

Ratlarda Triiodotironinin, Karaciğer İskemik Hasarında Lipid Peroksidasyonu ve Karaciğer Enzim Değerlerine Etkisi

Dr. Ömer ŞAKRAK, Dr. Abdullah SAĞLAM, Dr. Hatie PAŞAOĞLU, Dr. Figen ÖZTÜRK, Dr. Ahmet TUTUŞ, Dr. Oktay BANLI, Dr. Yücel ARITAŞ, Dr. Yaşar YEŞİLKAYA

Özet: Cerrahi stresin tiroid hormon metabolizması üzerine etkileri birçok çalışmada gösterilmiştir. Düşük serum triiodotironin (T_3) seviyeleri ile bilinen "Düşük Triiodotironin Sendromu" çeşitli şok tiplerinde ve elektif cerrahi sırasında sık olarak görülür. Düşük triiodotironin sendromu ile birlikte olan durumlarda, dışarıdan tiroid hormonu terapötik dozda uygulandığında prognoz için etkili olabilmektedir. Bu çalışmada ratlarda oluşturulan karaciğer iskemik hasarına triiodotironinin (T_3) koruyucu etkisini araştırdık. Karaciğer median ve sol lateral loblarına giden portal ve arteriyel kan akımı klemplenerek elde edilen %70- parsiyel karaciğer iskemisi modelinde bir saatlik iskemi sonunda yeniden perfüzyon sağlandı ve böylece intestinal konjesyon ve diğer muhtemel komplikasyonlar önlenmiş oldu. Çalışma herbiri kontrol ve tedavi olmak üzere iki ayrı alt gruptan oluşan 7 esas grupta yürütüldü. Tedavi gruplarında yer alan ratların herbirine en az 10 gün süreyle günde 300 mcg/kg oral L- triiodotironinin verildi ve hipertiroidizm geliştirildi. Gruplarda serum AST, ALT, LDH değerleri ve doku lipid peroksit düzeyleri değerlendirildi. Ayrıca histopatolojik incelemeler yapıldı. AST, ALT, LDH ve lipid peroksidaz değerlerinin herbiri iskemi tedavi grubunda kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı olarak düştü ($p<0.05$). Keza, tüm parametreler iskemi reperfüzyon T_3 tedavi gruplarında düşük olarak bulundu. Bu sonuçlar triiodotironinin karaciğer iskemi ve reperfüzyon hasarına karşı faydalı bir ajan olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Triiodotironinin, lipid peroksidasyonu, karaciğer enzimleri, karaciğer iskemisi.

Summary: EFFECT OF TRIIODOTHYRONINE ON LIPID PEROXIDATION AND LIVER ENZYME VALUES ON ISCHEMIC LIVER INJURY IN RATS

In several studies, effects of surgical stress on the thyroid hormone metabolism have been demonstrated. The low triiodothyronine syndrome, characterized by decreased serum triiodothyronine (T_3) levels is frequently observed in various types of shock and elective surgery. Thyroid hormone therapy, when administered in therapeutic dose, may improve prognosis of this syndrome. In this study, we investigated the protective effects of triiodothyronine (T_3) on ischemic liver injury in rats. A partial liver ischemia of about 70% was induced by clamping portal and arterial blood flow to median and left lateral lobes for one hour without causing any intestinal congestion or other complications and subsequent reperfusion was allowed. Study was carried out in 7 main groups, each of which consisted of two distinct subgroups, as control and treatment. Each of the rats in treated groups was given L- triiodothyronine in a dose of 300 mcg/kg/day per os for a course of 10 days and hyperthyroidism developed. Serum AST, ALT, LDH values and tissue lipid peroxidase levels were studied in all groups. Also, histopathologic examinations were carried out. AST, ALT, LDH and lipid peroxide levels were significantly lower in treated group of ischemia respectively, when compared with control group ($p<0.05$). Also, All parameters were found to be lower in T_3 treated groups of ischemia reperfusion.

Similar findings were also determined on histopathologic examinations. All these results suggest that administration of triiodothyronine may be useful on ischemia and reperfusion injury of liver.

Key words: Triiodothyronine, lipid peroxidation, liver enzymes, liver ischemia.

Table I : Deney hayvanlarında preoperatif serum T_3 ve T_4 düzeyleri

Gruplar	T3 Normal : 63-112 ng/dl $\bar{X} \pm S_x$	T3 Normal : 63-112 ng/dl $\bar{X} \pm S_x$
1. Sham		
Kontrol	61.01 $\pm$ 3.42	2.81 $\pm$ 0.10
Tedavi	165.51 $\pm$ 5.31	2.92 $\pm$ 0.86
2. 60 dakika iskemi		
Kontrol	57.25 $\pm$ 9.15	2.26 $\pm$ 0.25
Tedavi	426 $\pm$ 33.16	0.88 $\pm$ 0.18
3. İskemi reperfüzyon sonrası 15. dakika		
Kontrol	38.37 $\pm$ 3.67	1.77 $\pm$ 0.14
Tedavi	380.77 $\pm$ 43.65	0.51 $\pm$ 0.16
4. İskemi reperfüzyon sonrası 2. saat		
Kontrol	54.55 $\pm$ 2.44	3.313 $\pm$ 0.05
Tedavi	301.74 $\pm$ 24.44	0.71 $\pm$ 0.24
5. İskemi reperfüzyon sonrası 24. saat		
Kontrol	52.05 $\pm$ 5.66	2.37 $\pm$ 0.39
Tedavi	751.00 $\pm$ 97.96	0.80 $\pm$ 0.14
6. İskemi reperfüzyon sonrası 48. saat		
Kontrol	61.03 $\pm$ 2.86	2.41 $\pm$ 0.15
Tedavi	328.18 $\pm$ 18.18	0.54 $\pm$ 0.14
7. İskemi reperfüzyon sonrası 7 gün		
Kontrol	104.75 $\pm$ 8.26	0.66 $\pm$ 0.09
Tedavi	236.05 $\pm$ 8.00	0.95 $\pm$ 0.08

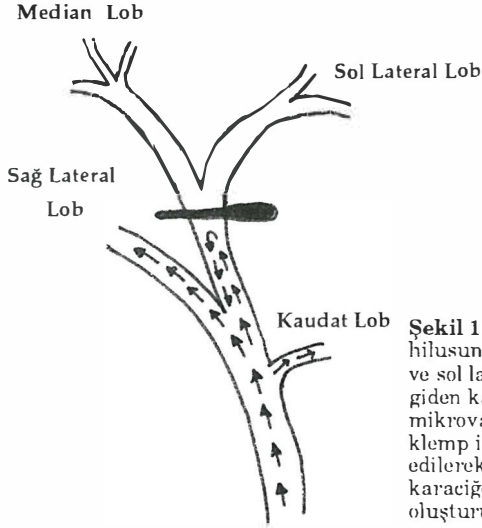
Cerrahi stresin tiroid hormon metabolizması üzerine etkileri birçok çalışmada gösterilmiştir. Tiroide ait bir hastalık olmaksızın yanıklarda, hemorajik ya da endotoksik şok durumlarında hatta elektif cerrahi operasyonlarda "Düşük Triiodotironin Sendromu" görülmesi nadir değildir (1-5). Sendromda, serum aktif triiodotironin (T_3) değerlerinde düşme, buna karşın aynı hormonun inaktif formunda (reverse T_3) yükselme görülür. Tiroksin (T_4) yönünden ise bir değişme olmamaktadır (6,7). Hipovolemik şokta, septik şokta ve travmada triiodotironin seviyelerinde devam eden düşmeler kötü prognozun habercisidir (8,9). Öyleyse dışarıdan terapötik dozda T_3 vererek prognoz üzerinde iyileştirici etkide bulunmak düşünülebilir. Deneysel bir şok modelinde eksojen T_3 'ün etkileri araştırılmış ve iyi sonuçlar rapor edilmiştir (10).

Günümüzde karaciğer cerrahisinin sınırları genişleme eğilimindedir. Karaciğerin primer ve sekonder tümörleri ya da derin travmatik yaralan-

maları için uygulanan çeşitli tip ve genişlikteki hepatik rezeksiyonlar, hatta karaciğer sirozu için gerçekleştirilen karaciğer transplantasyonları sırasında fonksiyonları gereği yüksek metabolik özelliklere sahip karaciğer için iskemi ve reperfüzyon hasarı tehlikesi vardır (11-15).

Karaciğer iskemi reperfüzyon hasarında rol oynayan farklı fizyopatolojik mekanizmaların başlıcaları, mitokondrial oksidatif fosforilasyon sisteminde bozulma, serbest oksijen radikallerinin açığa çıkması, intrasellüler Ca^{++} artışı ve hücre membran yapısının bozulmasıdır (16,17).

Karaciğer mitokondrial membranlarına spesifik reseptörlerle bağlanabilen aktif triiodotironinin oksidatif fosforilasyonda artışa yol açarak ATP sistemlerini etkilediği bilinmektedir (18, 19). Böylece hücre içi enerji depoları artmaktadır. Bu deneysel çalışmada da ratlarda karaciğer iskemi ve reperfüzyon hasarına karşı dışarıdan verilen triiodotironinin (T_3) sitoprotektif etkisi araştırıldı.



Şekil 1 : Karaciğer hilusunda median ve sol lateral loblara giden kan akımı mikrovasküler klemp ile oklüde edilerek parsiyel karaciğer iskemisi oluşturulması.



Şekil 2 : Bir mikrovasküler klemp yardımıyla karaciğerin median ve sol lateral loblarına yinelen portal ve arteriyel kan akımının geçici olarak kesilmesi ve yaklaşık %70 karaciğer iskemisinin gerçekleştirilmesi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi'nde (DEKAM) yapıldığı ve ağırlıkları 200-250 gr arasında değişen toplam 84 adet erkek Wistar-Albino tipi rat kullanıldı. Çalışma herbiri kontrol ve tedavi olmak üzere 7 esas grupta düzenlendi. Tedavi grubunda yer alan hayvanlara operasyon öncesi dönemde 300 mcg/kg/gün L-triiodotironin (Tiromel) günlük sularına katılarak 10 gün süreyle verildi. Tedavi gruplarında yer alan tüm ratlarda T_3 hipertiroidizli geliştiği preoperatif kan örneklerinde kanıtlandı (Tablo 1).

Ketamin anestezini takiben 100'ü heparin penis veninden verildi. Aseptik şartlarda orta hat laparatomisini takiben sham grubu hariç diğer gruplarda yer alan hayvanlara karaciğer hilus diseksiyonu yapıldı. Karaciğerin median ve sol lateral loblarına yönelen portal ve hepatik arteriyel kan akımı bir mikro vasküler klemp yardımıyla 60 dk. süreyle kesildi (Şekil 1 ve 2). Bu şekilde %70 parsiyel karaciğer iskemisi sağlanır-ken portal kan dolaşımı devam etti. Böylece intestinal konjesyon riski önlenmiş oldu (20). Bir saatlik iske-mi sonunda mikrovasküler klemp alındı ve reperfüzyon başlatıldı. Sham grubu hayvanlara laparotomi dışında ek bir prosedür uygulanmadı. Buna göre gruplar şu şekilde oluştu.

1. Sham Grubu

Kontrol : Laparotomi dışında bir işlem

yapılmadı.

Tedavi : Laparotomi dışında bir işlem yapılmadı.

2. İskemi Grubu

Kontrol : 60 dk. süreyle parsiyel karaciğer iskemisi sağlandı.

Tedavi : 60 dk. süreyle parsiyel karaciğer iskemisi sağlandı.

3. İskemi-Reperfüzyon sonrası (15 dakika)

Kontrol : Mikrovasküler klempin kaldırılmasından sonra 15 dk. süre ile reperfüzyon

Tedavi : Mikrovasküler klempin kaldırılmasından sonra 15 dk. süre ile reperfüzyon

4. İskemi-Reperfüzyon sonrası (2 saat)

Kontrol : Mikrovasküler klempin kaldırılmasından sonra 2 saat süre ile reperfüzyon

Tedavi : Mikrovasküler klempin kaldırılmasından sonra 2 saat süre ile reperfüzyon

5. İskemi-Reperfüzyon sonrası (24 saat)

Kontrol : Mikrovasküler klempin kaldırılmasından sonra 24 saat süre ile reperfüzyon

Tedavi : Mikrovasküler klempin kaldırılmasından sonra 24 saat süre ile reperfüzyon

6. İskemi-Reperfüzyon sonrası (48 saat)

Kontrol : Mikrovasküler klempin kaldırılmasından sonra 48 saat süre ile reperfüzyon

Tedavi : mikrovasküler klempin kaldırılmasından sonra 48 saat süre ile reperfüzyon

7. İskemi-Reperfüzyon sonrası (7 gün)

Kontrol : Mikrovasküler klempin kaldırılmasından sonra 7 gün süre ile reperfüzyon

Tedavi : Mikrovasküler klempin kaldırılmasından sonra 7 gün süre ile reperfüzyon

Laparotomi sırasında 3'ü karaciğer kanaması, 6'sı anestezi komplikasyonu olmak üzere toplam 9 hayvan kaybedildi. Bu kayıplar dışında kontrol gruplarında 60 dakikalık iske mi sırasında 1, iske mi reperfüzyon 2. saat içinde 1, iske mi reperfüzyon 48. saat içinde 2 ve iske mi reperfüzyon 7. gün içinde 3 olmak üzere toplam 7 hayvan deney sürelerini tamamlamadan eksitus oldular. T₃ tedavi alan ratlarda 60 dakikalık iske mi sonucunda mortalite görülmezken iske mi reperfüzyon 24 ve 48. saatlerde yer alan gruplarda birer rat eksitus oldu. Kaybedilen deneklerin yerine yeniden cerrahi prosedürler uygulandı. Sham, iske mi ya da reperfüzyon gruplarında olsun her grup için deney zamanı sonunda tekrar uyutulan ratlarda ikinci laparatomiler yapıldı ve abdominal aortdan elde edilen kan örneklerinde AST, ALT, LDH seviyeleri tayin edildi. Hemorajik şok sonucu sakrifiye olan ratlarda iske mik karaciğer alanlarından lipid peroksidasyonu için doku örnekleri alındı ve hemen sıvı nitrojende donduruldu. Lipid peroksidasyonu tayininde thiobarbitürik asit reaksiyonu metodu kullanıldı ve lipid peroksit seviyeleri nmol/gr yaş dokuda malondialdehit (MDA) olarak ifade edildi (21). Histopatolojik inceleme için alınan bir kısım iske mik karaciğer dokusu ise %4 formaldehitte fikse edildi. Işık mikroskopisi incelemeleri aynı patolog tarafından yapıldı ve histopatolojik değişiklikler konjesyon, vakuolizasyon, piknoz ve nekroz bakımından değerlendirildi.

Sonuçların değerlendirilmesi ve istatistiksel analiz için "Nann Whitney U" testi kullanıldı.

SONUÇLAR

Sham dışındaki 6 grupta da AST değerleri tedavi alan hayvanlarda kontrollere göre düşmeler gösterdi (Tablo 2, Şekil 3). AST için ilk önemli farklılık iske mi grubunda gözle ndi. Kontrol grupta 166.5 ± 68 Ü olarak bulunan AST değe r-

leri tedavi grubunda 102.8 ± 47 Ü'ye kadar düştü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). İske mi-reperfüzyon 2. saatte kontrol grupta AST değerleri 477.8 ± 191 Ü iken tedavi grubunda 151.8 ± 31 Ü olarak bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). İske mi-reperfüzyon 15. dakika ve 24. saatte tedavi gruplarında AST değerleri yine düşme eğilimindeydi ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Oysa iske mi-reperfüzyon 48. saat ve 7. günde AST değerleri tedavi gruplarında belirgin düşmeler gösterdi ($p<0.05$) ($p<0.05$).

Serum ALT düzeyleri tüm tedavi gruplarında kontrol değerlere göre düşük bulundu (Tablo 2, Şekil4). Özellikle iske mi, iske mi-reperfüzyon 2. saat ve 48. saatte tedavi grupları lehine ALT değerlerinde anlamlı düşüşler gözle ndi ($p<0.05$) ($p<0.05$).

Gruplarında LDH değerleri bakımından en belirgin farklılık iske mi-kontrol ve iske mi-tedavi grupları arasındaydı (Tablo 2 ve şekil 5). İske mi-kontrol grubunda 1331 ± 210 Ü olarak bulunan LDH değerleri iske mi-tedavi grubunda 539 ± 35 Ü'ye kadar düştü. İki grup arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Ayrıca iske mi reperfüzyon 2. saat ve 7. günde LDH değerleri tedavi gruplarında kontrol gruplarına göre anlamlı düşüşler gösterdi ($p<0.05$) ($p<0.05$).

60 dakikalık parsiyel karaciğer iskemisi sonunda kontrol grupta 222.2 ± 17.6 nmol/gr doku olarak bulunan lipid peroksit (MDA) değerleri tedavi grubunda 180.7 ± 20.4 nmol/gr dokuya kadar düştü (Tablo 2 ve Şekil 6). Bu düşme istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Lipid peroksit düzeylerinde tedavi gruplarında gözle nen düşmeler iske mi reperfüzyon 2. saat, 48 saat ve 7. günde istatistiksel olarak önemli farklılık göstermezken, iske mi reperfüzyon 15. dakika ve 24. saatte belirgin olarak farklıydı ($p<0.05$) ($p<0.05$).

Deney sonunda gruplarda yer alan ratların sakrifikasyonlarını takiben iske mik karaciğer bölgelerinden alınan doku örneklerinde histopatolojik incelemeler yapıldı (Tablo 3). Elde edilen bulgular hasar derecesinin L- triiodotironin verilen ratlarda daha hafif olarak gerçekleştiğini doğruladı. Kontrol gruplarında özellikle iske mi reperfüzyon 2. saat, 24. saat, 48. saat ve 7. günde ağır derecede karaciğer hasarı saptanırken tedavi

Table II : Deney gruplarında karaciğer enzim değerleri ile iskemik dokuda lipid peroksit (MDA) seviyeleri.

	Sham	İskemi	15. dk	2. saat	24. saat	48. saat	7. gün
AST (IU/L)	212.6 ± 105.4 216.8 ± 29.1	166.5 ± 68 102.8 ± 47	275 ± 53.5 274 ± 79	477.8 ± 191 151.8 ± 34	127.8 ± 59 97.2 ± 60	120.8 ± 49.3 76.3 ± 23.4	199.7 ± 31.8 142.7 ± 41.7
Kontrol Tedavi							
ALT (İÜ/L)	122.7 ± 60.5 102 ± 35	128.4 ± 39 77.8 ± 25	223.4 ± 80 190 ± 41.5	294 ± 98.3 190 ± 41.5	49.5 ± 10.3 48 ± 32.8	83.2 ± 25.8 37.5 ± 10.2	100 ± 51.3 65 ± 18.4
Kontrol Tedavi							
LDH (İÜ/L)	1038 ± 487 878 ± 412	1332 ± 210 539 ± 35	1700 ± 389 1660 ± 203	1904 ± 172 1554 ± 543	475 ± 90 491 ± 102	420 ± 107 500 ± 42	601 ± 74 493 ± 67
Kontrol Tedavi							
Lipid Peroksit (MDA) (nmol/gr doku)	175.8 ± 14.3 180 ± 13.2	222.2 ± 17.6 180.7 ± 20.6	213.7 ± 40.3 166.8 ± 23.9	189.5 ± 44.2 180 ± 20.3	167.7 ± 20.3 144.7 ± 10.8	199.2 ± 29.6 194 ± 24.7	190.6 ± 14.5 184.7 ± 27.6
Kontrol Tedavi							

grubunda yer alan bir tek ratda iskemi reperfüzyon 24. saatte orta derecede hasar gerçekleşti.

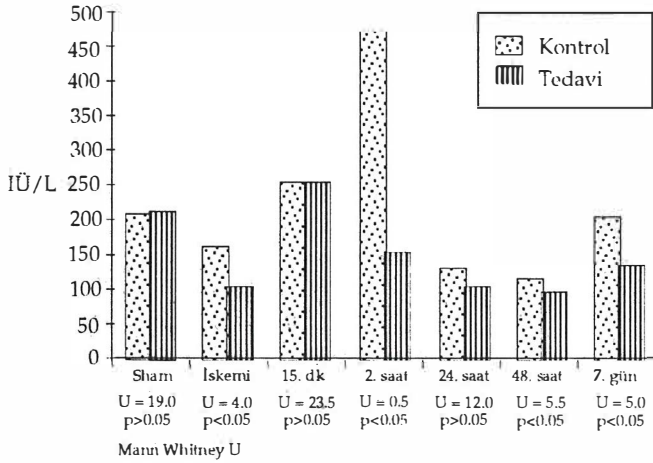
TARTIŞMA

Tiroidal hastalık dışında tiroid hormon metabolizmasının doğrudan etkilendiği çeşitli stres durumları bildirilmiştir. Çeşitli cerrahi girişimler, yanıklar, sistemik hastalıklar ve bakteriyel sepsis durumlarında tiroid hormon değerlerinde gözlenen düşmeler "Düşük Triiodotironin Sendromu" olarak bilinmektedir. Bu klinik tanımda aktif triiodotironinin (T_3) serum konsantrasyonlarındaki belirgin azalışına karşın ayanı hormonun inaktif formu olan reverse triiodotironin (rT_3) için yüksek değerlerin bildirilmesi ilginçtir. Heriki hormonun ortak prekürsörü olan tiroksin (T_4) değerlerinde ise hafif sapmalar dışında bir değişim olmamaktadır (1-7). Deneysel ve klinik çalışmalarda, tiroid hormon paternleri ile şok prognozu arasındaki ilişki de araştırılmıştır.

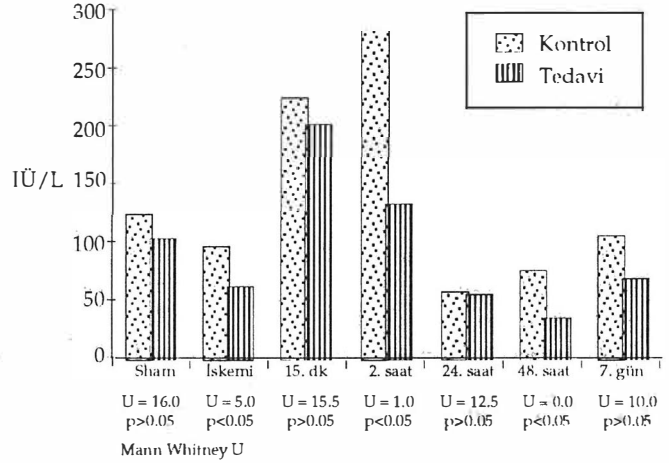
Ortaya konulan sonuçlara göre T_3 düzeyleri ile akut travma ve şokun şiddeti arasında ters orantılı bir ilişki söz konusudur (8,9). Böylece ağır stres durumlarında dışarıdan T_3 vererek terapötik faydalar elde etme düşüncesi destek bulmuştur (10). Öte yandan, karaciğere yönelik majör cerrahi girişimler sırasında giren ve çıkan kan akımlarının geçici olarak kesilmesi sonucu düşük perfüzyon durumlarıyla karşılaşmak mümkündür. Karaciğerin primer ve sekonder tümörleri, geniş karaciğer yaralanmaları hatta ka-

raciğer sirozu için yapılan karaciğer transplantasyonları sırasında dahi sikemi tehlikesi vardır (11-15). Karaciğer kan akımının uzun süre kesilmesi ise kuşkusuz karaciğerin metabolik fonksiyonlarda süratle gelişen bir yetmezliği ve dolayısıyla fatal bir sonucu davet edecektir. Bu gerçek karaciğer cerrahisi önünde hala ciddi bir problemdir. Öte yandan, cerrahi stres durumlarında triiodotironin (T_3) düzeylerinde gözlenen düşmeler karaciğerin düşük perfüzyon durumlarında da gösterilmiştir (22,23). Bu çalışmada da dışarıdan verilen triiodotironinin (T_3) ratlarda karaciğer iskemi ve reperfüzyon hasarına karşı koruyucu etkisi olup olmadığı araştırıldı. 60 dakikalık iskemi sonunda, tedavi grubunda AST, ALT, LDH ve lipid peroksit değerlerinde anlamlı düşmeler görüldü (Şekil 3, 4, 5, 6). İskemik hasarın şiddeti histolojik olarak da değerlendirildi ve tedavi grubunda kontrol grubuna göre bulguların daha iyi olduğu gözlemlendi (Tablo 3).

Bu sonuçlar terapötik dozda eksojen triiodotironinin iskemik karaciğer üzerinde koruyucuyu etkisi olduğunu göstermektedir. Bu etkinin mekanizması açık değildir. Ancak tiroid hormonları, metabolizmanın düzenlenmesinde önemli rolleri olan mediatörlerdir (24). Karaciğerde iskemik hasarın derecesi mitokondrial sistemin metabolik aktivitesi ile yakından ilgilidir. Ino ve ark., hepatik mitokondrial sistemde metabolik aktivite için değerli bir parametre gördükleri



Şekil 3 : Gruplarda AST değerleri dağılımı



Şekil 4 : Gruplarda ALT değerleri dağılımı

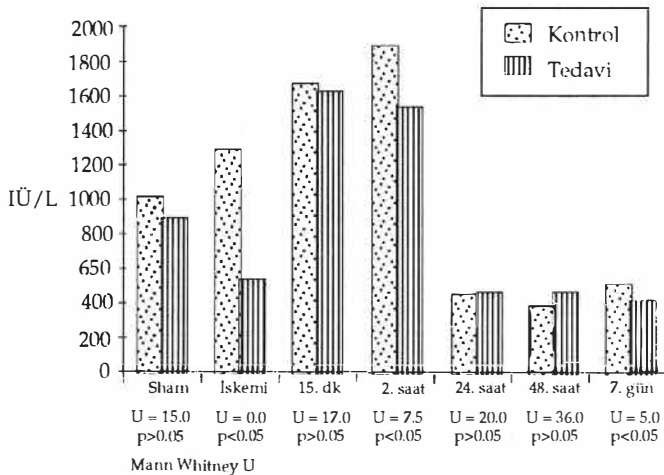
arteriyel keton cisimleri oranının (asetoasetat / β -hidroksibütirat) köpek karaciğer iskemik modelinde düştüğünü gösterdiler (23). Sözü edilen keton cisimleri oranı karaciğerin mitokondrial sistemindeki Redoks (redüksiyon-oksidasyon) potansiyelini yansıtır ki bu oran hepatik rezeksiyonlarda karaciğerin canlılık tayininde önemli bir kriter olarak kullanılmaktadır (25-27). Ayrıca triiodotironin verilen köpeklerde Redoks potansiyeli ve buna bağlı olarak mitokondrial enerji üretiminde belirgin artışlar rapor edilmiştir (23).

Karaciğerde mitokondrial membranların triiodotironine hassas reseptörler bulundurduğu bilinmektedir (18, 19). Böylece triiodotironinin adeozin trifosfat sistemlerini uyarak oksidatif

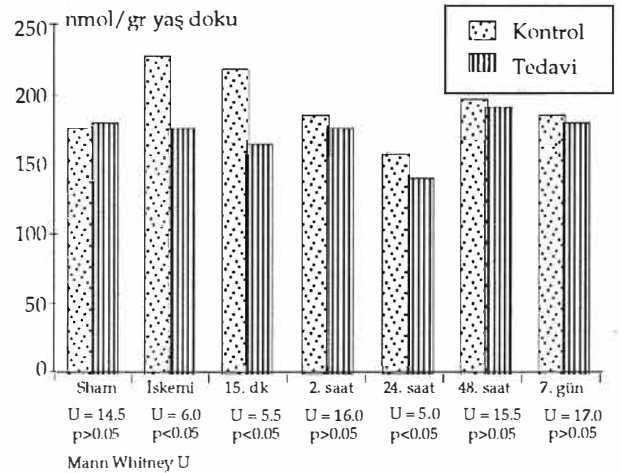
fosforilasyonun gerçekleşmesinde rol oynadığı sanılmaktadır (18, 19, 28).

Sterling ve ark. tiroidektomi sonrası oksidatif fosforilasyondaki ani supresyonunun triiodotironin eksikliğinden ileri geldiğini deneysel olarak gösterdiler (18). Karaciğerde iskemik hasarı sınırlamak ve koruyucu etkiler sağlamak için ATP üretim sistemlerinin iyi çalışması esastır.

Çeşitli ajanlar kullanarak karaciğeri şok ve diğer iskemik etkilere karşı daha iyi koruma yönünde arayışlar sürmektedir. Sikuja ve ark. rat deneyinde prostaglandin I_2 vererek karaciğerin 75 dakikalık iskemik yaralanmaya karşı korunabildiğini ve bunun PGI_2 stimülasyonu sonucu ATP ve diğer siklik nükleotid üretimleri-



Şekil 5 : Gruplarda LDH değerleri dağılımı



Şekil 6 : Gruplarda doku lipid peroksit (MDA) düzeyleri

nin arttırılması yoluyla gerçekleştirdiğini öne sürdüler (29). Wang ve ark. ca PAF (Platelet aktive edici faktör) antagonistleri verilerek iskemik karaciğer ATP enerji düzeylerinin arttırıldığı ve bunun sonucu olarak da karaciğer fonksiyonlarında belirgin düzeltilmeler olduğu rapor edildi (30). Çalışmamızda da, karaciğer iskemik hasarında hipertiroidi yaratılarak karaciğer enzim ve lipid peroksit değerlerinde elde edilen düşmeler T3'ün yüksek ATP seviyeleri sağlayarak bu etkiyi gerçekleştirdiği şeklinde yorumlanabilir (Tablo 2). Keza, iske mi tedavi grubu ratlarda histolojik olarak da bulguların minimal hasar derecesinde kalması bu düşüncüyü desteklemiştir (Tablo 3).

Ancak mitokondrial fonksiyonlarda yetmezlik ve oksidatif fosforilasyonun bozulması iskemik organ hasarında işleyen tek mekanizma değildir. İskemik organ ve dokularda hücre içi Ca^{++} 'un artması ve plazma membran fosfolipidlerinde dejenerasyon, inflamasyon reaksiyonları ile mikro düzeyde dolaşım yetmezliklerine sebep olan mediatörler ve nihayet serbest oksijen radikallerini eklemek mümkündür (16, 32, 33, 34). İskemik yaranalmaya uğramış organ ve dokularda dolaşım yeniden sağlandığında ise öncekinden daha ağır patolojilerin gelişmesi söz konusudur. İske mi reperfüzyon hasarı sırasında daha önceden başlamış olan biyokimyasal reaksiyonlar devam eder ve neticede reaktif oksijen metabolitleri ortaya çıkar (31).

Çalışmamızda 60 dakikalık iske mi sonunda mikrovasküler klemp kaldırıldı ve iskemik karaciğer kısımlarına reperfüzyon sağlandı. Kontrol grupları ile kıyaslandığında reperfüzyon tedavi gruplarının tümünde AST, ALT, LDH ve lipid peroksit düzeylerinde düşmeler saptandı. AST için reperfüzyonun 2. saat, 48. saat ve 7. gününde, ALT için reperfüzyon 2. saat ve 48. saatte, LDH için ise 2. saat ve 7. günde istatistiksel olarak anlamlı düşmeler saptandı. İskemik dokuda bakılan lipid peroksit değerleri için ise anlamlı düşüşler reperfüzyonun hasarında biyokimyasal değerler açısından gözlenen iyilik hali histopatolojik bulgularla da uyum içindeydi (Tablo 3). Işık mikroskobu incelemeleri kontrol grupları için daha çok orta ve ağır lezyonları işaret etmiştir. Tedavi gruplarında histolojik bulguların minimalde kalması T_3 verilmesinin iske mi reperfüz-

Tablo III : Deney gruplarında histolojik hasarın derecesi.

		Yok <%15	Hafif %15-35	Orta %35-55	Ağır >%55
Sham					
	Kontrol (n=6)	-	6	-	-
	Tedavi (n=6)	6	-	-	-
İske mi 60 dak.					
	Kontrol (n=6)	-	2	4	-
	Tedavi (n=6)	4	2	-	-
İske mi reperfüzyon 15. dak.					
	Kontrol (n=6)	-	3	3	-
	Tedavi (n=6)	2	4	-	-
İske mi reperfüzyon 2. saat					
	Kontrol (n=6)	-	1	3	2
	Tedavi (n=6)	4	2	-	-
İske mi reperfüzyon 24. saat					
	Kontrol (n=6)	-	-	3	3
	Tedavi (n=6)	-	5	1	-
İske mi reperfüzyon 48. saat					
	Kontrol (n=6)	-	-	3	3
	Tedavi (n=6)	2	4	-	-
İske mi reperfüzyon 7 gün					
	Kontrol (n=6)	-	1	4	1
	Tedavi (n=6)	2	4	-	-

yon hasarına karşı terapötik etkisinin küçüm senemeyeceğini düşündürmüştür. Reperfüzyon fizyopatolojisinde karmaşık biyokimyasal olayların başlangıç noktası ATP depleksiyonudur. Bunun sebebi ise iskemik dokuda enzimatik yetersizlik sonucu ksantine dönüşümeyip fazla miktarda birikme eğilimi gösteren ve ATP degradasyonuna yol açan hipoksantindir (16,35). Biz, iskemik dokuda muhtemelen yüksek ATP ve siklik nükleotid düzeyleri sağlayarak bağımsız etki gösteren triiodotironin iske mi reperfüzyon hasarına karşı yararlı olabileceğini düşünmekteyiz. Öte yandan triiodotironin verilen gruplarda karaciğer enzim değerlerinde farklı reperfüzyon zamanlarında gözlenen değerler dalgalanmalar göstermiştir. Sonuç olarak IR fizyopatolojisine dahil diğer kademelerin de rollerini ihmal etmeyerek daha ileri çalışmalara, kombine terapi sonuçlarının analizine gerek olduğu inancındayız.

KAYNAKLAR

1. Adami HD, Johansson H, Thoren L, Wide L, Akerström G : Serum Levels of TSH, T_3 , T_4 and T_3 -resin uptake in surgical trauma. *Acta Endocrinol.* 1978, 88 : 482-489.
2. Becker RA, Wilmore DW, Goodwin CW Jr et al. Free T_4 , free T_3 and reverse T_3 in critically ill, thermally injured patients. *J Trauma* 1980, 20 : 713-721.
3. Bermudez F, Surks MT, Oppenheimer JH : High incidence of decreased serum triiodothyronine concentration in patients with nonthyroidal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1975, 41 : 27-40.
4. Zaloga GP, Chernow B, Smallridge RC, et al. A longitudinal evaluation of thyroid function in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1985, 201 : 456-464.
5. Ramsden DB, Smith TS, Bur WA, Black EG et al. Effect of surgical stress and corticotrophin on the peripheral metabolism of thyroid hormones in rabbits. *J Endocrinol* 1979, 82 : 403-408.
6. Richmond DA, Molitch ME, O'Donnell TF. Altered thyroid hormone levels in bacterial sepsis. The role of nutritional adequacy. *Metabolism* 1980, 29 : 936-42.
7. Chopra IJ, Chopra U, Smith SR, Reza M, Solomon DH. Reciprocal changes in serum concentrations of 3,3', 5'-triiodothyronine (reverse T_3) and 3, 3', 5-triiodothyronine (T_3) in systemic illnesses. *J Clin Endocrinol Metab* 1975, 41 : 1043-1049.
8. Vitek V, Shatney CH, Lang DJ, Cowley RA. Relationship of thyroid hormone patterns to survival in canine hemorrhagic shock. *Eur Surg Res* 1984, 16 : 89-98.
9. Phillips RH, alente WA, Caplan ES, Conner TB, Wiswell JG. Circulating thyroid hormone levels in acute trauma : prognostic implications for clinical outcome *J Trauma* 1981, 24 : 116-119.
10. Yuan X, Shatney CH, Dewitt DS, Prough DS, Smith RA. Triiodothyronine (T_3) antagonizes adverse effects of high circulating reverse - T_3 (r T_3) during hemorrhagic shock. *Am Surg* 1988, 54 : 720-725.
11. Blumgart LH. Liver resection. Liver and biliary tumors. In Blumgart LH (ed). *Surgery of the Liver and Biliary Tract*. Churchill Livingstone, London, 1988, pp. 1251-1288.
12. Huguet C, Gavelli A, Chieco Pa, et al. Liver ischemia for hepatic resection. Where is the limit? *Surgery* 1991, 110 : 251-259.
13. Donovan AJ, Berne TV. Liver and bile duct injury. In Blumgart LH (ed) : *Surgery of the Liver and Biliary Tract*. Churchill Livingstone, London, 1988, pp. 1035-1051.
14. Nagasue N, Yukaya H, Ogawa Y, Hirose S, Okita M. Segmental and subsegmental resections of the cirrhotic liver under hepatic inflow and outflow occlusion. *Br J Surg* 1985, 72 : 565-568.
15. Howard TK, KLintmalm GB, Cafer JB, et al. The influence of preservation injury on rejection in the hepatic transplant recipient. *Transplantation* 1990, 49 : 103-107.
16. Welbourn CRB, Goldman G, Paterson IS, Valeri R, et al. Pathophysiology of ischemia reperfusion injury : central role of the neutrophil. *Br. J Surg* 1991, 78 : 651-655.
17. Watanabe F, Kamiike W, Nishimura T, Hashimoto T, Tagawa K. Decrease in intramitochondrial levels of adenine nucleotides and concomitant mitochondrial dysfunction in ischemic rat liver. *J Biochem (Tokyo)* 1983, 9 : 493-499.
18. Sterling K, Brenner MA, Sakurada T. Rapid effect of triiodothyronine on the mitochondrial pathway in rat liver in vivo. *Science* 1980, 210 : 340-342.
19. Sterling K, Campbell GA, Taliadouros GS, Brenner MA. Isolation of a mitochondrial membrane protein that specifically binds triiodothyronine (T_3) *lin Res* 1981, 29 : 508 A.
20. Asakawa H, Jeppsson B, Mack P, Hultberg B, Hagerstrand I, Bengmark S. Acute ischemic liver failure in the rat : a reproducible model not requiring portal decompression. *Eur Surg Res* 1989, 21 : 42-48.
21. Ohkawa H, Ohiski N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979, 95 : 351-358.
22. Hepner GW, Chopra JJ. Serum thyroid hormone levels in patients with liver disease. *Arch Intern Med* 1979, 139 : 1117-1120.
23. Ino K, Manaka D, Washida M, Yokoyama T, et al : Effects of triiodothyronine on canine hepatic ischemia caused by Pringle's maneuver. *Surgery*, 1993, 113 : 669-675.
24. Schimmel M, Utiger RD. Thyroidal and peripheral production of thyroid hormones. *Ann Intern Med* 1977, 87 : 760-768.
25. Yamamoto M, Tanaka J, Ozawa K, Tobe T. Significance of acetoacetate / β hydroxybutyrate ratio in arterial blood as an indicator of the severity of hemorrhagic shock. *J Surg Res* 1980, 28 : 124-131.
26. Ukikusa M, Ozawa K, Shimahara Y, Asano M, Nakatani T, Tobe T. Changes in blood ketone body ratio : their significance after major hepatic resection. *Arch Surg* 1981, 116 : 781-785.
27. Osawa K, Shimahara Y, Wakashiro S, et al. Quantitative assessment and significance of intraoperative stress in hepatectomy. *Circ Shock* 1987, 21 : 326-327.
28. Oppenheimer JH. Thyroid hormone action at the cellular level. *Science* 1979, 203 : 971-979.
29. Sikuja O, Monden M, Toyoshima K, Okamura J, Kosaki G. Cytoprotective effect of prostaglandin 12 on ischemia-induced hepatic cell injury. *Transplantation* 1983, 36 : 238-243.
30. Wang KS, Monder M, Kanai T, Gotoh M, et al. Protective effect of platelet activating factor antagonist on ischemia induced liver injury in rats. *Surgery* 1993, 113 : 76-83.
31. Granger DN. Role of xanthine oxidase and granulocytes in ischemia reperfusion injury. *Am J Physiol* 1988, 255 : H 1269-1275.
32. Schanne FAX, Kane AB, Young EE, et al. Calcium dependence of toxic cell death : a final common pathway. *Science* 1979, 206 : 700-702.
33. Romani F, Vertemati M, Frangi M, et al. Effect of superoxide dismutase in the rat : a biochemical monitoring. *Eur Surg Res* 1988, 20 : 335-340.
34. Atalla SL, Toledo LH, Mackenzie GH, Cederna JP. Influence of oxygen-derived free radical scavenger on ischemic livers. *Transplantation* 1985, 40 : 584-9.
35. Friedl HP, Smith DJ, Till GO et al. Ischemia reperfusion in humans. *Am J Pathol* 1990, 136 : 491-495.