia before 70 per cent partial hepatectomy in the dog. Br.J.Surg. 64: 66-69, 1977.
- 65- Toledo-Pereyra,L.H., Simmonds,R.L.,Najariah,J.S.: Factors determining succesful liver preservation for transplantation. Ann Surg 181:289-298,1975.
- 66- Chatterjee,S.N.,Berne,T.V.:Protective effect of allopurinol in renal ischemia.Amer.J.Surg.131:658,1976.

- 67- G.L.Baker,M.D., A.F.Autor,Ph.D.,R.J.Corry,M.D.:
Effect of allopurinol on kidneys after ischemia and
reperfusion.Residents corner. Current Surg. 129:
466-69,1985.
- 68- Kupsulik, P., Kokas,P.: Ischemic damage of the liver.
In vivo investigation of the prevention of the
ischemic lesion of the liver. Acta Hepato Gastroenterol.
26:284-289,1979.
- 69- Kupsulik, P.,Kokas,P.: Ischemic damage of the liver.
Invitro investigation of the prevention of the ischhemic
lesion of the liver. Acta Hepato Gastroenterol.20:
279-283,1979.
- 70- Toledo-Pereyra, LH, Simmons,R.L.,Najarian,J.S.: Pro-
tection of the ischemic liver by donor pretreatment
before transplantation. Am J.Surg. 129: 513-7,1975.
- 71- Kamiike, W., Watanabe,F.,Hashimoto,T., Tagawa,K.,
Ikeda,Y.,Nakao,K.: Changes in cellular levels of ATP
and its catabolites in ischemic rat liver. J.Biochem
91:1349-56,1982.
- 72- Jeffrey,N.,Fair,M.D.,Richard,P.,Rizzuts,M.D.,Paul,R.,
Cunningham, M.D.,Francis,T.,Thomas,M.D.: Succesful hepatic
preversation using pulsatile perfusion and allopürin-
ol. Current Surgery,25(3):192-194,1988.

- 73- G.Allan,D.,Cambridge,L.,Lee Tseng Tan, C.W.,Van Way and M.V., Whiting.: The protective action of allopurinol in an experimental model haemorrhagic shock and reperfusion. Br. J. Pharmacol. 89:149-155,1986.
- 74- Jack,W., Crowell, Carl,E., Jones,Elvin,E.,Smith.: Effect of allopurinol on haemorrhagic shock. Am.J. Physiol. 216(4),744-748,1969.
- 75- Paşaoğlu,E.: Akut intestinal iskemide allopurinol ve dimethylsulphoxide'in koruyucu etkinliği. Anadolu Tıp Dergisi, 11(2),1989(Baskıda)
- 76- Parks, D.A., Granger,D.N.: Ischemia induced vaskular changes:Role of xantine oksidase and hydroxyl radicals. Am.J. Physiol. 245:285-298,1983.
- 77- Satoshi, Akizuki, Shigeo,Yashida,David,E., Chambers, Lynne, J., Eddy Luren F., Farmley,Derek,M.: Infarct size limitation by the xanthine oxidase inhibitör, allopurinol, in closed chest dogs with small infarcts. Cardiovasc.Res., 19:686-692,1985.
- 78- James, R., Staward,M.D., Stephan,L., Crute,B.S.,Lazar, J., Greenfield,M.D.: Prevention of free radical-induced myocardial reperfusion injury with allopurinol.J.Thorac Cardiovasc.Surg. 90:68-72,1985.

- 79- Sayeed, M.M., Adler, R.J., Chaudry, I.H., Baue, A.E.:
Effect of hemorrhagic shock on hepatic transmembrane
potentials and intracellular electrolytes in vivo.
Am. J Physiol. 240: R211-9, 1981.