



T.C.

**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**KARACİĞER REZEKSİYONU YAPILAN HASTALARDA**  
**PERİOPERATİF N-ASETİLSİSTEİN TEDAVİSİNİN**  
**ETKİLERİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Mustafa GÖK**

**KAYSERİ – 2011**





T.C.

**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**KARACİĞER REZEKSİYONU YAPILAN HASTALARDA**  
**PERİOPERATİF N- ASETİLSİSTEİN TEDAVİSİNİN**  
**ETKİLERİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Mustafa GÖK**

**Danışman**

**Yard. Doç. Dr. Tarık ARTIŞ**

**KAYSERİ – 2011**

## TEŞEKKÜR

Cerrahi eğitim hayatımın sonuna doğru tanışıp hayatımı birleştirdiğim ve desteğini benden esirgemeyen çekirdek ailemin temel taşı, yakın zamanda aramıza katılacak olan evladımın annesi sevgili eşim Mine GÖK' e,

Bir solukta aralıksız devam eden tıp eğitimim süresince benden desteğini esirgemeyen, varlığıyla içime huzur veren, diplomayı benden çok hak ettiğini düşündüğüm sevgili babam M. Nebi GÖK ve sevgili annem Hatice GÖK' e,

Maddi manevi desteklerini hiç esirgemeyen güzel ülkemizin çeşitli yerlerinde ikamet etmelerine rağmen yokluklarını hiç hissettirmeyen sevgili ağabeylerim Ali ve Cengiz GÖK, ablam Serpil YILMAZ ve 9 ay aynı karnı paylaştığım sevgili kızkardeşim Fatoş Bingöl' e,

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam sürecince desteğini esirgemeyen, tez danışmanım saygıdeğer hocam Yard. Doç. Dr. Tarık ARTIŞ' a,

Cerrahi eğitimim süresince benden değerli bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, yetişmemde büyük katkıları olan ve mensubu olmakla her zaman için onur duyduğum Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri, saygıdeğer hocalarım; Prof. Dr. Yücel ARITAŞ, Prof. Dr. A. Zeki YILMAZ, Prof. Dr. Erdoğan M. SÖZÜER, Prof. Dr. Engin OK, Prof. Dr. K. Can KÜÇÜK, Doç. Dr. Alper C. AKCAN, Doç. Dr. Hızır Y. AKYILDIZ ve Yrd. Doç. Dr. Muhammet AKYÜZ'e,

Asistanlığım boyunca bana verdikleri destek ve dostluklarını minnetle anacağım, Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nın tüm araştırma görevlisi ve cefakar kardeşlerime,

Anabilim dalımızın fedakarca çalışan servis, poliklinik ve ameliyathane personeline,

Tez çalışmam süresince çalışmalarımın her aşamasında bana desteklerini esirgemeyen Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Doç. Dr. Kemal DENİZ hocama, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Yrd. Doç. Dr. Ahmet ÖZTÜRK hocama ve sevgili dostum Dr. Gökmen ZARARSIZ'a sonsuz teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
TABLO ve GRAFİK LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	2
2.1. İSKEMİ.....	2
2.2. REPERFÜZYON.....	5
2.3. REPERFÜZYON HASARI.....	7
2.3.1. Serbest oksijen radikalleri (SOR).....	7
2.3.2. Polimorf nüveli lökositler (PMNL).....	8
2.3.3. Kompleman sistemi.....	9
2.3.4. Endotel hücreleri.....	9
2.4. KARACİĞER İSKEMİ –REPERFÜZYON HASARI.....	9
2.6. N-ASETİL SİSTEİN.....	13
<b>3. MATERYAL VE METOD</b> .....	15
<b>3.1. GRUPLAR</b> .....	15
3.1.1. Çalışma grubu.....	15
3.1.2. Kontrol Grubu.....	15
3.2. NAS uygulanması ve örnek alma.....	16
3.3. Biyokimyasal Değerlendirme.....	16

3.4. Histopatolojik değerlendirme .....	16
3.5. İstatistiksel değerlendirme .....	16
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>18</b>
<b>4.1. Patolojik Bulgular .....</b>	<b>18</b>
<b>5.TARTIŞMA VE SONUÇ.....</b>	<b>32</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>37</b>
<b>KABUL ONAY .....</b>	<b>46</b>

## KISALTMALAR

ACE	: Anjiotensin Converting Enzim
Ark.	: Arkadaşları
ALP	: Alkalem Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ATP	: Adenozin Trifosfat
Ca <sup>+2</sup>	: Kalsiyum
C <sub>3a</sub>	: Kompleman 3a
C <sub>5a</sub>	: Kompleman 5a
DNA	: Deoksi Ribonükleik Asit
ERÜ	: Erciyes Üniversitesi
ET	: Endotelin
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
GSH	: Glutatyon
H-E	: Hemotoksilen - Eozin
H <sub>2</sub> CO <sup>3</sup>	: Karbonik asit
İgG	: İmmünglobulin G
İgM	: İmmünglobulin M
IL- 1	: İnterlökin 1
IL- 6	: İnterlökin 6
INR	: International Normalized Ratio
İÖK	: İskemik Ön Koşullama
İ/R	: İskemi-Reperfüzyon
İ/R-H	: İskemi- Reperfüzyon Hasarı

K <sup>+</sup>	: Potasyum
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LT-B <sub>4</sub>	: Lökotrien B <sub>4</sub>
MOY	: Multi Organ Yetmezliği
MAC	: Membran Attack Kompleks
NADH	: Nikotin Amid DiNükleotid
NF-KB	: Nükleer faktör Kappa B
NL	: Nötrofil Lokosit
NO	: Nitrik Oksit
O <sub>2</sub>	: Oksijen
PAF	: Platelet Activating Factor
PG	: Prostaglandin
PGI <sub>2</sub>	: Prostaglandin I <sub>2</sub>
PMNL	: Polimorf Nüveli Lökosit
SEH	: Sinüzoidal Endotel Hücreleri
SOR	: Serbest Oksijen Radikalleri
NAS	: N-Asetil Sistein
T. Bil.	: Total Biluribin
TNF $\alpha$	: Tümör Nekroz Faktör $\alpha$
TxA <sub>2</sub>	: Tromboxan A <sub>2</sub>

## ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** Hücre zedelenmesinde sitoplazmik kalsiyum artışının sebepleri ve sonuçları ... 3
- Şekil 2.** İR Hastalarında Yer Alan Olaylar Dizisi ..... 5
- Şekil 3.** İskemi reperfüzyon sonrası kapiller damardaki değişiklikler (KKH:Kırmızı Kan Hücreleri) ..... 6

## TABLO ve GRAFİK LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Hasta-Kontrol 0 karşılaştırmaları.....	19
<b>Tablo 2.</b> 0–7 ve AUC ler .....	20
<b>Tablo 3.</b> Major-Minör Cerrahi.....	23
<b>Tablo 4.</b> Major-Minör Cerrahi Günlere Göre ve AUC ler .....	25
<b>Tablo 5.</b> Çalışma-Kontrol 0 karşılaştırmaları .....	27
<b>Tablo 6.</b> Malign–Benign Cerrahi Günlere Göre ve AUC ler .....	29
<b>Grafik 1.</b> Hasta–Kontrol Zamana Göre Değişim Grafiği.....	21
<b>Grafik 2.</b> Hasta Grubunda Major-Minor Zamana Göre Değişim .....	26
<b>Grafik 3.</b> Çalışma ve Kontrol Grubunda Ayrı Ayrı Malign–Benign.....	31

# KARACİĞER REZEKSİYONU YAPILAN HASTALARDA PERİOPERATİF N- ASETİLSİSTEİN TEDAVİSİNİN ETKİLERİ

## ÖZET

**Amaç:** Karaciğer rezeksiyonu yapılan hastalarda perioperatif N-asetilsistein tedavisinin etkilerinin belirlenmesi

**Materyal metod:** Bu prospektif çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD'da Ocak 2011- Eylül 2011 yılları arasında gerçekleştirildi. Herhangi bir sebeple karaciğer rezeksiyonu uygulanan 45 ardışık hastaya rutin olarak rezeksiyon esnasında 2 defa 15 dk olmak üzere Pringle manevrası uygulandı. Kontrol grubunda olan 25 hastaya herhangi bir kemoprotektif ajan uygulanmadı. Çalışma grubundaki 20 hastaya ise Pringle manevrası öncesi 150/mg/kg/30 dk tek doz ve Pringle manevrası sonlandırıldıktan sonra 50/mg/kg/10 saatte tek doz şeklinde NAS İ.V olarak uygulandı. Hastaların Preoperatif ve postoperatif 1. , 2. ve 7. günlerde karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, ALP, GGT, LDH, INR ve T. Bil) ve NAS uygulaması öncesi ve pringle manevrası sonlandırıldıktan 1 saat sonra alınan karaciğer kalın iğne biopsileri incelendi. Verilerin analizi SPSS-15.0 programı ile yapıldı. Verilerin karşılaştırılmasında; hasta-kontrol, malign-benign, major-minör cerrahi durumlarına göre değişkenlerin karşılaştırmaları bağımsız iki örneklem t testi ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Her iki grup arasında hem biyokimyasal hem de patolojik örneklerin incelenmesi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir veri elde edilememiştir. Çalışma ve kontrol grupları kendi içerisinde ayrı ayrı major ve minor cerrahi geçiren hastalar şeklinde iki gruba ayrılarak major ve minor cerrahi geçiren hastalardaki biyokimyasal ve patolojik değişimler karşılaştırıldığında çalışma grubunda AST, Bilirubin ve ALP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Ayrıca çalışma ve kontrol gruplarını kendi içerisinde ayrı ayrı malign ve benign sebeple cerrahi geçiren hastalar şeklinde iki gruba ayırarak bu iki alt grubu kendi içerisinde karşılaştırdığımızda iki alt grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken çalışma grubunda bu iki subgrup karşılaştırılmasında benign sebeplerle cerrahi geçiren hastalarda biyokimyasal parametreler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (  $p < 0.05$  ).

**Sonuç:** Bu prospektif çalışma benign cerrahi planlanan ve/veya minor cerrahi uygulanacak hastalarda iskemi-reperfüzyon hasarlanmasının önlenmesinde NAS' in kullanımının faydalı olabileceğini göstermiştir. Ancak hem hasta sayısının kısıtlı olması; hem de patolojik örneklemedeki sıkıntılar nedeniyle NAS' in karaciğer iskemi reperfüzyon hasarındaki muhtemel koruyucu rolünün daha geniş deneysel ve klinik çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Karaciğer, rezeksiyon, iskemi-reperfüzyon, N-asetil Sistein

## EFFECTS OF PERIOPERATIVE N-ACETYLCYSTEINE TREATMENT IN PATIENTS WHO UNDERWENT LIVER RESECTION

### ABSTRACT

**Objective:** To identify effects of perioperative N-acetyl cysteine therapy in patients undergoing liver resection

**Material and method:** This prospective trial was conducted at General Surgery Department of Erciyes University, Medicine School between January, 2011 and September 2011. Pringle maneuver was routinely performed for twice over 15 minutes during resection in 45 consecutive patients who underwent hepatic resection for any reason. No chemoprotective agent was used in 25 patients in control group. In the 20 patients in study group, NAC was given intravenously at a single dose of 150 mg/kg over 30 minutes before Pringle maneuver and at a single dose of 50 mg/kg over 10 hours after Pringle maneuver. Hepatic function tests (AST, ALT, ALP GGT, LDH, INR and Total Bilirubin) before and on the day 1, 2 and 7 after operation as well as thick-needle (Tru-cut ) hepatic biopsies before NAC administration and after cessation of Pringle maneuver were evaluated in the patients. Data were analyzed by using SPSS version 15.0. Chi-square test and binary logistic regressions were used in the comparisons.

**Findings:** No statistically significant data was obtained between two groups after biochemical and pathological evaluations. When biochemical and pathological changes were compared after individually classifying study and control groups into 2 subgroups as patients underwent major and minor surgery, significant difference was detected in AST, ALP and Bilirubin values in study group. Again, when intra-group comparisons were performed after individually classifying study and control groups into 2 subgroups as patients underwent surgery due to malign or benign reasons, no statistically significant difference was detected, but a statistically significant difference was detected in inter-group comparison of biochemical parameters of the patients underwent surgery due to benign reasons ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** This prospective study showed that NAC may be beneficial in preventing ischemia-reperfusion injury in patients scheduled for benign surgery and/or undergoing minor surgery. However, there is need for larger experimental and clinical

investigations to support potential preventive role of NAC in hepatic ischemia-reperfusion injury, because of smaller sample size and complicated pathological sampling procedure in the present study.

**Keywords:** Liver, resection, ischemia-reperfusion, N-acetyl cysteine.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

İskemi reperfüzyon (İR), doku veya organa giden kan akımında bir süre azalma veya kesilme sonrasında yeniden kanlanma olarak tanımlanır. Kan akımının tekrar başlaması (reperfüzyon) dokulara iskemik hasardan daha fazla zarar verebilmektedir(1).

İskemik periyod süresince dokuda toksik serbest oksijen radikalleri (SOR) üretilir. Reperfüzyon sırasında SOR ve süperoksit radikalleri endotelial hasar, artmış mikrovasküler permeabilite ve doku ödemeine neden olmaktadır.( 2,3 )

Ayrıca aktive olan adhezyon molekülleri ve sitokinler sistemik enflamatuvar yanıtı başlatabilir. Bu yanıtlar iskemi reperfüzyon hasarı( İRH ) olarak tanımlanır.(3)

Temel başlatıcı patofizyolojik etken doku iskemisi olmakla birlikte reperfüzyon, enflamasyona yol açmaktadır (4)

İskemi reperfüzyon hasarından korunmaya yönelik klinik ve laboratuvar çalışmalar sürmekle birlikte bu çalışmanın da temelini oluşturan farmakolojik ön koşullama yöntemi de İRH' dan korunma sağlamaktadır ve bu amaçla farklı ilaçların kullanıldığı birçok çalışma yapılmıştır (5,6,7,8,9,10)

N-asetilsistein (NAS), üzerinde en fazla çalışılan ilaçlardandır. Literatürde NAS ile birçok ön koşullama çalışması vardır ve çoğu araştırmada NAS ile organ korunması sağlandığı gösterilmiştir (12,13,14,15.16.17.18.19 )

Literatür araştırmamızda karaciğerde İRH' dan korunmak amacıyla NAS kullanılarak yapılan yalnızca bir adet çalışmaya rastlanılmıştır.

Bu tez çalışmasında major karaciğer cerrahisi geçiren hastalarda koruyucu farmakolojik ajan olarak NAS'in rolünün klinik olarak değerlendirmesi amaçlanmaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

Hepatik iskemi ve bunu takiben reperfüzyon durumu hem karaciğer rezeksiyonları hem de transplantasyonları sırasında görülebilmektedir. Karaciğer transplantasyonu bunun da ötesinde hem sıcak hem de soğuk iskemi ile karakterizedir. Her iki durumda da hepatik iskemik yaralanma meydana gelir. Bu İRH postoperatif karaciğer fonksiyonlarını etkiler, uzak organ hasarı meydana getirir ve böylelikle postoperatif sağaltım ve klinik sonuçlar üzerine etkili olur ( 20,21)

Günlük uygulama içerisinde İR tıbbın pek çok alanında karşılaşılan bir olaydır. Kompleks karaciğer yaralanması, travma, karaciğer transplantasyonu, tümör ve kist cerrahisi esnasında oluşabilmektedir (22,23).

Uygulanan cerrahi esnasında parankimal kanamayı azaltma ve cerrahi tekniği uygulama kolaylığı açısından sıklıkla portal triadın klemp vasıtası ile sıkıştırılması ("*pringle*" manevrası) tercih edilmektedir (24)

İR hasarı özellikle yandaş karaciğer hastalığı (yağlanma, fibrozis) olanlarda karaciğer yetersizliğine (25); hatta uzun süreli yoğun bakım izlemi gerektirebilecek multi organ yetersizliğine (MOY) neden olabilmektedir (26,27,28)

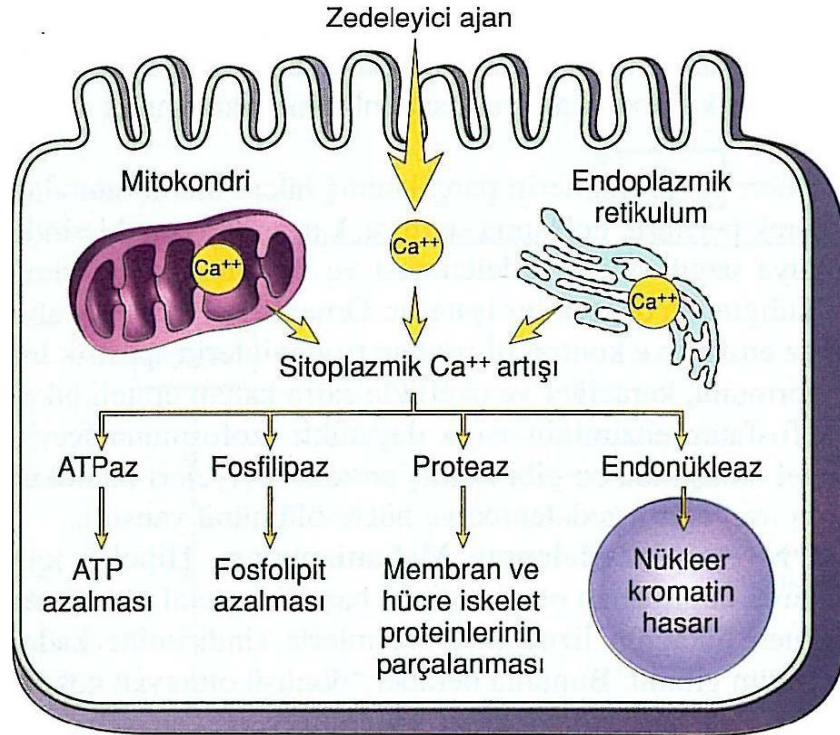
### 2.1. İSKEMİ

İskemi, arteriyel veya venöz kan akımı azalması veya kesilmesine bağlı organ veya dokunun oksijen ve diğer metabolitlere olan ihtiyacının sağlanamaması ve oluşan atık ürünlerin yine dolaşım tarafından uzaklaştırılamaması olarak tanımlanır (1,10,22,26,29)

Bu olay, organı perfüze eden kan akımındaki azalmaya bağlı olarak gelişen geri dönüşümlü veya dönüşümsüz hücre zedelenmesine yol açar. İskemi sonucu hücresel

enerji depolarının boşalması ve toksik metabolitlerin birikimi sonucu hücre ölümü oluşabilir (22,23).

İskemi sırasında hücre membranında bulunan  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  pompasının çalışması için gerekli olan enerji sağlanamaz.  $\text{K}^+$  iyonları hücre dışına çıkarken  $\text{Na}^+$  ve  $\text{Cl}^-$  iyonları da hücre içine girerler. Anaerobik glikolizle adenin trifosfat (ATP) üretilmeye çalışılır, bu da laktik asit üretimi ile sonuçlanır. Karbondioksitin birikimi karbonik asit ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ) üretimi ile sonuçlanır, böylece asidoz artar. İki dakikalık iskemi sonrasında özellikle beyin hücrelerinde ekstrasellüler pH 7.3'ten 6.7'ye kadar düşebilmektedir. ATP bağımlı çalışan diğer bir pompa ise ekstrasellüler ve intrasellüler  $\text{Ca}^{2+}$ 'u dengelemektedir. İntrasellüler  $\text{Ca}^{2+}$  artışı ile proteolitik enzimler ve fosfolipazlar aktive olurlar. Fosfolipazların aktivasyonu araşidonik asit oluşumu ile sonuçlanır. Araşidonik asit direkt etkiyle mitokondriyal enzimleri inhibe eder ve serbest radikal oluşumunu artırır (30) (Şekil 1).



**Şekil 1.** Hücre zedelenmesinde sitoplazmik kalsiyum artışının sebepleri ve sonuçları

Anoksik veya iskemik koşullarda adenzinin ekstrasellüler düzeyi artmaktadır. Bu artış muhtemelen intrasellüler ATP'nin yıkılmasına bağlıdır. İskemi sırasında meydana gelen ATP yıkımı glikolizisi indüklemektedir. Glikolizis ise laktat oluşumunu

hızlandırmaktadır (31). Adenozin, A1 reseptörleri üzerinden sinaptik transmisyonu ve presinaptik  $Ca^{+2}$  geçişini inhibe etmekte,  $K^+$  ilişkili glutamat salınmasını azaltmaktadır (32).

Membran hasarının potansiyel nedenleri:

a) Membran fosfolipitlerinin ilerleyici kaybı: İskemiye bağlı  $Ca^{+2}$  artışı ile endojen fosfolipazların aktivasyonu yıkımın artmasına yol açabilir.

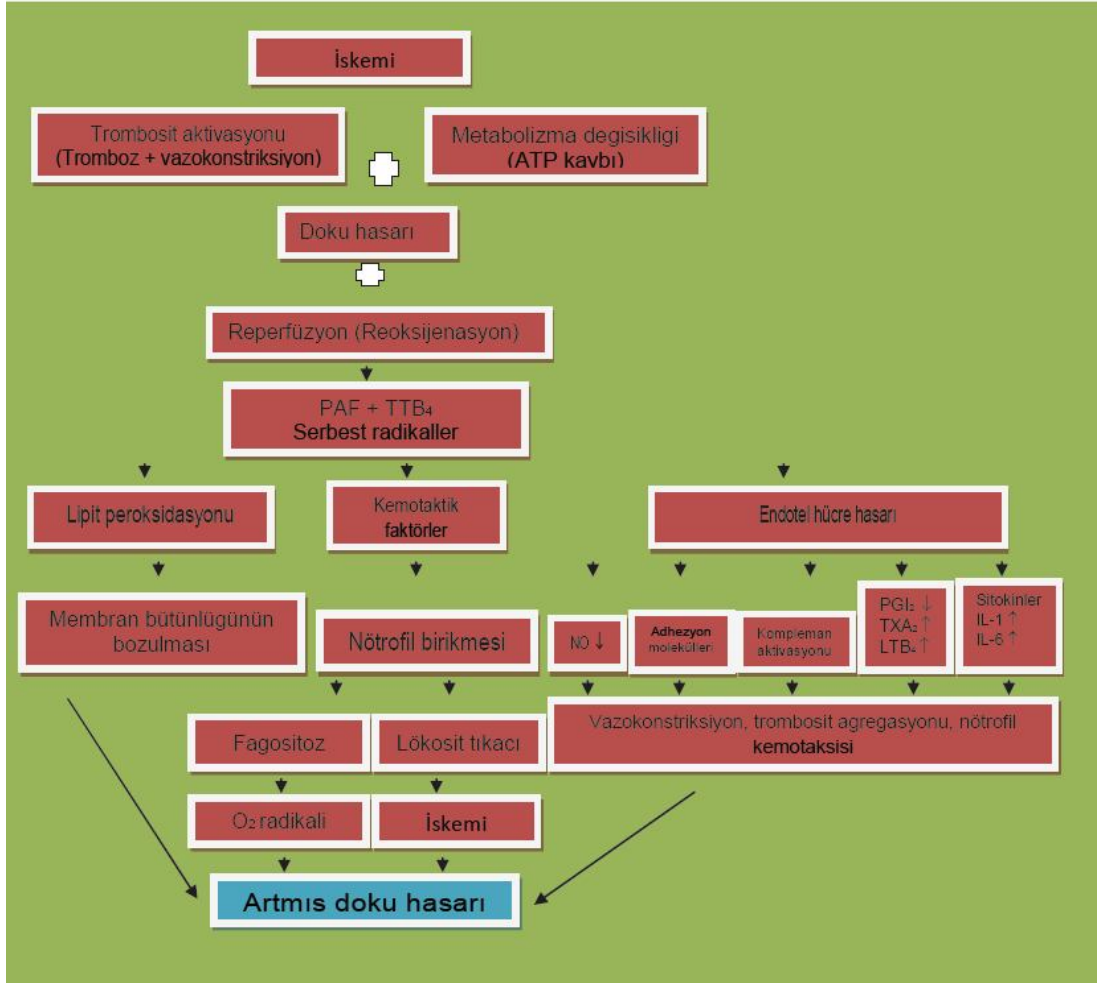
b) Hücre iskelet anormallikleri: Hücre içi  $Ca^{+2}$  artması ile aktive olan proteazlar hücre çatısına zarar verebilirler.

c) Serbest oksijen radikalleri: İndirgenmiş oksijen türevleri hücre membranına ve hücre elemanlarına zarar verirler. Özellikle kan akımının düzelmesinden sonra iskemik dokularda artan serbest oksijen radikallerinin büyük ölçüde reperfüzyon sırasında hasarlı alana gelen polimorf nüveli lökositler (PMNL) tarafından oluşturulduğu düşünülmektedir.

d) Lipid yıkım ürünleri: Fosfolipidlerin parçalanması sonucu iskemik hücrelerde biriken bu ürünler membranlar üzerinde hasar oluşturur.

Membran hasarının mekanizmaları ne olursa olsun sonuç, yukarıda tanımlanan olaylarla  $Ca^{+2}$ 'nin bol miktarda hücre içine girmesidir (33).

Uzamış hipoksi membran potansiyeli, iyon geçişi ve endotelial hücrelerin iskelet yapısını bozmakta ayrıca, intrasellüler volumü artırmaktadır. Bu değişiklikler enerji depolarının, prostasiklin ve nitrik oksit (NO) gibi bazı biyoaktif maddelerin yapımının azalması, endotelin ve tromboksan A2 gibi maddelerin yapımının artması ile birliktedir (26)(Şekil 2).



**Şekil 2.** İR Hastalarında Yer Alan Olaylar Dizisi

## 2.2. REPERFÜZYON

Kelime anlamı olarak iske mi sürecinde sek teye uğ rayan doku ya da organ dolaş ımının tekrar sağ lanması anlamına gelmektedir. Kanlanmanın tekrar sağ lanmış olma sı dokunun ya da organın kurtarı ldığı anlamına gelmemektedir. Geri dönüşü mlü hücre hasarındaki sınır çeş itli ç alış malarla ortaya konmuş tur. Karaciğ er dokusu için bu süre 15-25 dk arasında bildirilmektedir (27).

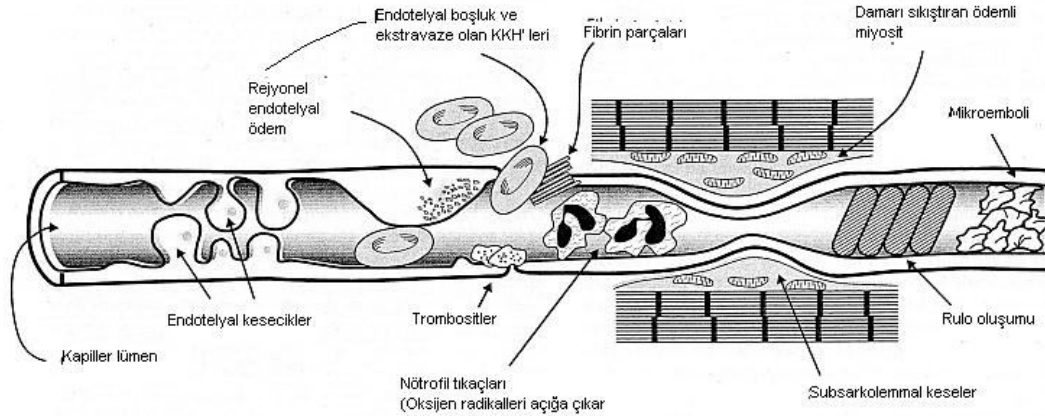
Yapılan ön koş ullama ç alış maları ile bu sürenin daha da arttırılabileceğ i ortaya konmuş tur. İske mi oluşturulduktan sonraki geri dönüşü mlü hücre hasarı süresi geç ildeğ i zaman doku ve hücre hasarı baş lamış tır ve bu süreçten sonra sağ lanınan reperfüzyonun, kurtarıcı etkisi ile birlikte yıkıcı etkisi de görülmektedir (34).Yapılan ç alış malar da reperfüzyon hasarında 2 evre ortaya konmuş tur. Reperfüzyon sonrası ilk 1,5-2 saatlik

süreçte temel patolojik ajan, ortamın tekrar oksijenasyonu sonucu oluşan SOR'lardır. Bu evreye başlangıç evresi adı verilir. Reperfüzyon sonrası 6. saat ile 2 gün arasında devam eden süreç ise geç evre olarak adlandırılmıştır ve bu süreçteki reperfüzyon hasarından humoral ve hücrel enflamatuvar ajanlar sorumlu tutulmaktadır (35).

Dolaşım tekrar başladığında fazla miktardaki nikotin amid dinükleotid (NADH) oksijen ile reaksiyona girerek süperoksit oluşturur. Süperoksitler demir-sülfür proteinlerle reaksiyona girer ve serbest demir açığa çıkar. Mitokondrideki NO süperoksitle süperoksit dismutazdan üç kat daha hızlı reaksiyona girer. Bu reaksiyon sonucunda potent peroksinitrit serbest radikali meydana gelir. Peroksinitrit, mitokondrideki solunum zincirinde kompleks I, kompleks II ve süperoksit dismutazı inhibe eder (30). Araşidonik asitten oluşan lökotrienler trombosit ve lökositlerin, süperoksit ise lökositlerin damar duvarına adezyonunu artırır (2,26).

Enflamatuvar olaylarda salınan tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), İRH' da önemli yeri olan mikrovasküler disfonksiyona neden olur. Permeabilededeki artış proteinlerin interstisyuma ekstravaze olmasına neden olmakta, bu da ödemle sonuçlanmaktadır (27). Şekil bozukluğu olan, adezyona ve migrasyona uğrayan lökosit sayısında, İR sonrası çok büyük artışlar olduğu gösterilmiştir (2,26,36)

Ayrıca fonksiyonel kapiller damar sayısında azalma olduğu saptanmıştır (2,30)(Şekil 3).



**Şekil 3.** İskemi reperfüzyon sonrası kapiller damardaki değişiklikler (KKH:Kırmızı Kan Hücreleri)

Damar duvarındaki moleküler ve biyokimyasal değişikliklerin akut enflamatuvar yanıtın karakteristik özellikleri olduğu gösterilmiştir (26). Endotel bağımlı olmayan vazodilatatörlere (nitroprussid) yanıtın korunmuş olması arteriyol düz kasında fonksiyon bozukluğu olmadığını göstermektedir. Deneysel çalışmalar, reperfüzyon sonrası endotel bağımlı NO'yu inaktive eden süperoksitin büyük kaynağının aktive olan lökositler olduğunu göstermektedir. Endotelyal hücrelerden ortaya çıkan süperoksit ve hidrojen peroksinin önemli bir kaynağı ksantin oksidazdır. Birçok damar yatağındaki endotel hücresi ksantin oksidazdan zengindir. İskemi sırasında biriken hipoksantin, reperfüzyon sırasında kan damarına tekrar oksijen geldiğinde büyük miktarda süperoksit ve hidrojen peroksit üretimine neden olmaktadır (26,37)

### **2.3. REPERFÜZYON HASARI**

Reperfüzyon hasarı, belirli bir süre iskemiye maruz kalan dokuların tekrar perfüze olması sonucu mikrosirkülasyonda görülen tıkanmalar ve tekrar perfüze olan dokunun nekrozu ile karakterize bir yaralanma olarak tanımlanmıştır(38).

Klinik olarak İRH sıklıkla transplantasyon, iskemik serebrovasküler olay (*stroke*), miyokard infarktüsü, şok, resüsitasyon ve turnike uygulamaları sonrasında görülmektedir (29).

İR hasarının fizyopatolojisi ile ilgili çeşitli faktörler ileri sürülmüştür. Bunlar birbiriyle ilişkileri karmaşık, hücrel ve humoral olaylar serisidir .

Özellikle;

- 1) Serbest oksijen radikalleri (SOR) ,
- 2) Polimorf nüveli lökositler (PMNL),
- 3) Kompleman sistemi,
- 4) Endotel hücreleri olmak üzere başlıca dört faktör hasarın nedenleri arasında yer almaktadır (23,39).

#### **2.3.1. Serbest oksijen radikalleri (SOR)**

Serbest radikal, eşlenmemiş elektron içeren atom veya moleküldür. Oluşan serbest radikallerin endojen kaynakları oksijen, nitrik oksit (NO), uyarılmış nötrofil, mitokondriyal elektron transport sistemi, endoplazmik retikulum, peroksizom ve plazma membranı olarak sayılabilir. Oluşan hidroksil radikali büyük molekül yapısı ve

elektronegativitesi nedeni ile deoksiribonükleik asit (DNA), protein, karbonhidrat ve lipitler gibi makromoleküllerle reaksiyona girerek bu yapılarda oksidatif hasara neden olur (23)

### **2.3.2. Polimorf nüveli lökositler (PMNL)**

İR ile lökosit aktivasyonu, kemotaksis ve lökosit endotel hücre adhezyonu meydana gelir. PMNL yüksek miktarda serbest oksijen radikalleri üretme kapasitesine de sahiptir. İRH' da PMNL'in rolü ile ilgili mikrovasküler oklüzyon, SOR ve sitotoksik enzim salınması, vasküler permeabilite artışı ve sitokin salınmasında artış gibi bazı mekanizmalar ileri sürülmüştür. Nötrofillerin dokuya gelebilmeleri için gerekli kemotaktik maddeler arasında C3a ve interlökin-1 (İL-1), lökotrien B4 (LT-B4), trombosit aktive edici faktör (PAF) ve prostaglandin (PG) türleri vardır(10).

Aktif lökositler nükleer transkripsiyon faktörlerinin (NF-kB) aktivasyonuna ve tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )'ın sentezine yol açar. Bunun sonucu enflamatuvar mediyatörlerin salınmasını uyarırlar. Damar içinde oluşturdukları hücre toplulukları (agregatlar) ve aktif trombositlerle birlikte damar endoteline yapışarak mikrovasküler tıkanmaya neden olurlar. Araşidonik asitten oluşan lökotrienler trombosit ve lökositlerin, süperoksit ise lökositlerin damar duvarına adhezyonunu arttırlar. İnflamatuvar olaylarda salınan TNF- $\alpha$  da, İR hasarında önemli yeri olan mikrovasküler disfonksiyona ve parankimal hücre hasarına neden olur. Permeabilededeki artış proteinlerin interstisyuma ekstravaze olmasına neden olmakta, bu da ödemle sonuçlanmaktadır. Ayrıca fonksiyonel kapiller damar sayısında azalma olduğu saptanmıştır (29). Yapılan çalışmalarda, nötrofillerin aktivasyon ve dokuya infiltrasyon derecesi ile reperfüze dokudaki nekroz ve apoptozis derecesi arasında bir korelasyon olduğu bulunmuştur. İskemik dokunun reperfüzyonu, arteriyollerde endotel bağımlı dilatasyonun bozulmasına, kapillerlerde lökosit tıkaçlarının oluşmasına ve sıvı filtrasyonunun artmasına, post-kapiller venüllerde plazma proteinlerinin damar dışına sızmasına ve böylece mikrovasküler fonksiyonun bozulmasına neden olur.

Reperfüzyonun başlangıç döneminde, mikrosirkülasyonun tüm segmentlerinde aktive edilmiş endotel hücrelerinden fazla miktarda O<sub>2</sub> oluşurken NO oluşumu ise azalır. Süperoksit radikali ile NO arasındaki dengenin bozulması, endotel hücrelerinden PAF, TNF- $\alpha$  gibi enflamatuvar mediyatörlerin salınmasına ve lökosit-endotel hücre

adhezyonuna aracılık eden adhezyon moleküllerinin biyosentezinin artmasına neden olur (23).

### **2.3.3. Kompleman sistemi**

İskemi reperfüzyon hasarında kompleman sisteminin rolü tam olarak açıklanmamıştır. Kompleman sisteminin aktivasyonu sonunda C3a, C5a, iC3b ve C5b-9 proenflamatuvar komponentlerden oluşur. C3a ve C5a anaflatoksinlerdir ve lökositleri aktive ederler. Lökosit aktivasyonu ve kemotaksisin uyarılması sonucunda C5a, makrofaj enflamatuvar protein, TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-6 üretimini uyararak enflamatuvar yanıtı artırır (23).

### **2.3.4. Endotel hücreleri**

İRH' nın oluşmasında endotel hücreleri önemli role sahiptir. Oksidatif stres endotel hücrelerinin aktivasyonuna ve işlevlerinin bozulmasına neden olur. Endotel, mikrovasküler homeostazdan sorumlu olan endotelin (ET)'i ve NO'ü üretir. NO arteriyel dolaşımında ET'in vazokonstriktör etkisini tersine çevirme eğilimindedir. Venlerde ise bunun tersi söz konusudur. İRH' da ET/NO oranı endotelin lehine bozulur ve bunun sonucunda arteriyel vazokonstriksiyon, venlerde vazodilatasyon olur. Oksidatif stres sonucu kompleman aktive edilir; lökosit adhezyon moleküllerinin üretimi artar. SOR etkisi ile endotel hücreleri hasara yanıt olarak İL-1, PAF, prostaglandinler (PG I2, PG E2), büyüme faktörleri, endotelin, NO ve Tx A2 salgırlarlar. Deneysel çalışmalar, reperfüzyon sonrası endotel bağımlı NO' ü inaktive eden süperoksitin büyük kaynağının aktive olan lökositler olduğunu göstermektedir (12).

## **2.4. KARACİĞER İSKEMİ –REPERFÜZYON HASARI**

İRH, hipoksik organın tekrar oksijenlenmesinden sonra ortaya çıkan hasarlanmadır. Karaciğere gelen kanın %70–80'i portal venden, geri kalan kısmı ise hepatik arterden gelmektedir. Karaciğerin dolaşım sistemindeki yeri, metabolitlerin biriktirilip taşınması, toksik maddelerin nötralize ve elimine edilmesi için oldukça uygundur (40).

İkili kan desteği ve glikojen depolarının yüksek anaerobik metabolizma kapasitesine rağmen karaciğerde hipoksik hasarlanma meydana gelebilmektedir. Porta hepatis'in çapraz klemplenmesi ile hepatik arter ve portal venin oklüzyonu “Pringle manevrası” olarak adlandırılır. Karaciğerin geniş yaralanmalarında onarma, karaciğer nakli, hepatik rezeksiyon sırasında kanama kontrolü için yararlı bir manevradır. Ancak klempleme süresi uzun tutulduğunda karaciğer İRH'a neden olabilir.

Karaciğer reperfüzyon hasarı, sıcak İRH ve soğuk-depolama reperfüzyon hasarı olarak sınıflanabilir. Sıcak İRH klinik olarak karaciğer cerrahisi ile ilişkilidir. Karaciğer nakli, hipovolemik şok, bazı tip toksik karaciğer hasarları, veno-okluziv hastalıklar, Budd-Chiari Sendromu gibi durumlarda meydana gelir. Soğuk depolama reperfüzyon hasarı ise nakil öncesi organ korunması sırasında oluşmaktadır (41).

Normotermik iskemi, iskeminin süresine bağlı olarak, oksijenize kan akımının başlaması ile hepatosellüler hasara neden olur. Miyokardiyal, intestinal, renal ve hepatik İR modellerinde komplemanın da İR hasarında rol oynadığı gösterilmiştir. Anaflatoksinler ve Membran Attack Complex (MAC) gibi kompleman aktivasyonu sonucu ortaya çıkan ürünler; karaciğerde nötrofil aktivasyonu, vazokonstriksiyon, mikrosirkülasyonda bozulma, vasküler permeabilitede artma ve hücre lizisi ile ilişkilidir. Komplemanın klasik yolunu aktive edenlerin başlıcaları IgG ve IgM antikor-antijen kompleksidir. Ayrıca sitokinler, intrasellüler proteinlerin serbestleşmesi ve reaktif oksijen ürünleri kompleman aktivasyonunda rol oynuyor olabilir (42).

Serbest radikaller hücrede sarkolemma, sarkoplazmik retikulum, ekstrasellüler kollajen matriks veya kontraktil proteinler gibi organellerde ve bunları takiben kalsiyuma bağlı mekanizmalarda bozukluklar oluşturur. Serbest sitozolik kalsiyumun artışı protein kinazları, fosfolipazları ve diğer yıkıcı enzimleri aktive ederek subsellüler hasarın artmasına yol açmaktadır. Aşırı  $Ca^{+2}$  yüklenmesi, oksijen radikalleri ile başlayan hasarı artırmaktadır (43). Hücre membranlarının hasarlanması, hepatositlerin homeostazını bozarak apoptoz veya nekroza neden olmaktadır (44). Mikrodolaşımdaki bozukluğun sinuzoidal endotelial hücre hasarı, endotelin ve NO gibi vazodilatatör-vazokonstriktör moleküller arasındaki dengesizliğe bağlı olduğu düşünülmektedir (26,44).

Karaciğerde İR, iki fazda meydana gelmektedir:

1) Erken Faz (0–2 saat):  $Ca^{+2}$  artışı ve SOR oluşumu etkilidir. İntrasellüler  $Ca^{+2}$  düzeyi normal hepatosit fonksiyonunun devamı için önemlidir. Hücre içinde  $Ca^{+2}$  artışı, hepatosit hasarını başlatan erken mekanizmalardan birisidir. Ayrıca apoptoz ve nekroz yollarını da aktive etmektedir. İskeminin ardından reperfüzyonun hepatositlerdeki  $Ca^{+2}$  miktarını artırdığı gösterilmiştir. İskemi boyunca hücrede  $Ca^{+2}$  artışı saptanmazken reperfüzyon sırasında hızlı bir  $Ca^{+2}$  artışı (reperfüzyonun birinci dakikasında  $Ca^{+2}$  miktarı iki katına çıkmaktadır) gözlenmektedir.

2) Geç Faz (6–48 saat): Nötrofillerin, makrofajların, lenfositlerin ve trombositlerin karaciğere gücü ile enflamasyon yanıtı uyarılmakta ve sinuzoidal kan akımında değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Hepatositlerdeki hasar SOR ve ekstrasellüler sitokinler ile meydana gelmektedir (44).

Karaciğer iskemisini takiben sinuzoidal hücre apoptozu reperfüzyon sonrasında hızla ortaya çıktığı (30 dk.), hepatosit apoptozunun ise 240 dk. reperfüzyon sonrasında olduğu gösterilmiştir (45).

Karaciğerde İR hasarı, akımın geçici olarak kesildiği karaciğer rezeksiyonlarında, karaciğer cerrahisinde intraoperatif kan kaybını azaltmada ve karaciğer transplantasyonunda ortaya çıkmaktadır (46). Karaciğer transplantasyonunda, greft fonksiyon kaybının en önemli nedenlerinden biri İRH'dır (27).

Karaciğerdeki İRH kolestazi indüklemekte, bu da erken ve genellikle geçici safra sekresyonunda azalmaya neden olmaktadır. Safra akımındaki bu değişiklikler artmış alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri, artmış karaciğer miyeloperoksidaz aktivitesi ve serum bilirubin değerleri ile beraberdir. Bu değişikliklerin 1–3 gün içinde geri dönüşümlü olabileceği saptanmıştır (44).

Karaciğer reperfüzyonu sırasında meydana gelen splanknik konjesyon sonucu barsak ve dalaktan salınan proenflamatuvar maddelerin sistemik dolaşıma karışması ile karaciğer ve akciğer hasarı tetiklendiği gösterilmiştir (45).

Karaciğer, parankimal hücreler (hepatositler), Kuppfer ve endotelial hücreler gibi parankim dışı hücrelerden oluşmaktadır. Hepatositler, ATP yıkımı ve glutasyon azalmasına bağlı oksidatif stres ve serbest radikal oluşumu gibi biyokimyasal ve fonksiyonel değişikliklerin olduğu yerlerdir. Hepatik iskemi sonrası reperfüzyonda Kuppfer hücrelerinin reaktif O<sub>2</sub> eşitlerinin ana kaynağı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca Kuppfer hücrelerinin makrofajlar için karaciğerde konak yeri olduğu ve TNF-α, İL-1, İL-6, platelet aktive edici faktör (PAF) ve diğer enflamatuvar medyatörleri ürettiği bilinmektedir. Bu medyatörlerin üretimi karaciğer hasarı oluşumunda önemlidir (47).

İR patofizyolojisinde karmaşık mekanizmalar rol oynar. Erken dönemde endotel hücrelerinin şişmesi, vazokonstrüksiyon, NL birikimi, sinuzoidlerde trombosit birikimi olur ve mikrodolaşım bozulur. İntrasellüler dem nedeniyle, sinuzoidal endotel hücreler (SEH) ve Kupffer hücresinde şişme meydana gelir. İskeminin neden olduğu enerji

azalması sonucunda aktif membran transport yetmezliği meydana gelir (48). Vazokonstriksiyon, nitrik oksit (NO) ve endotelin (ET) dengesindeki bozulma sonucu ortaya çıkar. Sinuzoidal lümen daralır, bunu takiben NL'nin hızı yavaşlar. NL'nin endotel ile temas süresi artar ve böylece lökostazis gerçekleşir. Bu durumda sinuzoidal dolaşım engellenir (48,49,50).

Bu durum hipoksiyi uzatır. Ardından Kupffer hücreleri, NL'ler aktive olur, enflamatuvar sitokinler (26,35,41,48,51) ortaya çıkar, hepatik hasar daha da şiddetlenir. Karaciğerdeki İR hasarı kolestazı indükleyerek safra sekresyonunda geçici azalmaya neden olmaktadır ve safra akımındaki değişiklikler ALT, AST düzeyleri ve serum bilirubin değerlerinde artmayla sonuçlanmaktadır. Bu değerlerin artışı 1–3 gün içinde normale dönmektedir. Hepatik İR hasarının, hücresel etki düzeyinin en iyi göstergeleri serum AST, ALT, laktat dehidrojenaz (LDH) gibi enzim aktiviteleri ve histopatolojik değişimlerdir (1,51).

## **2.5. FARMAKOLOJİK ÖN KOŞULLAMA**

Farklı birçok farmakolojik ajanın farklı noktalarda sinyal yollarını aktive ettiği ve böylece İÖK (iskemik Ön Koşullanma)'yi taklit ettiği gözlemlenmiştir (52). Bu gözlemler İÖK'nin sağladığı etkileyici korumanın terapötik ajanlarla da sağlanabileceği düşüncesini oluşturmuştur (53,54).

İRH' da amlodipin (5), verapamil(6) gibi Ca<sup>2+</sup> kanal blokerleri, mannitol, anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, E-vit, propranolol, NAS gibi antioksidanlar, prednizolon (7), aspirin, prostaglandin E2 gibi antiinflamatuvarlar ve allopürinol (8), adozin, antiproteazlar gibi serbest radikal inhibitörleri, eritropoetin (9) gibi çok sayıda koruyucu ajan farmakolojik ön koşullamada denenmiştir (10,29). NAS üzerinde en fazla çalışılan ilaçlardandır. NAS doğal bir aminoasit olan L- Sisteinin N-asetillenmiş türevidir. Asetil sistein mukolitik bir ajan ve sistein proglutatyen yapısında olan serbest radikal tutucu endojen bir antioksidandır (56,57).

Oksidatif strese glutatyon havuzunu bir glutatyon prekürsörü olarak besler, glutatyon redoks siklusu, endoteli korumada iyi bir defans sistemi sağlar (58). NAS, glutatyon içeren bir asetillenmiş sülfidril grubudur. Antioksidan ısı koruyucu ve mikrodolaşımı iyileştirici etkileri çalışmalarda gösterilmiştir (58). Asetilsistein, akciğer ve karaciğerde glutatyon sentezine sistein verici olarak katılır ve glutatyon sentezini artırır, bununla

beraber SOR'yi bağlayarak hücre koruyucu görev yapar (57). Parasetamol (asetaminofen ) zehirlenmelerinde karaciğer harabiyetini azaltıcı etkisi vardır. Parasetamol karaciğerde metabolize edilirken az bir bölümü sitokrom P450 enzim sistemi ile reaktif ara metabolite dönüşür ve glutatyonla bağlanarak idrarla atılır. %50 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Eliminasyon yarı ömrü 6,25 saattir(57).

Solunum yoluna ait enfeksiyon hastalıklarında koyu kıvamlı mukusun atılmasını kolaylaştırması nedeniyle akciğerde oksidatif hasarın önlenmesinde kullanılmaktadır (57). Literatürde NAS ile yapılan birçok ön koşullama çalışmasında organ korunması sağlandığı gösterilmiştir (13,14,15,16,17,18,19).

## **2.6. N-ASETİL SİSTEİN**

Karaciğer kan akımının yeniden sağlanması iskemik hasarı arttıran bir dizi olayı alevlendirmektedir. (59). Hepatik sinuzoidal epitel, hepatik Kuppfer hücreleri ve kan akımındaki hümmoral ve hüccresel mediatörlerin etkileşimi lokal hasar ve sistemik enflamatuvar cevapla sonuçlanır.

Hepatosellüler düzeyde; normal metabolizma ürünleri olarak öncelikle mitokondriler tarafından kısa ömürlü serbest oksijen radikalleri üretilir. Bu radikaller hüccresel homeostazisteki merkezi rollerine ek olarak intrasellüler mesajcı ve gen ekspresyonunda da rol aldıkları bilinmektedir.

Serbest oksijen radikalleri oksidatif stressin mediatörleri olarak tanımlanmışlardır. (60). Bu serbest oksijen radikallerinin fazlalığı (aşırı üretim veya yetersiz baskılanması) hüccresel hasara yol açar ve bu yolun sonunda oksidatif hasar meydana gelir. Oksidatif stresse karşı hücre içi savunma; mekanizmaları ve düzenlenmesi iyi bilinen ve Süperoksit dismutaz ve Glutatyon peroksidaz tarafından katalizlenen enzimatik yolları içermektedir (61).

Glutatyon (GSH) ; glisin, glutamik asit ve sisteinden oluşan bir tripeptiddir ve serbest oksijen radikallerini uzaklaştırılmasında en geniş endojen thiol tamponu kaynağı rolünü üstlenen ve en çok bulunan non-protein sülfürhidril taşıyıcısıdır (62).

Dokuda GSH sentezi için sisteinin miktarı sınırlayıcı basamaktır. N-asetilsistein (NAS), potansiyel, önemli bir sistein prekürsürüdür (63).

NAS, thiol taşıyıcı sentetik bir bileşiktir. GSH nin aksine NAS hüccrelere kolay bir şekilde diffüze olur ve ve L-sisteine hidrolize olur ki bu da GSH nin boşalmış

depolarının yerine konulmasında rol alır. Yakın zamandaki NAS ile ilgili çalışmaların çoğu asetaminofen (parasetamol) zehirlenmelerinde fulminan hepatik yetmezliği önlemek amacıyla yapılmıştır (64,65).

Literatürde asetaminofen toksisitesinde NAS kullanımı ile ilgili birçok çalışma yer almaktadır(66,67)

### **3. MATERYAL VE METOD**

Bu tez çalışması ERÜ Tıp Fakültesi etik kurul onayı sonrası, Ocak 2011 ve Ekim 2011 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi A.D da malign/benign ayrımı gözetilmeden herhangi bir sebeple karaciğer rezeksiyonu planlanan hastalar yazılı onamları alınarak çalışmaya dahil edildi ve uygulamaya konuldu. Bu kapsamda çalışmaya 16' sı erkek ve 29' u kadın olmak üzere toplam 45 hasta dahil edildi. Hastaların genel yaş ortancası 53 idi. Cinsiyetler göz önüne alındığında ise kadınların yaş ortancası 51, erkeklerin yaş ortancası 54 idi.

#### **3.1. GRUPLAR**

##### **3.1.1. Çalışma grubu**

20 hastadan oluşan çalışma grubunda( 13 kadın, 7 erkek) herhangi bir sebeple karaciğer rezeksiyonu uygulanan hastalardan oluşmakta idi. Bu gruptaki hastalara pringle manevrasından 30 dk. önce yarım saatte 150 mg/Kg N-asetil Sistein bolus şekilde verildi. Rezeksiyon esnasında 2 defa 15 dk. Pringle manevrası uygulandı. Pringle manevrası sonlandırılırken 50 mg/Kg/10 saatte infüzyon şeklinde N-asetil Sistein tek doz olarak idame şeklinde uygulandı.

##### **3.1.2. Kontrol Grubu**

25 hastadan oluşan kontrol grubu da(17 kadın, 8 erkek) çeşitli sebeplerle karaciğer rezeksiyonu planlanan hastalardan oluşmakta idi. Bu gruptaki hastalara da rezeksiyon esnasında 2 defa 15 dakika olacak şekilde Pringle manevrası uygulandı. Hastalara herhangi ek bir prosedür ya da kemoprotektif ajan uygulanmadı.

### **3.2. NAS uygulanması ve örnek alma**

Çalışmada her iki hasta grubunda da rezeksiyon sırasında kanamayı azaltmak amacı ile rutin olarak 2 defa 15 dk boyunca pringle manevrası uygulandı. Hastalardan operasyon öncesi, operasyon sonrası 1-2 ve 7. günlerde kan biyokimyası ile INR değerleri çalışıldı. Ayrıca her hastadan, histopatolojik örnekleme amacıyla, operasyon başlangıcında Pringle manevrası öncesi ve pringle manevrası sonrası hepatik reperfüzyon sağlandıktan sonra operasyon sonunda olacak şekilde iki defa kalın iğne biopsisi alındı.

### **3.3. Biyokimyasal Değerlendirme**

Her iki grupta da hastalardan operasyon öncesi, operasyon sonrası 1. , 2., ve 7. Günlerde biyokimya ve PT/PTT/INR değerlendirmesi için kan örnekleri alındı. Alınan örneklerin tümü ERÜ Tıp fakültesi biyokimya A.D. da olarak değerlendirildi. Hastaların biyokimyasal olarak AST,ALT,GGT,LDH,Bilirubin veALP değerleri ölçüldü.

### **3.4. Histopatolojik değerlendirme**

Her iki gruptaki hastalardan operasyon başlangıcında, Pringle manevrası öncesi ve Pringle manevrası sonlandırıldıktan sonra operasyonun bitiminde olacak şekilde toplamda 2 defa kalın-iğne biopsisi alındı. Alınan örnekler Pringle manevrası öncesi ve sonrası olacak şekilde etiketlenerek formaldehit içerisinde patolojik inceleme amacı ile muhafaza edildi. Örnekler patoloji A.D.' a iletdikten sonra rutin kesit alma işlemine tabi tutuldu ve alınan kesitler Hemotoksilen-Eozin(H-E) boyaması işlemine tabi tutuldu. Boyama işleminden sonra elde edilen kesitler ışık mikroskopik olarak incelendi (Olympus BX-50 Tokyo, Japonya). Karaciğer doku örnekleri hepatosit hasarı yönünden incelendi. Hücre histolojisindeki değişimler, konjesyon, nekroz, sitoplazmik vakuolizasyon ve inflamatuvar hücre yoğunluğu yönünden ışık mikroskobunda hafif-orta-şiddetli şekilde değerlendirildi.

### **3.5. İstatistiksel değerlendirme**

Verilerin analizi SPSS 15.0 (Statistical Package for Social Sciences) paket programı ile değerlendirildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun sınaması Shapiro Wilk's normallik testi ile değerlendirildi. Veri dağılımının aşırı çarpıklığından dolayı verilere

logaritmik dönüşüm uygulandı ve tüm değişkenler için veriler geometrik ortalama ve standart hata olarak ifade edildi. Hasta-kontrol, malign-benign, major-minör cerrahi durumlarına göre değişkenlerin karşılaştırmaları bağımsız iki örneklem t testi ile değerlendirildi. Her değişken için zamana göre değişimin gruplar arası karşılaştırmasını yapabilmek için eğri altında kalan alanlar ve ilk gün ölçümüne göre yüzde değişimler hesaplandı ve yine bağımsız iki örneklem t testi ile değerlendirildi. Bu değerlendirmeler ayrıca görsel olarak çizgi grafikleri ile gösterildi.  $p < 0.05$  anlamlılık düzeyi kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Patolojik veriler çalışma- kontrol –grubu olarak karşılaştırılırken; biyokimyasal veriler çalışma-kontrol kıyaslamasına ek olarak bu gruplar kendi içerisinde major – minor cerrahi ve malign-benign sebeplerle cerrahi endikasyonlarına göre de alt gruplara ayrılarak karşılaştırılmışlardır. Major cerrahi aynı seansta 2 segmentten fazla karaciğer dokusunun çıkarılmasını temsil etmektedir.

### 4.1. Patolojik Bulgular

Çalışma grubunda; konjesyon hiç saptanmadı, nekroz sadece bir vakada bir pozitif olacak şekilde reperfüzyon sonrası alınan örnekte görüldü. Yine çalışma grubunda 4 vakada reperfüzyon sonrası vakuolizasyon görüldü.

Kontrol grubunda ise 2 vakada konjesyon görülürken nekroz ve vakuolizasyon hiçbir vakada gözlemlenmedi.

Çalışma ve kontrol gruplarından alınan örnekler nötrofil infiltrasyonu açısından incelendiğinde çalışma grubunda 17 vakada nötrofil infiltrasyonunda artış (3 vakada 2 pozitif, 14 vakada 1 pozitif ) gözlenirken kontrol grubunda 16 vakada( 4 vakada 2 pozitif, bir vakada 3 pozitif ve 11 vakada 1 pozitif ) nötrofil infiltrasyonunda artış görülmüş ve bu durum istatistiksel olarak değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

## 4.2. Biyokimyasal Bulgular

AST,ALT,GGT,LDH,ALP,Bilirubin,INRdeğerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır( P>0,05). Bu değerlerin ortalamaları tablo 1 de gösterilmiştir.

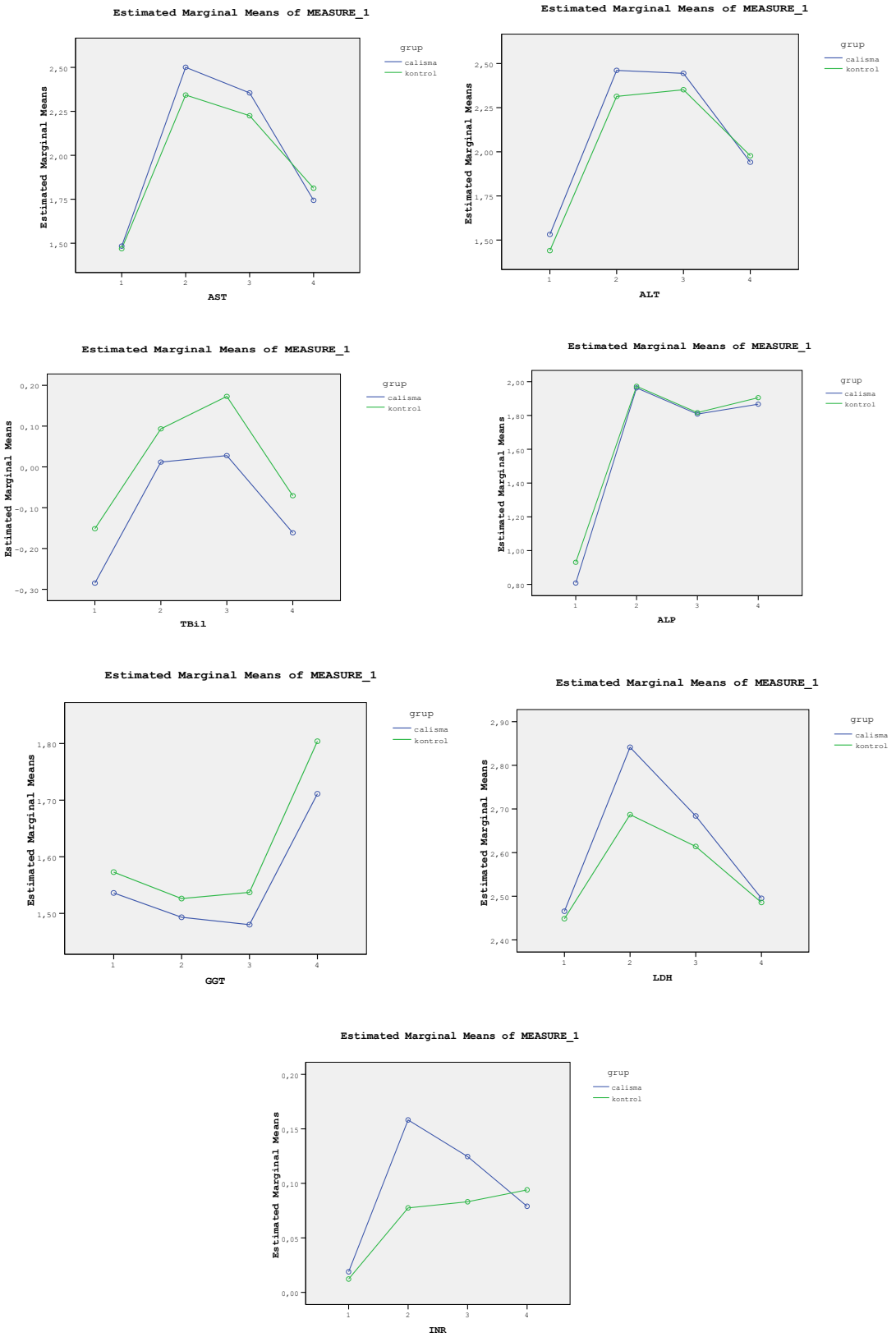
**Tablo 1.** Çalışma-Kontrol Karşılaştırmaları

	<b>Çalışma</b> $\bar{X}_G \pm s_x$	<b>Kontrol</b> $\bar{X}_G \pm s_x$	<b>P</b>
ASTpreop	30,45 ± 1,13	29,44±1,10	0,826
ASTPost1	316,52±1,26	220,09±1,15	0,167
ASTpost2	226,26±1,29	167,88±1,17	0,296
ASTPOST7	55,45±1,19	64,97±1,11	0,427
ALTpreop	34,03±1,22	27,57±1,13	0,371
ALTpost1	289,20±1,25	206,01±1,17	0,214
ALTpost2	278,16±1,26	224,65±1,19	0,453
ALTpost7	87,34±1,17	94,97±1,15	0,688
Tbilpreop	0,52±1,17	0,69±1,12	0,134
Tbilpost1	1,03±1,13	1,20±1,23	0,533
Tbilpost2	1,07±1,12	1,44±1,22	0,229
Tbilpost7	0,69±1,19	0,85±1,26	0,487
ALP preop	91,88±1,18	94,67±1,15	0,891
ALPpost1	64,30±1,18	66,68±1,14	0,865
ALPpost2	73,57±1,15	80,98±1,11	0,577
ALPpost7	81,10±1,16	105,03±1,13	0,181
GGTpreop	34,36±1,36	37,40±1,30	0,836
GGTpost1	31,13±1,30	33,59±1,29	0,834
GGTpost2	30,21±1,28	34,44±1,26	0,701
GGTpost7	51,43±1,23	36,68±1,19	0,436
LDHpreop	292,21±1,05	280,87±1,05	0,586
LDHpost1	694,06±1,19	486,30±1,07	0,70
LDHpost2	482,95±1,16	411,15±1,09	0,321
LDHpost7	312,82±1,10	305,98±1,06	0,844
INRpreop	1,04±1,02	1,03±1,02	0,525
INRpost1	1,44±1,17	1,20±1,04	0,20
INRpost2	1,33±1,05	1,21±1,03	0,70
INRpost7	1,20±1,04	1,24±1,04	0,535

Çalışma ve kontrol gruplarının AST,ALT,GGT,LDH,ALP,Bilirubin,INRdeğerlerinin pre-op döneme göre 1.-2.ve 7. Günlere göre olan yüzde değişimleri ve bu değişimlerin oluşturdukları grafiklerin altında kalan alanların ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır( P>0,05). Bu değerlerin ortalamaları tablo 2 de, grafikleri de grafik 1 de gösterilmiştir.

**Tablo 2.** 0–7 ve Eğri altında Kalan Alanlar( AUC)

	<b>Çalışma</b> $\bar{X}_G \pm s_x$	<b>Kontrol</b> $\bar{X}_G \pm s_x$	<b>P</b>
AST0-1	10,39±1,26	7,48±1,16	0,218
AST0-2	7,43±1,28	5,70±1,18	0,356
AST0-7	1,82±1,18	2,21±1,14	0,357
AST- AUC	1240,22±1,25	957,63±1,13	0,288
ALT 0-1	8,50±1,32	7,47±1,24	0,713
ALT 0-2	8,17±1,35	8,15±1,24	0,993
ALT 0-7	2,57±1,3	3,45±1,22	0,359
ALT AUC	1443,11±1,23	1181,13±1,16	0,426
T.BİL 0-1	1,98±1,16	1,74±1,21	0,606
T.BİL 0-2	2,05±1,16	2,08±1,21	0,956
T.BİL 0-7	1,33±1,20	1,20±1,23	0,728
T.BİL AUC	6,43±1,13	8,52±1,23	0,266
ALP 0-1	0,70±1,10	0,70±1,06	0,953
ALP 0-2	0,80±1,12	0,86±1,09	0,646
ALP 0-7	0,88±1,13	1,11±1,12	0,192
ALP AUC	551,70±1,15	637,68±1,12	0,418
GGT 0-1	0,91±1,12	0,90±1,13	0,961
GGT 0-2	0,88±1,17	0,92±1,18	0,841
GGT 0-7	1,50±1,28	1,70±1,24	0,695
GGT AUC	291,14±1,25	345,22±1,22	0,570
LDH 0-1	2,38±1,16	1,73±1,08	0,066
LDH 0-2	1,65±1,13	1,46±1,10	0,424
LDH 0-7	1,07±1,10	1,09±1,09	0,893
LDH AUC	3224,04±1,13	2687,82±1,06	0,203
INR 0-1	1,38±1,16	1,16±1,04	0,226
INR 0-2	1,28±1,05	1,18±1,03	0,119
INR 0-7	1,15±1,04	1,21±1,04	0,357
INR AUC	9,18±1,08	8,48±1,03	,305



**Grafik 1.** Hasta-Kontrol Zamana Göre Değişim Grafiği

Çalışma ve kontrol grupları her biri kendi içerisinde major ve minör cerrahi geçiren hastalar şeklinde 2 ayrı gruba bölündüğünde ve bu gruplara ait biyokimyasal veriler istatistiksel olarak tekrar değerlendirildiğinde çalışma grubunda major ve minor cerrahi grupları arasında AST(Pre-op,post-op 1. ve 2. Günlerde), Biluribin ( Post-op 1.-2. Ve 7 günlerde), ALP( preop, Post-op 1.-2. Ve 7 günlerde ), GGT (preop ve Post-op 1. Günde), LDH(post-op 1.gün) ve INR ( Post-op 7. Gün) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmakla birlikte(P <0.05), kontrol grubunda AST ( post-op 1. gün), ALT ( pre-op ), ALP (preop, Post-op 1.-2. Ve 7 günlerde ), GGT(pre-op ve post-op 7. gün)değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Bu değerlere ait ortalamalar tablo 3 de gösterilmiştir.

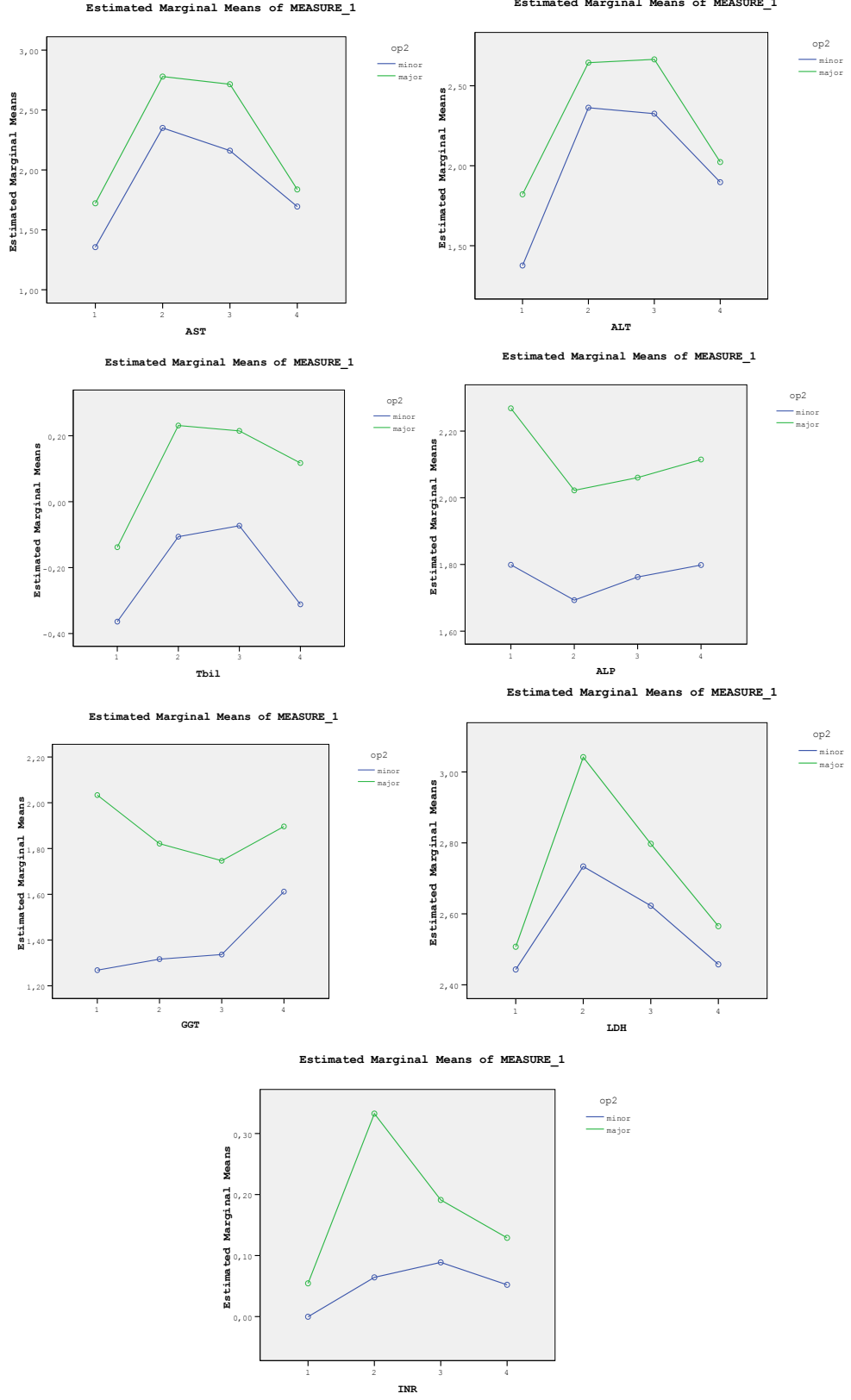
**Tablo 3.** Major-Minör Cerrahi

	Çalışma $\bar{X}_G \pm s_x$			Kontrol $\bar{X}_G \pm s_x$		
	Minör cerrahi	Major cerrahi	P	Minör cerrahi	Major cerrahi	P
ASTpreop	22,67±1,07	52,64±1,21	0,003	27,75±1,11	37,28±1,24	0,229
ASTPost1	224,03±1,27	601,04±1,50	0,038	187,85±1,16	414,86±1,28	0,020
ASTpost2	144,78±1,31	518,69±1,44	0,011	146,52±1,17	289,20±1,43	0,075
ASTPOST7	49,42±1,13	68,66±1,55	0,372	59,84±1,10	90,34±1,52	0,384
ALTpreop	23,78±1,24	66,25±1,29	0,009	24,30±1,12	45,67±1,40	0,035
ALTpost1	230,52±1,28	440,76±1,52	0,172	181,43±1,18	342,77±1,49	0,116
ALTpost2	211,64±1,28	462,27±1,54	0,109	191,73±1,19	423,16±1,54	0,064
ALTpost7	78,90±1,16	105,44±1,44	0,393	91,64±1,12	109,55±1,71	0,761
Tbilpreop	0,43±1,09	0,73±1,52	0,268	0,63±1,12	1,03±1,34	0,073
Tbilpost1	0,78±1,09	1,70±1,21	0,001	1,14±1,28	1,52±1,27	0,581
Tbilpost2	0,85±1,09	1,64±1,23	0,003	1,44±1,28	1,44±1,33	0,999
Tbilpost7	0,49±1,16	1,31±1,33	0,003	0,81±1,32	1,00±1,46	0,716
ALP preop	62,95±1,09	185,48±1,36	0,000	81,08±1,14	175,87±1,46	0,025
ALPpost1	49,32±1,20	105,22±1,30	0,027	57,98±1,15	116,60±1,28	0,036
ALPpost2	57,86±1,13	114,95±1,31	0,015	72,71±1,12	124,65±1,21	0,035
ALPpost7	62,85±1,16	130,23±1,26	0,013	91,20±1,14	184,63±1,24	0,019
GGTpreop	18,55±1,29	108,02±1,70	0,003	28,70±1,30	107,87±1,99	0,043
GGTpost1	20,73±1,34	66,27±1,47	0,029	26,55±1,29	86,11±1,67	0,053
GGTpost2	21,70±1,34	55,78±1,45	0,067	28,99±1,28	68,72±1,68	0,139
GGTpost7	40,89±1,29	78,74±1,39	0,140	52,48±1,20	137,94±1,42	0,024
LDHpreop	277,46±1,05	321,59±1,11	0,152	293,97±1,06	234,15±1,10	0,074
LDHpost1	541,38±1,19	110,53±1,40	0,051	454,36±1,07	638,12±1,20	0,038
LDHpost2	419,66±1,19	627,19±1,29	0,201	396,64±1,09	474,79±1,23	0,391
LDHpost7	286,88±1,09	367,54±1,27	0,246	307,11±1,08	301,72±1,08	0,910
INRpreop	1,00±1,02	1,13±1,02	0,000	1,03±1,02	1,01±1,03	0,563
INRpost1	1,16±1,04	2,15±1,50	0,180	1,21±1,05	1,15±1,03	0,609
INRpost2	1,23±1,02	1,55±1,12	0,090	1,20±1,03	1,24±1,04	0,646
INRpost7	1,13±1,03	1,35±1,10	0,043	1,25±1,04	1,21±1,07	0,761

Çalışma ve kontrol grupları her biri kendi içerisinde major ve minör cerrahi geçiren hastalar şeklinde 2 şer ayrı gruba bölündüğünde ve bu gruplara ait biyokimyasal veriler istatistiksel olarak tekrar değerlendirildiğinde çalışma grubunda, major ve minor cerrahi geçiren gruplar arasında AST, T.Bilirubin, ALP, GGT, değerlerine ait grafiklerin altında kalan alanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (  $p < 0.05$  ). Ayrıca yine aynı iki grubun karşılaştırmasında GGT pre-op döneme göre 1.-2.ve 7. günlere göre olan değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanırken kontrol grubunda AST, ALP, GGT değerlerine ait grafiklerin altında kalan alanlar arasında benzer şekilde anlamlı fark saptanmıştır. Bu değerlere ait ortalamalar tablo 4 te, grafikleri de grafik 2 de gösterilmiştir gösterilmiştir.

**Tablo 4.** Günlere Göre Major-Minör Cerrahi ve AUC ler

	<b>Çalışma</b> $\bar{X}_G \pm s_x$			<b>Kontrol</b> $\bar{X}_G \pm s_x$		
	Minör cerrahi	Major cerrahi	P	Minör cerrahi	Major cerrahi	P
AST0-1	9,88±1,30	11,42±1,59	0,774	6,77±1,17	11,13±1,43	0,180
AST0-2	6,38±1,34	9,85±1,55	0,412	5,29±1,19	7,76±1,51	0,355
AST0-7	2,18±1,14	1,30±1,49	0,149	2,16±1,16	2,42±1,34	0,722
AST- AUC	847,23±1,25	2516,52±1,43	<b>0,015</b>	839,85±1,13	1618,45±1,34	<b>0,028</b>
ALT 0-1	9,69±1,35	6,65±1,80	0,532	7,47±1,28	7,51±1,70	0,992
ALT 0-2	8,90±1,39	6,98±1,88	0,708	7,89±1,27	9,27±1,69	0,773
ALT 0-7	3,32±1,28	1,59±1,71	0,172	3,77±1,22	2,40±1,88	0,375
ALT AUC	1126,16±1,25	2286,65±1,48	0,105	1039,68±1,16	1966,53±1,53	0,086
T.BİL 0-1	1,81±1,10	2,34±1,50	0,559	1,81±1,26	1,48±1,28	0,673
T.BİL 0-2	1,95±1,09	2,25±1,51	0,745	2,30±1,25	1,40±1,36	0,310
T.BİL 0-7	1,13±1,18	1,80±1,52	0,332	1,27±1,29	0,981,16	0,616
T.BİL AUC	4,88±1,09	10,73±1,23	<b>0,001</b>	8,34±1,28	9,23±1,30	0,845
ALP 0-1	0,78±1,12	0,57±1,17	0,115	0,72±1,07	0,66±1,21	0,639
ALP 0-2	0,92±1,06	0,62±1,36	0,255	0,90±1,08	0,71±1,36	0,288
ALP 0-7	1,00±1,11	0,70±1,34	0,190	1,12±1,12	1,05±1,53	0,881
ALP AUC	421,30±1,13	910,54±1,27	<b>0,005</b>	555,00±1,12	1110,20±1,16	<b>0,009</b>
GGT 0-1	1,12±1,10	0,61±1,25	<b>0,010</b>	0,92±1,13	0,80±1,53	0,640
GGT 0-2	1,17±1,14	0,52±1,32	<b>0,007</b>	1,01±1,16	0,64±1,84	0,500
GGT 0-7	2,20±1,27	0,73±1,56	<b>0,027</b>	1,83±1,23	1,28±2,11	0,666
GGT AUC	211,11±1,30	528,93±1,41	<b>0,048</b>	278,23±1,23	818,09±1,45	<b>0,024</b>
LDH 0-1	1,95±1,16	3,42±1,33	0,069	1,55±1,07	2,73±1,13	<b>0,001</b>
LDH 0-2	1,51±1,16	1,95±1,23	0,328	1,35±1,11	2,03±1,17	0,083
LDH 0-7	1,03±1,11	1,14±1,24	0,638	1,04±1,11	1,29±1,08	0,320
LDH AUC	2765,67±1,15	4285,49±1,26	0,100	2613,36±1,07	3005,38±1,14	0,351
INR 0-1	1,16±1,03	1,90±1,51	0,280	1,17±1,05	1,14±1,02	0,781
INR 0-2	1,23±1,02	1,37±1,13	0,414	1,16±1,03	1,23±1,03	0,451
INR 0-7	1,13±1,03	1,19±1,10	0,542	1,21±1,04	1,20±1,08	0,954
INR AUC	8,17±1,02	11,39±1,23	0,162	8,49±1,03	8,43±1,04	0,908



**Grafik 2.** Hasta Grubunda Major-Minor Zamana Göre Değişim

Çalışma ve kontrol grupları her biri kendi içerisinde malign ve benign sebeplerle cerrahi geçiren hastalar şeklinde 2 şer ayrı gruba bölündüğünde ve bu gruplara ait biyokimyasal veriler istatistiksel olarak tekrar değerlendirildiğinde çalışma grubunda, malignite ve benign sebeplerle cerrahi geçiren hastalar arasında AST ( pre-op, post-op 1 ve 2. gün ), ALT ( Post-op 1., 2. Ve 7. günler )T.Biluribin ( Post-op 2. Ve 7. günler ), ALP ( Pre-op, Post-op 1., 2. Ve 7. Günler ), GGT ( Pre-op, Post-op 1., 2. Ve 7. Günler ), LDH ( Post-op 1. ve 2. günler) ve pre-op INR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır(  $p < 0,05$ ). Kontrol grubunda ise sadece ALP ( post-op 1.gün ) ve LDH ( post-op 1. Ve 2. Gün ) değerlerinde böyle bir farklılık elde edilmiştir. Bu değerlere ait ortalamalar tablo 5 te gösterilmiştir.

**Tablo 5.** Çalışma-Kontrol malign-benign karşılaştırmaları

	Çalışma $\bar{X}_G \pm s_x$			Kontrol $\bar{X}_G \pm s_x$		
	Malign cerrahi	Benign cerrahi	P	Malign cerrahi	Benign cerrahi	P
ASTpreop	44,47±1,25	23,65±1,08	0,027	31,89±1,19	27,00±1,07	0,390
ASTPost1	657,66±1,52	191,69±1,17	0,024	198,66±1,19	245,98±1,25	0,456
ASTpost2	591,70±1,49	119,21±1,16	0,004	128,71±1,20	223,82±1,26	0,070
ASTPOST7	68,36±1,46	48,23±1,15	0,329	63,28±1,17	66,85±1,19	0,814
ALTpreop	42,58±1,29	29,32±1,32	0,368	29,18±1,22	25,92±1,15	0,638
ALTpost1	526,14±1,49	194,04±1,22	0,024	171,44±1,27	251,42±1,23	0,244
ALTpost2	575,70±1,52	171,32±1,17	0,025	167,26±1,26	309,17±1,26	0,074
ALTpost7	131,67±1,34	66,42±1,14	0,028	76,96±1,15	119,29±1,26	0,110
Tbilpreop	0,63±1,47	0,45±1,09	0,425	0,70±1,15	0,69±1,20	0,977
Tbilpost1	1,37±1,28	0,85±1,10	0,104	1,60±1,43	0,88±1,17	0,150
Tbilpost2	1,54±1,23	0,84±1,09	0,006	1,90±1,41	1,06±1,19	0,157
Tbilpost7	1,34±1,28	0,44±1,13	0,000	1,13±1,49	0,64±1,25	0,233
ALP preop	171,67±1,32	60,58±1,08	0,007	116,60±1,21	75,53±1,21	0,127
ALPpost1	113,92±1,25	43,90±1,18	0,003	86,66±1,19	50,20±1,20	0,041
ALPpost2	126,82±1,24	51,17±1,09	0,000	91,98±1,16	70,53±1,15	0,208
ALPpost7	142,36±1,17	55,73±1,15	0,000	97,43±1,17	113,89±1,22	0,538
GGTpreop	65,74±1,60	17,35±1,32	0,003	55,44±1,46	24,42±1,41	0,124
GGTpost1	66,80±1,38	18,70±1,36	0,012	45,47±1,21	24,20±1,26	0,206
GGTpost2	68,86±1,31	17,96±1,33	0,006	48,50±1,38	23,78±1,30	0,126
GGTpost7	86,93±1,29	36,24±1,31	0,037	86,94±1,28	68,49±1,30	0,699

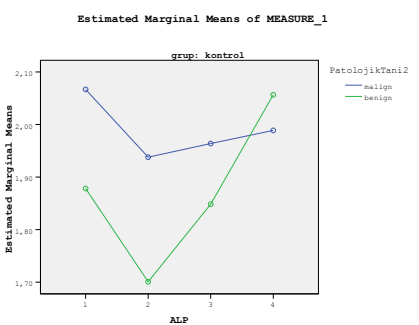
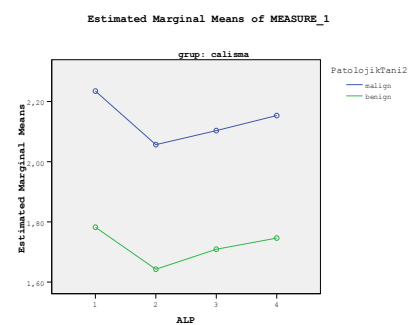
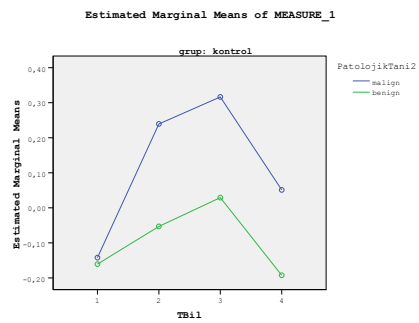
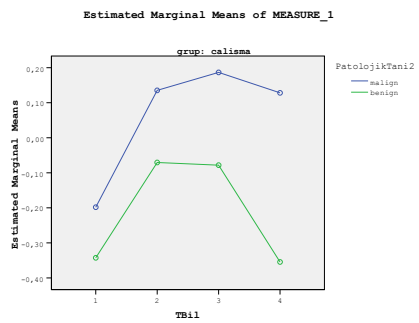
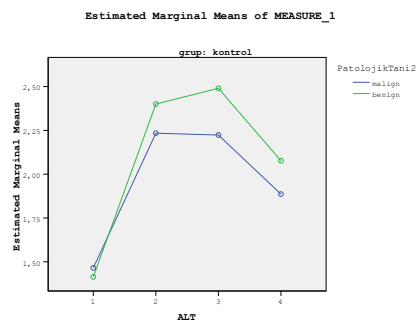
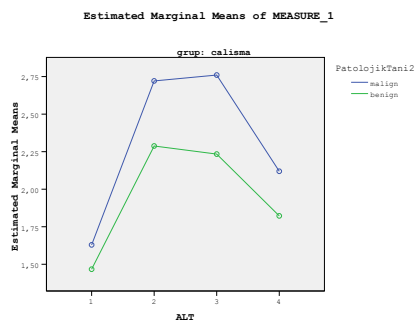
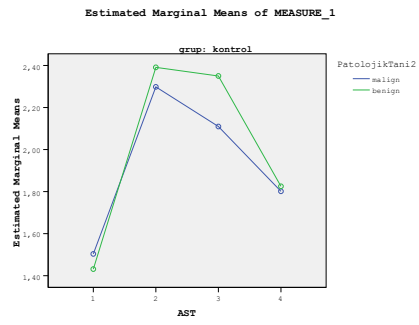
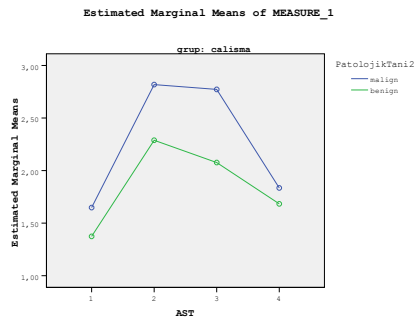
Tablo 5. devamı

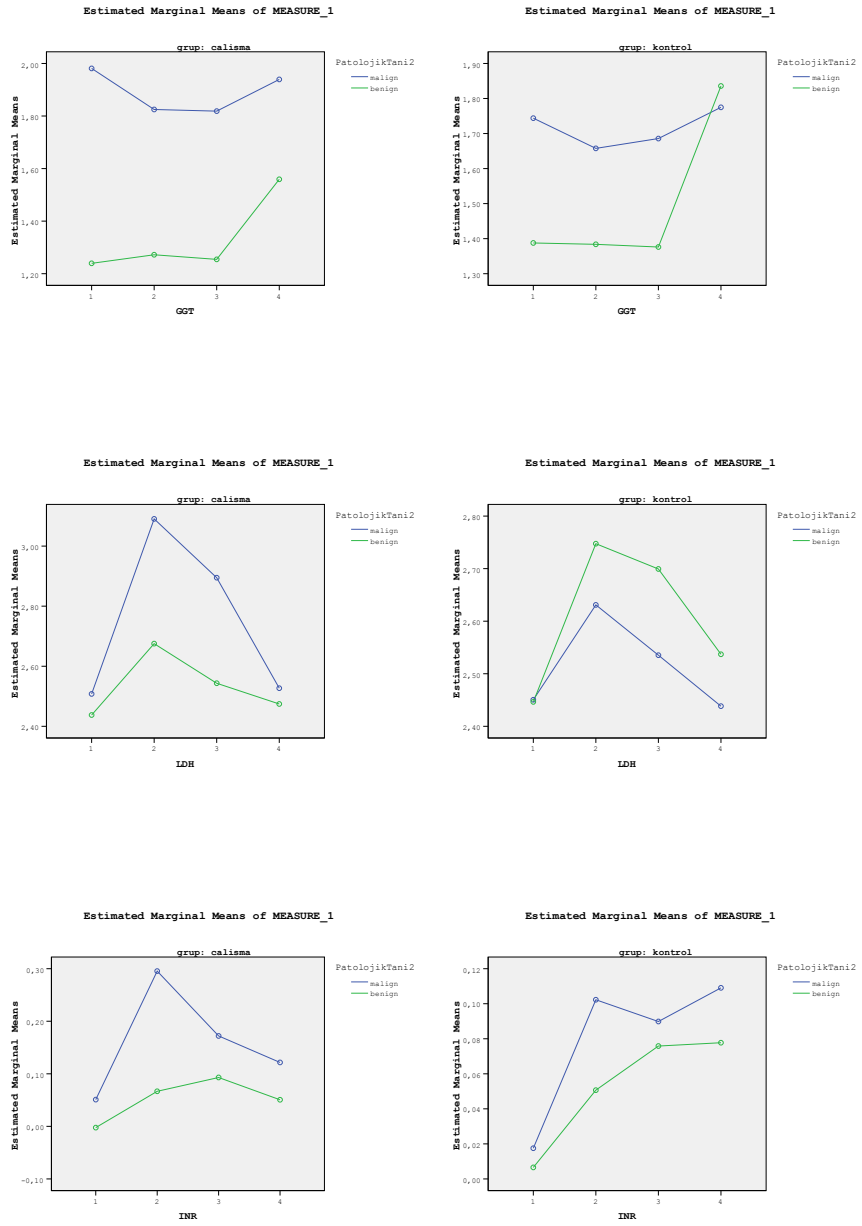
	Çalışma $\bar{X}_G \pm s_x$			Kontrol $\bar{X}_G \pm s_x$		
	Malign cerrahi	Benign cerrahi	P	Malign cerrahi	Benign cerrahi	P
LDHpreop	321,96±1,10	273,90±1,05	0,104	282,16±1,08	279,51±1,07	0,930
LDHpost1	1231,69±1,39	473,37±1,10	<b>0,023</b>	427,56±1,08	558,98±1,11	<b>0,041</b>
LDHpost2	784,87±1,34	349,46±1,06	<b>0,027</b>	343,00±1,08	500,38±1,14	<b>0,018</b>
LDHpost7	336,43±1,25	298,06±1,08	0,566	274,35±1,09	344,43±1,07	0,059
INRpreop	1,12±1,02	0,991,02	<b>0,000</b>	1,04±1,03	1,02±1,02	0,422
INRpost1	1,97±1,43	1,17±1,05	0,198	1,27±1,06	1,12±1,03	0,111
INRpost2	1,49±1,11	1,24±1,02	0,060	1,23±1,05	1,19±1,02	0,541
INRpost7	1,32±1,09	1,12±1,03	0,056	1,29±1,06	1,20±1,03	0,328

Çalışma ve kontrol grupları her biri kendi içerisinde malign ve benign sebeplerle cerrahi geçiren hastalar şeklinde 2 şer ayrı gruba bölüldüğünde ve bu gruplara ait biyokimyasal veriler istatistiksel olarak tekrar değerlendirildiğinde çalışma grubunda, malignite veya benign sebeplerle cerrahi geçiren hastalar arasında AST, T.Bilirubin, ALP, GGT, değerlerine ait grafiklerin altında kalan alanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (  $p < 0,05$  ). Kontrol grubunda ise AST, ALT, T.Bilirubin, ALP, GGT ve LDH değerlerine ait grafiklerin altında kalan alanlar arasında benzer şekilde anlamlı fark saptanmamıştır (  $p > 0,05$  ). Bu değerlere ait ortalamalar tablo 6, grafikleri de grafik 3 de gösterilmiştir.

**Tablo 6.** Günlere Göre Malign–Benign Cerrahi ve AUC ler

	Çalışma $\bar{X}_G \pm s_x$			Kontrol $\bar{X}_G \pm s_x$		
	Malign cerrahi	Benign cerrahi	P	Malign cerrahi	Benign cerrahi	P
AST0-1	14,69±1,67	8,22±1,19	0,306	6,23±1,22	9,11±1,24	0,202
AST0-2	13,31±1,66	5,04±1,18	0,104	4,04±1,22	8,29±1,25	0,024
AST0-7	1,54±1,44	2,04±1,16	0,425	1,99±1,22	2,48±1,16	0,396
AST- AUC	2827,48±1,46	715,81±1,12	0,008	802,79±1,15	1159,04±1,21	0,136
ALT 0-1	12,36± 1,65	6,62±1,37	0,282	5,87±1,41	9,70±1,28	0,256
ALT 0-2	13,52± 1,73	5,84±1,38	0,175	5,73±1,37	11,93±1,30	0,089
ALT 0-7	3,09± 1,56	2,27±1,37	0,562	2,64±1,34	4,60±1,30	0,168
ALT AUC	2803,50±1,45	926,83±1,16	0,021	914,11±1,22	1558,83±1,22	0,072
T.BİL 0-1	2,16± 1,43	1,87±1,11	0,712	2,30±1,40	1,28±1,12	0,122
T.BİL 0-2	2,43± 1,43	1,84±1,08	0,471	2,74±1,38	1,55±1,18	0,138
T.BİL 0-7	2,12± 1,42	0,97±1,15	0,071	1,56±1,47	0,93±1,14	0,216
T.BİL AUC	10,00±1,24	4,78±1,08	0,001	11,45±1,44	6,34±1,17	0,150
ALP 0-1	0,66±1,20	0,72±1,12	0,668	0,74±1,08	0,66±1,11	0,385
ALP 0-2	0,74±1,34	0,84±1,06	0,663	0,79±1,10	0,93±1,16	0,342
ALP 0-7	0,83±1,31	0,92±1,13	0,697	0,84±1,13	1,51±1,18	0,008
ALP AUC	981,75±1,20	375,751,11	0,000	675,77±1,16	598,69±1,18	0,598
GGT 0-1	0,70±1,27	1,08±1,10	0,066	0,82±1,17	0,99±1,21	0,450
GGT 0-2	0,69±1,41	1,04±1,12	0,199	0,87±1,18	0,97±1,36	0,754
GGT 0-7	0,91±1,54	2,09±1,30	0,097	1,07±1,27	2,81±1,37	0,023
GGT AUC	578,63±1,29	184,16±1,30	0,008	391,29±1,35	301,37±1,29	0,518
LDH 0-1	3,83±1,32	1,73±1,09	0,024	1,52±1,10	2,00±1,11	0,057
LDH 0-2	2,44±1,27	1,28±1,05	0,031	1,22±1,13	1,79±1,13	0,037
LDH 0-7	1,04±1,23	1,09±1,10	0,845	0,97±1,15	1,23±1,09	0,157
LDH AUC	4856,24±1,29	2453,58±1,04	0,032	2333,46±1,06	3131,84±1,09	0,009
INR 0-1	1,76±1,44	1,17±1,04	0,306	1,22±1,07	1,11±1,03	0,204
INR 0-2	1,32±1,12	1,25±1,02	0,617	1,18±1,05	1,17±1,02	0,901
INR 0-7	1,18±1,09	1,13±1,03	0,617	1,23±1,07	1,18±1,03	0,526
INR AUC	10,86±1,21	8,21±1,02	0,178	8,74±1,05	8,21±1,02	0,240





**Grafik 3.** Çalışma ve Kontrol Grubunda Ayrı Ayrı Malign–Benign

## 5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Karaciğer cerrahisi esnasında parankimal kanamayı azaltma ve cerrahi tekniği uygulama kolaylığı açısından sıklıkla portal triadın klemp vasıtası ile sıkıştırılması (“*pringle*” manevrası) uygulanmaktadır (47,68).

*Pringle* manevrası ilk defa 1908 yılında *Pringle* tarafından tarif edilmiştir. *Pringle* manevrası esnasında hepatik arter ve portal venin klempajı yapılmaktadır (69). Geçici olarak kan akımının kesilmesi ile iskemi, kan dolaşımının tekrar sağlanması ile de reperfüzyon oluşmaktadır. *Pringle* manevrası karaciğer perfüzyonunu bozarak ciddi hemodinamik değişikliklere ve tehlikeli hepatik parankim hasarına sebep olabilmektedir (70).

Deneysel karaciğer İR modellerinde, total veya parsiyel iskemi yöntemleri kullanılabilir. Hemodinamik stabilite bozulmadan hasar oluşturulan total karaciğer iskemi süresi en az 25 dk olarak saptanmıştır. Tredger ve ark., yaptıkları deneysel bir çalışmada en uzun sıcak iskemi süresi 90 dakika iken kabul edilebilir sıcak iskemi süresi yaklaşık 60 dakika olarak savunmuşlardır (1,51). Çalışmamızda 15 dk’lık iki period halinde *Pringle* manevrası kullanılarak total iskemi oluşturulmuştur.

Vivot ve ark. ve Dunne ve ark.’nın yaptıkları NAS in izole perfüze karaciğerdeki etkilerinin değerlendirildiği deneysel çalışmalar göz önüne alındığında tüm bu çalışmalarda karaciğerin izole perfüzyonundan önce uzamış soğuk saklama protokolu uygulanmış olduğu, yine benzer şekilde Nakano ve ark.’nın yaptıkları; NAS ‘in hepatosellüler hasarlanmadaki koruyucu rolünü vurgulayan çalışmalarda bu sürenin 24 veya 48 saati bulduğu ve izole perfüzyonun süresinin 60- 180 dakika arasında değişmekte olduğu görülmektedir. (71, 72, 73, 74, 75, 76, 77). Bu deneysel karaciğer

iskemi-reperfüzyon hasarı içeren çalışmalarda NAS in koruyucu etkileri; transaminazlarda düşme, oksidatif hasarda azalma,bakteriel translokasyonda azalma şeklinde idi.Bahsedilen tüm çalışmalarda NAS hepatektomiden önce verilmiştir ancak uygulama yolu hepsinde farklı idi ve sıklıkla kullanılan doz 150 mg /kg(100-150 mg başlangıç dozu) idi.

Koeppel ve ark. ve Regueira ve ark.'nın karaciğer transplantasyonunda NAS in etkilerinin değerlendirildiği deneysel çalışmalardaki NAS nin uygulama zamanı ve dozu farklı idi. Manika ve ark. nin yaptıkları çalışmalar ele alındığında donöre verilen NAS dozu 150 mg/kg dan 3 gr/ kg a kadar değişkenlik göstermekteydi (78, 79, 80)..

Karaciğer transplantasyonunda NAS' in klinik çalışmalardaki kullanımını irdeleyen çalışmalarda ise takip sürelerinin kısa olduğu ve uygulama şekillerinin de farklı olduğu saptadık.( 80,81,82,83,84,85,86,87,88,89).

Sheth ve ark. 'nın karaciğer rezeksiyonu yapılan hastalarda NAS etkinliğinin incelendiği klinik çalışmada NAS, I.V. İnfüzyon şeklinde (150 mg/kg dozunda yükleme, müteakip 4 saatte 50 mg/kg ve bunu izleyen 8 saatte 50 mg/kg şeklinde ) uygulanmıştır (90).

Biz de bu çalışmaları göz önünde bulundurarak; çalışma grubundaki hastalarımıza pringle manevrası öncesi 150 mg/kg/yarım saatte infüzyon ve reperfüzyon başlangıcında başlamak koşulu ile 50 mg/kg/10 saatte infüzyon şeklinde NAS kullanmaya karar verdik.

Prescott ve ark., asetaminofen (parasetamol) zehirlenmelerinde fulminan hepatik yetmezliği önlemek amacıyla NAS kullanımını inceleyen çalışmalarında başarılı sonuçlar elde etmişlerdir (65).

Glantzounis ve ark. tavşanlarla yaptıkları deneysel bir çalışmada; ortalama serum ALT değerleri incelendiğinde IR' dan önce gruplar arasında anlamlı bir fark yokken; reperfüzyon sonrası sadece IR a maruz bırakılan grup ile IRdan 15 dk önce 10mg/kg dozunda NAS başlanıp operasyon sonrası 7 saat devam edilen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( 18). Bu çalışmada iskemi süresi 60 dk ve reperfüzyon sonrası kan örneği almak için geçen süre 2, 5, ve 7. saatlerdi. Oysa bizim çalışmamızda iskemi süresi 15 dk dan 2 period olmak üzere toplam 30 dk ve reperfüzyon sonrası kan örneği almak için geçen süre ise post operatif 1., 2., ve 7. günlerdi.

Koeppel ve ark., ve regueira ve ark. yaptıkları transplant çalışmalarında NAS' in bazı yararlı etkilerini vurgulamışlardır . Bu yararlı etkiler perfüze olmayan sinuzoidlerin sayısında azalma ve transaminazlarda düşme, koagülasyon faktörlerinde artma ve daha iyi sağkalım şeklindeydi (79,80).

Sheth ve ark. yaptığı 31 hastalık klinik çalışmada rezeksiyon öncesi bolus 50mg/kg ve rezeksiyon sonrası 12 saatte 50mg/kg dozunda NAS uygulamışlar ve sonuç olarak transaminazlarda anlamlı düşme elde etmişlerdir (90).

Erken dönem karaciğer hasarını değerlendirmek amacı ile postoperatif 1. ve 2. gün kan biokimyası, ayrıca biyokimyasal parametrelerin bir grafiğini elde etmek amacı ile de 7. gün kan biokimyası için örnekler aldık. Erken histopatolojik değerlendirme için ise NAS uygulaması öncesi ve Pringle manevrası açıldıktan sonra 1 saat sonra karaciğer kalın iğne biopsisi aldık. Karşılaştırma amacıyla kontrol grubundan da aynı örnekler alındı.

İlk değerlendirmede sadece çalışma ve kontrol gruplarının verileri karşılaştırıldı ve bu iki grup arasında hem biyokimyasal hem de patolojik örneklerin incelenmesi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir veri elde edilememiştir.

Çalışma ve kontrol grupları kendi içerisinde ayrı ayrı major ve minor cerrahi geçiren hastalar şeklinde iki gruba ayrılarak major ve minor cerrahi geçiren hastalardaki biyokimyasal ve patolojik değişimler karşılaştırıldığında çalışma grubunda AST, Biluribin ve ALP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmış, patolojik olarak bu fark gösterilememiştir.

Kontrol grubunda ise bu fark sadece ALP değerinde elde edilmiştir.

Biyokimyasal parametrelerin pre-op döneme göre post-op 1. ,2. Ve 7. Güne göre olan değişimlerinin eğrileri çizdirildiğinde ve bu eğriler arasındaki alanlar hesaplandığında hem çalışma hem de kontrol grubunda major ve minor cerrahi uygulanan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmiştir. Bu farklılığın sebebi major cerrahi geçiren grupta daha fazla parankimal hasarlanmanın ve cerrahi sırasında daha fazla kan kaybının meydana gelmesi olarak yorumlanmıştır.

Ancak buna ek olarak Portella ve ark. 'nın ratlarda yaptıkları deneysel çalışmada 60 dk lık iskemi ve hemorajik şok a maruz bırakılan deneklerden NAS verilenlerin yapılan kan biyokimyası analizlerinde; NAS verilen grupta AST, ALT ve LDH düzeylerinin

sadece IRH+ hemorajik şok uygulanan deneklere oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde düştüğü görülmüştür ( 91)

Ayrıca çalışma ve kontrol gruplarını kendi içerisinde ayrı ayrı malign ve benign sebeple cerrahi geçiren hastalar şeklinde iki gruba ayırarak bu iki subgrubu kendi içerisinde karşılaştırdığımızda kontrol grubunda; malign ve benign cerrahi geçiren hastaların pre-op, post-op 1. , 2. Ve 7. gün biyokimyasal değerleri karşılaştırıldığında iki subgrup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken çalışma grubunda bu iki subgrup karşılaştırılmasında benign sebeplerle cerrahi geçiren hastalarda biyokimyasal parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır (  $p<0.05$  ).

Çalışma ve kontrol gruplarında patolojik değerlendirmede ise herhangi bir istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Patolojik incelemelerde en belirgin saptanan farklılık dokuya nötrofil infiltrasyonuydu. Ancak hem çalışma hem de kontrol grubunda istatistiksel olarak bir fark elde edilememiştir. Bunun hastalara uygulanan iskemi- reperfüzyon süresinin toplam 30 dakikayla sınırlı olması ve reperfüzyon sonrası alınan doku örneğinin alınma süresinin reperfüzyon sonrası 1 saati geçmemiş olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Karaciğer iskemi-reperfüzyon hasarından sorumlu tutulan birkaç mekanizma mevcuttur. Açıklanan tüm mekanizmalar birbiriyle ilişkilidir ve bu nedenle tek tek mekanizmalar ve medyatörlerle koruyucu bir etkinlik sağlamak oldukça zordur. İskemi-reperfüzyon hasarını azaltmak amacıyla birçok ajan ve yöntem ile birçok çalışmalar yapılmıştır. Hasarı önlemek amacıyla hepatik kan akımının artırılması ve enflamatuvar olayların kontrol altına alınması günümüzde giderek önem kazanmaktadır.

Vasküler oklüzyonlar üzerine pek çok çalışma yapılmıştır. Serbest radikal ve nötrofil inhibitörleri, antioksidanlar, önkoşullama, hipotermi gibi fizyolojik, farmakolojik ve yapısal tedavi prensipleri denenmiştir (10,26,70).

Zafarullah ve ark. yaptıkları çalışmada N-asetilsistein (NAS)' in potansiyel, önemli bir sistein prekürsörü olduğunu ve endotelial disfonksiyon, enflamasyon ve fibrozisin önlenmesinde faydalı olabileceğini savunmuşlardır (63).

Benzer şekilde Makin ve ark. ve Keays ve ark. da parasetamol zehirlenmelerinde NAS kullanımı ile ilgili ayrı ayrı yaptıkları çalışmalarında olumlu sonuçlar elde etmişlerdir (66,67). Nakano ve ark. preiskemik NAS uygulamasının karaciğer

hasarlanmasını azalttığı ancak reperfüzyon esnasında NAS verilmesinin koruyucu etkisini kaybettiğini göstermişlerdir (74).

Sonuç olarak literatürde kliniğe yansıyan NAS çalışmalarının sayısının kısıtlı olduğu görülmekte, bizim yaptığımız bu çalışma da bu nedenle öncü çalışma olma niteliği kazanmaktadır. Ancak gerek hasta sayısının sınırlı olması gerekse hasta gruplarının heterojen olması çalışmamızı kısıtlayan faktörler olarak göze çarpmaktadır. Çalışma grubundaki hastaları malign ve benign olarak iki altgruba ayırdığımızda anlamlı sonuçlar elde etmemiz daha homojen yapıya sahip ve daha fazla hasta sayısına sahip olan başka çalışmalarda daha anlamlı sonuçlar elde edilebileceğinin bir göstergesi olabileceğini düşünmekteyiz. Dolayısıyla bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Collard C, Gelman S. Pathophysiology, clinical manifestations and preventations of ischemia-reperfusion injury. *Anesthesiology*, 2001;94:1133-8.)
2. Huang SS, Wei FC, Hung LM. Ischemic preconditioning attenuates postischemic leukocyte endothelial cell interactions role of nitric oxide and protein kinase C. *Circ J*, 2006;70:1070-5.
3. Olguner C, Koca U, Kar A, Karci A ve ark. Ischemic preconditioning attenuates the lipidperoxidation and remote lung injury in the rat model of unilateral lower limb ischemia reperfusion. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2006;50:150-5.)
4. Gueler F, Park JK, Rong S. Statins attenuate ischemia-reperfusion injury by inducing heme oxygenase-1 in infiltrating macrophages. *Am J Pathol*, 2007;170:192-9.)
5. Pronobesh C, Dagagi A, Pallab C, Kumar W. Protective role of the calcium channel blocker amlodipine against mitochondrial injury in ischemia and reperfusion injury of rat liver. *Acta Pharm*, 2008;58:421-28.
6. Erdoğan O, Yıldız S, Başaran A, Demirbaş A ve ark. Effect of intraportal verapamil infusion on hepatic ischemia-reperfusion injury. *Pol J Pharmacology*, 2001;53:137-41
7. Meng W, Feng S, Le-Hua S, Tao X et al. Protective effects of prednisolone on ischaemia - induced liver injury in rats. *World J Gastroenterology*, 2008; 14(27): 4332-37.
8. Ping-Guo L, Song-Qing H, Yan-Hong Z, Jian W. Protective effects of apocynin and allopurinol on ischemia/reperfusion-induced liver injury in mice. *World J Gastroenterol*, 2008; 14(18):2832-7.

9. Yılmaz S, Ateş E, Tokyol Ç. The protective effect of erythropoetin on ischemia/reperfusion injury liver. *HPB*, 2004; 6(3): 169-73.
10. Grace P. Ischaemia-reperfusion injury. *Br J Surg*, 1994;81:637-47.
11. Ghosh S, Baumann J, Falusi B, Bogár L et al. Hemodynamic effects of N-acetylcysteine and ischemic preconditioning in a liver ischemia-reperfusion model. *Orv Hetil* 2008;149(47): 2245-9.
12. Baumann J, Ghosh S, Szakmany T, Jancso G et al. Short-term effects of N-acetylcysteine and ischemic preconditioning in a canine model of hepatic ischemia-reperfusion injury. *Eur Surg Res*, 2008;41(2): 226-30.
13. Khanna G, Diwan V, Singh M, Singh N et al. Reduction of ischemic, pharmacological and remote preconditioning effects by an antioxidant N-acetyl cysteine pretreatment in isolated rat heart. *Yakugaku Zasshi*, 2008;128(3):469-77.
14. Galhardo M, Júnior C, Riboli Navarro P, Morello RJ et al. Liver and lung late alterations following hepatic reperfusion associated to ischemic preconditioning or Nacetylcysteine. *Microsurgery*, 2007;27(4):295-9.
15. Orban J, Levraut J, Gindre S, Deroche D et al. Effects of acetylcysteine and ischaemic preconditioning on muscular function and postoperative pain after orthopaedic surgery using a pneumatic tourniquet. *Eur J Anaesthesiol*, 2006;23(12):1025-30.
16. Smyrniotis V, Arkadopoulos N, Kostopanagiotou G, Theodoropoulos T et al. Attenuation of ischemic injury by N-acetylcysteine preconditioning of the liver. *J Surg Res*, 2005;129:31-7.
17. Montero E, Quireze C. Bile duct exclusion from selective vascular inflow occlusion in rat liver: role of ischemic preconditioning and N-acetylcysteine on hepatic reperfusion injury. *Transplant Proc*, 2005;37(1):425-7
18. Glantzounis GK, Yang W, Koti RS, Mikhailidis DP et al. Continuous infusion of Nacetylcysteine reduces liver warm ischaemia-reperfusion injury. *Br JSurg*, 2004;91(10):1330-9.
19. Sehirli AO, Sener G, Satiroglu H, Ayanoğlu-Dülger G. Protective effect of N-acetylcysteine on renal ischemia/reperfusion injury in the rat. *J Nephrol*, 2003;16(1):75-80.)

20. Laca L, Olejnik J, Vician M, Grandtnerova B, Zahradnik V. (2006) The effects of occlusive techniques on the short-term prognosis after liver resections. *Hepatogastroenterology* 53:576–579.
21. Kretzschmar M, Kruger A, Schirrmeister W. (2003) Hepatic ischemiareperfusion syndrome after partial liver resection (LR): hepatic venous oxygen saturation, enzyme pattern, reduced and oxidized glutathione, procalcitonin and interleukin-6. *Exp Toxicol Pathol* 54:423–431.
22. Baykara B., Tekmen I. Karaciğer İskemi Reperfüzyon Hasarı. DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2005;19(3):185-194)
23. Göksel Şener, Berrak Ç. Yeğen. İskemi Reperfüzyon hasarı.Klinik Gelişim 5-13)
24. Eduardo E. Montalvo-Jave, Tomas Escalante-Tattersfield, Jose A. Ortega-Salgado, Enrique Piña, David A. Geller Factors in the pathophysiology of the liver ischemia reperfusion injury *J Surg Res.* 2008 June 1; 147(1): 153–159. doi:10.1016/j.jss.2007.06.015.).
25. Clavien P,Selzner M,Ru'diger H,Graf R et al. Prospective randomized study in 100 consecutive patients undergoing major liver resection with versus without ischemic preconditioning. *Ann Surg*, 2003;238: 843-52.);
26. Carden D,Grander D. Pahtophysiology of ischemia-reperfusion injury. *J Pathol*, 2000;190:255-66.
27. Peralta C,Prats N,Xaus C,Gelprı' E et al. Protective effect of liver ischemic preconditioning on liver and lung injury induced by hepatic ischemia-reperfusion in the rat. *Hepatology*, 1999;30:1481-9.
28. Peralta C,Fern'andez L,Pan'es J,Prats N et al. Preconditioning protects against systemic disorders associated with hepatic ischemia-reperfusion through blockade of Tumor necrosis factor–induced P-selectin up-regulation in the rat. *Hepatology*, 2001;33:100-13.)
29. Holger K.Eltzschig, Charles D.Collard. Vascular ischaemia and reperfusion injury. *British Medical B.* 2004;70:71-86
30. (The Cryonics Institute.(2008) Ischemia and reperfusion injury in cryonics. The web site: [http:// www. benbest.com /cryonics/ischemia.html](http://www.benbest.com/cryonics/ischemia.html)

31. Peralta C, Bartrons R, Serafin A, Blázquez C et al. Adenosine monophosphate-activated protein kinase mediates the protective effects of ischemic preconditioning on hepatic ischemia-reperfusion injury in the rat. *Hepatology*, 2001;34:1164–73.).
32. Heurteaux C, Lauritzen I, Widmann C, Lazdunski M. Essential role of adenosine, adenosine A1 receptors, and ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels in cerebral ischemic preconditioning (forebrain ischemia/gene expression). *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995;92:4666–70.).
33. Kanoria S, Jalan R, Davies N, Seifalian A et al. Remote ischaemic preconditioning of the hind limb reduces experimental liver warm ischaemia–reperfusion injury. *Br J Surg*, 2006;93:762–68.).
34. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. *Basic Pathology* 5th edition, W.B. Saunders Company A Division of Harcourt Brace & Company bölüm 1–2–3; 1–60.).
35. Lentsch AB, Atsushi K, Yoshidome H et al. Inflammatory mechanisms and therapeutic strategies for warm hepatic ischemia/reperfusion injury. *Hepatology* 2000;32:169–173.).
36. Howell J, Zibari G, Brown M, Burney DL et al. Both ischemic and pharmacological preconditioning decrease hepatic leukocyte/endothelial cell interactions. *Transplantation* 2000;69:300–6.).
37. Peralta C, Closa D, Xaus C, Gelpí E et al. Hepatic preconditioning in rats is defined by a balance of adenosine and xanthine. *Hepatology*, 1998;28:768–73.)
38. E. Uz, H. R. Yılmaz, M. Iraz, Ersin Fadiloğlu, H. Özyurt, S. Söğüt, Ö. Akyol. Effects Of Vitamin E And Caffeic Acid Phenethyl Ester (CAPE) On Methabolic Enzymes Of Rats With Experimental Liver Ischemia-Reperfusion Injury. *Ege Tıp Dergisi* 2002; 41(2): 77 – 82.).
39. Vardanian AJ, Busuttil RW, Kepiec-Weglinski J. Molecular mediators of liver Ischemia and Reperfusion Injury: A Brief Review. *Mol Med* 2008; 14(5-6):337-345.).
40. Junqueira LC, Carneiro J. *Basic Histology Text & Atlas*. Tenth Edition. USA: McGraw-Hill Companies, 2003; 332-344).
41. Teoh NC, Farrell GC. Hepatic ischemia reperfusion injury: Pathogenic mechanisms and basis for hepatoprotection *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2003; 18:891–902).

42. Heijnen B, Straatsburg I, Padilla N, Van Mierlo G et al. Inhibition of classical complement activation attenuates liver ischaemia and reperfusion injury in a rat model. *British Society for Immunology, Clinical and Experimental Immunology*, 2005;143:15–23).
43. Birincioğlu M. Türk Farmakoloji Derneği.(2004) İskemi-reperfüzyon tekniklerine genel giriş. <http://www.tfd.org.tr/gaziantep.html>).
44. Nieuwenhuijs V, De Bruijn M, Padbury R, Barritt G. Hepatic ischemia-reperfusion injury: roles of Ca<sup>2+</sup> and other intracellular mediators of impaired bile flow and hepatocyte damage. *Digestive Diseases and Sciences*, 2006;51:1087-102).
45. Quireze C, Souza Montero E, Leitao E, Juliano Y et al. Ischemic preconditioning prevents apoptotic cell death and necrosis in early and intermediate phases of liver ischemiareperfusion injury in rats. *J Investigative Surg*, 2006;19:229-36).
46. Koti R, Seifalian A, Davidson B. Protection of the liver by ischemic preconditioning: a review of mechanisms and clinical applications. *Dig Surg*, 2003;20:383–96).
47. K.Atila, A.Çöker, O.Sagol, I.Çöker, Ö.Topalak, H.Astarcioglu, S.Karademir, I.Astarcioglu. Protective effects of carnitine in an experimental ischemia-reperfusion injury. *Clinical Nutrition* 2002;4:309-313).
48. Inglott FS, Habib NA, Mathie RT. Hepatic ischemia-reperfusion injury. *The American Journal of Surgery* 2001; 181:160–161).
49. Vollmar B, Richter S, Menger MD. Leukocyte stasis in hepatic sinusoids. *American Journal of Physiology*. 1996; 270:798–803
50. Chan K.L. Role of nitric oxide in ischemia and reperfusion injury. *Current Medicinal Chemistry-Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents*. 2002; 1(1):1–13).
51. Tredger JM. Ischemia-reperfusion injury of the liver: Treatment in theory and practice. *Biofactors* 1998;8 (1-2) :161-164
52. Kloner RA, Bolli R, Marban E et al. Medical and cellular implications of stunning, hibernation, and preconditioning: an NHLBI workshop. *Circulation*, 1998;97:1848-67).
53. . Kloner R, Rezkalla S. Preconditioning, postconditioning and their application to clinical cardiology. *Cardiovasc Res*, 2006;70:297-307.

54. Yellon M, Downey M. Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. *Physiol Rev*, 2003;83:1113-51.).
55. Meng W, Feng S, Le-Hua S, Tao X et al. Protective effects of prednisolone on ischaemia - induced liver injury in rats. *World J Gastroenterology*, 2008; 14(27): 4332-37.),
56. Kim J, Yu B, Roger J, Lee S et al. Exercise and diet modulate cardiac lipid peroxidation and antioxidant defenses. *Free Radical Biology and Medicine*, 1996;20(1): 83-8
57. Anfossi G, Russo I et al. N-acetyl L- cysteine exerts direct antiaggregating effect on human platelets. *Eur J Clin Investigation*, 2001;31:452-61).
58. Martínez-Cayuela M. Oxygen free radicals and human disease. *Biochimie* 1995;77(3):147-61.).
59. Serracino-Inglott F, Habib NA, Mathie RT. (2001) Hepatic ischemiareperfusion injury. *Am J Surg* 181:160–166)
60. Lander HM. (1997) An essential role for free radicals and derived species in signal transduction. *FASEB J* 11:118–124.)
61. Yu BP. (1994) Cellular defences against damage from reactive oxygen species. *Physiol Rev* 74:139–162.)
62. Davis W Jr, Ronai Z, Tew KD. (2001) Cellular thiols and reactive oxygen species in drug induced apoptosis. *J Pharmacol Exp Ther* 296:1–6.)
63. Zafarullah M, Li WQ, Sylvester J, Ahmad M. (2003) Molecular mechanisms of N-acetylcysteine actions. *Cell Mol Life Sci* 60:6–20.)
64. Prescott LF, Park J, Ballantyne A, Adriaenssens P, Proudfoot AT. (1977) Treatment of paracetamol (acetaminophen) poisoning with N-acetylcysteine. *Lancet* 27:432–434.)
65. Prescott LF, Illingworth RN, Critchley JA, Proudfoot AT. (1980) Intravenous N-acetylcysteine: still the treatment of choice for paracetamol poisoning. *BMJ* 5:46–47.)
66. Makin AJ, Wendon J, Williams R. (1995) A 7 year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity (1987–1993). *Gastroenterology* 109:1907–1916.

67. Keays R, Harrison PM, Wendon JA, Forbes A, Gove C, Alexander GJ *et al.* (1991) Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial. *BMJ* 26:1026–1029.
68. Ü.Topaloğlu, M.Odabaşı, M.Güran, A.Özcan, İ.Onaran, N.Karadağ, Ö.Peker, S.Ünalmişer. Karaciğer Rezeksiyonu Esnasında Sürekli İskemi-Reperfüzyon Hasarı ve Prostaglandin E<sub>2</sub>'nin Rolü. *Ulusal Travma Dergisi* 1999; (2): 67-73 ).
69. Küçük C.; Akcan A., Akyıldız H., Akgün H., Muhtaroglu S., Sözüer E. Effects of Amrinone in an Experimental Model of Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury *The Journal of surgical research* 2009; 151(1):74-79).
70. Cheng-You Wang, Yong Ni, Yan Liu, Zhi-Heng Huang, Min-Jie Zhang, Yong-Qiang Zhan, Hai-Bin Gao. Mild hypothermia protects liver against ischemia and reperfusion Injury. *World J Gastroenterol* 2005; 11(19): 3005-3007).
71. Vivot C, Stump DD, Schwartz ME, Theise ND, Miller CM. (1993) N-acetylcysteine attenuates cold ischemia/reperfusion injury in the isolated perfused rat liver. *Transplant Proc* 25:1983–1984.
72. Dunne JB, Davenport M, Williams R, Tredger JM. (1994) Evidence that S-adenosylmethionine and N-acetylcysteine reduce injury from sequential cold and warm ischemia in the isolated perfused rat liver. *Transplantation* 57:1161–1168.
73. Nakano H, Boudjema K, Alexandre E, Imbs P, Chenard MP, Wolf P *et al.* (1995) Protective effects of N-acetylcysteine on hypothermic ischemiareperfusion injury of rat liver. *Hepatology* 22:539–545.
74. Nakano H, Boudjema K, Jaeck D, Alexandre E, Imbs P, Chenard MP *et al.* (1996) Amelioration of hepatocellular integrity and inhibition of sinusoidal oxidative stress by n-acetylcysteine pretreatment in cold ischemiareperfusion injury of rat liver. *Eur Surg Res* 28:245–255.
75. Nakano H, Nagasaki H, Barama A, Boudjema K, Jaeck D, Kumada K *et al.* (1997) The effects of N-acetylcysteine and anti-intercellular adhesion molecule-1 monoclonal antibody against ischemia-reperfusion injury of the rat steatotic liver produced by a choline-methionine-deficient diet. *Hepatology* 26:670–678.
76. Nakano H, Nagasaki H, Yoshida K, Kigawa G, Fujiwara Y, Kitamura N *et al.* (1998) N-acetylcysteine and anti-ICAM-1 monoclonal antibody reduce ischemia-reperfusion injury of the steatotic rat liver. *Transplant Proc* 30:3763–3763.

77. Nagasaki H, Nakano H, Boudjema K, Jaeck D, Alexandre E, Baek Y *et al.* (1998) Efficacy of preconditioning with N-acetylcysteine against reperfusion injury after prolonged cold ischaemia in rats liver in which glutathione had been reduced by buthionine sulphoximine. *Eur J Surg* 164:139–146.
78. Walcher E, Marzi I, Flecks U, Larsen R. (1995) N-acetylcysteine failed to improve early microcirculatory alterations of the rat liver after transplantation. *Transpl Int* 8:317–323.
79. Koepfel TA, Lehmann TG, Thies JC, Gehrcke R, Gebhard MM, Herfarth C *et al.* (1996) Impact of N-acetylcysteine on the hepatic microcirculation after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 61:1397–1402.
80. Regueira FM, Hernández JL, Sola I, Cienfuegos JA, Pardo F, Díez-Caballero A *et al.* (1997) Ischemic damage prevention by N-acetylcysteine treatment of the donor before orthotopic liver transplantation *Transplant Proc* 29:3347–3349.
81. Manika A, Trinh T, Lagace G, Dugas MA, Proulx F, Lepage G *et al.* (1999) N-acetylcysteine in pig liver transplantation from non-heart-beating donors. *Transplantation* 68:327–330.
82. Bromley PN, Cottam SJ, Hilmi I, Tan KC, Heaton N, Ginsburg R *et al.* (1995) Effects of intraoperative N-acetylcysteine in orthotopic liver transplantation. *Br J Anaesthesia* 75:352–354.
83. Thies JC, Teklote J, Clauer U, Tox U, Klar E, Hofmann WJ *et al.* (1998) The efficacy of N-acetylcysteine as a hepatoprotective agent in liver transplantation. *Transpl Int* 11:S390–S392.
84. Steib A, Freys G, Collin F, Launoy A, Mark G, Boudjema K. (1998) Does N-acetylcysteine improve hemodynamics and graft function in liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 4:152–157.
85. Bucuvalas JC, Ryckman FC, Krug S, Alonso MH, Balistreri WF, Kotagal U. (2001) Effect of treatment with prostaglandin E and N-acetylcysteine on pediatric liver transplant recipients: a single-center study. *Pediatr Transplant* 5:274–278.
86. Taut FJ, Schmidt H, Zapletal CM, Thies JC, Grube C, Motsch J *et al.* (2001) N-acetylcysteine induces shedding of selectins from liver and intestine during orthotopic liver transplantation. *Clin Exp Immunol* 124:337–334.

87. Weigand MA, Plachky J, Thies JC, Spies-Martin D, Otto G, Martin E *et al.* (2001) N-acetylcysteine attenuates the increase in alpha-glutathione S-transferase and circulating ICAM-1 and VCAM-1 after reperfusion in humans undergoing liver transplantation. *Transplantation* 72:694–698.
88. Khan AW, Fuller BJ, Shah SR, Davidson BR, Rolles K. (2005) A prospective randomized trial of N-acetylcysteine administration during cold preservation of the donor liver for transplantation. *Ann Hepatol* 4:121–126.
89. Santiago FM, Bueno P, Olmedo C, Muffak-Granero K, Comino A, Serradilla M *et al.* (2008) Effect of N-acetylcysteine Administration on Intraoperative Plasma Levels of Interleukin-4 and Interleukin-10 in Liver Transplant Recipients. *Transplant Proc* 40:2978–2980.
90. Sheth H, Glantzounis G, Hafez T, Quaglia A, Duncan J, Davidson BR. (2005) Does perioperative N-acetylcysteine prevent ischemia reperfusion injury during liver resection? *Gut* 54 (Suppl 2):148.
91. Portella A.O.V. et al: Transplantation Proceedings, 36, 846-848 (2004).


T.C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Mustafa GÖK'e ait "Karaciğer Rezeksiyonu Yapılan Hastalarda Perioperatif N-Asetilsistein Tedavisinin Etkileri" adlı çalışma, jürimiz tarafından Genel Cerrahi Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

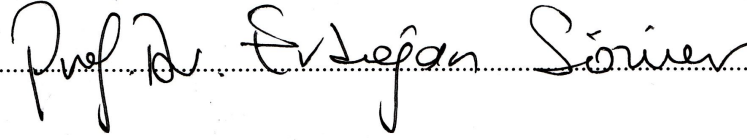
Tarih: 02/06/2012

İmza

Başkan:.....

  
Prof. Dr. A. Zeki Yılmaz

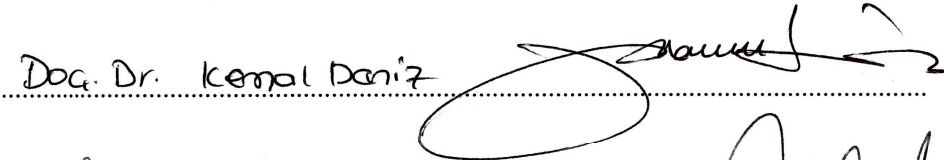
Üye:.....

  
Prof. Dr. Ertegan Söner

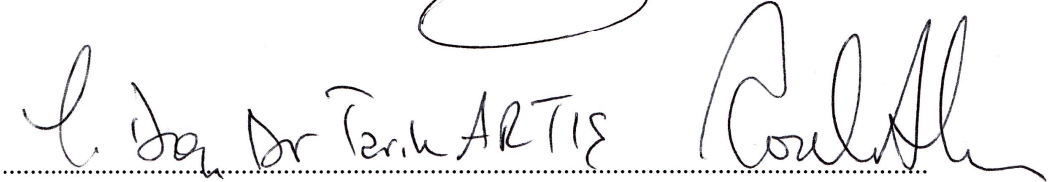
Üye:.....

  
Prof. Dr. Engin Ak Deniz

Üye:.....

  
Doç. Dr. Kemal Deniz

Üye:.....

  
Doç. Dr. Tarık ARTIŞ