

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

DENEYSEL KARACİĞER İSKEMİSİNDE DİMETHYL SULFOXİDE'İN  
HÜCRE KORUYUCU ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. ARİF AYDIN

ESKİŞEHİR - 1987

Anadolu Üniversitesi  
Merkez Kütüphane

T.C.

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

Doç.Dr. HALUK KİPER

DENEYSEL KARACİĞER İSKEMİSİNDE DİMETHYL SULFOXİDE'İN  
HÜCRE KORUYUCU ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. ARİF AYDIN

ESKİŞEHİR - 1987

## İ Ç İ N D E K İ L E R

GİRİŞ.....	1-2
GENEL BİLGİLER.....	3-17
GEREÇLER VE YÖNTEM.....	18-19
BULGULAR.....	20-41
TARTIŞMA.....	42-50
SONUÇ.....	51
ÖZET.....	52
KAYNAKLAR.....	52-59

## GİRİŞ

İskeminin meydana getirdiği patolojik değişiklikler ölüm vakalarının en önemli sebeplerindedir. Kalp, beyin ve diğer organlarda meydana gelen iskemik olayların morbidite ve mortalitesi oldukça yüksektir.<sup>1...</sup>

Karaciğer travması tedavisinde veya karaciğer lezyonlarında parsiel rezeksiyon yapılırken kanama kontrolü amacı ile karaciğer giriş akımı tam olarak kapatıldığında, organ iskemi ile karşı karşıya kalabilmektedir. Ayrıca son yıllarda gelişen karaciğer transplantasyonlarında sıcak iskemi zamanı cerrahların dikkatini çekmiş, bu konuda çeşitli perfüzyon solusyonları denenmiş ve önerilmiştir.<sup>2,3,4,5,6...</sup>

Dimethyl sulfoxide(DMSO) bazı organlarda iskemi veya doku yaralanması yapılarak deneysel çalışmalarda uygulanmıştır. DMSO uygulananlarda, kontrol grubundan daha iyi sonuç alındığı gösterilmiş ve DMSO'nun iyi bir hücre koruyucu madde olduğu ileri sürülmüştür.

Çalışmamızın amacı kısa süreli karaciğer iskemisinde DMSO'nun etkilerini araştırmak olmuştur. Bunu sağlamak için bir grup tavşanda karaciğer giriş akımı(Portal ven ve Hepatik arter) durdurularak meydana gelen değişiklikler incelen-

di. Sonuçlar aynı Şekilde karaciğer iskemisi meydana getirilen, fakat beraberinde DMSO kullanılan tavşanlardan elde edilen sonuçlarla karşılaştırıldı.

Bu araştırma Anadolu Üniversitesi Tıp Fakóltesi araştırma labaratuvarında yapıldı.

## GENEL BİLGİLER

Karaciğer metabolik fonksiyonlarını yerine getirebilmek için önemli hemodinamik bozukluklar karşısında bile devamlı sağlanması gereken bol miktarda kana ihtiyaç duyar. V. Porta ve A.Hepatika şeklindeki ikili sistem karaciğerin bu ihtiyacını her zaman için karşılamaya yeterlidir. Karaciğerin ortalama kan akımı 1500 ml/dk veya %25 total kardiak output olduğu gösterilmiştir. Bu akımın %75'ni V.Porta, %25'ni A.Hepatikadan sağlar.<sup>2</sup> Ancak karaciğer oksijenlenmesinin %40-50'si A.Hepatikadan sağlanmaktadır.<sup>2</sup>

Eck fistül yapılarak total portal kan akımı kapatıldığı zaman karaciğerde nekroz gelişmediği açık olarak gösterilmiştir. Fakat portal kan akımı tam tıkanmasının uzun zaman etkileri iyi değildir. Portal venoz dolaşım tam tıkanıldığı zaman hepatik arter kan akımının %50'sini sağlayarak kompanse etmeye çalışmaktadır.<sup>2,7</sup>...

Hepatik arter'in tam tıkanmasının üzerine fikir birliği yoktur. Uzun senelerdir hepatik arter bağlanması öldürücü olduğu söylenmiştir. Ancak şimdilerde portal venin oksijen miktarının yüksek olmasından dolayı hepatik arter tam tıkanmasının öldürücü olmadığı düşünülmektedir. Ayrıca hepatik arter kapatıldığı zaman portal kan akımında kompan-

satuar bir yükselme görülmemiştir. Hepatik arter bağlanmasında hepatik nekroz her zaman söz konusudur.<sup>2,7</sup>

Karaciğer travmasının tedavisi ve hepatik rezeksiyonlarda sık sık hepatik dolaşımın durdurulması gerekmektedir. Karaciğerin total iskemiye dayanıklılık süresi otorlere göre değişmektedir. Genellikle hepatik normotermik iskeminin kabul edilebilir süresi yirmi(20) dakikadır. Ancak bu sürenin bir saata kadar olabileceğini rapor edenler vardır. Steroidler ve hipotermimin birlikte kullanılmasının tolere edilebilir süreyi uzattığı bildirilmiştir.<sup>2,3...</sup>

Normotermik iskemi süresinin uzatılmasında, portal kan akımının dekompresyonu büyük önem taşımaktadır. Porto-sistemik şant yapılarak karaciğer giriş akımının tam tıkanması sağlandığında tolere edilebilir süre daha da artmıştır. Bir çalışmada V.Porta tam olarak kapatıldığı zaman 35 dakika sonunda intra venöz infuzyona cevap vermiyen sistemik kan basıncı düşmeleri ile birlikte ilerleyici metabolik asidoz geliştiği ve hayvanların hepsinin öldüğü gözlenmiştir. Plazma potasyum değerinde belirgin bir artış olmakla beraber transaminaz ve glikoz seviyelerinde önemli bir değişme olmamıştır. <sup>2, 5,7...</sup>

Karaciğerde akut dolaşım bozukluğunun ortaya çıktığı durum, akut hepatitteki benzeyen kimyasal değişiklikler gösterdiğinden, bu tablo "iskemik hepatit" olarak adlandırılmaktadır. İskemik hepatitin özelliği olan sentri lobuler karaciğer nekrozu, akut viral hepatit veya ilaçlara bağlı olarak meydana gelen hepatitte görülenlere hiç benzemez. Ay-

rica transaminazlarda normalin 8-100 katına kadar çıkabilen yükselme gözlenir. Serum bilirubin, alkalen fosfataz, laktik-dehidrogenaz değerleri orta derecede yükselir. Kan şekeri, proteinler ve kollerol değerlerinde düşmeler gözlenebilir. Ayrıca karaciğer iskemisinden sonra pıhtılaşma mekanizmasında bozukluklar olduğu gösterilmiştir. 3,8,9,10,11,12..

Kan akımının kesilmesinin organ ve dokuya etkisi, fizyologlar arasında önemli bir konu olmuştur. Karaciğer transplantasyonundaki gelişmeler sonunda sıcak iskeminin yaptığı karaciğer fonksiyon bozukluğunun düzeltilmesi en büyük sorundur. Karaciğer metabolizması üzerine iskeminin etkileri geniş bir şekilde çalışılmış olmasına rağmen, son çalışmalarda hem iskeminin hemde yeniden akımın karaciğer fonksiyonlarını bozduğu ileri sürülmektedir.(Yüksek enerjili fosfat redüksiyonu, mitokondrial fonksiyonlar, protein sentezi, kalsium pompalama aktivitesi de dahil olmak üzere endoplazmik retikülüm fonksiyonları ve retikulo endotelial fonksiyonlar gibi) <sup>13</sup>

Hepatik iskemi ve yeniden akımdan sonraki hepatik dolaşımın organ fonksiyonları üzerine etkisi az incelenmiştir. Kalp üzerindeki iskemi sonrası "no reflow" fenomenin çok fazla incelenmiş olmasına rağmen karaciğer üzerindeki bu fenomen hakkında çok az bilgi vardır. Karaciğerdeki no reflow fenomen olabileceği hakkında birtakım düşünceler olmasına rağmen indikator washout teknikleri kullanılarak sadece total kan akımı ölçülebilmektedir. Hepatik mikrosirkülasyon üzerindeki iskemi ve yeniden perfüzyonun etkileri geniş şekilde çalışılmamıştır.

Bunun sebebi kısmende olsa heptik mikrosirkülasyonun invivo şartlarda yeterli tekniğin olmamasıdır. İnvivo şartlarda birçok fonksiyonel anatomi çalışmalarında translüminasyon mikroskobu kullanılmış olmakla beraber iskemi sonrası vasküler perfüzyon değişikliklerin çalışılması çok sınırlıdır. Son gelişmelerde intravital floresans mikroskobisi ince dokular- da mikrosirkülasyonun incelenmesinde kullanılmıştır. İskemi ve yeniden akım sonrası hepatik mikrosirkülasyonundaki ATP-MgCl<sub>2</sub> etkisi intravital floresans mikroskobisi metoduyla çalışılmıştır. Karaciğerde iskemi ve reflow yapılmış kontrol grubunda %40-50 sentrilobüler alanlar ve perfüze sinozoitler gözlenirken ATP-MgCl<sub>2</sub> verilenlerde bu oran %80-86 olarak bulunmuştur.<sup>13</sup>

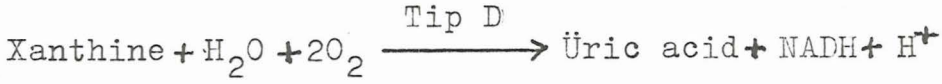
Aerobik yaşam sistemi büyük avantajların yanısıra tehlikelerle doludur. Bir mol oksijenin su haline dönebilmesi için 4 elektrona ve ünivalant işlem içerisinde birçok aracıya ihtiyaç vardır. Bunlar süperoksit anyon radikal, hidrojen peroksit ve hidrosil radikalleridir. Bunlar çok fazla reaktif olduklarından yaşam sistemlerinde çok iyi elimine edilmelidirler. Ünivalant oksijen redüksiyonu meydana gelirken bu çok tehlikeli reaktif araçların zararlı etkileri kontrol edilmelidir. Oksijen redüksiyonu sırasında ortaya çıkan reaktif araçlara karşı ilk defans enzimler tarafından meydana getirilir. Süperoksit radikal, süperoxide dismutases tarafından ortadan kaldırılmakta, onu hidrojen peroksit ve oksijen haline çevirmektedir. Hidrojen peroksit ise catalases en-

zimi tarafından su ve oksijene çevrilir. Böylece hücre için çok gerekli olan su haline dönüştürülürken süperoksit radikal ( $O_2^{\cdot-}$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve üçüncüsü olan hidrokسيل(OH) radikal meydana gelmesi önlenmektedir. Bu şanslı bir olaydır, çünkü hidrokسيل radikal bir çok maddelerle hızlı bir şekilde reaksiyona girer ve bir çok enzimatik yıkımı imkansız hale getirir. (Şekil:1)<sup>1,14,15,16...</sup>

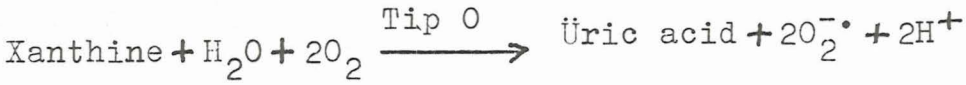
Serbest radikal tam olarak nedir? Tek bir moleküler yörüngeyi paylaşan zıt kutuplarda bir çift elektrondan meydana gelmiş kimyasal bir yapıdır. Serbest radikal'in özelliği, ikiye bölünemiyen sayıda elektron ihtiva etmesi ve onu kimyasal olarak reaktif şekle sokan açık veya yarım bağlarıdır. İkiye bölünemiyen elektron genellikle formülde  $\cdot$  (Nokta) şeklinde gösterilmektedir. Şayet iki radikal reaksiyona girerse ikiside elimine olur. Eğer radikal, radikal olmayan bir madde ile reaksiyona girerse yeni bir serbest radikal meydana gelir. Bu karakter bize serbest radikallerin binlerce olabilecek zincir reaksiyonlarını gösterir. Doymamış yağ asitlerinin moleküler oksijenle peroksidasyonu serbest radikaller meydana getirir. Radikaller aynı zamanda oksidant ve redüktant olarak etki edebilirler. Dioksijenin bir elektron redüksiyonu ile meydana getirdiği süperoksit radikal ( $O_2^{\cdot-}$ ) iyi bir redüktanttır, tam bir oksidanttır ve zincir reaksiyonları başlatabilme yeteneğindedir.<sup>1,17,18..</sup>

İskemik dokuların hipoksi yada anoksik olması nedeniyle serbest radikallerin, örneğin süperoksit radikal ve

daha reaktif olan hidrosil radikalın oranları yükselmektedir. İskemik dokularda xanthine oxidase enzimi olduğu düşünülmektedir. Bu enzim süperoksit radikalın ilk biyolojik kaynağı olup en geniş incelenenidir. Bu enzim intestinal sistem, akciğer, karaciğer ve bir çok dokuda zengin miktarda bulunur. Fakat ilk olarak xanthine dehidrogenaz (Tip D) olarak sentez edilir. Sağlıklı dokuda %90 oranında aktivasyonu vardır. Xanthine dehidrogenaz hidrojen peroksit veya süperoksit radikal meydana getirmek için elektron transferi yapamaz. Ancak NAD'yi aşağıdaki şekildeki gibi indirger.

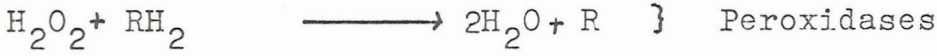
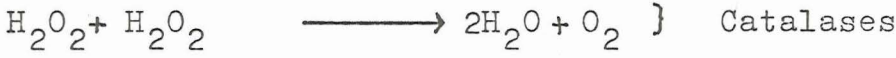
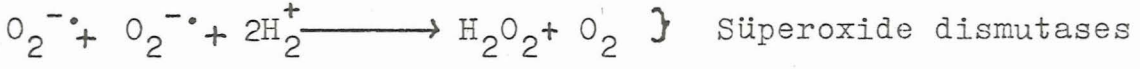
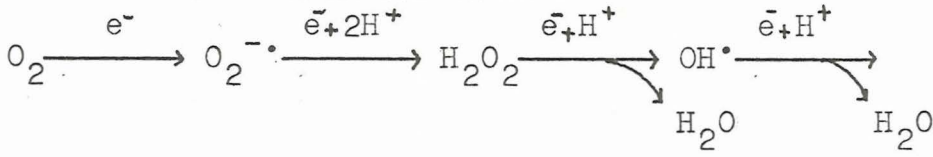


Şayet dokularda iskemi gibi olaylar meydana gelirse xanthine dehidrogenaz sülfhydryl oksidasyonu veya sınırlı proteoliz sonucu xanthine oxidase'a (Tip O) dönüşür. Tip O NAD yerine moleküler oksijeni kullanabilir ve neticede süper oksit radikal meydana gelebilir.

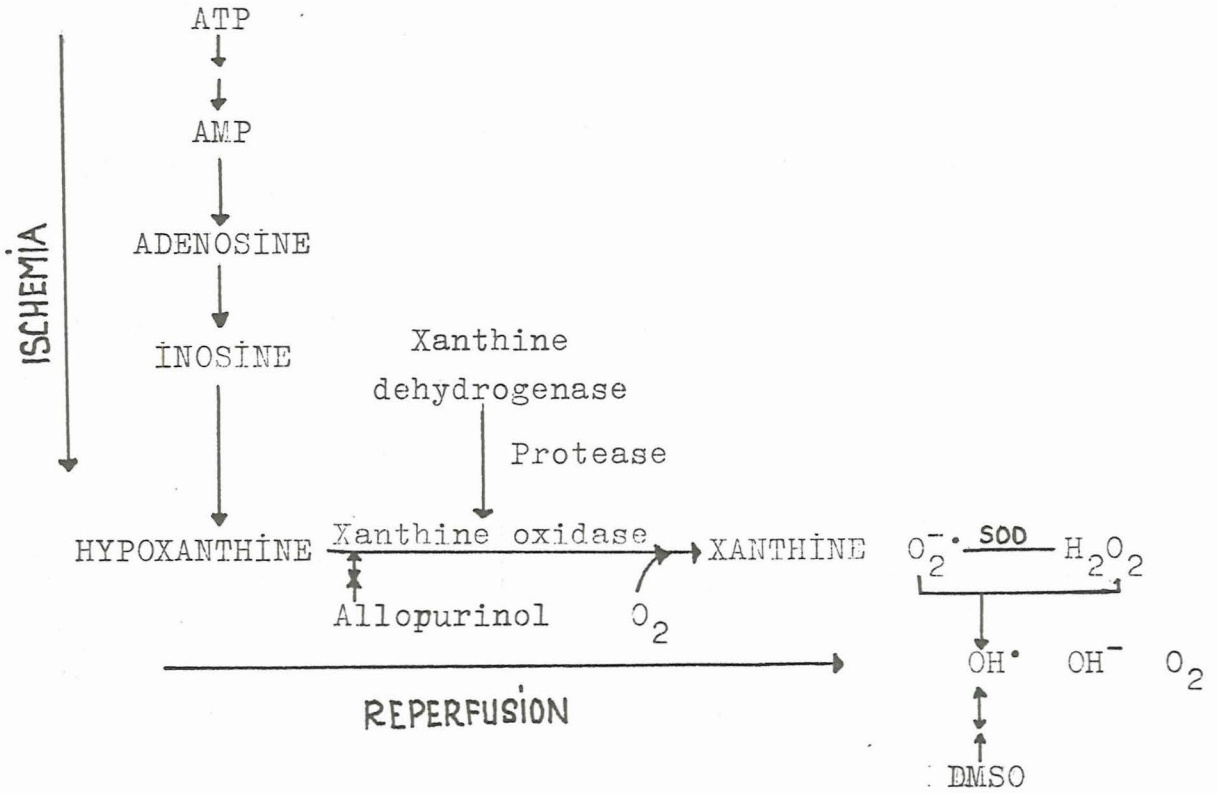


İnvivo şartlarda Tip D'nin Tip O'ya dönüştüğünü iskemik dokularda gösterilmiştir.

Doku iskemisi meydana gelince şu zincir reaksiyon başlar .  $\text{ATP} \longrightarrow \text{AMP} \longrightarrow \text{Adenosine} \longrightarrow \text{İnosine} \longrightarrow \text{Hypoxanthine}$  meydana gelir. Reperfüzyon sırasında ise hypoxanthine xanthine oxidase(Tip O) sayesinde xanthine dönüşürken bir mol oksijende süperoksit radikale çevrilir(Şekil:2).



Şekil-1: Oksijen redüksiyonunun univalent yolu ve ara radikallere karşı enzimatik defanslar.

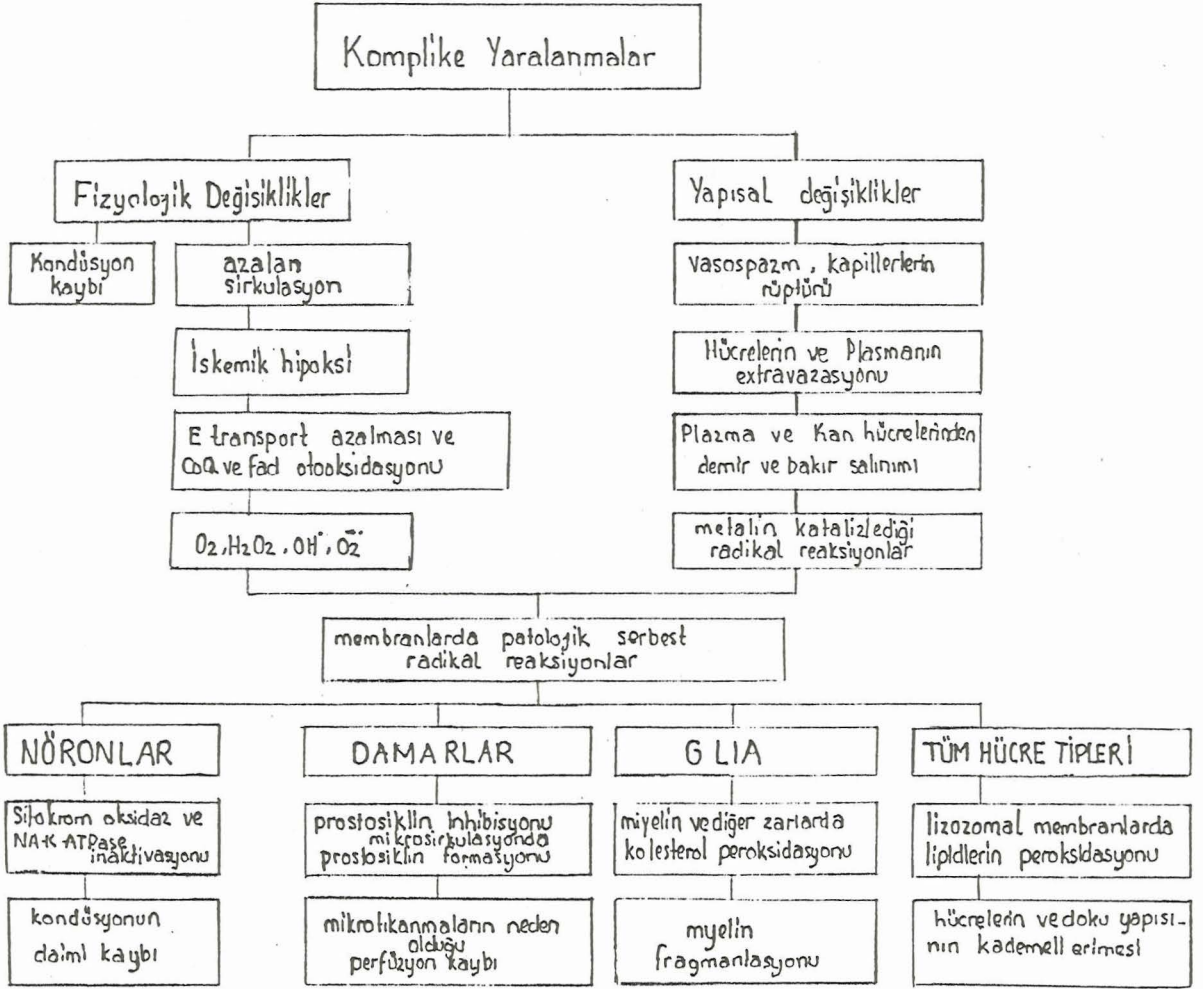


Şekil 2: Süperoksit radikal oluşmasında ileri sürülen mekanizma.

Böylece serbest radikal oluşmuş olur. Hücre içi enerji yetmediği için membranlardaki iyon oranları bozulmakta ve kalsiyum iyonlarının yeniden dağılımı söz konusu olmaktadır. Bu şekilde aktive olmuş kalsiyum konsantrasyonu Tip D'nin Tip O'ya çevrilmesine yol açmaktadır. Klinik iskemik ve perfüzyon zedelenmelerinde birden fazla komponent olmasına rağmen, zedelenmenin ortaya çıkışında en büyük rolü serbest radikallerin oynadığı bellidir. Bir çok laboratuvar çalışmalarında yeniden perfüze edilen dokular hidrosil radikal yakalayıcıları, allopurinol veya xanthine oxidase'in diğer inhibitörleri ile korunmuştur. Kalp, karaciğer, beyin, böbrek ve ince bağırsakların iskemik hastalıklarında serbest radikallerle meydana gelen fonksiyon bozukluğu hastalığının esas komponentini oluşturur.<sup>1,19,20...</sup>

Kontrol edilemeyen serbest radikal reaksiyonların nasıl başladığı sorusuna cevap olarak diğer bir hipotez şöyledir: İskemi modelinde patolojik serbest radikal reaksiyonu muhtemelen şu şekilde başlar; mitokondrilerdeki aktif elektron transportu sırasında Co-enz Q serbest bir radikal bulunur. Oksijen azaldığı zaman elektron transport faktörleri ayrılır ve Co-enz Q kontrol edilemez hale gelir. Böylece Co-enz Q hızla otooksidasyona uğrayarak süperoksit radikaller oluşur. Bunu hidrojen peroksit ve hidrosil radikallerin meydana gelişini takip eder(Şekil:3)<sup>17...</sup>

Dış yörüngelerinde çiftleşmemiş elektron olması nedeniyle serbest radikaller beklenmedik kimyasal olaylara ve fi-



Şekil-3: Doku iskemisinde oluştuğu düşünülen olaylar zinciri.

ziksel özelliklere sahiptir. Membran fosfolipidlerinin doymamış acyl (Organik asitten karboksilik hidroksil grubunun çıkarılarak geride kalan organik radikal) zincirleri ve membrandaki kollerol bu patolojik serbest radikal hasar yapıcı etkisine çok duyarlıdır. Membran lipidlerinin serbest radikal hasarına uğramaları sonucu Sodyum-Potasyum pompası, ATPase inhibe olur.<sup>17,20...</sup>

Lipid peroksidazlar  $PGI_2$  oluşumunu özel bir şekilde inhibe ederler ve sonuçta hemostaz için gerekli olan  $PGI_2/TxA_2$  dengesi bozulur ve trombosit adezyonu artar, böylece iskemi modelinde ortaya çıkan mikrosirkülasyon patolojileri, tıkanmalar ve vazospazm serbest radikal patolojileri ile açıklanabilmektedir.<sup>17...</sup>

Memelilerin dolaşımlarında hormonlar, kimyasal araçlar, peptidler ve bir çok enzimin her zaman bulunmasına rağmen iskemi patolojisinde rol oynayan en önemli madde hidroksil radikallerdir. İskemi sonrası oksijen taşınması durdurulduğunda, veya iskemik bir olaydan sonra yeniden oksijen sağlandığı durumlarda, hücre zarlarının lipid duvarının peroksidasyonu ile serbest radikaller çok miktarda artmaktadır. İskemi sonrasında meydana gelen hidroksil radikallerin yakalanmasında Dimethyl sülfokside (DMSO)'in etkili bir madde olduğu bilinmektedir.<sup>21,22..</sup>

DMSO ilk kez 1866'da Alexander Saytzeff tarafından bulunmuştur. Ancak 1940'larda yaygın şekilde endütride çözücü olarak kullanılmaya başlanmıştır. 1965 yılında Hirschler DMSO'

nun ilginç özelliklerini yaptığı deneylerle göstermiştir. Örneğin bitki büyümesini %15-20 artırdığını söylemiştir. Aynı zamanda dondurarak koruma (Cryoprotective) etkisi ile transplante edilen organların ve kan ürünlerinin korunmasında kullanıldığından bahsetmiştir. Kısa bir süre sonra Jacob DMSO'yu yanık, artrit ve donuk tedavisinde tıbbın hizmetine sokmuştur. Beyin cerrahisinde kafa ve spinal kort yaralanmalarında, lokal serebral iskemi ve reperfüzyonlarında faydalı olduğu gösterilmiştir. Bu cesaret verici sonuçlar nedeniyle bazı tıbbi merkezlerde DMSO serebro spinal travmaların tedavisi amacıyla kullanılmıştır.<sup>23...</sup>

Dimethyl sulfoxide ( $\text{CH}_3\text{SOCH}_3$  veya  $\text{C}_2\text{H}_6\text{OS}$ ) 78,13 molekül ağırlıklı, basit molekül yapılı, renksiz, acımsı, kendine has kokusu olan bir maddedir. Donma noktası artı  $18^\circ\text{C}$ , kaynama noktası artı  $189^\circ\text{C}$  olup su ile tamamen karışabilen organik bir çözücüdür. Bir mililitresi 1,099-1,101 gramdır. Plastik olmayan, hava almayan, ışıktan korunabilen kaplarda saklanmalıdır.<sup>23,24,25...</sup>

DMSO hem okside edici (Metaboliti olan dimethyl sulfit) hem de redükte edici (dimethyl sulfon) özelliğe sahiptir. Bu redöks reaksiyonlar invivo ve invitro olarak bilinmektedir.<sup>25.</sup>

DMSO bileşiklerle kompleks yapabilme özelliğine sahiptir. Metal katyonlar(Na,K,Ca vb.),doku komponentleri(kan, plazma, spinal sıvı vb.),proteinler, nükleik asitler, yağlar, çeşitli ilaçlar ve özellikle hidrojen bağları ile suya karşıda

kompleks yapar. Hatta DMSO sudaki hidrojen ile suyun kendi hidrojen bağlarından daha kuvvetli bir yapı oluşturur.<sup>25...</sup>

DMSO spesifik özelliklerinden ve özellikle memelilerde biyolojik sistemlere kolayca yayılabilmelerinden dolayı önemli biyolojik olaylarda iyi tolere edildiği ve uygun dozlarda çok az yan tesiri olduğu bildirilmiştir. DMSO'nun farmakolojik ve fizyolojik özellikleri Tablo I'de gösterilmiştir.<sup>25...</sup>

DMSO'in serbest radikallerle reaksiyonu: Geçen 10-15 sene içinde biyolojik serbest radikallerin (Hidroksil, Hidroperoksid, Süperoksid, Peroksil, Sülfidril gibi) fizyolojik önemi son derece artmıştır. Özellikle peroksil gibi radikallerle meydana gelen reaksiyonlar çok zararlı olabilir. İn vivo şartlarda bu zarar verici radikaller (Radyasyon iyonizasyonu, X-R veya ultraviol ışığı gibi) kısmen önlenebilmektedir. DMSO ise dipolar aprotik karakteri, doymamış sülfür atomu tabiatı ve metil grubundaki hidrojen atomlarını ( $H^{\bullet}$ ) kullanılabilmekle özelliği ile iyi bir radikal tutucusudur. DMSO'nun bu penetran ve yukarıda sayılanlar gibi serbest radikallere karşı tutucu özelliği bulunmakla beraber kesin mekanizması hala detaylı çalışmayı gerektirmektedir.<sup>25,26,27...</sup>

Sandborn DMSO'nun hücre içine girişinin, hücre membranlarındaki "por" sistemi ile olduğunu elektron mikroskopu ile inceleyip, hücre içinde mikrosirkülatur tubul sistemi ile pasaj yaptığını ve stoplazma içinde rastgele dağılmadığını göstermiştir. Bendayan'da porların flementlerinin kontrak-

Tablo I: DMSO'nun farmakolojik ve fizyolojik özellikleri.

ANALJEZİK	Ağrı ve şişliği giderir.
MSS ETKİLERİ	Sedasyon sağlar. Antipsikotik ve antianxiyete etkileri vardır.
ANTIENFLAMATUAR	Ödem, lökosit hareketleri ve dermatid de etkileri gösterilmiştir.
KOLLEJEN	Kollejen komponent ve metabolitlerinde azalma
DIÜRES	Diürez yapıcıdır.
VAZODİLATASYON	Vazodilatasyon yapar ve diğer ilaçların absorpsiyonunu artırır.
SİNİR SIS.	Vagal sinirin stimulan etkilerini artırır.
DÜZ KASLAR	Kasların fibril metabolizması veya zararına etkisiyle kasılmayı artırır.
BAKTERİOSTATİK	RNA ve protein değişikliği ile bakteristatik etki yapar.
İLAÇ ETKİLEŞİMİ	Bazı ilaçlarla azda olsa interaksyonu.
BAZI TOPIK İLAÇLARLA	Anti viral ajanlara deri koruyucu etki artışı.
HORMON YAPICI	Prolactin ve growth hormonun sentezini invitro olarak stimüle, invivo olarak inhibe eder.
NEFROTOXİSİTE	Hemoglobinüri meydana getirir. Kısa vadede nefrotoxisite yoktur.
RETİNİTİS PİGMENTOZA	Göz ajanlarının penetrasyonunu artırmasına rağmen henüz yan etkisi tesbit edilmemiştir.
FAMİLYAL AMİLOİDOZİS	300.000 mol ağırlığındaki immünoaktif proteinin ifrazaatını artırır.
AA-AMİLOİDOZİS	Amiloid fibriller çözülür, enflamasyon azalır
AKUT K.VASKÜLER ETKİLER	Akut hemodinamik etkileri olmamakla birlikte iskemiye karşı doku koruyucu etkisi vardır.
İSKEMİK AKUT RENAL YETM.	İskemik zarara karşı biyolojik membranların stabilizasyonu, arterial damarların dilatasyonu, PGI <sub>2</sub> 'nin kan seviyesinin artışı ile trombosit <sup>2</sup> agregasyonunu azaltır ve dokulara oksijen sağlar.

siyonunun olduğunu ve mikrosirkulasyonu sağladığını çalışmalarında Sandborn teorisini doğrulamıştır.<sup>25,27...</sup>

DMSO iskemi sonrası mikrovasküler sistemde PGI<sub>2</sub> sentezini stimüle ederek ve PGI<sub>2</sub>'nin bulunduğu kan damarlarındaki vasküler endoteliumu koruyarak agregasyonu azaltıcı özellik göstermektedir. DMSO aynı zamanda TxA<sub>2</sub> (Trombeksan A<sub>2</sub>) yı antagolize eder, buda dolaylı olarak vazokonstrüksiyon ve agregasyon üzerine etkilidir. Bu etkileri ile trombosit agregasyonunun inhibisyonu, hücre membran içeriklerinin korunması, mitokondrial oksidatif fosforilasyondaki gelişme ve inflamatuvar cevaptaki azalmaya neden olur. <sup>27,28,29,30,31...</sup>

Ayrıca DMSO'nun fosfolipaz aktivasyonu ve kalsiyum pompasını antagolize etme etkisi ile vazospazm ve trombosit agregasyonunun etkileri azalır. Böylece iskemi periyodu süresince vasküler kanallar açık kalır. Ayrıca fibroblast proliferasyonunu engelleyerek skar dokusundaki kollojen doku yoğunluğunuda azaltır.<sup>27...</sup>

DMSO ile insan trombositleri dondurularak korunmuş ve 400 gün kadar saklandıktan sonra yeniden hastaya verildiğinde hemostatik etkilerini göstermiştir.<sup>32...</sup>

Fizyolojik olarak DMSO güçlü diüretik, lizozomal membranları stabilize eden bir maddedir. Hücre membranlarından rahatlıkla geçmesi yanısıra bir çok ilacın geçişini de hızlandırır.<sup>23,33...</sup>

Deneyssel olarak DMSO'nun lokal ve sistemik olarak analzeji meydana getirdiği gösterilmiştir. 2,75 gr./Kgr.'a

DMSO verilmesi ile 10 mlgr/Kgr'a morfin verilmesi karşılaştırılmalı çalışılmış etkilerinin yaklaşıp olarak aynı, hatta DMSO'nun etki süresinin bazı farelerde daha uzun olduğu gösterilmiştir. DMSO kan beyin bariyerini kolayca geçerek periferik sinir sistemi analjezisi yanında merkezi sinir sisteminde analjezik etki gösterir. DMSO'nun etkisi morfin gibi naloksan tarafından kaldırılamaz. 23,34,35...

DMSO %20 konsantrasyonunda E.Coli, Staph. aureus ve Pseudomonas'a karşı etkilidir. %1'lik konsantrasyonlarda Tüberküloz basiline karşı bakteriyostatik etkisi mevcuttur. 24,38...

DMSO'nun yan etkileri: Histamin benzeri cevap, antikolinesteraz özellikler, ganglion bloke edici özellik, myonöral iletimin inhibisyonu, nükleer katarakt ve kırma kusurunu içeren göz bulguları olabilmektedir. Seyreltilmeden lokal uygulandığında ciltte eritem, yanma gibi bulgulara rastlanabilmektedir. 27,36,37,38... Bununla beraber 4258 klinik vakaya uygulanmış, bir çok laboratuvar testleri yapılmış olmasına rağmen kan, karaciğer ve böbrek üzerine ciddi toksik etkileri gözlenmemiştir. 39...

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada 1,5 - 3,0 (ortalama 22,5) Kgr. her iki cinsten 29 adet Yenizelanda tipi tavşan kullanıldı. Tavşanlar deneye başlamadan 7 gün önce hayvan laboratuvarımıza alındı.

Ortalama 12 saat aç bırakılan tavşanlara 20mgr./Kgr. i.m. ketamin verilerek uyutuldu<sup>40..</sup>lar. Operasyon sırasında uyanma bulguları olunca ilk dozun yarısı i.v. ketamin verilerek uyutulmaya devam edildi.

Tavşan uyutulduktan sonra kulak veninden intraket yerleştirildi. İntraketten operasyon başlamadan önce kan numunesi alındıktan sonra operasyon boyunca damar açık kalacak şekilde mayi takıldı.

Tavşanlar supin pozisyonun yatırıldıktan sonra karın bölgesi traş edilerek steril koşullarda laparotomiye hazırlandı. DMSO'lu gruba 3 gr./Kgr. %20'lik DMSO yavaş olarak infüzyonla verildi. Kontrol grubunada aynı ml'de serum fizyolojik aynı sürede verildi.

Median insizyonla laparotomi yapıldı. Porta hepatis disseke edildi. Naylon teyp ile askıya alındıktan sonra V. Porta ve A.Hepatika'yı içine alacak şekilde Bulldoc pens Konarak karaciğer giriş akımı tam olarak kapatıldı. 15 dakika

sonra bulldoc pens açılarak karaciğerin tekrar kanlanması sağlandı. Karın ipek sütürlerle tek kat olarak kapatıldı. SGOT(Serum glutamik oksaloasetik transaminaz),SGPT(Serum glutamik pürivik transaminaz),GGTP(Gama glutamyl transpeptidaz), 5-NT(5-Nükloitidaz), Alkalen fosfataz değerlerini çalışmak için iskemiden önce(0.saat) ve iskemiden 2, 24, 48 saat sonra kan numuneleri alındı.

SGOT ve SGPT düzeyleri Reitman-Frankel, Alk.fosf.'ı Bessey-Lowry, GGTP'ı Diana-Cambel, 5-NT'ı Sigma metodu ile çalışıldı.<sup>41</sup>

Tavşanlara postoperatif dönemde antibiotik ve transfüzyon uygulanmadı.

Deneyde kullanılan tavşanlardan ikisi kontrol, üçü DMSO grubundan olmak üzere 5 tanesi öldü. 9 tane kontrol, 15 tane DMSO grubundan olmak üzere 24 tavşan deney sonuna kadar takip edildi. İki gün sonra ketaminle tekrar uyutulup laparotomi yapıldı. Histopatolojik araştırma için karaciğer, böbrek ve ince bağırsaklardan doku örnekleri alındı ve kalp içine pentotal verilerek öldürüldüler.

Alınan doku örnekleri %10'luk formol ile fikse edilerek parafin bloklar hazırlandı. Bunlardan ortalama 6 mikronluk kesitler yapıldı. Hematoxilen eozinle boyandı ve histolojik olarak incelendi.

## BULGULAR

Çalışmamızda 24 tavşan kullanıldı. Bunların 9 tanesi kontrol grubuna 15 tanesi ise DMSO grubuna dahil edildi. Operasyonda V.Portanın 15 dakikalık kapanması sonunda bağırsaklarda ileri derecede konjesyon gözlemlendi. Ancak iki gün sonra yapılan laparatomide hiç bir tavşanda intra abdominal enfeksiyon, yapışıklık, kanama veya gangren gözlenmedi.

Deney aşamaları ile tavşanlar arasındaki istatistiksel farklar varyans analizi testi ile değerlendirildi.

Bütün tavşanların serum SGOT, SGPT, GGTP, 5-NT ve Alkalen fosfataz değerleri iskemiden önce (0.saat) ve iskemiden 2, 24 ve 48 saat sonra çalışıldı( Tablo: II,III,IV, V,VI). İskemiden sonra hepsinin değerlerinde yükselme oldu ve 48 saat sonra başlangıç değerlerine yaklaştı( Grafik:1, 2, 3, 4, 5).

Kontrol grubunun SGOT değerlerinin istatistiksel incelenmesi tablo 1 ve 2 de, DMSO grubunun SGOT değerlerinin istatistiksel incelenmesi ise tablo 3 ve 4 de gösterilmiştir. İki grubun istatistiksel karşılaştırılmasında;

0.	saatte	$P > 0.05$	(Fark yoktur)
2.	"	$P < 0.01$	(Önemli fark vardır)
24.	"	$P < 0.001$	(Çok önemli fark vardır.)
48.	"	$P > 0.05$	(Fark yoktur)

olarak bulunmuştur.

Kontrol grubunun SGPT değerlerinin istatistiksel incelenmesi tablo 5 ve 6 da, DMSO grubunun SGPT değerlerinin istatistiksel incelenmesi ise tablo 7 ve 8 de gösterilmiştir. İki grubun istatistiksel karşılaştırılmasında;

0.	saatte	$P < 0.001$	(Çok önemli fark vardır)
2.	"	$P < 0.001$	( " " " " )
24.	"	$P < 0.001$	( " " " " )
48.	"	$P < 0.01$	(nemli fark vardır)

olarak bulunmuştur.

Kontrol grubunun GGTP (Gama Glutamyl Transpeptidaz) değerlerinin istatistiksel incelenmesi tablo 9 ve 10 da, DMSO grubunun GGTP değerlerinin istatistiksel incelenmesi ise tablo 11 ve 12 de gösterilmiştir. İki grubun istatistiksel karşılaştırılmasında;

0.	saatte	$P < 0.01$	(Fark vardır)
2.	"	$P < 0.001$	(Çok önemli fark vardır)
24.	"	$P < 0.001$	( " " " " )
48.	"	$P < 0.001$	( " " " " )

olarak bulunmuştur.

Kontrol grubunun 5-NT(Nkleotidaz) değerlerinin istatistiksel incelenmesi tablo 13 ve 14 de, DMSO grubunun 5-NT değerlerinin istatistiksel incelenmesi ise tablo 15 ve 16 da gösterilmiştir. İki grubun istatistiksel karşılaştırılmasında;

0.	saatte	$P < 0.05$	(Fark vardır)
2.	"	$P > 0.05$	(Fark yoktur)
24.	"	$P < 0.05$	(Fark vardır)
48.	"	$P < 0.05$	( " " )

olarak bulunmuştur.

Kontrol grubunun Alkalin fosfataz değerlerinin ista-

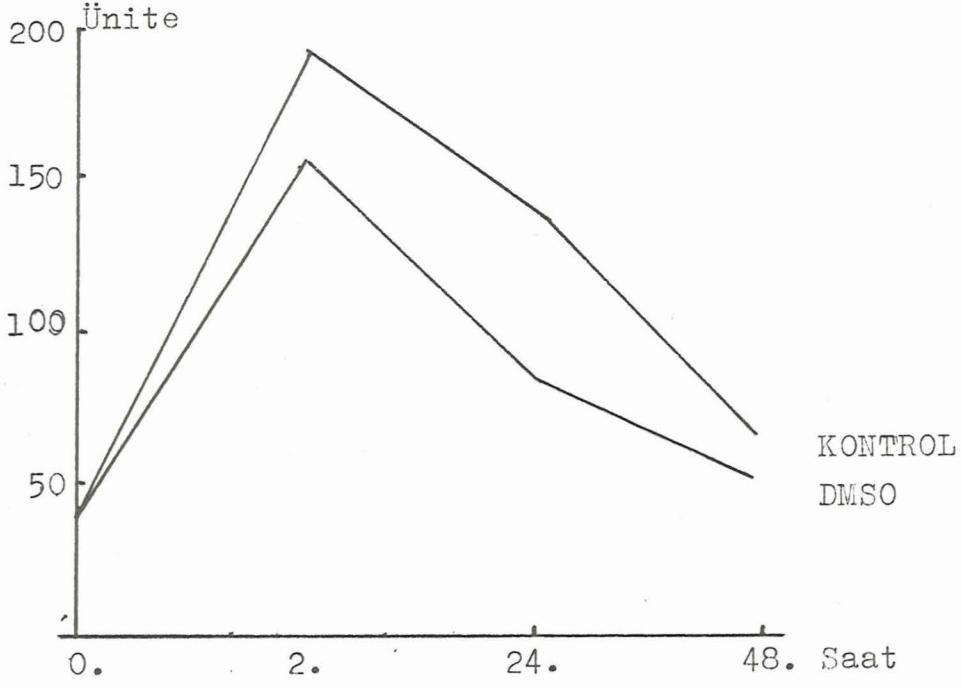
tistiksel incelenmesi tablo 17 ve 18 de, DMSO grubunun Alk. fosf. değerlerinin istatistiksel incelenmesi ise tablo 19 ve 20 de gsterilmiğtir. İki grubun istatistiksel karęılařtırılmasında;

0.	saatte	$P > 0.05$	(Fark yoktur)
2.	"	$P > 0.05$	( " " )
24.	"	$P < 0.001$	(Çok önemli fark vardır)
48.	"	$P < 0.001$	( " " " " )

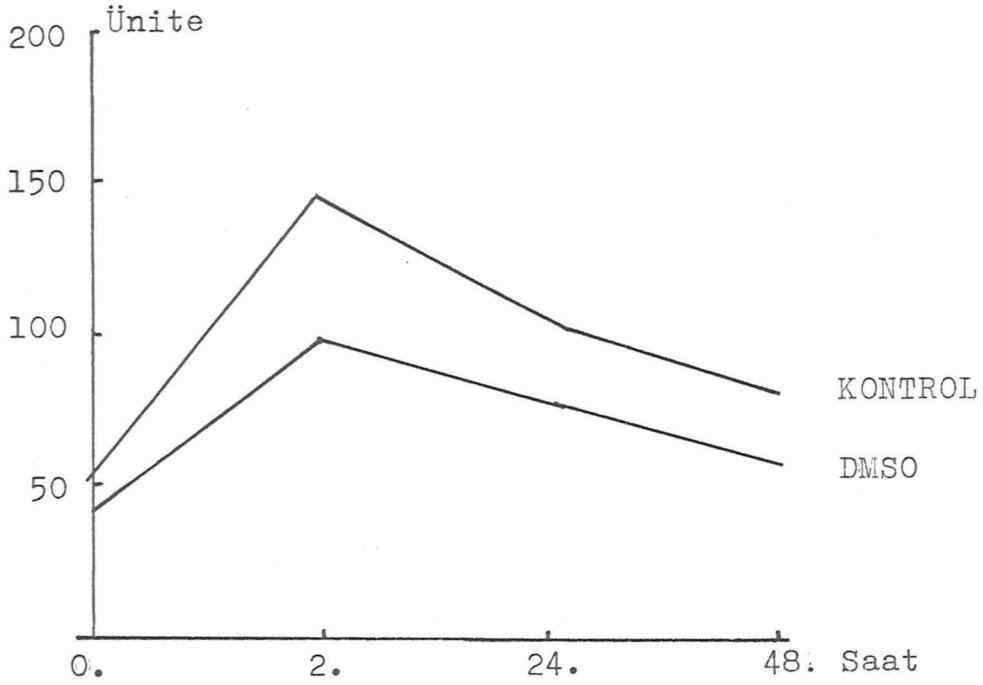
olarak bulunmuştur.

Her iki grubun breklerinin histopatolojik incelenmesinde bir patoloji gözlenmedi. Aynı şekilde incebağırsakların histopatolojik incelenmesinde bütün hayvanlarda normal olarak değerlendirildi.

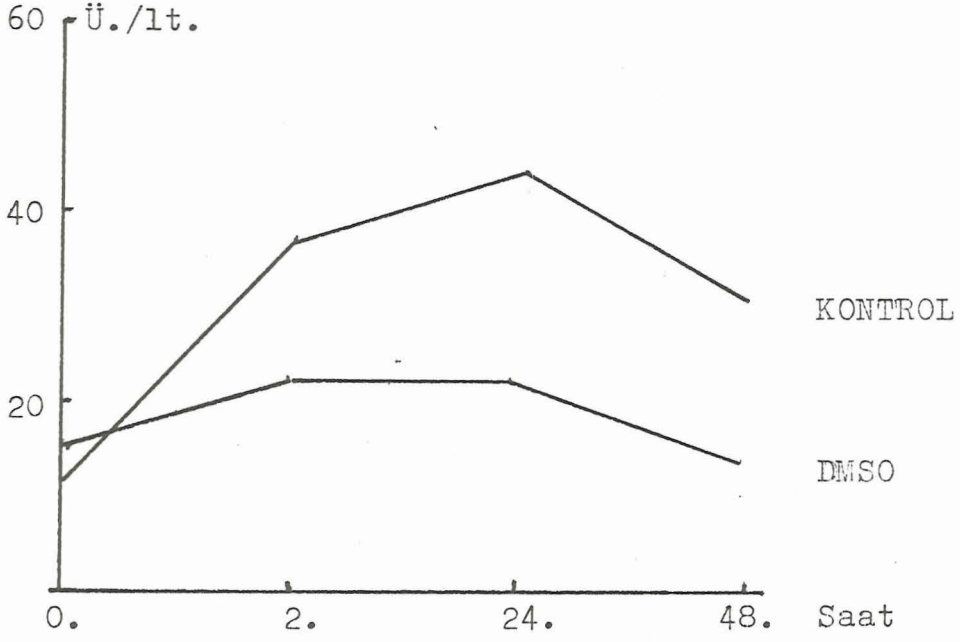
Karaciğerin histopatolojik incelenmesinde iki grupta da kanama, hidropik değişiklikler ve nekroz alanları gözlendi. Bu bulgulara göre iki grubun istatistiksel karęılařtırılmasında KIKARE FISHER testi uygulandı ve gruplar arasında fark bulunmadı(Tablo VII, VIII, IX ).



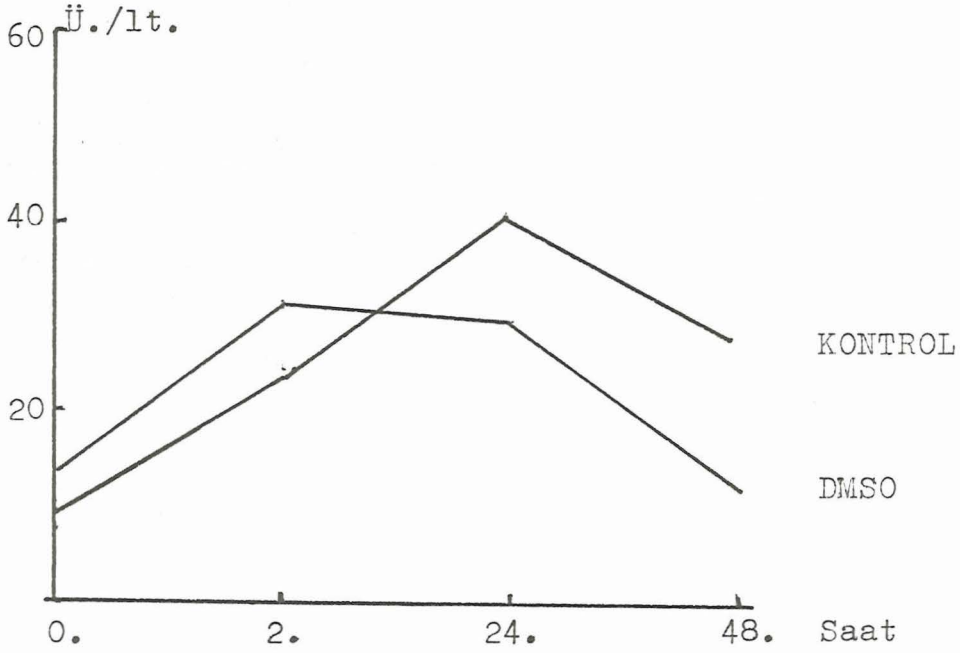
Grafik I: Deney aşamaları sırasındaki SGOT değerleri.



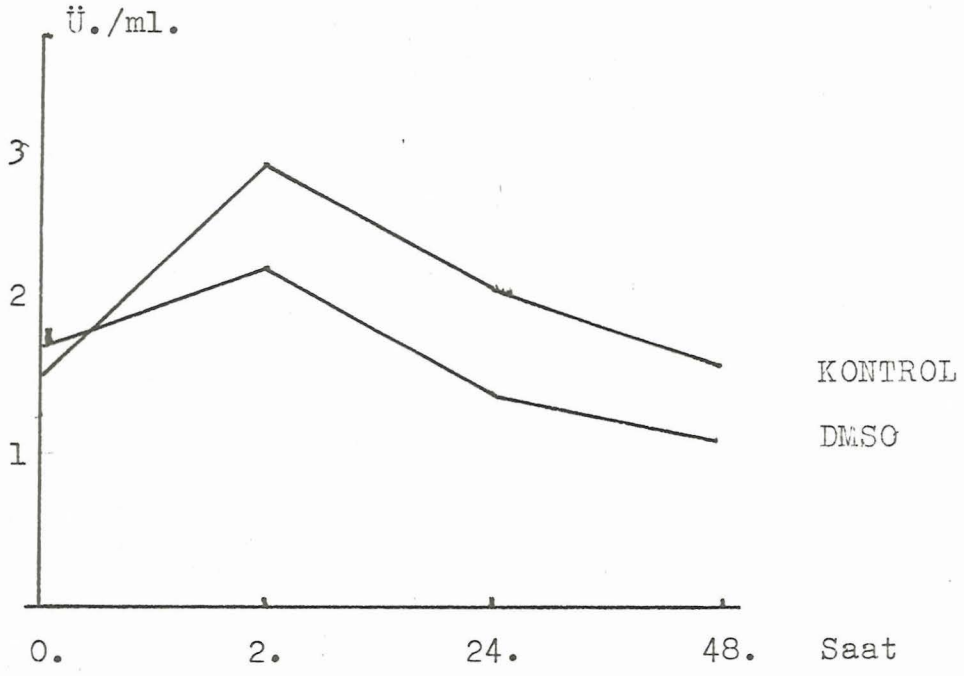
Grafik II: Deney aşamaları sırasındaki SGPT değerleri.



Grafik III: Deney aşamaları sırasındaki GGTP değerleri.



Grafik IV: Deney aşamaları sırasındaki 5-NT değerleri



Grafik V: Deney aşamaları sırasındaki Alk.fosf. değerleri.

TabloII: Kontrol ve DMSO gruplarındaki SGOT değerleri.

Saat Deney	KONTROL				DMSO			
	0	2	24	48	0	2	24	48
1	42	216	216	66	36	216	114	73
2	48	212	180	59	27	210	74	74
3	52	216	170	59	30	166	70	59
4	59	182	82	47	42	200	72	46
5	20	206	156	82	13	47	52	47
6	13	220	148	66	42	182	56	27
7	52	114	84	82	23	122	80	47
8	32	182	104	87	27	114	122	46
9	40	214	162	86	52	216	74	74
10					46	206	170	40
11					47	103	82	72
12					52	148	122	64
13					52	186	74	80
14					47	116	103	74
15					59	216	82	82

Tablo III: Kontrol ve DMSO gruplarındaki SGPT değerleri.

Saat Deney	KONTROL				DMSO			
	0	2	24	48	0	2	24	48
1	65	95	180	125	36	104	80	66
2	73	180	112	80	41	50	73	125
3	56	150	140	80	48	95	83	56
4	50	180	50	46	46	73	95	40
5	50	104	148	114	14	73	73	36
6	32	60	140	73	60	104	80	50
7	46	165	63	40	26	60	84	54
8	46	180	80	73	28	65	66	50
9	52	186	114	66	50	146	48	41
10					35	95	41	60
11					46	114	73	52
12					56	156	95	82
13					50	114	60	46
14					28	65	65	50
15					44	80	80	50

Tablo IV : Kontrol ve DMSO gruplarındaki GGTP değerleri.

Saat Deney	KONTROL				DMSO			
	0	2	24	48	0	2	24	48
1	12	34	38	20	25	22	18	10
2	6	20	45	40	12	30	26	12
3	12	32	40	37	24	24	18	20
4	10	32	42	30	24	27	21	16
5	14	61	70,2	49	15	29	20	16
6	24	39	49	26	25	28	30	14
7	18	35	40	30	20	24	19	26
8	13	30	37	24	20	26	24	14
9	14	31	43	27	17	19	25	23
10					7	10	18	17
11					13	19	21	20
12					17	28	29	24
13					17	20	30	18
14					12	26	37	13
15					7	13	15	10

Tablo V: Kontrol ve DMSO gruplarındaki 5-NT değerleri

Saat Deney	KONTROL				DMSO			
	0	2	24	48	0	2	24	48
1	5,4	17,40	32,30	45	10,40	10,30	17,4	43,2
2	3,24	17	48,30	15	9,80	19,3	28	5,4
3	10	25,30	22,6	36	15,3	32,3	49,6	8
4	10,8	19,3	36	19,3	17,4	35,4	30	17,4
5	5,4	11,2	43,2	22,6	17,2	15	10,8	9,4
6	5,4	36	82	46	35	64	92	7,3
7	12,3	32,4	43,2	26	17,35	19,3	10	65
8	10,8	22,6	35	17	10,8	35	50	3,24
9	3,24	22,6	35	17	1,35	10,3	20,6	28
10					3,24	10,8	22,6	15,23
11					10,3	33	10,3	15
12					5,4	32,4	35	15,3
13					10	17	10,8	2,24
14					11,2	34	28	11
15					25	39	37	13

Tablo VI: Kontrol ve DMSO gruplarındaki Alk. fosf. değerleri.

Saat Deney	KONTROL				DMSO			
	0	2	24	48	0	2	24	48
1	1,2	1,6	1,2	1,2	1,2	1,1	1,4	1,2
2	1,25	4,1	3,2	1,95	1,65	1,72	1,55	1,1
3	1,2	6,5	2,7	1,95	2,6	3,35	1,2	1,25
4	2,3	3,1	3,1	1,4	1,17	1,78	1,0	1,27
5	1,65	1,2	2,1	1,6	1,2	4,5	2,2	1,21
6	1,4	1,95	1,72	1,25	1	1,9	1,1	1,2
7	2,1	3,4	2,4	1,8	2,7	2,6	1,17	1,26
8	1,4	1,6	1,2	1,2	1,2	1,17	1,17	1
9	2,2	2,8	2,4	2,2	1,2	1,4	1,2	1,65
10					1,2	1,2	2,7	2,15
11					2,25	3,4	1,6	1,2
12					1,82	2,2	1,2	1,4
13					2,7	1,1	1,2	1,12
14					1,72	3,1	1,78	1
15					2,65	3	1,14	1,1

Tablo VII: Karaciğerde görülen kanama bulguları.

	Var	Yok	Toplam
KONTROL	2	7	9
DMSO	-	15	15

KIKARE FISHER TEST İSTATİSTİĞİ

X<sup>2</sup>F= 0.13 P>0.05 n.s.

YORUM: ÖNEMLİ FARKLILIK YOKTUR

Tablo VIII: Karaciğerde görülen Hidropik şişme bulguları.

	Var			Yok	Toplam
	Minimal	Orta	Şidetli		
KONTROL	5	2	2	-	9
DMSO	9	4	-	2	15

[X<sup>2</sup>= 4.6 SD= 3 P >0.05 n.s.]

YORUM: DEĞİŞKENLER ARASINDA ÖNEMLİ BAĞINTI YOKTUR.

+++++

Tablo IX : Karaciğerde görülen Nekroz bulguları.

	Var			Yok	Toplam
	Sentri-lobuler	Midzonal	Periferik		
KONTROL	1	2	-	6	9
DMSO	2	1	-	12	15

KIKARE FISHER TEST İSTATİSTİĞİ

X<sup>2</sup>F= 0.28 P>0.05 n.s.

YORUM: ÖNEMLİ FARKLILIK YOKTUR

Tablo-I: Kontrol grubundaki SGOT değerlerinin iki yönlü varyans analizi.

DEĞ.KAY.	S.D	KT	KD	F	F
BLOKLAR	8	9814.39	1226.8	1.49	F>0.05 n.s
ISLEMLER	3	137340.31	45780.1	55.78	F<0.001 *
HATA	24	19498.94	820.79	----	
GENEL	35	166853.64			

Tablo-2: Kontrol grubundaki SGOT değerlerinin işlem ortalamalarının çoklu karşılaştırma tablosu.

ISLEM ADI	BİRİM SAYISI	ORTALAMA X	St.HATA SHx	KARŞILASTIRMA
0. Saat	9	39.78	5.15	A
2. "	9	196.89	11.45	C
24. "	9	144.67	15.22	B
48. "	9	69.89	4.55	A

Tablo - 3: DMSO grubunun SGOT değerlerinin iki yönlü varyans analizi.

DEĞ.KAY.	S.D	KT	KD	F	F
BLOKLAR	14	22031.73	1573.7	1.84	P<0.05 *
İSLEMLER	3	131338	43779.33	51.23	P<0.001 *
HATA	42	35890	854.52	-----	
GENEL	59	189259.73			

Tablo - 4: DMSO grubunun SGOT değerlerinin işlem ortalamalarının çoklu karşılaştırma tablosu.

İSLEM ADI	BİRİM SAYISI	ORTALAMA X	St.HATA SH:	KARŞILAŞTIRMA
0. Saat	15	39.67	3.38	A
2. "	15	163.2	13.51	C
24. "	15	89.8	8.02	B
48. "	15	60.4	4.19	A

Tablo-5: Kontrol grubundaki SGPT değerlerinin iki yönlü varyans analizi.

DEĞ.KAY.	S.D	KT	KD	F	P
BLOKLAR	8	1569.14	196.14	4.31	P<0.01 **
ISLEMLER	3	4581.69	1527.23	33.6	P<0.001 **
HATA	24	1090.94	45.46	----	
GENEL	35	7241.77			

Tablo-6.: Kontrol grubundaki SGPT değerlerinin işlem ortalamalarının çoklu karşılaştırma tablosu.

ISLEM ADI	BIRIM SAYISI	ORTALAMA X	St.HATA SHx	KARSILASTIRMA
0.Saat	9	13.67	1.68	A
2.Saat	9	34.89	3.68	B
24. "	9	44.91	3.39	AB
48. "	9	31.44	3.01	A

Tablo- 7 : DMSO grubundaki SGPT değerlerinin iki yönlü varyans analizi.

DEĞ. KAY.	S.D	KT	KD	F	F
BLOKLAR	14	8527.33	609.1	1.42	F>0.05 n.
ISLEMLER	3	24701.78	8233.93	19.2	F<0.001 *
HATA	42	18007.47	428.75	----	
GENEL	59	51236.58			

Tablo - 8 : DMSO grubundaki SGPT değerlerinin işlem ortalamalarının çoklu karşılaştırma tablosu.

ISLEM ADI	BİRİM SAYISI	ORTALAMA X	St.HATA SHx	KARŞILASTIRMA
0. Saat	15	40.53	3.24	A
2. "	15	95.53	8.28	C
24. "	15	73.07	3.94	BC
48. "	15	57.2	5.64	AB

Tablo-10: Kontrol grubunun GGPT değerlerinin iki yönlü varyans analizi.

DEĞ.KAY.	S.D	KT	KD	F	F
BLOKLAR	8	1569.14	196.14	4.31	P<0.01 **
ISLEMLER	3	4581.69	1527.23	33.6	P<0.001 **
HATA	24	1090.94	45.46	----	
GENEL	35	7241.77			

Tablo-10: Kontrol grubunun GGTP değerlerinin işlem ortalamalarının çoklu karşılaştırma tablosu.

ISLEM ADI	BİRİM SAYISI	ORTALAMA X	St.HATA SHx	KARŞILASTIRMA
0. Saat	9	13.67	1.68	A
2. "	9	34.89	3.68	BC
24. "	9	44.91	3.39	C
48. "	9	31.44	3.01	B

Tablo-11 : DMSO grubunun GGPT değerlerinin iki yönlü varyans analizi.

DFG.KAY.	S.D	KT	KD	F	F
BLOKLAR	14	749.23	53.52	2.04	P<0.05 *
ISLEMLER	3	590.4	196.8	7.49	P<0.01 **
HATA	42	1104.1	26.29	----	
GENEL	59	2443.73			

Tablo-12 : DMSO grubundaki GGTP değerlerinin işlem ortalamalarının çoklu karşılaştırma tablosu.

ISLEM ADI	BIRIM SAYISI	ORTALAMA X	St.HATA SHx	KARSILASTIRMA
0. Saat	15	17	1.56	A
2. "	15	23	1.52	B
24. "	15	23.4	1.56	B
48. "	15	16.87	1.28	A

Tablo -13 : Kontrol grubunun 5-NT değerlerinin iki yönlü varyans analizi.

BLOKLAR	8	1945.6	243.2	2.96	P<0.05 *
ISLEMLER	3	5682.19	1894.06	23.03	P<0.001 ***
HATA	24	1973.69	82.24	----	
GENEL	35	9601.48			

Tablo -14 : Kontrol grubundaki 5-NT değerlerinin işlem ortalamalarının çoklu karşılaştırma tablosu.

ISLEM ADI	BIRIM SAYISI	ORTALAMA X	St.HATA SHx	KARSILASTIRMA
0. Saat	9	6.65	1.21	A
2. "	9	23.31	2.29	B
24. "	9	41.96	5.59	C
48. "	9	27.1	4.06	B

Tablo-15: DMSO grubundaki 5-NT değerlerinin iki y6nlü varyans analizi.

DEĞ.KAY.	S.D	KT	KD	F	F
BLOKLAR	14	5515.91	393.99	1.14	P>0.05 n.s
ISLEMLER	3	4099.5	1366.5	3.96	P<0.05 *
HATA	42	14492.57	345.06	----	
GENEL	59	24107.98			

Tablo -16 : DMSO grubundaki 5- NT değerlerinin işlem ortalamalarının çoklu karşılaştırma tablosu.

ISLEM ADI	BİRİM SAYISI	ORTALAMA X	St.HATA SHx	KARSILASTIRMA
0. Saat	15	14.12	2.08	A
2. "	15	33.62	6.4	B
24. "	15	30.14	5.58	AB
48. "	15	17.25	4.33	A

Tablo-17 : Kontrol grubundaki Alk. fosf. değerlerinin  
iki yönlü varyans analizi.

DEĞ.KAY.	S.D	KT	KD	F	F
BLOKLAR	8	12.71	1.59	2.37	F<0.05 *
ISLEMLER	3	11.22	3.74	5.58	F<0.01 **
HATA	24	16.03	0.67	----	
GENEL	35	39.96			

Tablo -18.: Kontrol grubundaki Alk. fosf. değerlerinin işlem  
ortalamalarının çoklu karşılaştırma tablosu.

ISLEM ADI	BIRIM SAYISI	ORTALAMA X	St.HATA SH <sub>x</sub>	KARSILASTIRMA
0. Saat	9	1.52	0.14	A
2. "	9	2.92	0.55	B
24. "	9	2.22	0.25	AB
48. "	9	1.62	0.13	A

Tablo -19: DMSO grubundaki Alk. fosf. değerlerinin iki yönlü varyans analizi.

DEĞ.KAY.	S.D	KT	KD	F	P
BLOKLAR	14	7.51	0.54	1.26	$P > 0.05$ n.
İSLEMLER	3	8	2.67	6.21	$P < 0.001$ *
HATA	42	18.03	0.43	----	
GENEL	59	33.54			

Tablo -20: DMSO grubundaki Alk. fosf. değerlerinin işlem ortalamalarının çoklu karşılaştırma tablosu.

İSLEM ADI	BİRİM SAYISI	ORTALAMA X	St.HATA SHx	KARŞILASTIRMA
0. Saat	15	1.75	0.17	AB
2. "	15	2.23	0.27	B
24. "	15	1.44	0.12	A
48. "	15	1.28	0.07	A

## TARTIŞMA

Künt travma sonucu karaciğerde meydana gelen parçalanmalarda parsiyel karaciğer rezeksiyonu yapılması gerekebilir. Ayrıca karaciğerin bazı iyi veya kötü huylu hastalıklarında parsiyel karaciğer rezeksiyonu veya karaciğer transplantasyonu yapılmaktadır. Bu gibi cerrahi müdahalelerde karaciğer sık sık iskemi ile karşı karşıya kalabilmektedir.

Portal venin ve hepatik arterin birlikte bağlanmasını karaciğerin tolere edebildiği sürenin 20 dakika ile iki saat arası değişebileceğine dair yayınlar olmasına rağmen, bu süre karaciğer soğutulmuş ve ringer laktat perfüzyonundan geçirilerek 75-120 dakikaya uzatılmıştır. Hatta plazma-bikarbonat-glikoz-procain solüsyonu verilerek 180-210 dakikaya kadar çıkılabildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur.<sup>42..</sup>

Bizim çalışmamızda portal dekompresyon yapılmadığı için ve iskemi süresince karaciğerden herhangi bir perfüzyon mayisi geçirilmediğinden iskemi yapacağımız süreyi 15 dakika olarak seçtik. Aynı zamanda DMSO'nun etkilerini gözlemek istediğimiz için bu sürenin öldürücü sürenin altında olmasına dikkat ettik. Karaciğer iskemisinden sonra hepatositlerdeki yaralanmaya bağlı olarak karaciğer fonksiyonla-

rında hızlı bir şekilde bozulma gözlenmektedir. Mackenzie ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 75 dakikalık iskemi sonrasında %60 yaşama oranı olmasına rağmen, 30-60 dakikalık iskemilerde bu oranın %88 olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada serum transaminaz seviyelerini post operatif dönemde birinci gün en yüksek değerine yükselmiş, 7 gün süre ile hızlı bir düşüş göstermiş ve daha sonra giderek yavaşlayan bir hızla azalarak sabitleşmiştir.<sup>10</sup> Sağ kalp yetmezliği ve tansiyon düşüklüğüne bağlı kardiyak out-put azalmaları sonucu ortaya çıkan iskemik hepatitli klinik vakalarda yapılan çalışmalarda ise transaminaz değerleri 24-48 saat içerisinde en yüksek seviyelere çıkmıştır.<sup>11</sup>

Bizim çalışmamızda iskemiden iki saat sonra alınan transaminaz değerleri en yüksek seviyeye çıkmış 24 ve 48. saatlerde azalarak başlangıç değerine yaklaşmıştır. Ayrıca DMSO verdiğimiz grupta transaminaz değerleri kontrol gurubuna paralel yükselme göstermesine rağmen bu değerlerin kontrol gurubuna göre daha az olduğunu gözledik.

Doku iskemisi yapılarak DMSO kullanılan hayvanlarla kullanılmayanlar arasındaki farkları ve kullanılmış olanlarda daha iyi sonuçlar alındığını gösteren bir çok çalışma vardır. Weissman isimli araştırmacı, DMSO'nun hücresel enzimatik yıkımı koruyarak lizozomal membranları stabilize ettiğini göstermiştir. Lim ve Mullar ise DMSO'nun yıkıma karşı glia hücrelerinin direncini artırdığını gös-

termiştir. Kafihara deneysel spinalkord travmalarında DMSO kullanarak bazı yararlar sağlamıştır.<sup>43</sup> DMSO'nun diüretik bir ajan olarak etkili bir antiödem ajanı olduğu gösterilmiştir. Epidural beyin tamponadında Torre, DMSO'nun kafa içi basıncını düşürerek diüretik ve antiödem etkilerini göstermiştir. DMSO tedavisinden sonra bu hastalarda kortikal açıklıkta kan akımında belirgin bir artış olduğu gözlenmiştir. Artan akıma ek olarak oksijen girişini de artırmıştır.<sup>43</sup> Farelerin hipokside iken yaşam süreleri DMSO ile daha da uzatılmıştır.<sup>43</sup>

DMSO'nun travmaya ek olarak deneysel enfarktüsde de etkili olduğu gösterilmiştir. Dela Torre ve Surgon deneysel orta serebral arter tıkanmalarında DMSO'nun nörolojik tedaviyi hızlandırdığını göstermişlerdir. Aynı şekilde Mc. Graw ve arkadaşları gerbilerde (kemiricilerde) A. Carotis Communis bağlanmasında DMSO uygulandığında daha düşük dozda bir enfarktüs gözlemişlerdir. Yine Laha M.C.A. (orta serebral arter) embolektomilerinde DMSO'nun enfarktüs sıklığını düşürdüğü ispatlanmıştır. Weber ise DMSO ile uygulanmış frozeen ven greftlerinde daha iyi sonuçlar almıştır. DMSO uygulanmış greftler daha az endotelial bozukluk göstermiştir.<sup>43</sup> F.D. Brow ve arkadaşları 1980'de yayınlanan çalışmalarında mannitol'e göre DMSO'nun kafa travmalarının tedavisinde daha iyi sonuçlar verdiğini göstererek serabral vazospazmlı hastalara DMSO uyguladıklarını, bunun güvenilir

ve toksik olmayan bir ilaç olduğunu iddia etmişlerdir.<sup>43,44...</sup>

DMSO merkezi sinir sistemi travmalarında tedavi edici etkisini antienflamatuar, antiödem, antikoagülan, diüretik, vazodilatatör ve solunum uyarıcı etkileri yanısıra membran geçiciliği, kan beyin bariyerini geçebilmesi ile göstermektedir. Serebral enfarktüslerde DMSO uygulaması ile morbidite ve mortalite oranları düşmüştür.<sup>45...</sup>

DMSO'nun kalp kası üzerine etkileri incelenmiş, düşük dozlarda (0,85 M) pozitif inotrop etkileri görülmüştür. Yüksek dozlarda (1,14 M) ise negatif inotrop ve negatif kronotrop etkileri olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda DMSO'nun kalp kası üzerinde sodyum-potasyum ve ATPase'ı inhibe, Adenilcylase ve mikrozomal kalsiyum tutulmasını stimüle eden etkileri yanında histamin salgılanmasını artırdığı tespit edilmiştir.<sup>37...</sup>

John C.Coles ve arkadaşlarının Mayıs 1986'da yayınladıkları deneysel çalışmalar sonucunda torasik aorta operasyonlarında iskemiye uğrayan spinalkord parapileji insidansı DMSO kullanılarak azaltılmış ve bu konuda yeni ufuklar açılmıştır. Aynı araştırmacılar "Biz DMSO'nun insanlarda sistemik tatbikinin güvenli olduğundan eminiz, görüşlerimiz özellikle artrit olmak üzere gizli klinik bilgilere ve iki tür hayvan cinsinde 15 yıllık deneysel tecrübelerimize dayanmaktadır" demişlerdir.<sup>34...</sup>

Muhter tarafından İ.V. DMSO uygulayarak iki böbre-

ğın transplantasyonundan başarılı sonuçlar alındığını bildirmiştir. <sup>46...</sup> Hemoglobüri dışında iki alıcıda da renal fonksiyonlar normal olmuştur. Ancak ameliyattan 23 gün sonra bir böbrekte rejeksiyon gözlenmiş, diğerinin ise 1,5 mg/dl serum kreatin'le hala üç yıldır fonksiyonunu sürdürdüğü bildirilmiştir. Farelere düşük konsantrasyonlarda DMSO I.V. olarak verildiğinde renal yapıda veya fonksiyonlarında değişiklik olmamıştır. <sup>46...</sup> Kedar farelerde iskemik akut renal yetmezlik modelinde DMSO'nun koruyucu etkisini söylemiştir. Bu sonucun DMSO'nun trombositler üzerine etkisi ile veya ozmotik diüretik etkisi ile ortaya çıkmış olabileceğini bildirmiştir. Gentamycin klinik olarak potansiyel bir nefrotoksik ajan olup proximal tubuler nekroz yapabilir. Ancak 6 mg/kg Gentamycin, intra peritoneal DMSO ile beraber 10 gün süre ile verildiği halde Gentamycin böbrek konsantrasyonları etkilenmemiştir. Laboratuvar hayvanlarında veya hastalarda I.V. DMSO'nun hemoglobüri dışında kısa dönem nefrotoksik etkisi olmadığı, renal transplant donörü olan hastalarda I.V. DMSO'nun güvenle kullanılabilceği bildirilmiştir. <sup>46...</sup>

Renal arter'in bir saatlik bağlanması ile farelerde renal iskemi meydana getirilmiş, iskemi süresince I.V. olarak %20'lik 3 gr/kg. DMSO uygulandığında 7 gün içerisinde tüm kontrol hayvanları ölmüş, DMSO uygulanan hayvanların hepsi yaşamıştır. Deneyi takip eden 24 saat içerisinde kontrol gu-

rubunda BUN:254mg/100 ml, Kr.:7,2 mg/100 ml olmasına karşılık DMSO uygulanan farelerde BUN:69mg/100 ml Kr.: 1,6mg/100 ml olmuş olup, bu bulgulara dayanarak DMSO'nun iskemiye karşı koruyucu etkisi olduğu bildirilmiştir.<sup>47...</sup>

M.Ravid ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada deney hayvanlarının ince bağırsaklarında 150 dakikalık segmenter iskemi sonucu %90'nında nekroz gelişmiştir. A.Mezenterika süperior bağlanmasıyla 30-60 dakikalık ince bağırsağın tam iskemisi sonucu parsiyel veya total nekroz meydana gelmiştir. Bu grupta perforasyon, peritonit ve mortalite ilk 24 saat içerisinde çok yüksektir. Arter açıldıktan sonra I.V. DMSO verilen grupta iskemik zarar görülmemiştir. İlk 24 saat içerisinde DMSO gurubu hayvanlarda ölüm yoktur ve ince bağırsağa ait herhangi bir zarar kalmamıştır. Bu deneysel çalışmaya dayanarak mezenterik tromboz vakalarında DMSO'nun klinik olarak korkusuzca kullanılabilceği vurgulanmıştır.<sup>48...</sup>

Yetişkin fareler üzerinde yapılan başka bir çalışmada A.Mezenterika süperior'un 30 dakikalık tam bağlanmasıyla kontrol grupta intraperitoneal sıvı, peritoneal yapışıklık, bağırsaklarda gangren, ileus ve intraabdominal hemoraji görülmesine rağmen DMSO kullanılan grupta görülme sıklığı belirgin bir şekilde azaldığı belirtilmiştir. Bu çalışmada DMSO'nun etki mekanizması kesin olarak bilinmemekle beraber elde edilen iyi sonuçların antienflamatuar, membran stabili-

lizan, serbest radikal yakalayıcısı, trombosit antiagregan, plazma genişletici etkilerinin tümü veya bunlardan birisi ile meydana gelebileceği ifade edilmiştir. Aynı araştırmacılar mezenterik arter tıkanması sonucu oluşan akut intestinal iskemi de DMSO'nun çok iyi koruyucu bir madde olduğunu iddia etmişlerdir.<sup>49...</sup>

Biz karaciğer giriş akımını kapatarak meydana getirilen akut hepatik iskemide DMSO uyguladığımız ve uygulamadığımız iki deney hayvanı gurubunda iskemi sonrası karaciğer fonksiyon testlerini, karaciğer, böbrek, incebağırsak histopatolojisini inceledik.

SGOT değerleri kontrol ve DMSO guruplarında karşılaştırıldığı zaman belirgin bir farklılık olduğu gözlenmiştir. Özellikle iskemiden 24 saat sonraki değerlerinde SGOT kontrol gurubunda 144,67 ü.ol duğu halde DMSO gurubunda 87,8 ü. olarak bulunmuştur. ( $P < 0.001$ ).

SGPT değerleride SGOT değerlerine paralellik göstermiş olup kontrol gurubunda 114 ü. iken DMSO gurubunda 73 ü. olmuştur( $P < 0.001$ ).

GGTP karaciğer, böbrek ve pankreasta yüksek konsantrasyonlarda bulunan bir enzimdir.<sup>5,50...</sup> Karaciğer hastalıklarında yükselmekte olup hepatobilier hastalıklar için hassas bir test olduğu kabul edilir.<sup>50...</sup> Çalışmamızda GGTP her iki gurupta yükselmekle birlikte DMSO gurubunda daha az yükselmiştir(24. saatte  $F < 0.001$ ).

Karaciğerin özellikle parankim hastalıkları ve biliar tıkanmalarda arttığı bilinen 5-NT enzimi <sup>5,50.</sup> iskemiden sonra her iki grupta yüksek bulundu fakat 24. saat sonunda DMSO grubunda elde edilen sonuçlar kontrol grubuna göre anlamlı derecede az oldu ( $P < 0.05$ )

SGOT ve SGPT iskemiden iki saat sonra en yüksek seviyelere çıktığı halde GGPT ve 5-NT değerleri 24 saat sonunda maksimum değerine ulaşmıştır.

Alkalen fosfataz değerlerinde her iki grupta önemli değişiklik göstermedi.

İskemiden 48 saat sonra karaciğer histopatolojik olarak incelendiğinde her iki grupta kanama, hidropik şişme ve nekroz alanlarına raslanmakla birlikte bu bulguların minimal derecede olduğu ve her iki grup arasında istatistiksel olarak önemli bir fark olmadığı gözlemlendi.

Karaciğerde patolojik değişikliklerin bu denli az bulunması 15 dakikalık iskemi sonunda daha ağır parankim değişiklikleri meydana çıkmış olsa bile karaciğerin hızlı regenerasyonu nedeni ile 48 saat sonunda bunun düzelmiş olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim parankim hasarını gösteren SGOT, SGPT, GGTP, 5-NT değerleride bu düşüncemizi doğrular nitelikte olup iki saat sonunda hızlı yükselmeler göstermelerine rağmen 48 saat sonunda normal değerlerine yaklaştıkları gözlenmiştir (Grafik: 1,2,3,4).

DMSO'nun organizmadan atılımı %68 oranında değişme-

den (DMSO olarak), %21'i DMSO'nun bir metaboliti olan dimethyl sülfon ( $\text{DMSO}_2$ ) olmak üzere böbrek yoluyla olmaktadır.<sup>51</sup>...Bu atılım sırasında herhangi bir böbrek lezyonuna yol açıp açmadığını araştırmak için her iki grupta iki gün sonra böbrekler histopatolojik olarak incelendiğinde herhangi bir patolojiye raslanmadı. Bu bulgular literatür bilgilerine uygunluk göstermektedir.<sup>46</sup>...

Daha önce çeşitli özelliklerine değindiğimiz DMSO'nun iskemik olaylarda özellikle santral sinir sistemi iskemisinde olmak üzere böbrek ve bağırsak iskemilerinde yararlı olduğu deneysel olarak gösterilmiştir. Biz de yaptığımız çalışmada karaciğer giriş akımını 15 dakika tam olarak kapatığımız zaman yararlı sonuçlar verdiğini görmüş bulunuyoruz. Ancak DMSO'nun klinikte karaciğer iskemisine karşı koruyucu bir solüsyon olarak kullanılabilmesi için daha fazla çalışmalar gerektiği kanısındayız.

## SONUÇ

Karaciğer giriş akımını 15 dakika kapatılarak karaciğer iskemisi oluşturduğumuz iki grup tavşandan birisine DMSO uyguladık, diğerine uygulamadık. İki grup biyokimyasal ve histopatolojik olarak karşılaştırıldığında:

1- DMSO verdiğimiz grupta SGOT, SGPT, GGTP, 5-NT ve Alk.fosf. değerleri kontrol göre istatistiksel olarak daha az bozuldu.

2- Karaciğerin 15 dakikalık sıcak iskemi süresi tolere edilebilir süredir. Bozulan karaciğer fonksiyon testleri iki gün sonra başlangıç değerlerine yaklaşmıştır ve bunu patolojik bulgularda desteklemiştir.

3- SGOT ve SGPT değerleri en yüksek seviyelere iskemiden 2 saat sonra çıktığı halde GGTP ve 5-NT değerleri 24 saat sonra çıkmıştır.

## ÖZET

24 sağlıklı Yeni Zelanda tipi tavşan kullanılarak karaciğer giriş akımı tam olarak kapatıldı ve yeniden perfüzyon sağlandı. Geçici karaciğer iskemisi oluşturulan bu tavşanların bir grubuna iskemiye karşı hücre koruyucu madde olduğu düşünülen Dimethyl sulfoxide verildi, bir gruba verilmedi. İki grup biokimyasal ve histopatolojik olarak karşılaştırıldı.

Son yıllarda iskemi-reperfüzyon olaylarında meydana gelen iskemik zedelenmenin patolojisinde serbest radikallerin rol oynadığı ileri sürülmüştür. Antiinflamatuvar, analjezik, antiödem, plazma genişletici, antiagregan ve diüretik etkileri yanında güçlü bir Hidroksil radikal(OH<sup>•</sup>) yakalayıcısı olan Dimethyl sulfoxide başka organlarda yapılan iskemik çalışmalarda hücre koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da DMSO uyguladığımız grupta karaciğer fonksiyonları kontrol gruba göre daha az bozulduğu görüldü.

## KAYNAKLAR

- 1- McCord, J.M.: Oxygen-Derived Free Radicals in postischemic tissue injury. The New England Journal of Medicine 313(3): 159-163, 1985
- 2- Gardner, W.S.: Anatomy and physiology of the liver. Ed.: Shackelford, R.T. , Zuidema, G.D.: Surgery of the Alimentary Tract., 4: 335-355, 1983
- 3- Eattersby, C., Hickman, R., Saunders, S.J., Terblanche, J.: Liver function in the pig: 1. The effects of 30 minutes' normothermic ischaemia. Br. J. Surg. 61: 27-32, 1974
- 4- Calne, R.Y., Williams, R.: Orthotopic liver transplantation: the first 60 patients. British Medical Journal. 1: 471-476, 1977
- 5- Sherlock, S.: Karaciğer Transplantasyonu. Çev. Ed.: Karacadağ, Ş., Bayık, M., Güçalp, R.: Karaciğer ve Safra Yolları Hastalıkları. Hacettepe Üniversitesi Yayınları. Ankara. s: 891-901, 1975
- 6- Calne, R.Y.: Hepatic Transplantation. Surg. Clin. North Amer., 58: 321-333, 1978
- 7- Kahn, D., et al.: Liver Blood Flow after Partial Hepatectomy in the Pig. Journal of Surgical Research. 37: 290-294, 1984
- 8- Mackenzie, R.J., Furnival, C.M., O'Keane, M.A., Blumgart, H.L.: The effect of hepatic ischaemia on liver function and the restoration of liver mass after 70 per cent partial hepatectomy in the dog. Br. J. Surg. 62: 431-437, 1975

- 9- Pekus, M.R.: İskemik Hepatit. Literatür. Tıp Dünyasından seçmeler., 14:421-422, 1985
- 10- Mackenzie, R.J., Furnival, C.M., Wood, C.B., O'Keane, M.A., Blumgart, L.H.: The effects of prolonged hepatic ischaemia before 70 per cent partial hepatectomy in the dog. Br. J. Surg., 64: 66-69, 1977
- 11- Gibso, P.R., Dudley, F.J.: Ischemic Hepatitis: Clinical features, diagnosis and prognosis. Aust.NZ.J.Med., 4: 822-826, 1984
- 12- Vajrabukka, T., Bloom, A.L., Sussman, M., Wood, C.B., Blumgart, L.H.: Postoperative problems and management after hepatic resection for blunt injury to the liver. Br. J. Surg., 62: 189-200, 1975
- 13- Clemens, M.G., McDonagh, P.F., Chaudry, I.H., Baue, A.E.: Hepatic microcirculatory failure after ischemia and reperfüzyon: improvement with ATP-MgCl<sub>2</sub> treatment. American Physiological Society., H802-H811, 1985
- 14- Fridovich, I.: The biology of oxygen radicals. American Association for the Advancement of Science., 201:875-880, 1978
- 15- Fox, R.B., Fox, W.K.: Dimethyl Sulfoxide Prevents Hydroxyl Radical-mediated Depolymerization of Hyaluronic Acid. Annals of the New York Academy of Sciences., 411: 14-19, 1983
- 16- Granger, D.N., McCord, J.M., Parks, D.A., Hollwath, M.E.: Xanthine Oxidase Inhibitors Attenuate Ischemia-Induced Vascular Permeability Changes in the Cat In-

- testine. *Gastroenteroloji.*, 90:81-84, 1986
- 17- 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
- 18- Itoh,M., Guth,P.H.: Role of Oxygen-Derived Free Radicals  
Hemorrhagic Shock-Induced Gastric Lesions in the  
Rat. *Gastroenterology.*, 88:1162-1167, 1985
- 19- Parks,D.A., Granger,D.N.: Ischemia-induced vascular chan-  
ges: rol of xanthine oxidase and hydroxyl radicals.  
*American Physiological Society.*, G285-G289, 1983
- 20- Marubayashi,S., et al.: Role of free radicals in ischemic  
rat liver cell injury: Prevention of damage by Alfa-  
tocopherol administration. *Surgery.*, 99(2):184-191,  
1985
- 21- DeLa Tore,J.C.: Role of Dimethyl Sulfoxide in Prostoglan-  
din-Thromboxane and Platelet Systems After Cerebral  
Ischemia. *Annals of New York Academy of Sciences.*,  
411:293-308, 1983
- 22- Little,J.S., Spetzler,R.F., Roski,R.A., Selman,W.R., Zab-  
ramski,J., Lesser,R.P.: Ineffectiveness of DMSO in  
Treating Experimental Brain Ischemia. *Annals of New  
York Academy of Sciences.*, 411:269-277, 1983
- 23- Dojovny,M., et al: Antiplatelet Effect of Dimethyl Sul-  
foxide, Barbiturates and Methyl Prednisolone. *Annals  
of New York Academy of Sciences.*, 411:234-244, 1983

- 24- Wade, A.: The Pharmaceutical Dress. Martin Dali. The Extra Pharmacopeia.,  
27: 1461-1463, 1979
- 25- Kharasch, N., Thyagarajan, B.S.: Structural Basis for Biological Activities of Dimethyl Sulfoxide. Annals of New York Academy of Sciences. 411:391-402, 1983
- 26- Jackson, C.V., Karow, A.M., Carrier, G.O.: Influence of Dimethyl Sulfoxide on Vascular Smooth Muscle. Arch. int. Pharmacodyn., 237:4-15, 1979
- 27- Coles, J.C., Ahmed, S.N., Mehta, H.U., Kaufmann, J.C.E.: Role of Free Radicals Scavenger in Protection of Spinal cord during Ischemia. The Annals of Thoracic Surgery. 41:550-556, 1986
- 28- Sitzmann, J.V., et al: Dimethyl Sulfoxide-treated, cryopreserved venous allografts in the arterial and venous systems. Surgery. 95(2):154-159, 1984
- 29- Panganamala, R.V., et al: Role of Hydroxyl Radical Scavengers Dimethyl Sulfoxide, Alcohols and Methional in the Inhibition of Prostaglandin Biosynthesis. Prostaglandins., 11(4):599-607, 1976
- 30- Rosenblum, W.: Dimethyl Sulfoxide Effects on Platelet Aggregation and Vascular Reactivity in Pial Microcirculation. Annals of the New York Academy of Sciences. 411:110-117, 1983
- 31- Pace, D.G., Kovacs, J.L., Klevans, L.R.: Dimethyl Sulfoxide Inhibits Platelet Aggregation in Partially Obstructed Canine Coronary Vessels. Annals of the New York

- Academy of Sciences., 411:352-355, 1983
- 32- Aisner, S.J., Dutcher, J.P.: Platelet Cryopreservation Using Dimethyl Sulfoxide. *Annals of the New York Academy of Sciences.*, 411:161-169, 1983
- 33- Ruigrok, T.J.C., et al: The Effect of Dimethyl Sulfoxide on the Calcium Paradox. *American Association of Pathologists.*, 103(3):390-403, 1981
- 34- Haigler, H.J: Comparison of the Analgesic Effects of Dimethyl Sulfoxide and Morphine. *Annals of the New York Academy of Sciences.*, 411:17-27, 1983
- 35- Korkmaz, G., Ziyilay, Y.Z.: Farklı yollardan uygulanan DMSO'nun kan-beyin bariyeri permeabilitesine etkisi. *Türk Farmakoloji ve Klinik Araştırma Dergisi.* 4:65-66, 1986
- 36- Kligan, A.M.: Topikal Pharmacology and Toxicology of Dimethyl Sulfoxide. *Jama.* 193(10): 140-148, 1965
- 37- Schlafer, M., Matheny, J.L., Karow, A.M.: Cardiac inotropism of Dimethyl Sulfoxide osmotic effects and Interactions with Calcium Ion. *European Journal of Pharmacology.*, 28: 276-287, 1974
- 38- Jacop, S.W., Bischel, M., Herschler, R.J.: Dimethyl Sulfoxide: A New Concept in Pharmacotherapy. *Current Therapeutic Research.*, 6(2): 134-135, 1964
- 39- Torre, J.C.D.: Biological Action and Medical Applications of Dimethyl Sulfoxide. *Annals of the New York Academy of Sciences.*, 411: 1-400, 1983

- 40- Smith,S.E.: Genel Farmakoloji prensipleri. Ed.:Churchill, H.C., Wylie,W.D. Çev.Ed.: Akyön,G.:Aneztezi uygulaması. Ankara, 1894,s:1135-1199.
- 41- Culling,C.F.A., Hyde,T.A., Spencer,F.: Medical Laboratory Technology. Clinical Enzymalogy. 1:261-270, 1976
- 42- Monden,M., Barters,R.H., Fortner,J.G.: A Simple Method of Orthotopic Liver Transplantation in Dogs. Annals of Surgery., 195(1): 110-113, 1982
- 43- Browen,F.D., Johns,L.M., Mullen,S.: Dimethyl Sulfoxide in experimental brain injury, with comparison to mannitol. J. Neurosurg., 53:58-62, 1980
- 44- DeLaTorre,J.C., Surgen,J.W.: Dexamethasone and DMSO in Experimental Transorbital Cerebral Infarction. Stroke., 7(6):577-583, 1976
- 45- McGraw,C.P.: Treatment of Cerebral Infarction with Dimethyl sulfoxide in the Mongolian Gerbil. Annals of New York Academy of Sciences., 411:278-283, 1983
- 46- Muhter,R.S.,Bennett,W.M., et al.: Lack of Nephrotoxicity of Dimethyl Sulfoxide in Man and Laboratory Animals. Annals of the New York Academy of Sciences. 411:43-47, 1983
- 47- Kedar,J., Jacob,E.T., Naton,B., Ravid,M.: Dimethyl Sulfoxide in Acute Ischemia of the Kidney. Annals of New York Academy Of Sciences. 411:131-134,1983
- 48- Ravid,M., Van-Dyk,D., Bernheim,J.,Kedar,I.: The Protective Effect of Dimethyl Sulfoxide in Experimental Ischemia of the Intestine. Annals New York Academy

- of Sciences. 411: 101-104, 1983
- 49- Demetriou,A.A., Kagoma,P.K., Kaiser,S., Niu,X.T., Seifter, E., Levenson,S.M.: Effect of Dimethyl Sulfoxide and Glycerol on Acut Bowel Ischemia in the Rat. The American Journal of Surgery., 149:91-94, 1985
- 50- Vural,S., Çetin,E.T., Tuzlacı,U., Tuğ,T.: Genel Klinik labaratuar Testleri. Klinik Teğhiste Labaratuar., 32-90, 1986
- 51- Layman,L.D., Jacob,S.W.: The Absorption, Metabolism and Excreation of Dimethyl Sulfoxide by Rhesus Monkeys. Life Sciences., 37: 2431-2437, 1985