

T.C.  
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**MEKANİK İKTER MODELİNDE PENTOKSİFİLİNİN AKCİĞER  
HASARINI ÖNLEMEDEKİ ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Aylin GÖÇER

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Mahmut BÜLBÜL

BU TEZ SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ ARAŞTIRMA PROJELERİ  
YÖNETİM BİRİMİ TARAFINDAN 1888-TU-2009 PROJE NO.SU İLE  
DESTEKLENMİŞTİR.

ISPARTA -2010

## ÖNSÖZ

PTX'nin immünmodülatör, antiinflamatuvar ve antitümöral ajan olarak tedavide güçlü etkisi üzerinde günümüzde yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Daha önce PTX'nin, sepsis, hemorajik şok ve kronik endotoksemi modelleri üzerinde end-organ hasarını azalttığı gösterilmiştir. Ancak tıkanma ikteri modelinde henüz bir çalışmanın olmaması nedeniyle bu konuda bir araştırma yapmaya karar verdik. Bu çalışmayla PTX'nin tıkanma ikteri modelinde akciğer hasarını önlemedeki etkinliğini araştırdık.

Tezimin yapım ve hazırlanmasında bilgilerinden ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocam Süleyman Demirel Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı sayın hocam Prof. Dr. Mahmut Bülbül'e teşekkürlerimi sunarım. Yine tezimin çalışılmasındaki katkılarından dolayı değerli hocam Doç. Dr. İbrahim Barut başta olmak üzere asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen sayın hocalarım Prof. Dr. Nihat Kaymakçıoğlu, Prof. Dr. Recep Çetin, Doç. Dr. H. Erol Eroğlu, Doç. Dr. Celal Çerçi'ye ve Doç. Dr. Ömer Rıdvan Tarhan'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmanın tamamlanmasında katkılarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Hüseyin Vural'a ve çalışmamda her türlü yardımını benden esirgemeyen değerli hocam Yard. Doç.Dr. Duygu Kumbul'a, Patoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nilgün Kapucuoğlu ve çalışmamda yardımcı olan değerli hocam Doç Dr. Sema Bircan'a ve asistan arkadaşlarıma katkılarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince beraber çalıştığım asistan arkadaşlarım, genel cerrahi hemşireleri ve personeline teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince desteklerini ve sevgilerini benden esirgemeyen en zor günlerimde yanımda olan hiç pes etmememi sağlayan canımdan çok sevdiğim anneme, babama ve biricik eşime sevgi ve saygılarımı sunarım.

**Dr. Aylin GÖÇER**

## İÇİNDEKİLER

<b>ÖNSÖZ</b> .....	<b>ii</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>iii</b>
<b>SİMGELER ve KISALTMALAR</b> .....	<b>v</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>vi</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>vi</b>
<b>RESİMLER DİZİNİ</b> .....	<b>vii</b>
<b>GRAFİKLER DİZİNİ</b> .....	<b>vii</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. Safra Kesesi ve Safra Yolları Anatomisi .....	3
2.2. Safra Fizyolojisi .....	5
2.2.1. Bilirubin Metabolizması.....	7
2.2.2. Sarılığın Sınıflandırılması .....	8
2.3. Tıkanma Sarılığında İnflamatuvar Yanıt ve Oksidatif Stres.....	9
2.3.1. Serbest Oksijen Radikalleri.....	11
2.3.2. Antioksidanlar .....	13
2.3.3. Sitokinler ve akut faz proteinleri.....	16
2.3.3.1. Tümör Nekroz Faktör- $\alpha$ (TNF $\alpha$ ) .....	16
2.3.3.2. IL-6.....	16
2.3.3.3. IL-8.....	17
2.3.3.4. C-Reaktif Proteini (CRP) .....	17
2.4. Tıkanma Sarılığında Akciğer Hasarı ve Endotoksemi.....	17
2.5. Pentoksifilin .....	19
<b>3. MATERYAL ve METOD</b> .....	<b>21</b>
3.1. Anestezi ve Cerrahi İşlem: .....	21
3.2. Tedavi.....	22
3.3. Örneklemeye .....	23
3.4. Değerlendirme.....	24
3.4.1. Biyokimyasal Değerlendirme.....	24
3.4.2. Patolojik Değerlendirme .....	25
3.5. İstatistiksel Analiz.....	26

<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>27</b>
4.1. Rat spesifik IL-6.....	27
4.2. Rat Spesifik IL-8.....	29
4.3. Rat Spesifik CRP.....	31
4.4. Rat Spesifik TNF –a.....	33
4.5. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px).....	35
4.6. Myeloperoksidaz (MPO).....	36
4.7. Malondialdehit (MDA).....	37
4.8. Histopatolojik Bulgular.....	38
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	<b>40</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>44</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>45</b>
<b>KAYNAKLAR</b> .....	<b>46</b>

**SİMGELER ve KISALTMALAR**

<b>ARDS</b>	: Akut Respiratuvar Distress Sendromu
<b>CRPC</b>	: Reaktif Protein
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>GSHPx</b>	: Glutasyon Peroksidaz
<b>H</b>	: Hidrojen
<b>ICAM-1</b>	: İntersellüler adezyon molekülü-1
<b>IL-1</b>	: İnterlökin -1
<b>IL-6</b>	: İnterlökin-6
<b>IL-8</b>	: İnterlökin-8
<b>LPS</b>	: Lipopolisakkarit
<b>MDA</b>	: Malondialdehit
<b>MPO</b>	: Miyeloperoksidaz
<b>PMNL</b>	: Polimorfonükleer lökosit
<b>PTX</b>	: Pentoksifilin
<b>ROS</b>	: Serbest oksijen Radikalleri
<b>SOD</b>	: Süperoksit Dismutaz
<b>TNF-a</b>	: Tümör nekroz faktör alfa

**TABLULAR DİZİNİ**

Tablo 1. Postoperatif 1. ve 7. günlerdeki IL-6 ortalamaları.....	27
Tablo 2. Postoperatif 1. ve 7. günlerdeki IL-8 ortalamaları.....	29
Tablo 3. Postoperatif 1. ve 7. günlerdeki CRP ortalamaları .....	31
Tablo 4. Postoperatif 1. ve 7. günlerdeki CRP ortalamaları .....	33
Tablo 5. GSH-Px ortalama değerleri.....	35
Tablo 6. MPO ortalama değerleri.....	36
Tablo 7. MDA ortalama değerleri.....	37

**ŞEKİLLER DİZİNİ**

Şekil 1. Safra yolları anatomisi .....	3
--	---

## RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Koledoğun disseke edilip, ortaya konması .....	22
Resim 2. Postoperatif 7. günde dilate koledok.....	23
Resim 3. Kontrol grubu (x40 büyütmede, Hemotoksilen-eozin).....	38
Resim 4. Tıkanma ikteri grubu (x40 büyütmede, Hemotoksilen-eozin).....	39
Resim 5. Pentoksifilin grubu (x40 büyütmede, Hemotoksilen-eozin).....	39

## GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Postoperatif 1. gün IL-6 düzeyleri .....	28
Grafik 2. Postoperatif 7. gün IL-6 düzeyleri .....	28
Grafik 3. Postoperatif 1. gün IL-8 düzeyleri .....	30
Grafik 4. Postoperatif 7. gün IL-8 düzeyleri .....	30
Grafik 5. Postoperatif 1. gün CRP düzeyleri.....	32
Grafik 6. Postoperatif 7. gün CRP düzeyleri.....	32
Grafik 7. Postoperatif 1. gün TNF-a düzeyi.....	34
Grafik 8. Postoperatif 7. gün TNF-a düzeyi.....	34
Grafik 9. GSH-Px düzeyleri.....	35
Grafik 10. MPO düzeyleri.....	36
Grafik 11. MDA düzeyleri .....	37

## 1. GİRİŞ

Tıkanma sarılıklı hastalarda perioperatif komplikasyonlar artar. Örneğin; sepsis, kanama, yara problemleri, renal ve karaciğer fonksiyon bozuklukları gibi (1). Yapılan çalışmalarda tıkanma sarılıklı hastalarda oluşan postoperatif komplikasyonlar; portal ve sistemik endotoksemi, bakteriyel translokasyon ve sepsis sendromuna neden olan inflamatuvar kaskatın aktivasyonu ile ilişkili bulunmuştur (2).

Endotoksemi, tıkanma sarılıklı hastalarda patofizyolojik değişikliklere yol açan major komplikasyonlardan biridir. Araştırmacılar ciddi endotoksemide monosit, makrofaj, endotelial hücreler gibi immün savunma hücrelerinin aktive olduğunu ve çeşitli sitokinler ürettiklerini göstermişlerdir. Bu sitokinlerin kontrolsüz bir inflamatuvar kaskata neden olup çoklu organ yetmezliğine ve ölümlere neden olduğu anlaşılmıştır (1).

Tıkanma sarılıklı hastalarda doku hasarı patogeneziyle lipit peroksidasyonu ilişkili bulunmuştur. Lipit peroksidasyonu hücre membranındaki oksidatif hasarın ve hücre ölümünün önemli bir nedeni olarak bilinmektedir. Doku hasarı oluşumunda ROS (Serbest O<sub>2</sub> radikalleri) ile antioksidan savunma sistemi arasındaki dengesizlik ana nedendir (3). Serbest oksijen radikalleri bu patolojide rol oynar gözükmektedir. Serbest oksijen radikal temizleyicileri tıkanma sarılıklı ratlarda azalır. Böylece oksijen radikallerinin yaptığı organ hasarına duyarlılık artar. Glutasyon, oksijen radikallerine karşı hücrel savunmada büyük rol oynar. Glutasyonun azalmasında direkt olarak glutasyon peroksidaz enzimi rol alır. MDA lipit peroksidasyonunun son ürünüdür. Oksidatif stres için iyi bir belirteçdir. Lipit peroksidasyonuyla hasarlanan dokuda MDA, MPO düzeyleri artar (1,4).

Ratlarda yapılan deneysel çalışmalarda ana safra kanalı bağlanarak obstrüktif sarılık oluşturulduğunda parankimal hücre hasarlanması meydana gelmekte sonrasında siroz ve portal hipertansiyon ortaya çıkmaktadır (3,4).

Endotoksemi tıkanma sarılıklı hastalarda meydana gelebilir. Endotokseminin de TNF-a, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olduğu bilinmektedir. Dolaşımdaki bu sitokinler ROS'un aşırı üretilmesine duyarlıdır. Tsan-Zon Liu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tıkanma sarılığında



dolaşımdaki proinflamatuvar sitokinlerden TNF-a, IL-6, IL-1'in arttığı gösterilmiştir (4).

Tıkanma sarılıklı cerrahi hastalarda postoperatif komplikasyonların artmasında iki faktörün payı olduğu varsayılmaktadır. Biri bozulmuş retikuloendotelial sistem fonksiyonu, diğeri de intestinal mukoza bariyerinden portal dolaşıma bakteriyel translokasyonun artmasıdır (5).

Tıkanma sarılıklı hastalarla yapılan bir klinik çalışmada nötrofillerde fagositoz ve bakterisidal aktivite, T-lenfositlerinin mitojenik uyarımı ve myeloperoksidaz aktivitesi ölçülmüştür. Sonuçta nötrofillerin fagositik ve bakterisidal aktiviteleri belirgin derecede düşük bulunmuştur. Bu hastalarda mieloperoksidaz alan hücrelerin sayısında düşüklük görülmüştür. Bu nedenle nötrofillerin işlevsel bozukluklarının tıkanma sarılıklı hastaların immünitelerindeki bozulmalara ve bunun da cerrahi sonrası komplikasyonlarda artışa neden olabileceği düşünülmüştür (6).

PTX bir metilksantin derivativesi ve nonspesifik fosfodiesteraz inhibitörüdür. Periferik ve serebrovasküler aterosklerotik hastalarda klidikasyon intermittanın tedavisi amacıyla kullanılır. Klinik olarak PTX, kardiyopulmoner by-pass, sepsis ve neonatallerin ARDS durumlarında inflamatuvar cevabı azaltmak için kullanılır (7).

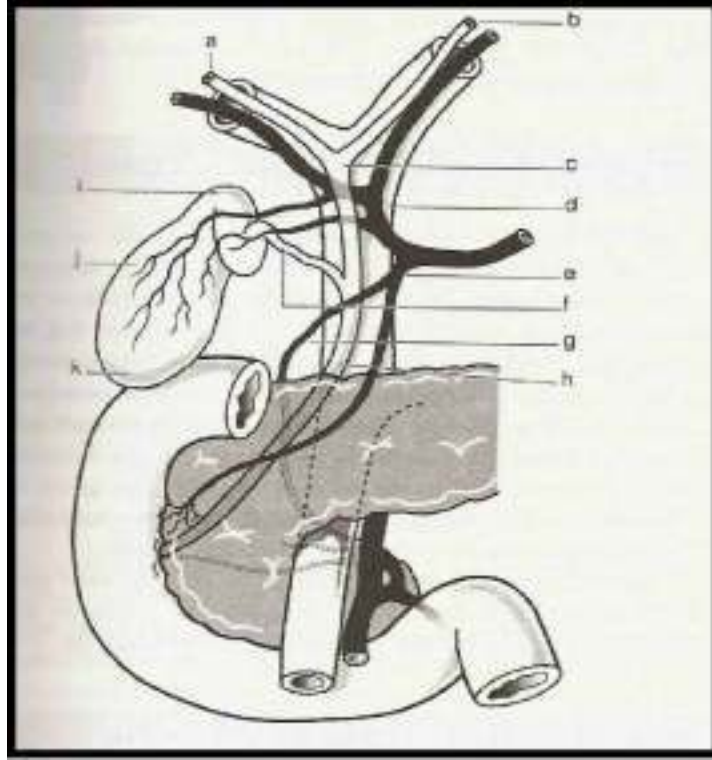
Daha önce PTX'nin, sepsis, hemoraji ve kronik endotoksemi modelleri üzerinde antiinflamatuvar etkisiyle end-organ hasarını azalttığı gösterilmiştir. PTX'nin immünmodülatör, antiinflamatuvar ve antitümöral ajan olarak tedavide güçlü etkisi üzerinde pek çok çalışma yapılmıştır. Ancak daha önce tıkanma ikteri modelinde herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Biz tıkanma sarılığı fizyopatolojisinde akciğer hasarının gelişiminde etkili olan faktörlerin tanımlanması ve PTX ile bu hasarın önlenip önlenemeyeceğinin belirlenmesi amacıyla bu çalışmayı planladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Safra Kesesi ve Safra Yolları Anatomisi

Safra yolları ve karaciğer ön barsağın ventral yüzündeki divertikülden oluşmuştur. Bu divertikülün kranial bölümünden karaciğer, kaudal bölümünden pankreas ve ara bölümünden de safra kesesi meydana gelir.

Ekstrahepatik safra kanallarını sağ ve sol hepatik duktuslar, ductus hepaticus communis, sistik kanal ve koledok oluşturur (8). Klinik uygulamada ekstrahepatik safra kanalı üç kısımda incelenir:



**Şekil 1.** Safra yolları anatomisi

a) sağ hepatik kanal, b) sol hepatik kanal, c) ana hepatik kanal, d) hepatik arter, e) gastroduodenal arter, f) sistik kanal, g) gastroduodenal arter, h) ana safra kanalı, i) safra kesesi boynu, j) safra kesesi korpusu, k) safra kesesi fundusu

(From Blumgart LH, Hann LE: Surgical and radiologic anatomy of the liver and biliary tract. In Blumgart LH, Fong Y [eds]: Surgery of the Liver and Biliary Tract. London, WB Saunders, 2000, pp 3-34.)

Ekstrahepatik safra kanallarının üst ya da proksimal kısmı, sağ ve sol hepatik duktusların bileşkesinden başlar ve sistik kanalla koledogun birleşim yerine kadar devam eder. Ekstrahepatik safra kanallarının orta kısmı sağ ve sol hepatik duktusların bileşkesinin iki cm. distalinden başlar ve pankreas üst sınırına kadar devam eder. Ekstrahepatik safra kanallarının distal kısmı, ampuller bölgeye uzanan koledogun intrapancreatik kısmıdır ve bu bölgenin değişik anatomik ve klinik özellikleri vardır (9).

Karaciğerin sağ ve sol loblarından gelen safra yolları, birleşerek hepatik kanalı yapar. Ancak insanların % 25'inde sağ lobun değişik segmentlerinden gelen kanallar, sol hepatik kanalla ayrı ayrı birleşir.

Ductus hepaticus communis yaklaşık 1-4 cm. uzunluğunda ve 4 mm çapındadır. Sistik kanal ile dik bir açı ile birleşerek koledok kanalını oluşturur. Koledok kanalı yaklaşık 7-11 cm. uzunluğunda 5-10 mm çapındadır. Duodenumun 2. kıtasının arka yüzünden ince barsağa açılır. Koledok 4 ana bölüme ayrılır:

- 1-Supraduodenal bölüm
- 2-Retroduodenal bölüm
- 3-İntrapankreatik veya retropancreatik bölüm
- 4-İntramural veya intraduodenal bölüm

İnsanların %90'ında koledok barsağa açılmadan önce pankreas kanalıyla birleşir ve yaklaşık 1 cm.'lik bir ortak kanal oluştururlar. Bu ortak kanal ampulla wateri düzeyinde sirküler düz kas liflerinin oluşturduğu oddi sfinkteriyle çevrilidir.

Oddi sfinkteri safranın ve pankreas sıvısının duodenuma akışını sağlar. Duodenal içeriğin safra yollarına regürjitasyonunu engeller ve safrayı kese içerisine yönlendirir. Duodenum ve safra yolları arasında bir yüksek basınç zonu oluşturur. Sfinkter 4-6 mm uzunluğundadır ve bazal dinlenim basıncı duodenum basıncından 13 mm Hg yüksektir. Manometrede dakikada 4 adet olan fazik kontraksiyonlar gösterir (8).

Safra kesesi, karaciğeri anatomik olarak sağ ve sol loblara ayıran çizgide karaciğerin alt yüzünde bulunan fossada yer alır. Safra kesesi ortalama hacmi, 30-50 ml olan 7-10 cm uzunluğunda olan bir organımızdır. Fundus, korpus, infundibulum

ve boyun olmak üzere dört anatomik bölümü vardır. Boyun kısmı aşağı doğru cepleşerek infundibulum veya Hartman cebi'ni oluşturur. Kесе ile karaciğer arasında doğrudan ilişkili küçük safra kanalları olabilir. Bunlara Luschka kanalları denir.

Ekstrahepatik safra yollarının ve safra kesesinin tanımlanan normal anatomik yapısı sadece insanların 1/3'ünde bulunur. Bu varyasyonlar; safra kesesi agenezisi, safra kesesi duplikasyonu, ektopik safra kesesi, yüzen safra kesesi, arkaya yerleşik safra kesesi, septalı ve kum saati şeklinde safra kesesi, sistik kanal yokluğu ve aksesuar hepatik kanal varlığı gibi görülebilir. (C) Hepatik ve sistik arterle ilgili anomaliler sıktır. Hastaların %50'sinde görülür. %5 hastada iki sağ hepatik arter vardır. Hastaların yaklaşık %20'sinde sağ hepatik arter süperior mezenterik arterden köken alır. Sağ hepatik arter koledoğun önünde seyredebilir. Sistik arter, hastaların %90'ında sağ hepatik arterden ayrılır ancak sol hepatik, ana hepatik, gastroduodenal veya süperior mezenterik arterden de köken alabilir (8).

Sistik kanal yaklaşık 3-5cm. uzunluğunda ve 2-4mm. çapındadır. İnsanların %75'inde koledokla bir açı yaparak birleşir. Hemen arkasında sağ hepatik arter bulunur. Sistik kanalın hepatik kanalla birleşmesi çok değişkenlik gösterir. Sistik kanal hepatik kanala paralel seyredebilir, yapışık olabilir, duodenuma hepatik kanal ile birlikte açılabilir. Diğer taraftan sistik kanal çok kısa olabilir, hiç olmayabilir veya yukarıda sağ hepatik kanala açılabilir. Ayrıca spiral şeklinde olup hepatik kanalın önünden veya arkasından dolanarak hepatik kanala solundan açılabilir (10).

## 2.2. Safra Fizyolojisi

Karaciğerin önemli fonksiyonlarından biri de günlük 500-1100 ml safra salgılamaktır. Safranın iki önemli işlevi vardır. Bunlardan birincisi, yağların sindirim ve emilimindeki işlevidir. Safra asitleri yağların pankreas lipazı tarafından parçalanabilecek küçük parçalara ayrılmasını sağlarlar. Ayrıca yağların sindirim ürünlerinin barsak mukozasından emilim ve taşınmasına yardım ederler. Safranın ikinci işlevi ise kolesterol ve bilirubin gibi yıkılım ürünlerinin atılmasını sağlamaktır (11). Karaciğerden safra salgılanması iki aşamada gerçekleşir. Birincisi hepatositler tarafından safranın üretilmesidir. Bu ilk salgıda safra asitleri, kolesterol ve diğer organik maddeler bulunur. İkinci aşama ise üretilen safranın interlobüler septumlara ve buradan da safra kanallarına akışıdır (11,12). Karaciğerin safra sekretuar basıncı

120-250 mm H<sub>2</sub>O'dur. Safra kesesi kontraksiyonu olduğunda bu basınç 300'e kadar yükselir. Bu basınç 300 mmH<sub>2</sub>O üzerine çıktığında karaciğerden safra salgısı inhibe olur. Basınç yükselince başta kolesterol olmak üzere safra tuzları ve fosfolipidlerin karaciğerden salınımı azalır. Normal bir safra akımının olabilmesi için ekstrahepatik safra yolu basıncının 10-15 cm H<sub>2</sub>O olması gerekir (11).

Karaciğerden sekrete edilen salgı safra kanallarından geçerken bu salgya sodyum ve bikarbonat iyonları da eklenir. Büyük safra kanallarına geçen safra salgısı ya duodenuma dökülür ya da safra kesesinde depolanır. Safra salgısı duodenumda gereksinim doğuncaya kadar safra kesesinde depo edilir. Safra kesesinin hacmi 50 ml kadardır (11,12). Çıkışı tıkanığında genişleyip 300 ml'ye kadar sıvı içerebilir. Safranın bileşiminde safra tuzları, bilirubin, kolesterol, lesitin ve normal plazma elektrolitleri bulunur. Safra kesesinde konsantre edilme aşamasında kalsiyum iyonları hariç su ve elektrolitlerin büyük kısmı safra kesesi mukozası tarafından emilir. Safra tuzlarının diğere bileşenleri, kolesterol ve lesitin reabsorbe edilmez. Böylece safra kesesinde safra ileri derecede konsantre edilmiş olur. Yemeklerden yaklaşık 30 dakika sonra yağ içeren besinlerin duodenuma geçmesiyle kese duvarında ritmik kontraksiyonlar başlar ve safra duodenuma boşalır. Aynı anda ortak safra kanalında da bir kontraksiyon ve oddi sfinkterinde ise gevşeme olur. Safra kesesinde kontraksiyonları başlatan en güçlü uyaran kolesistokinin hormonudur. Bunun dışında safra kesesi vagus ve enterik sinir sistemindeki asetilkolin salgılayan sinir lifleri tarafından da uyarılır. Safra kesesinin etkili boşalabilmesi için hem safra kesesinde kontraksiyon olmalı hem de oddi sfinkterinde gevşeme olmalıdır. Buna yardım eden üç faktör vardır (11):

1-Kolesistokinin oddi sfinkterinde gevşetici etkiye sahiptir.

2-Safra kesesinde başlayan peristaltik dalgalar distale doğru ilerleyerek oddi sfinkterinde gevşemeye yardım eder.

3-Peristaltik dalğanın duodenum duvarına ilerlemesi hem oddi sfinkterinde hem de duodenumda gevşemeye neden olur. Sonuç olarak safra duodenumdaki peristaltik dalgaların gevşeme fazı ile senkron olacak şekilde duodenuma dökülür.

Karaciğer hücreleri her gün yaklaşık 0.6 gr safra tuzu sentezler. Safra tuzlarının ön maddesi daha sonra kolik ve kenodeoksikolik asite dönüşen

kolesteroldür. Bu asitler de daha sonra glisin ve taurin ile birleşerek gliko ve tauro konjuge safra asitlerini oluştururlar. Safra tuzlarının barsak lümeninde iki önemli etkileri vardır. Bunlardan birincisi emülsifiye edici (deterjan edici) fonksiyonlarıdır. Bu etki ile partiküllerin yüzey gerilimini azaltarak yağların küçük parçalara ayrılması ve karıştırılması sağlanır. İkinci etkileri ise yağ asitlerinin, monogliseritlerin, kolesterol ve diğer lipidlerin barsak kanalından emilimine yardım eder. Bunu lipidlerle miçel denilen kompleksler oluşturarak yaparlar. Miçeller safra tuzlarının elektriksel yükleri nedeniyle ileri derecede çözünür maddelerdir. Lipidler bu yapı içinde mukozadan geçebilme özelliği kazanarak absorbe olurlar. Barsağa geçmiş olan safra tuzlarının yaklaşık %94 kadarı, distal ileumdan aktif transportla geri emilir. Portal kana geçen safra tuzları böylece tekrar karaciğere geçer. Safra tuzlarının bu dolaşımına entero hepatik dolaşım denir (11).

### **2.2.1. Bilirubin Metabolizması**

Normal serum bilirubin düzeyi 0.5-1.0 mg/dl arasındadır. Günde yaklaşık 4 mg/kg bilirubin yapılır. Bunun %80-85'i yaşlanmış eritrosit hücresi içindeki hemoglobulininin hem grubunun katabolizmasından kaynaklanır. Hem grubu retikuloendotelial sistemde parçalanarak biliverdine, bu da okside olarak suda erimez bir tetrapirrol olan bilirubine dönüşür. Bilirubinün %15-20'si de kemik iliğinde olgunlaşmakta olan eritrosit hücrelerinin yıkımından ve sitokrom P-450 ve sitokrom-C gibi eritrosit kökenli hemoproteinlerin hem gruplarından oluşur (12).

Plazmaya salınan bilirubin, albumine bağlı olarak karaciğere taşınır. Karaciğerde bilirubinün üç evresi vardır: 1-Alım, 2-Konjugasyon, 3-Safra içine atılım.

Non-konjuge bilirubin suda erimez ve safraya atılmaz. Ancak polar olmayan bu molekül yağdan zengin ortamda erir ve kolaylıkla kan-beyin engelinden ve plasentadan geçer. Bilirubin bir şeker olan glikuronik asitle bağlanarak suda çözünür özellik kazanır ve safraya atılabilir. Karaciğerin endoplazmik retikulumunda UDP-glukuronil transferaz enziminin katalize ettiği bir işlemle bilirubin mono ve diglukuronidler oluşur. Konjuge bilirubinün safraya atılımının bozulduğu durumlarda pigment hepatositlerden plazmaya geri geçer. Konjuge bilirubin hem suda erir, hem de non-konjuge bilirubine oranla albumine daha gevşek bağlanır. Böylece plazma düzeyleri yükseldiğinde glomerullardan kolaylıkla süzülür ve idrara geçer. Non-

konjuge bilirubin glomerullardan süzülmez ve idrarla atılamaz. Safra ile atılan konjuge bilirubin barsaktan geri emilmez ancak barsaktaki bakterilerin etkisiyle ürobilinojen adı verilen renksiz tetrapirellere dönüştürülür. Ürobilinojenin yaklaşık %20'si geri emilerek enterohepatik dolaşıma katılır az bir bölümü de idrarla atılır. Dışkıdaki ürobilinojenin çoğu barsak bakterileri tarafından okside edilerek sterkobiline döner. Dışkının tipik rengini veren de bu maddedir (12).

### **2.2.2. Sarılığın Sınıflandırılması**

#### **1- Non-konjuge (indirekt) Hiperbilirubinemi**

##### **A-Aşırı Yapım**

- 1-Hemoliz (Sferositoz, otoimmün)
- 2-İneffektif eritropoez (Megaloblastik anemi)

##### **B-Azalmış Karaciğer Alımı**

1. İlaçlar (Rifampin, radyografik kontrast maddeler)
2. Yenidoğan sarılığı

##### **C-Azalmış Konjugasyon**

1. Gilbert sendromu
2. Crigger-Najjar Sendromu tip I ve II
3. Yenidoğan sarılığı
4. Hepatosellüler hastalık
5. İlaç inhibisyonu (Kloramfenikol)

#### **2-Konjuge (Direkt) Hiperbilirubinemi**

##### **A-Karaciğer Salgılama Bozukluğu**

1. Ailesel hastalıklar (Dubin-Johnson Sendromu, Rotor Sendromu, bening tekrarlayan kolestaz, gebelik sarılığı)
2. Hepatosellüler hastalık (viral hepatitler)
3. İlaça bağlı kolestaz

4. Primer bilier siroz
5. Sepsis
6. Ameliyat sonrası sarılık

### **B-Eksrahepatik (Mekanik) Safra Obstrüksiyonu**

1. Safra taşları (Koledokolityazis)
2. Tümörler: Pankreas başı tümörleri, Safra yolları tümörleri (kolanjiokarsinom), Ampulla vater tümörleri, Safra kesesi kanseri, Karaciğerin metastatik tümörleri,
3. Travmatik: Ameliyata bağlı(iatrojenik), künt veya penetran travma (Hemobili)
4. Konjenital lezyonlar: Koledok kisti, Biliyer atrezi
5. Paraziter hastalıklar (Ascariasis, Faciola hepatica, Hidatik kist)
6. Diğer nedenler: Mirizzi Sendromu, Primer Sklerozan Kolanjit, Duodenum divertikülü, Pankreas psödokisti, Subhepatik abse, Kronik Pankreatit)

### **2.3. Tıkanma Sarılığında İnflamatuvar Yanıt ve Oksidatif Stres**

Sarılık; deride, skleralarda ve dokularda ortaya çıkan ve dolaşımdaki bilirubin miktarının fazlalığına bağlı olarak gelişen renk değişimidir. Tıkanma sarılığı ise; safra ağacının herhangi bir seviyesinde çeşitli patolojilere bağlı gelişen tıkanıklık sonucu safra akımının durması veya yavaşlamasına bağlı olarak ortaya çıkan klinik tablodur (13).

Nötrofiller bakteriyel enfeksiyonla mücadelede önemli bir rol alırlar. Ancak aşırı aktivasyonları konakçıya zarar verebilir. Onların bu aşırı aktivasyonları sepsis, travma, ARDS gibi durumlarda konakçı dokularında hasar yapar. Nötrofillerin oksidatif cevabında başlıca salgıladığı sitokinler, IL-1, IL-6, IL-8, TNF-a dır (14). Serbest oksijen radikalleri hem dokuya doğrudan zarar vermekte hem de PMNL'in hasarlı dokuda birikmesini sağlamaktadır. Nötrofil ve monositler primer lizozomal granüllerinde bir Hem enzimi olan myeloperoksidaz (MPO) ihtiva ederler.



Nötrofiller dolaşımında bulunan PMNL'lerin %90' ından fazlasını oluşturular. Kompleman fragmanları, hidroksil radikaller, reaktif oksijen radikalleri ve sitokinler gibi uyarılar nötrofil aktivasyonuna neden olur. Dokuya gelen aktive PMNL; MPO, elastaz, proteaz, kollajenaz, laktoferrin ve katyonik proteinler gibi enzimleri açığa çıkarırlar. Bu enzimler hem dokudaki hasarı artırır, hem de daha fazla radikal oluşmasına neden olurlar (13).

Yapılan çalışmalarda tıkanma sarılıklı hastalarda bulunan nötrofillerde oksidatif cevabın arttığı ve buna bağlı olarak dolaşımdaki IL-6, IL-8, TNF-a gibi uyarıcı sitokinlerin arttığı gösterilmiştir. Tıkanma sarılıklı hastalar sıkça postoperatif komplikasyonlara maruz kalır. Örneğin, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu gibi. Bu hastalarda dolaşımdaki endotoksin düzeyinin arttığı ve buna bağlı olarak periferik kandaki monositlerden IL-6, TNF-a sitokinlerinin salınımının arttığı gösterilmiştir (14,15).

Yanagıtani ve arkadaşları, safra kanalı bağlanan ratlarda invitro olarak nötrofil kemotaksisini yapan IL-8'in önemli ölçüde arttığını bildirmişlerdir (16).

Obstrüktif sarılıkta oksidatif hasarın gelişmesi; hepatik fibrozis, biliyer siroz ve portal hipertansiyonla sonuçlanır (3).

Tıkanma sarılıklı hastalarda lipit peroksidasyonu hücre membranındaki oksidatif hasarın ve hücre ölümünün önemli bir nedeni olarak bilinmektedir. Serbest oksijen radikallerinin membranlarda etkisi sonucu lipit peroksidasyonu oluşur. Günümüzde birçok hastalığın patogeneğinde lipit peroksidasyonu sorumlu tutulmaktadır. Lipit peroksidasyonunun biyolojik etkileri özellikle poliansatüre yağ asitlerinin bulunduğu hücre membranlarında ve lizozom, mitokondri gibi organellerde görülür ve biyolojik membranlarda artmış peroksidasyon, doymamış, doymuş yağ asidi oranında bir düşmeye neden olur. Bu reaksiyon sonucu yağ asidi hidroperoksitleri ve aldehitli bileşikler oluşarak doku yıkımı görülür (17).

Organizmada lipit peroksidasyonu üç basamakta gerçekleşir. Bu reaksiyonlar sonucu oluşan hidroperoksitler, aldehitler ve epoksitler gibi lipit peroksidasyon ürünleri ve direkt olarak serbest radikaller; protein, enzim ve nükleik asitlerle reaksiyona girip onları inaktive eder (17). Lipid peroksidasyonu lipid molekülleri arasındaki iki ansatüre bağ arasında yerleşmiş metilen grubundan hidrojen atomunun

çıkarılması ile lipidlerin denatüre olmasıdır. Oluşan lipid peroksit, oksijen varlığında peroksit ve hidroperoksite, sonra da daha kararlı bir molekül olan malondialdehite kadar yıkılır. MDA lipit peroksidasyonunun son ürünüdür. Oksidatif stres için iyi bir belirteçtir (18).

ROS, süperoksit radikal, hidrojen peroksit, hidroksil radikali, peroksinitrat ve peroksinitritlerinden oluşur. Bunlar mitokondriyal fonksiyonlar bozulunca ve oksidatif stres arttığı zaman aşırı olarak üretilir. ROS ile antioksidan savunma sistemi arasındaki dengesizlik oksidatif hasarın ana nedenidir. Glutasyon, oksidatif ajanlara karşı hücrel savunmada önemlidir. Glutasyon peroksidaz hidrojen peroksiti katalize ederek hücreyi hidroksil radikallerinden korur. Glutasyonu okside formuna dönüştürür (3).

ROS (Süperoksit anyonu, hidrojen peroksit, hidroksil radikali)'leri normal metabolizmanın ürünleridir. Onlar organizma hava kirliliği, böcek zehiri gibi fotokimyasal çeşitli çevresel ajanlara maruz kaldığı zaman üretilirler. Serbest radikallerin DNA ile tepkimeye girerek protein hasarı yaptığı, membran lipidlerinde peroksidasyon yaptığı, hücrel ölüm ve mutasyonlara neden olduğu bildirilmiştir. ROS' leri çok çeşitli hastalıkların patogenezinde rol oynar. Li-Yu Tsai ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada koledokları bağlanarak sarılık oluşturulan ratlarda OH radikallerinin aşırı üretildiği ve bunun da karaciğer hasarına neden olduğu gösterilmiştir (19).

### **2.3.1. Serbest Oksijen Radikalleri**

Serbest oksijen radikalleri, dış orbitalarında bir veya daha fazla eşlenmemiş elektron içeren moleküler yapılar olarak tanımlanır. Oksijenden tek elektron indirgenmesi sonucu oluşan serbest oksijen radikallerinin neden olduğu oksidan yıkım; iskemi, hiperoksijenizasyon ve doku inflamasyonu gibi birçok olayda yer alarak hastalıkların patogenezinde rol oynar. Oksidan ajanlara karşı organizmada bulunan veya diyetle alınan antioksidanların tedavide ve korunmada yer aldığı uzun yıllardır bilinmektedir (17).

### **Serbest oksijen radikallerinin oluşumu ve organizmada etkileri:**

Serbest radikaller biyolojik sistemlerde radyoliz, fotoliz, organik materyalin termal yıkımı, metal iyonlarının ve enzimlerin katalize ettiği redoks reaksiyonu gibi çeşitli reaksiyonlar sonucu oluşur. Oksijen bir oksidan ajandır. Normal koşullarda moleküler oksijenin çoğu sitokrom sistemi gibi hücre içi sistemler içinde tetravalan redüksiyona uğrar. Bununla beraber %1-2 oranında bu yoldan sızan oksijenin biyolojik yapılarda univalan redüksiyonu sonucu, serbest oksijen radikalleri denen birçok reaktif ürün açığa çıkar. Serbest oksijen radikallerinin oluşum basamaklarında öncelikle tek elektron transferi ile moleküler oksijen süperoksit serbest radikale dönüşür. Süperoksite iki elektron eklenmesi ile hidrojen peroksit oluşur. Hidrojen peroksit, univalan redüksiyon ile diğer bir protonun eklenmesi sonucu su ve hidroksil radikale dönüşür. Hidroksil radikal de univalan redüksiyon ile suya dönüşür. Nitrik oksit ise fizyolojik bir serbest radikal olup gevşetici bir ajan olarak damar endotelinde, fagositlerde ve beyinde yapılır. Serbest radikaller yüksek reaktiviteye sahip çok kısa yarı ömürleri bulunan yapılar olup, hızla doku komponentleri ile reaksiyona girebilirler. En reaktif radikal hidroksil radikaldir. Teorik olarak serbest radikaller sonsuz sayıda reaksiyona neden olabilir. Bu ajanlar redükte edici veya oksitleyici olabilirler. Organizmada serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu reaksiyonlar radikal bir diğer radikal ile veya radikal olmayan ajanlar ile karşılaşması ile oluşur. Serbest radikaller birbiri ile karşılaştığında kovalan bir molekül oluşturacak şekilde reaksiyona girerler. Serbest radikaller organizmada radikal olmayan birçok hücre bileşeni ile de reaksiyona girebilir ve bu bileşenlerin yapı ve işlevlerini değiştirir. Böylece serbest radikaller organizmada moleküler düzeyde birçok biyolojik etkiye neden olur (17).

1. D N A yıkımı
2. Proteinlerin yıkımı ve enzim aktivitelerinde değişiklik
3. Hücre membran lipitleri ve hücre organellerinin yıkımı
4. Lipolusin pigmentlerin yıkımı

Organizmada normalde oksidatif olaylara karşı korunma mekanizmaları olmasına karşın endojen süperoksit radikal yapımında artış, metal komplekslerinin

(hem proteinleri ve metalloproteinler gibi) ayrılması ve radikallere karşı savunmalarda eksiklik olması durumunda dokuda artmış oksidatif yıkım görülebilir .

### **2.3.2. Antioksidanlar**

Hücrelerde serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu oksidan yıkıma karşı antioksidanlar olarak isimlendirilen birçok koruyucu mekanizma bulunmaktadır.

Antioksidanlar işlevlerine göre iki gruba ayrılır (17).

#### **I. Serbest radikal oluşumunu önleyenler:**

1. Metal bağlayıcılar (transferrin, albumin, seruloplazmin)
2. Süperoksit dismutaz (SOD)
3. Katalaz
4. Glutasyon peroksidaz (GSHPx)

#### **II. Zincir kıran ajanlar:**

##### **1. Yağda eriyenler**

- Alfa tokoferol
- Ubiquinone
- Beta karoten

##### **2. Suda eriyenler**

- Glutasyon
- Ürat
- Sistein
- Askorbat

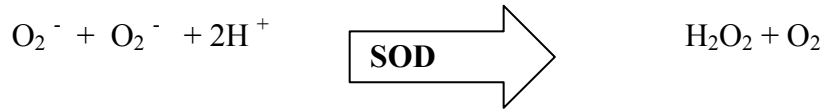
#### **I. Serbest radikal oluşumunu önleyen antioksidanlar**

Bu gruptaki antioksidanlar, serbest radikaller hedef yapılar ile ilişkiye girmeden önce radikalleri hızlı şekilde temizleyerek işlev görür. Suda erime özelliğine sahip antioksidan enzimler (GSHPx, SOD, katalaz.) plazma, sitozol veya

hücrelerin periplazmik yüzeylerinde ve sitokrom oksidaz kompleksinin farklı basamaklarında işlev görürler (18).

### 1. Süperoksit Dismutaz (SOD)

Patolojik ya da fizyolojik süreçte, metabolizma sırasında ya da hipoksi sonrasında, ortamdaki  $O_2$  konsantrasyonundaki ani artışla birlikte  $O_2$ 'den ksantin oksidaz enzimiyle süperoksit ( $O_2^-$ ) sentezlenmektedir. Süperoksit, süperoksit dismutaz enziminin katalizlediği bir reaksiyonla hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) üretmektedir.



SOD aktivitesi hücre ömrünün sonuna doğru azalmaya başlamaktadır. Bu sebeple apoptozis mekanizmasında rol oynadığı düşünülmektedir. SOD enzimi kofaktör olarak metal iyonu taşımaktadır ve bu metal iyonunun çeşidine göre 3 ana enzim tanımlanmıştır. İnsanda 2 tipi mevcuttur. Sitozolik ve mitokondrial tipleri bulunmaktadır. Sitozolik tipinin yapısında Cu ve Zn içeren dimerik bir form bulunmaktadır (Cu-Zn SOD). Mitokondrial tipinde de tetramerik formda Mn bulunur (MnSOD). Prokaryotlarda bulunan Fe içeren bir izomer daha tanımlanmıştır (18).

### 2. Katalaz

Dört adet hem grubu içeren hemoproteindir. Eritrositler katalaz enzimini yüksek miktarlarda bulundurmaktadır. Katalaz enzimi antioksidan etkinliğin %98'inden fazlasını karşılamaktadır. Hidrojen peroksidi suya ve oksijene indirger. Katalaz enzimi 2 ana mekanizma kullanır: Birincisi oksidatif stresin düşük olduğu dönemlerde peroksidatik reaksiyon, ikincisi ise oksidatif stresin yüksek olduğu dönemlerde katalitik reaksiyondur (18).

Peroksidatif mekanizma;

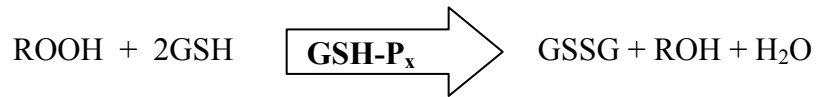


Katalitik mekanizma;



### 3. Glutatyon Peroksidaz

Hidrojen peroksitlerin indirgenmesinden sorumlu enzimdir. Tetramerik yapıdadır. Dört selenyum atomu içeren sitozolik bir enzimdir. Tepkime sonucunda okside glutatyon (GSSG) oluşmaktadır. Enzim aktivitesinin %60-75'i hücrelerin sitoplazmasında, %25-40'ı ise mitokondridedir. Enzim aktivitesi eritrositler ve hepatositlerde çok yüksektir. İntrasellüler lipidleri peroksidasyondan koruyan en önemli enzimdir. Ayrıca hücre membranında oluşan lipid peroksidasyonunda da etkilidir. ROS maruziyeti sonrası membranda fosfolipid hidroperoksitler oluşur ve bunları alkole indirgeyerek membran bütünlüğünü korur. Bu enzime de fosfolipid hidroperoksit glutatyon peroksidaz (PLGSH-P<sub>x</sub>) adı verilir (18).



Tepkime sonucunda oluşan okside glutatyon, glutatyon redüktazın (GSSH-R) etkisi ile tekrar glutatyona dönüşür.



#### 4. Sitokrom Oksidaz

Oksidatif fosforilasyonun son basamağıdır ve elektron transport zincirinde bulunur. Bu mekanizma fizyolojik bir mekanizmadır ve ATP üretiminde etkindir (18).



#### 2.3.3. Sitokinler ve akut faz proteinleri

##### 2.3.3.1. Tümör Nekroz Faktör- $\alpha$ (TNF $\alpha$ )

Sitokin ailesi içerisinde yer alan polipeptid moleküllerdir. İnflamasyonun en önemli mediatörlerindendir. İnflamasyon sürecinde mononükleer fagositlerden ve T-lenfositlerden sentez edilmektedir. Makrofajlardan sentezlenmesinde en kuvvetli uyaran lipopolisakkaritlerdir. T lenfositler ve doğal öldürücü (NK) hücreler, İnterferon gama( IFN- $\gamma$ ) salgılayarak TNF- $\alpha$  salınımı artırır. TNF- $\alpha$ , inflamasyon bölgesine fagositer hücreleri çeker ve IL-1 salınımını artırır. Endotel hücrelerinden adezyon molekülü sentezini artırır ve kemokin salınımını düzenler. Yarılanma ömrü 15–20 dk'dır. Koagulan mekanizmaları aktive edici etkisi mevcuttur. Eikozanoidlerin ve PAF'in salınımını artırır (20).

##### 2.3.3.2. IL-6

Mononükleer fagositer hücreler, vasküler endotelial hücreler, fibroblastlar ve daha birçok hücre tarafından sentezlenir. Hasardan sonra IL-6 seviyeleri dolaşımda 60 dakikadan sonra tespit edilmeye başlar. 4-6 saatte pik seviyeye ulaşır 10 gün boyunca da yüksek seviyede devam eder. En son kanıtlara göre IL-6'nın hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar etkileri mevcuttur. Sentez ve salınımı TNF- $\alpha$  ve IL-1 tarafından artırılmaktadır. IL-6, inflamasyon sürecinde PMNL aktivasyonunu artırır ve PMNL aktivasyonuna sekonder uzak organ hasarını artırır. IL-6 düzeyi yapılan çalışmalarda doku hasarı ile doğru orantılı olarak artış göstermektedir (20,21).

### 2.3.3.3. IL-8

IL-8 ekspresyonu ve aktivitesi, multiple organ yetmezliği oluşumuna ek bir biyoaracı olacak şekilde IL-6 ya benzemektedir. IL-1 ve TNF-a gibi hemodinamik insitabilite yaratmasa bile nötrofillere potent bir kemotaktik ve aktivatördür (21).

### 2.3.3.4. C-Reaktif Proteini (CRP)

İnsan CRP si fosfokoline bağlanma spesifitesi olan kalsiyum bağlayıcı bir akut faz proteinidir. Hastaların serumunda bulunan streptococcus pneumonia hücre duvarındaki C-polisakkaridine bağlanma özelliği vardır. Sentez yeri karaciğerdir. CRP' nin temel işlevi; muhtemelen hasarlı dokudan açığa çıkan, potansiyel olarak toksik, otojen substansları tanımak onlara bağlanmak, zehirsizleştirmek ya da kandan uzaklaştırmaktır. Antiinflamatuvar ve proinflamatuvar etkilere sahiptir. CRP'nin antiinflamatuvar etkileri, nötrofillerin endotel hücrelerine adezyonunu ve nötrofillerde süperoksid oluşumunu engellemesi, mononükleer hücrelerde IL-1 reseptör antagonistinin sentezini uyarması gibi mekanizmalarla açıklanmaktadır. CRP düzeyleri akut miyokard infarktüsü, stres, travma, infeksiyon, inflamasyon, cerrahi sonrası ya da neoplastik proliferasyonda dramatik bir artış gösterebilmektedir. Yükselme 6-8 saat içinde başlamakta, 24-48 saat içinde en üst düzeylere ulaşmaktadır ve normal düzeyin 2000 katına kadar çıkabilmektedir (22).

## 2.4. Tıkanma Sarılığında Akciğer Hasarı ve Endotoksemi

Tıkanma sarılığında artmış endotoksin maruziyeti iki farklı mekanizmayla açıklanır. Birincisi; barsak lümenindeki safra eksikliğinin intestinal mukozadan endotoksin translokasyonunu arttırmasıdır. İkincisi; karaciğerdeki retiküloendotelyal sistemin fonksiyonların azalmasına bağlı olarak Kuppfer hücreleri tarafından endotoksinlerin temizlenmesinin azalması, şeklinde açıklanır (2,23).

Klinik ve deneysel çalışmalar kolestazis sırasında gelişen çoklu organ yetmezliği, sepsis ve endotoksemi patogenezindeki bakterilerin ana kaynağı olarak bakteriyal translokasyonu desteklemektedir. Bakteriyal translokasyon gastrointestinaldeki bakterilerin ekstraintestinal alana perforasyon olmaksızın geçişi olarak tariflenir. Ancak hala bakteriyel translokasyonun patogenezi bilinmemektedir.



İntestinal flora ile insan savunma mekanizmaları arasındaki dengenin bozulması buna neden olabilir. Örneğin; mukozal bariyer, immünolojik defans, gastrik asit, gastrointestinal motilitedeki bozulmalar bakteriyel translokasyona neden olabilir. Birçok araştırmacı tıkanma sarılıklı hastaların barsaklarındaki safra yokluğunun endotoksin absorpsiyonunu arttırdığını ve bakteriyel translokasyona sebep olduğuna inanır (24).

Kolestazis sırasında, hastaların %50-70'inde endotoksemi bildirilmiştir. Tıkanma sarılığından opere edilecek hastaların kanlarında endotoksin bulunması önemli bir risk faktörüdür. Endotoksin inflamatuvar kaskat için güçlü bir indikatördür.

Sonuç olarak; kolestatik hastalarda LPS benzeri endotoksinlere karşı duyarlılık artar ve bu da artmış mortalite ve morbiditeye yol açar. Endotoksemi ve retiküloendotelyal disfonksiyonun, intrahepatik kolestaziste akut respiratuvar sendromunun gelişiminde rol oynadığı düşünülmüştür. Patofizyolojik mekanizmalar, retiküloendotelyal sistemdeki fagositik fonksiyon baskılanması, kompleman sisteminin aktivasyonu, akciğer kapillerinde dejenere nötrofilerin birikerek tıkaç oluşturması ve endotelyal hasarla ilişkilidir. Obstrüktif kolanjitli hastalarda lökosit infiltrasyonu ile akciğer hasarı sıklıkla gelişir. Lipit peroksidasyonu ile hasarlanan dokuda MDA, MPO düzeyleri artar (1).

Yapılan çalışmada asit aspirasyonuna bağlı gelişen akut akciğer hasarında aspirasyon öncesi ya da sonrası verilen PTX'nin akciğerdeki makrofaj ve nötrofil infiltrasyonunu azaltarak pulmoner disfonksiyonu engellediği ve TNF-a üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir (25,26).

Yapılan bir başka çalışmada ratlara E. Coli intraperitoneal enjekte edilerek sepsis oluşturulmuş. Bir gruba sepsis öncesi PTX tedavisi verilerek akciğer fonksiyonlarını korumadaki etkin olduğu gösterilmiştir (27).

Hava yolu epiteli eksternal stimülanlara karşı fiziksel bir bariyer görevi üstlenir. Hava yolu inflamasyonun kontrolünde önemli bir rol oynar. Epitelyal hücreler, patojen ve allejenlere cevap olarak çeşitli akciğer hastalıklarıyla ilişkili inflamatuvar reaksiyonlarda oluşan kemokin ve sitokinleri üretirler. Alveoler makrofajlar, eozinofiller, mast hücreleri ve T hücreleri bu sitokin ağına katkıda bulunurlar. İnfeksiyöz ajan ve endotoksinlere karşı makrofajlar proinflamatuvar

sitokin olan IL-1 ve TNF-a yı üreterek inflamatuvar yanıtı başlatırlar. Bu sitokinler üst üste gelen biyolojik aktiviteleri geniş bir spektrumda başlatırlar.

IL-8, PMNL'lerin aktivasyon, degranülasyon ve kemotaksisine neden olan bir kemokindir. IL-1, IL-8, TNF-a; çeşitli akut inflamatuvar akciğer hastalıklarında aşırı üretilirler. Yapılan deneysel bir çalışmada pentoksifilin LPS tarafından indüklenen monositlerin ürettiği TNF-a'yı ve periferal kandaki mononükleer hücreler tarafından üretilen sitokin (IL-1, IL-8) ve kemokinleri inhibe ettiği gösterilmiştir (28).

Yapılan çalışmalarda tıkanma sarılıklı hastalarda pulmoner intravasküler makrofaj benzeri hücrelerin; endotoksinlerin başlattığı akciğer hasarında rol aldığı görülmüştür. Pulmoner intravasküler makrofaj benzeri hücreler tarafından bakteri ya da endotoksinlerin fagozitosu; sitokinlerin, lipid mediatörlerin ve oksidanların lokal salınımına neden olur Bu da akciğer endotelinde hasar ve artmış permeabilite ile akciğer ödemeine neden olur (29,30).

ARDS ciddi bir akut akciğer hastalığıdır. Proinflamatuvar sitokin ve mediatörler tarafından hücrese düzeyde oluştuğu düşünülür. ARDS, yatan hastalarda büyük mortalite ve morbidite kaynağı olmaya devam etmektedir. Akut akciğer hasarının temel patolojik nedeni, nötrofiller ve aktive makrofajlar tarafından pulmoner kapiller endoteli ve alveoler epitelinde harabiyet olmasıdır. IL-6'nın akciğerde nötrofil sekresyon artışı ve nötrofil deformabilitesini değiştirdiği gösterilmiştir. IL-8'in rolü, doku hasarı gelişecek dokulara nötrofil göçünü yöneten güçlü bir kemoatraktan olmasıdır (31).

## **2.5. Pentoksifilin**

Pentoksifilin (PTX) ksantin derivesi olan bir metilksantindir. cAMP fosfodiesterazının nonspesifik inhibitörü olarak bilinir. Klinik olarak yetersiz doku perfüzyonuyla ilişkili periferal vasküler ve serebrovasküler hastalıkların tedavisinde geniş kullanımı vardır.(32) PTX'in mikrosirkülasyon üzerine yararlı etkileri olduğu düşünülür. Eritrosit ve lökosit deformabilitesini artırması ve platelet ve eritrosit agregasyonunu azaltmasına dayanarak kan akımını düzeltme yeteneği olduğu düşünülür. Günümüzde PTX'nin immünmodülatör, antiinflamatuvar ve antitümöral ajan olarak tedavide güçlü etkisi üzerinde yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Daha

önce PTX'nin, sepsis, hemoraji ve kronik endotoksemi modelleri üzerinde end-organ hasarını azalttığı gösterildi. Yapılan birçok çalışmayla PTX'nin ratlarda ve insanlarda makrofaj ve lökositlerinden TNF-a'nın üretimini baskıladığı gösterildi. Diğer çalışmalarda da PTX' in, IL-1, IL-8, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin yanısıra nötrofil süperoksit anyon üretimini ve degranülasyonunu, nötrofil ve lenfosit adezyonunu ve transendotelyal migrasyonu engellediği gösterilmiştir (33,34).

PTX'nin akut akciğer hasarı gelişimine neden olacak birçok inflamatuvar olayı azalttığı gösterilmiştir. Klinik olarak PTX neonatallerde ARDS, sepsis, kardiyopulmoner bypassdan sonra inflamatuvar cevabı azaltmak için kullanılmıştır. Yapılan deneysel bir çalışmada, ratlarda kronik endotoksemi modelinde PTX'in akciğer hasarını azalttığı gösterilmiştir. PTX ile tedavi edilen hayvanlarda akciğerde nötrofil seketrasyonu, IL-6, IL-8, ICAM-1 düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (31).

Hemorojik şok modelinde, hemorajiden sonra verilen PTX, doku oksijenizasyonunu, barsak kan akımını ve hayvanlarda sağ kalımı düzelttiği görülmüştür. Yapılan deneysel çalışmalarda ratlarda hemorajik şok modelinden sonra oluşan akciğer hasarını hipertonic salin ve PTX' in, ringer laktata göre önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Hemorajik şokun hem hipertonic salin hem de PTX'le resusitasyonunun akciğer damar duvarında ICAM -1 ekspresyonunu ve PMNL infiltrasyonunu azalttığını gösterilmiştir. PTX, hemorojik şokun sıvı resusitasyonunda bir tamamlayıcı olarak yaygın olarak çalışılmıştır ve birçok yararlı etkisi tespit edilmiştir. PTX' in; kardiyak outputun düzeltilmesinde, proinflamatuvar sitokinlerin (TNF-a, IL-1, IL-6) sentezinin azaltılmasında, karaciğerde sinüzoid endotelyumuna lökosit adezyonunu azaltmada, hepatik ve intestinal kan akımını düzelttiği, hemorajik şokta sağ kalımı arttırdığı gösterilmiştir (7) .

### 3. MATERYAL ve METOD

Bu deneysel çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Araştırma Laboratuvarında Eylül 2009-Haziran 2010 tarihleri arasında yapıldı. Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Fonu (SDÜAF) tarafından desteklenen (Proje no:1888-TU-09) bu çalışmada ağırlıkları ortalama 250-300 g. olan Wistar-Albino tipi 37 adet dişi rat kullanıldı. Hayvanların deney süresince istedikleri kadar standart fare yemi ve çeşme suyu ile beslenmelerine izin verildi. Her kafeste beş adet olmak üzere hayvanların laboratuvar koşullarına uyum sağlamaları beklendikten sonra, rastlantısal olarak gruplara ayrıldılar.

**Kontrol Grubu (Grup I):** (n=11) Laparotomi sonrası ana safra kanalı ortaya konup, mobilize edildikten sonra batın kapatıldı. Sonrasında hayvanlara 7 gün süre ile standart yem ve su verildi.

**Tıkanma sarılığı grubu (Grup II):** (n=13) Laparotomi sonrası ana safra kanalı ortaya konup 4/0 ipek ile proksimal ve distal uçlarından bağlanıp rekanalizasyonu önlemek amacıyla koledok kesildi. Hayvanlara 7 gün süre ile standart yem ve su verildi.

**Tıkanma sarılığı + PTX grubu (Grup III):** (n=13) Laparotomi sonrası ana safra kanalı ortaya konup 4/0 ipek ile proksimal ve distal uçlarından bağlanıp rekanalizasyonu önlemek amacıyla kesildi. Hayvanlara 7 gün süre ile standart yem ve su verildi. Aynı zamanda tedavi amacıyla 7 gün boyunca, günde 1 kez, 25 mg/kg dozunda Pentoksifilin iv şekilde kuyruk veninden verildi.

#### 3.1. Anestezi ve Cerrahi İşlem:

Tüm cerrahi işlemlerde genel anestezi oluşturmak amacı ile 100 mg/kg ketamin HCl (Ketalar flk, Parke-Davis, Morris Plains) ve 25 mg/kg konsantrasyonunda Xylazine HCl (Rompon flk, Bayer) ratların sağ arka bacaklarından intramüsküler olarak uygulandı.

Anesteziyi takiben tüm hayvanların karın bölgesi traş edildi. %10 povidon iodine ile temizlendikten sonra ratlar supin pozisyonuna getirildi. Yalnızca insizyon uygulanacak saha açık kalacak şekilde steril olarak örtüldü. Ksifoidin hemen altından

başlanarak yaklaşık 3 cm'lik orta hat insizyon ile cilt ve ciltaltı dokular geçilerek batına ulaşıldı. Kontrol grubunda ortak ekstrahepatik safra kanal bulunup yalnızca mobilize edildi. Safra kanalı ligasyonu uygulanan ratlarda porta hepatis bulunarak koledok kanalı izole olarak disseke edildi.(Resim 1) Sonra pankreasın hemen üzerinden 4/0 ipeklerle her iki ucundan bağlandı ve rekanalizasyonu engellemek amacı ile iki düğümün arasından kesildi. Sıvı resüsitasyonu amacı ile batına 1 ml serum fizyolojik bırakıldıktan sonra karın ön duvarı 3/0 vicryl, cilt 4/0 prolene ile kapatıldı.

### 3.2. Tedavi

Bütün grupların örnekleme işlemine kadar istedikleri kadar standart fare yemi ve çeşme suyu almalarına izin verildi. Kontrol grubuna ve tıkanma sarılığı grubuna herhangi bir tedavi uygulanmadı. Diğer tıkanma sarılığı oluşturulan gruba, operasyondan sonra 7 gün boyunca, günde 1 kez, 25 mg/kg dozunda Pentoksifilin iv şekilde kuyruk veninden verildi.



**Resim 1.** Koledoğun disseke edilip, ortaya konması



**Resim 2.** Postoperatif 7. günde dilate koledok

### 3.3. Örnekleme

Postoperatif 1. ve 7'inci günler sonunda tüm gruplarda aynı olmak üzere, anestezi amacı ile 100 mg/kg ketamin HCl (Ketalar flk, Parke-Davis, Morris Plains) ve 25 mg/kg Xylazine HCl (Rompon flk, Bayer) ratların sağ arka bacaklarından intramüsküler uygulandı. Postoperatif 1. gün tüm gruplardan biyokimyasal analiz için 1 cc kan alınıp, hemodinamiyi bozmamak için 1 cc. de serum fizyolojik verilip replasman yapıldı. Postoperatif 7. gün anesteziyi takiben tüm hayvanların karın bölgesi %10 povidon iodine ile temizlendikten sonra supin pozisyonuna getirildi. İnsizyon uygulanacak saha açık kalacak şekilde steril olarak örtüldü. Laparotomi sonrası safra kanalını ligate ettiğimiz 2 grupta da dilate koledoklar görüldü.(Resim:2) Sternotomi yapıp biyokimyasal analiz ve patolojik değerlendirme için akciğer dokusu alındı. Patoloji için alınan akciğer dokusu %10 formol ile fikse edildi. Biyokimyasal inceleme için alınan akciğer dokusu fosfat tamponu içerisine kondu.

Biyokimyasal analiz için ratların vena cava inferioruna enjektörle girilip yeterli kan alındı. Bütün bu örnekleme işlemi her bir rat için ortalama 5 dakikada tamamlandı.

### 3.4. Değerlendirme

#### 3.4.1. Biyokimyasal Değerlendirme

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya A.D. laboratuvarında postoperatif 1. ve 7.günlerde alınan kan örnekleri EDTA'lı tüplere konularak 5000 devir/dk santrifüj edildi. Plazmaları ayrılarak 4 parçaya bölündü ve çalışılincaya kadar  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı.

Kan alma işlemi sonrası sakrifiye edilen sıçanların akciğer dokuları pH 7.4 olan fosfat tamponu ile dolu cam tüplere konuldu. Herbir sıçanın akciğer örnekleri tartılarak fosfat tamponu (100mmol/L, pH 7.4) ile 10 kat dilue edildi. Doku parçalayıcı (Janke & Kunkel Ultraturax T-25, Almanya) ile 10.000 devirde 3 dakika süreyle ve daha sonra 30 saniye süreyle sonifikiye edilerek (UW-2070 Bandeun Electronic, Almanya) homojenizasyonu tamamlandı. Doku örnekleri, soğutmalı santrifüj (Eppendorf 5415-R, Almanya) ile 10.000 g'de  $+4^{\circ}\text{C}$ 'de 15 dk. santrifüj edildi ve süpernatanı alınarak ependorf tüplere aktarıldı. Homojenize edilen örneklerin süpernatantlarında Lowry yönteminin esas alındığı DC Protein Assay (Bio-Rad, Amerika) kullanılarak protein tayini yapıldı (35).

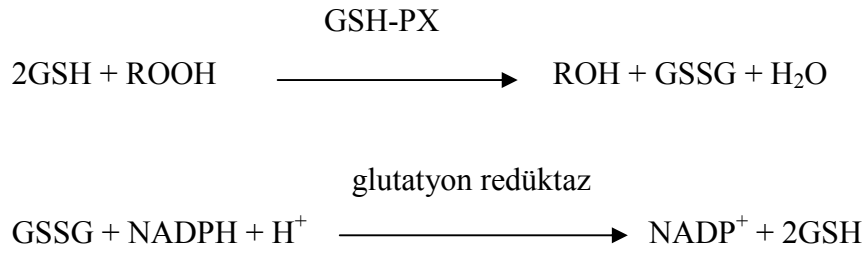
Daha sonra doku homojenatları yedeklenerek  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı. Herbir parametre öncesi bir örnek çıkarılarak çözdürüldü.

Akciğer dokusunda MPO, Hycult biotech ELISA kiti ile akciğer homojenatından çalışılmıştır.

Lipid peroksidasyon ürünlerinden olan malondialdehid (MDA) ölçümü için Draper ve Hadley'in çift ısıtma yöntemi kullanıldı. Metodun prensibi MDA-TBA (Tiobarbitürik asit) kompleksinin 532 nm'de verdikleri absorbansın ölçülmesi esasına dayanır. Sonuçlar nmol/gr. protein olarak verildi (36).

GSH-Px aktivitesi, Paglia ve Valentina'nın yönteminin esas alındığı RANSEL ticari kiti ile spektrofotometrik olarak ölçüm yapıldı. Kitin prensibi; GSH-Px kümen hidroperoksit varlığında glutatyonun oksidasyonunu katalizler. Ortamda

glutasyon redüktaz ve NADPH varlığında ise okside glutasyon redükte glutatyona dönüştürülürken NADPH da NADP<sup>+</sup>'ya dönüşür.



NADPH'nin 340 nm'deki absorbans düşüşü spektrofotometrik olarak ölçülür. GSH-Px aktiviteleri IU/mgr. protein cinsinden ifade edildi (37).

IL6; rat spesifik Bender MedSystems ELISA kiti ile C-Reactive protein; rat spesifik Assay Max ELISA kiti ile, TNF- $\alpha$  rat spesifik Invitrogen ELISA kiti ile plazma örneklerinden çalışılmıştır.

Malzeme alımı sırasında piyasada IL-8 kiti bulamadığımız için sadece bu kit İstanbul Üniversitesi CerrahPaşa Tıp Fakültesi Biyokimya AD.'da çalışıldı. Rat spesifik IL-8 Elisa kiti( Quantikine R&D Systems) kullanıldı.

### 3.4.2. Patolojik Değerlendirme

Formaldehid solüsyonunda fikse edilen akciğere ait doku örnekleri 5 mm'lik parçalara bölünerek histopatolojik inceleme için, standart laboratuvar takiplerinden sonra parafine gömülerek 5 mikrometre kalınlığında kesitler hazırlandı ve hemotoksilen-eozin ile boyandı. Dokuların histopatolojik incelemesi, örneklerin hangi gruba ait olduğunu bilmeyen iki patolog tarafından çift kör yapıldı. Gerek kontrol gerekse tıkanma sarılığına ait preparatlar ışık mikroskopi ile incelenerek akciğer dokusunda, interstisyel kalınlaşma, PMNL infiltrasyonu, konjesyon – ödem özelliklerine bakıldı. Konjesyon- ödem, var- yok şeklinde; interstisyel kalınlaşma ve PMNL infiltrasyonu da 0'dan 3'e kadar derecelendirildi.

0: yok

1 : hafif derecede

2 : orta derecede

3 : şiddetli ve yaygın; olarak değerlendirildi.



Bu üç özeliğin derecelendirilmesinden sonra toplamları alınarak toplam hasar skoru elde edildi.

### **3.5. İstatistiksel Analiz**

Deney sonunda gruplara göre elde edilen biyokimyasal ve histopatolojik verileri karşılaştırmak için nonparametrik bir test olan, Kruskall-Wallis, Mann-Whitney U ve Wilcoxon testi kullanıldı. p değeri 0.05 altında olan değerler anlamlı olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Rat spesifik IL-6

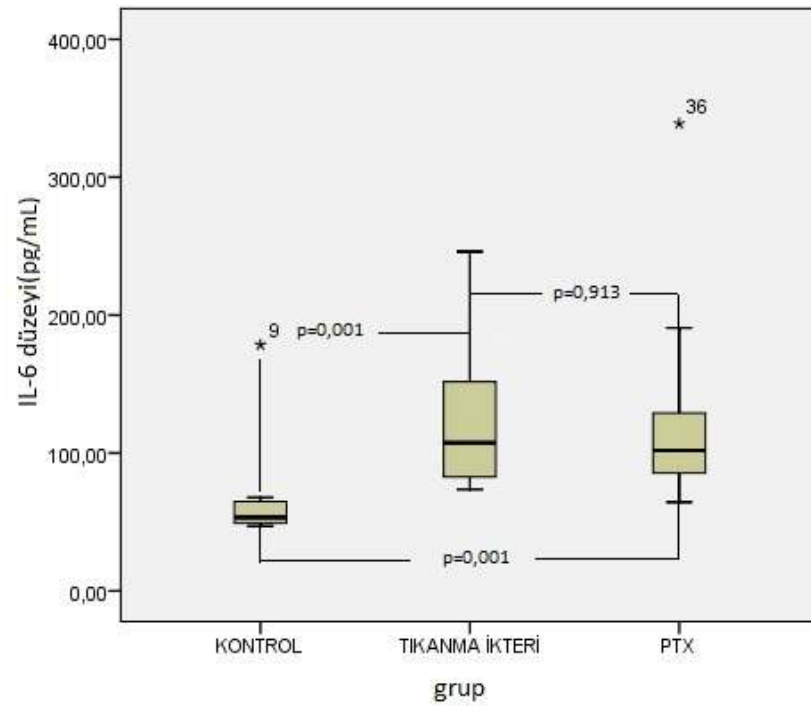
Gruplara ait IL-6 postoperatif birinci gün değerlerinin ortalaması tablo 1’de gösterilmiştir. Gruplar Kruskal- Wallis yöntemiyle karşılaştırıldığında her üç grup arasında anlamlı fark bulunmuştur.(p: 0,001) Daha sonra farklı olan grupları bulmak için ikili gruplar arasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. P<0,016 anlamlı kabul edilmiştir. Kontrol (Grup:1) ve Tıkanma ikteri (Grup 2) grupları karşılaştırıldığında IL-6 seviyesi tıkanma ikteri grubunda daha yüksek bulundu. P: 0,001 olduğundan fark anlamlı kabul edildi. Grup 1 ve Grup 3 karşılaştırıldığında Grup 3, IL-6 seviyesi anlamlı olarak (p:0,001) yüksek bulundu. Grup 2 ve grup 3 karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı. p:0,913 idi. (Grafik 1)

Postoperatif 7. gündeki IL-6 değerlerinin ortalaması tablo 1’de gösterilmiştir. 3 grup istatistiksel olarak karşılaştırıldığında p:0,291 bulunup, anlamlı fark bulunmamıştır.(Grafik 2)

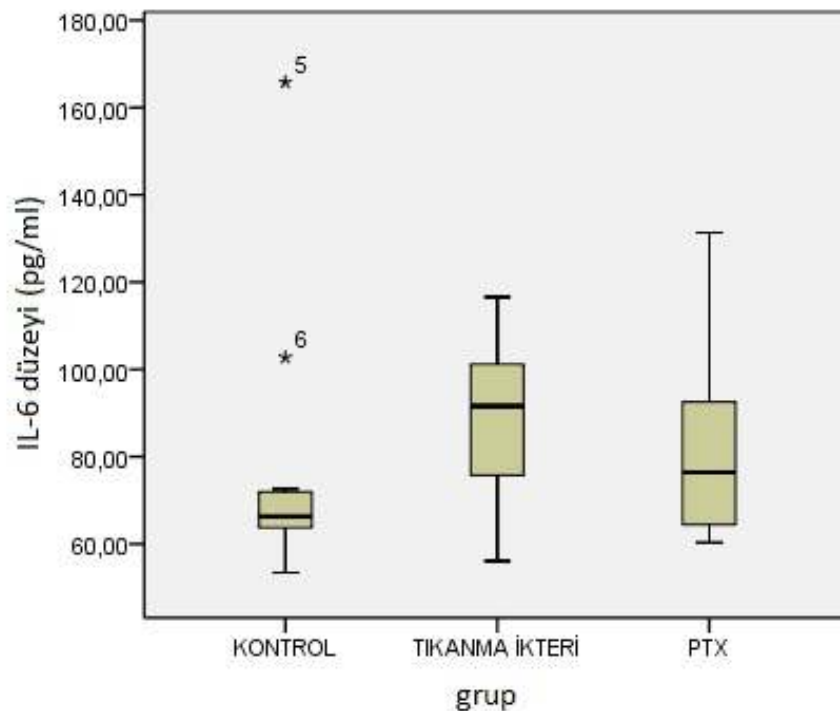
Postoperatif 1. ve 7. günlerdeki IL-6 değerleri her üç grupta ayrı ayrı birbirleriyle karşılaştırıldı. Grup 1, p:0,213; Grup 2, p:0,015; Grup 3 p:0,09 bulundu. Anlamlı fark saptanmadı. Grup 2 ve 3 ün 7. gün ortalama değerlerinin azaldığı ancak anlamlı fark olmadığı görüldü.

**Tablo 1.** Postoperatif 1. ve 7. günlerdeki IL-6 ortalamaları

Grup		IL6ÖN	IL6SON
KONTROL	Mean	66,0473	77,7727
	N	11	11
	Std. Deviation	38,03385	31,71253
TIKANMA İKTERİ	Mean	119,8123	87,4027
	N	13	11
	Std. Deviation	50,63094	18,56517
PTX	Mean	124,9017	82,3880
	N	12	10
	Std. Deviation	75,58117	22,53440



**Grafik 1.** Postoperatif 1. gün IL-6 düzeyleri



**Grafik 2.** Postoperatif 7. gün IL-6 düzeyleri

#### 4.2. Rat Spesifik IL-8

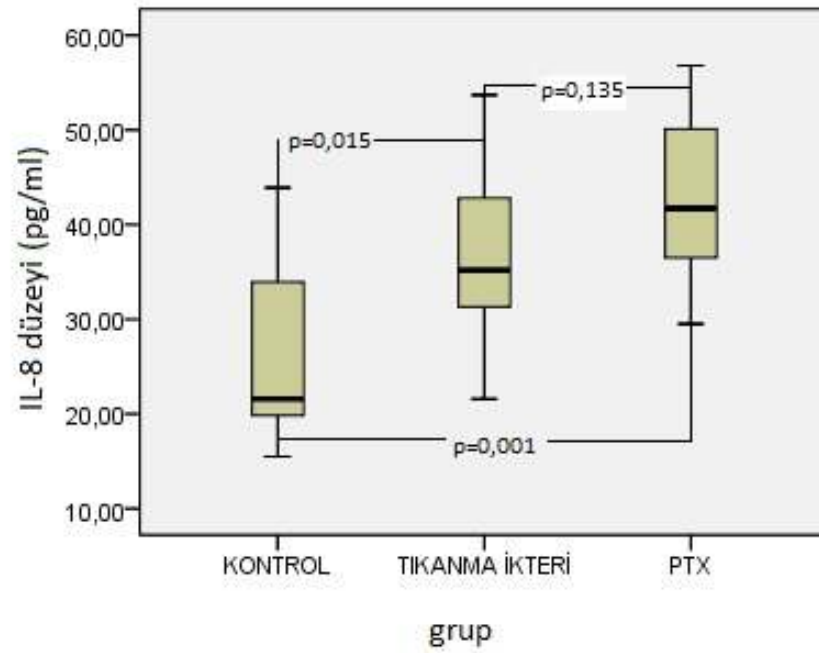
Gruplara ait IL-8 postoperatif birinci gün değerlerinin ortalaması tablo 2’de gösterilmiştir. Gruplar Kruskal- Wallis yöntemiyle karşılaştırıldığında her üç grup arasında anlamlı fark bulunmuştur.(p: 0,003) Daha sonra farklı olan grupları bulmak için ikili gruplar arasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. P<0,016 anlamlı kabul edilmiştir. Kontrol (Grup:1) ve Tıkanma ikteri (Grup 2) grupları karşılaştırıldığında IL-8 seviyesi tıkanma ikteri grubunda daha yüksek bulundu. P: 0,015 olduğundan fark anlamlı kabul edildi. Grup 1 ve Grup 3 karşılaştırıldığında Grup 3’de, IL-8 seviyesi anlamlı olarak (p:0,001) yüksek bulundu. Grup 2 ve grup 3 karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı. p:0,135 idi. (Grafik 3)

Postoperatif 7. gündeki IL-8 değerlerinin ortalaması tablo 2’de gösterilmiştir. 3 grup istatistiksel olarak karşılaştırıldığında p:0,004 bulunup, anlamlı fark bulunmuştur. (Grup:1) ve (Grup 2) grupları karşılaştırıldığında p: 0,820 olduğundan fark anlamlı kabul edilmedi. Grup 1 ve Grup 3 karşılaştırıldığında p: 0,003 olup anlamlı fark bulundu. Grup 2 ve grup 3 karşılaştırıldığında p: 0,004 olup anlamlı fark bulundu.(Grafik 4)

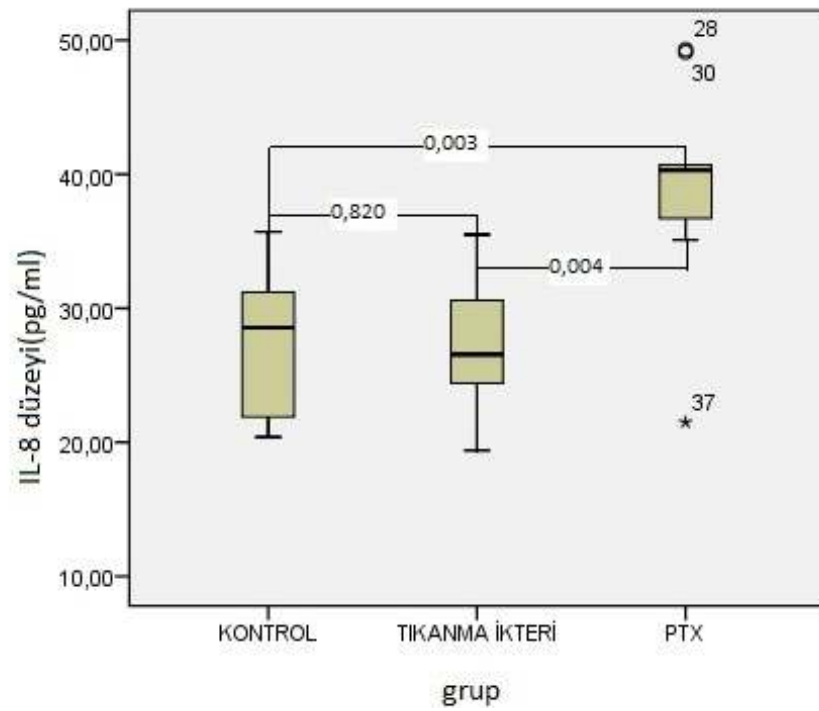
Postoperatif 1. ve 7. günlerdeki IL-8 değerleri her üç grupta ayrı ayrı birbirleriyle karşılaştırıldı. Grup 1, p:0,878; Grup 2, p:0,005; Grup 3 p:0,110 bulundu. Anlamlı fark saptanmadı. Grup 2 ve 3 ün 7. gün ortalama değerlerinin azaldığı ancak anlamlı fark olmadığı görüldü.

**Tablo 2.** Postoperatif 1. ve 7. günlerdeki IL-8 ortalamaları

Grup		IL8ÖN	IL8SON
KONTROL	Mean	26,7636	27,4700
	N	11	10
	Std. Deviation	9,37318	5,19146
TIKANMA İKTERİ	Mean	37,3462	27,3300
	N	13	10
	Std. Deviation	9,16230	4,63898
PTX	Mean	43,0750	39,1667
	N	12	9
	Std. Deviation	9,10915	8,22937



**Grafik 3.** Postoperatif 1. gün IL-8 düzeyleri



**Grafik 4.** Postoperatif 7. gün IL-8 düzeyleri

### 4.3. Rat Spesifik CRP

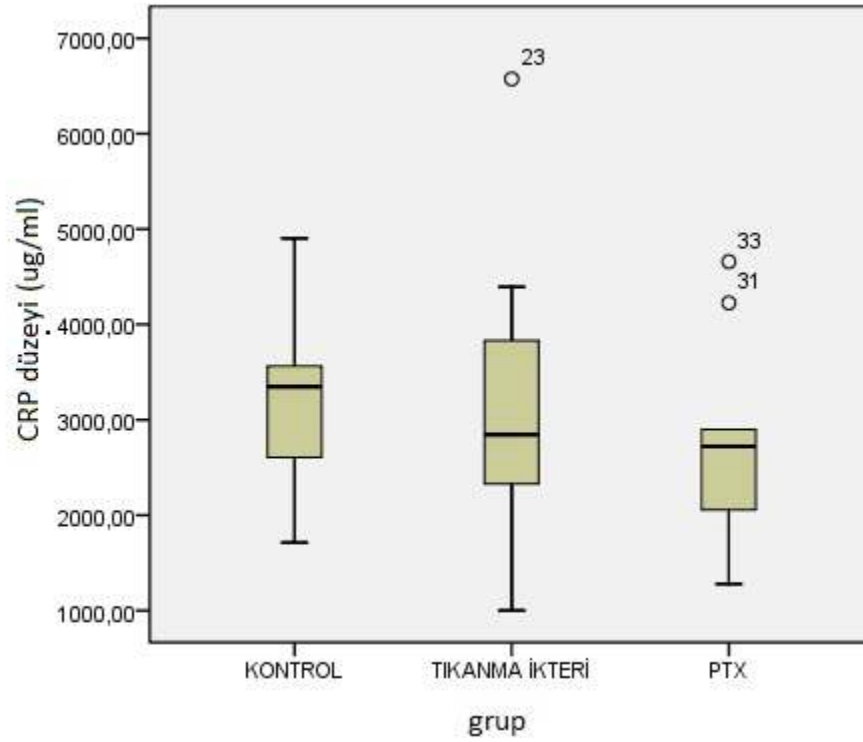
Gruplara ait CRP postoperatif birinci gün değerlerinin ortalaması tablo 3'te gösterilmiştir. Gruplar Kruskal- Wallis yöntemiyle karşılaştırıldığında her üç grup arasında anlamlı fark bulunmadı.(p: 0,094) (Grafik 5)

Postoperatif 7. gündeki CRP değerlerinin ortalaması tablo 3'te gösterilmiştir. 3 grup istatistiksel olarak karşılaştırıldığında p:0,003 bulunup, anlamlı fark bulundu. (Grup:1) ve (Grup 2) grupları karşılaştırıldığında p:0,002 olduğundan fark anlamlı bulundu. Grup 1 ve Grup 3 karşılaştırıldığında p:0,014 olup anlamlı fark bulundu. Grup 2 ve grup 3 karşılaştırıldığında grup 3 CRP düzeyi grup 2'ye göre azalmıştı. p: 0,017 olup anlamlı fark kabul edilmedi.(Grafik 6)

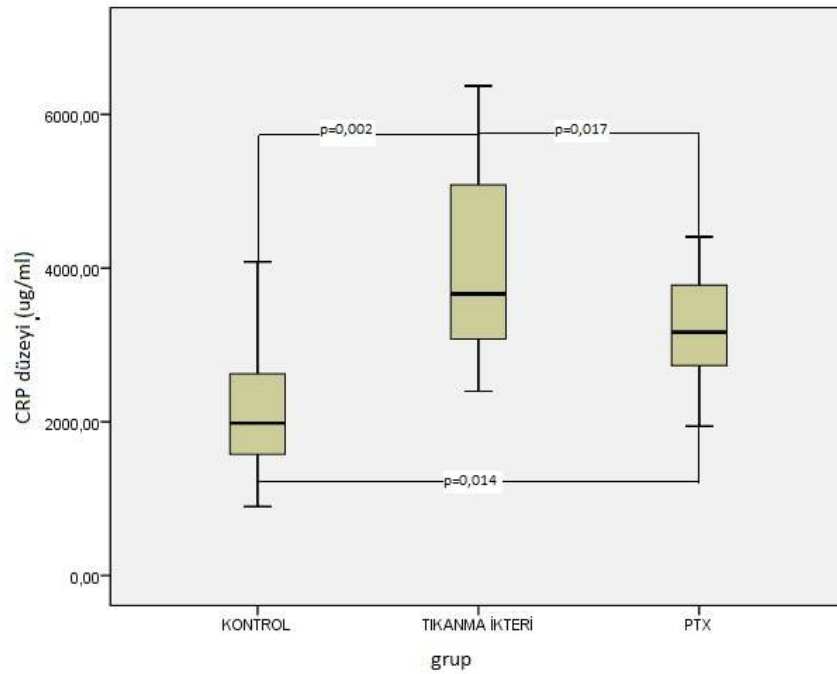
Postoperatif 1. ve 7. günlerdeki CRP değerleri her üç grupta ayrı ayrı birbirleriyle karşılaştırıldı. Grup 1, p:0,11; Grup 2, p:0,016; Grup 3 p:0,24 bulundu. Grup 1 ve 3 te anlamlı fark saptanmadı. Grup 2 de CRP değerlerinin anlamlı olarak arttığı görüldü.

**Tablo 3.** Postoperatif 1. ve 7. günlerdeki CRP ortalamaları

Grup		crpön	crpson
KONTROL	Mean	3154,2909	2107,0909
	N	11	11
	Std. Deviation	886,02326	940,62975
TIKANMA İKTERİ	Mean	3022,3077	4099,3818
	N	13	11
	Std. Deviation	1467,25814	1370,85924
PTX	Mean	2685,9667	3199,2364
	N	12	11
	Std. Deviation	979,99352	848,09908



**Grafik 5.** Postoperatif 1. gün CRP düzeyleri



**Grafik 6.** Postoperatif 7. gün CRP düzeyleri

#### 4.4. Rat Spesifik TNF –a

Gruplara ait TNF-a postoperatif birinci gün değerlerinin ortalaması tablo 4'te gösterilmiştir. Gruplar Kruskal- Wallis yöntemiyle karşılaştırıldığında her üç grup arasında anlamlı fark bulunmadı. (p: 0,094) (Grafik 7)

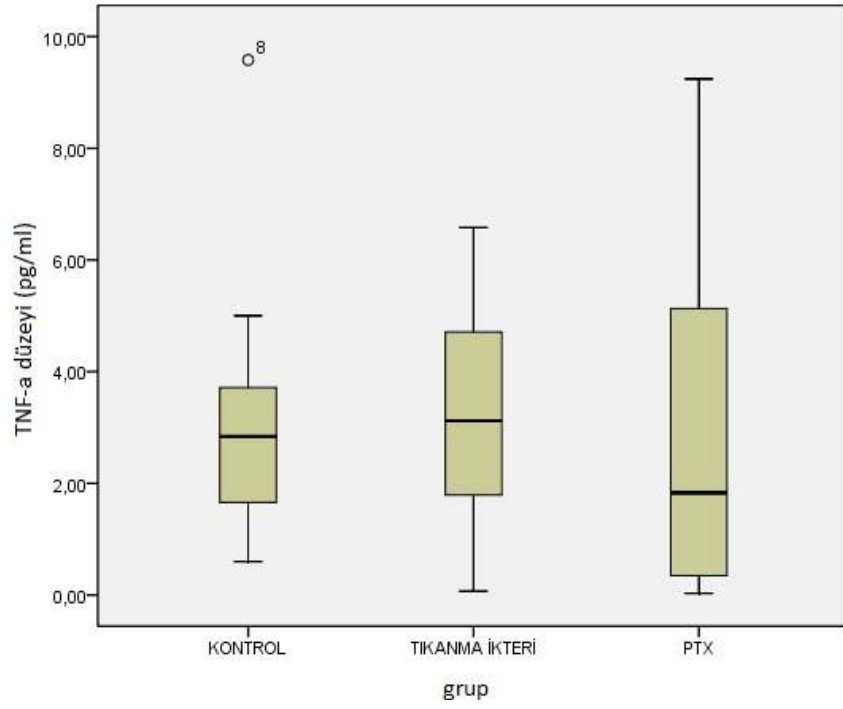
Postoperatif 7. gündeki TNF-a değerlerinin ortalaması tablo 4'te gösterilmiştir. 3 grup istatistiksel olarak karşılaştırıldığında p:0,69 bulunup, anlamlı fark bulunmadı. (Grafik 8)

Postoperatif 1. ve 7. günlerdeki TNF-a değerleri her üç grupta ayrı ayrı birbirleriyle karşılaştırıldı. Grup 1, p:0,53; Grup 2, p:0,89; Grup 3, p:0,04 bulundu. Grup 1 ve 2 de anlamlı fark saptanmadı. Grup 3 ün 7. gün ortalama değerlerinin azaldığı anlamlı fark olduğu görüldü.

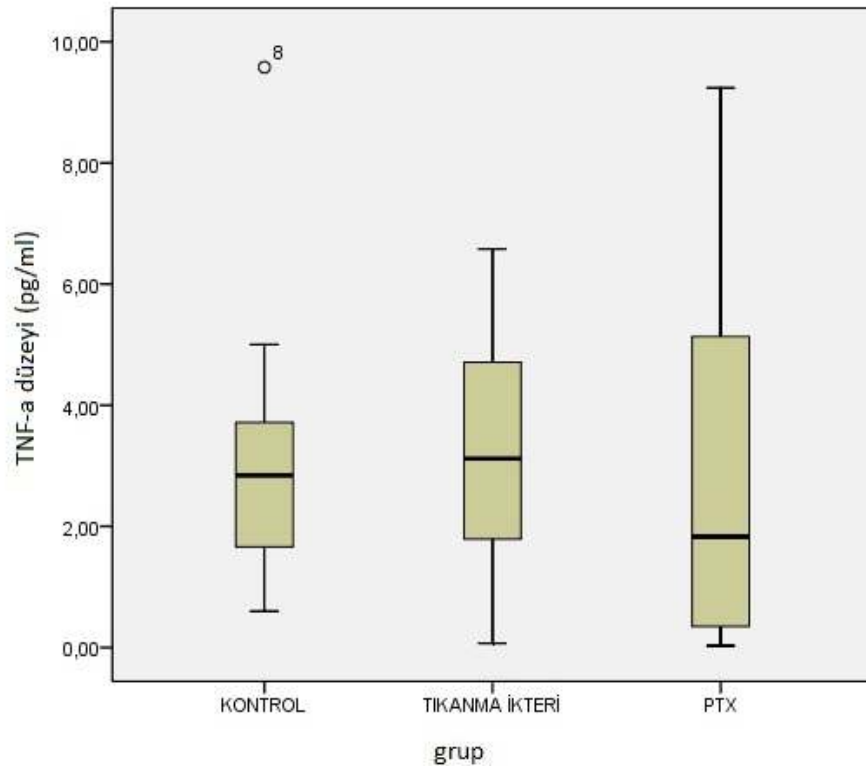
**Tablo 4.** Postoperatif 1. ve 7. günlerdeki TNF-a ortalamaları

Grup		tnfön	tnfson
KONTROL	Mean	3,9627	3,1882
	N	11	11
	Std. Deviation	3,92188	2,51512
TIKANMA İKTERİ	Mean	4,2946	3,2827
	N	13	11
	Std. Deviation	3,07815	2,17096
PTX	Mean	7,0127	2,9745
	N	11	11





**Grafik 7.** Postoperatif 1. gün TNF-a düzeyi



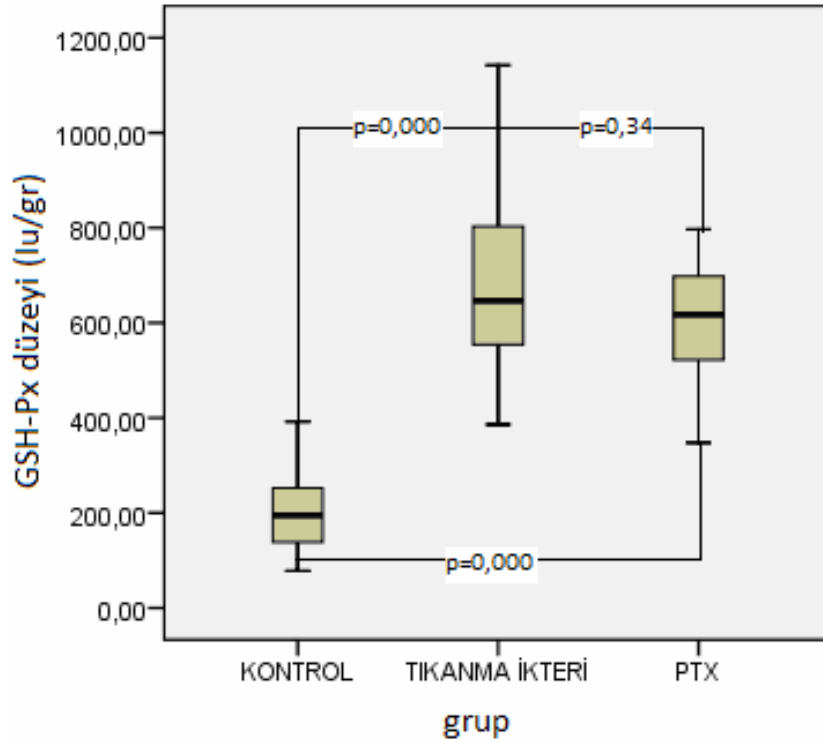
**Grafik 8.** Postoperatif 7. gün TNF-a düzeyi

#### 4.5. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px)

Gruplara ait ortalama GSH-Px değerleri tablo 5'te gösterilmiştir. Gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur. (p:0,000) (Grafik 9) Grup 1 ve 2 karşılaştırıldığında p:0,000 dır. Fark anlamlı kabul edilmiştir. Grup 1 ve grup 3 karşılaştırıldığında p:0,000 dır. Fark anlamlıdır. Grup 2 ve grup 3 karşılaştırıldığında p:0,34'tur. Anlamlı fark yoktur. Bu sonuçlara göre grup 2 ve 3'n değerleri grup 1'e göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

**Tablo 5.** GSH-Px ortalama değerleri

Grup	Mean	N	Std. Deviation
KONTROL	199,2682	11	93,28922
TIKANMA İKTERİ	707,7745	11	249,17814
PTX	599,4209	11	126,89759
Total	502,1545	33	276,54348



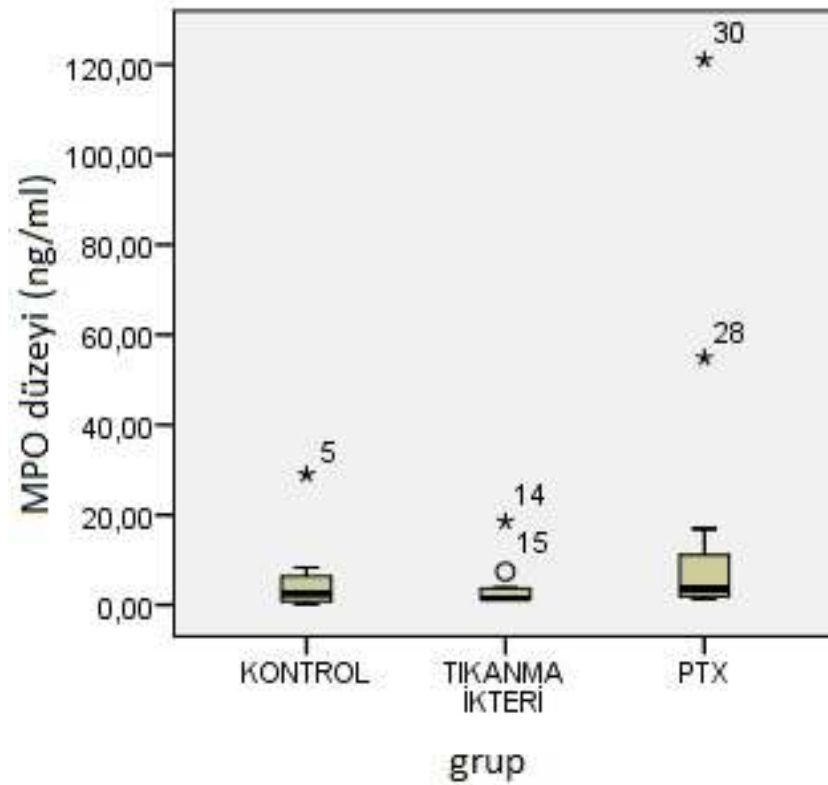
**Grafik 9.** GSH-Px düzeyleri

#### 4.6. Myeloperoksidaz (MPO)

Gruplara ait ortalama MPO değerleri tablo 6'te gösterilmiştir. Gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. (p:0,29) (Grafik 10)

**Tablo 6.** MPO ortalama değerleri

Grup	Mean	N	Std. Deviation
KONTROL	5,3209	11	8,35478
TIKANMA İKTERİ	4,0082	11	5,16213
PTX	19,5618	11	37,18958
Total	9,6303	33	22,66061



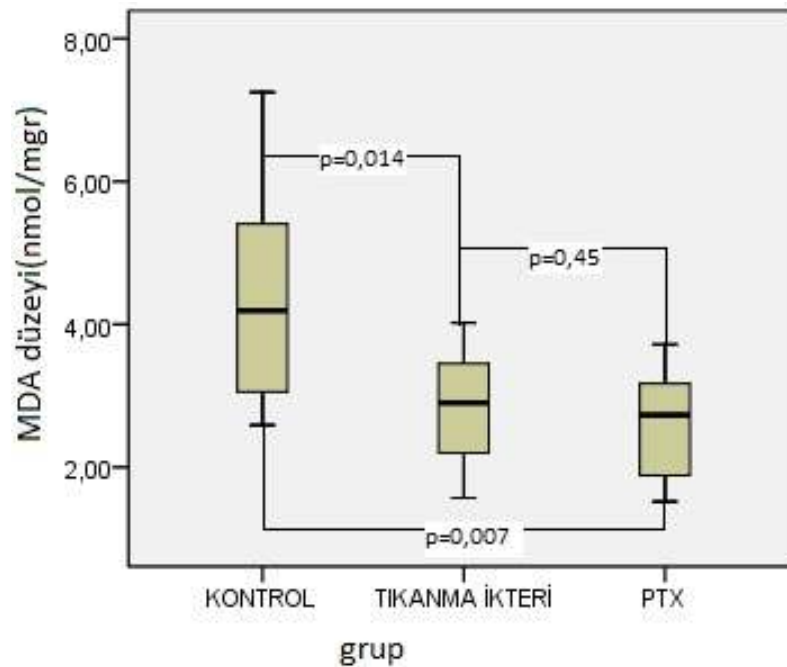
**Grafik 10.** MPO düzeyleri

#### 4.7. Malondialdehit (MDA)

Gruplara ait ortalama MDA değerleri tablo 7’de gösterilmiştir. Gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur. (p:0,009) (Grafik 11) Grup 1 ve 2 karşılaştırıldığında p:0,014 tür. Fark anlamlı kabul edilmiştir. Grup 1 ve grup 3 karşılaştırıldığında p:0,007’dir. Fark anlamlıdır. Grup 2 ve grup 3 karşılaştırıldığında p:0,45’tür. Anlamlı fark yoktur. Bu sonuçlara göre grup 2 ve 3’n değerleri grup 1’e göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

**Tablo 7.** MDA ortalama değerleri

Grup	Mean	N	Std. Deviation
KONTROL	4,3236	11	1,47115
TIKANMA İKTERİ	2,8545	11	,80986
PTX	2,5900	11	,77398
Total	3,2561	33	1,29159



**Grafik 11.** MDA düzeyleri

#### 4.8. Histopatolojik Bulgular

Tüm gruplara ait preparatlar ışık mikroskopi ile incelenerek akciğer dokusunda, interstisyel kalınlaşma, PMNL infiltrasyonu, konjesyon – ödem özelliklerine bakıldı (Resim 3,4,5). Konjesyon- ödem, var- yok şeklinde; interstisyel kalınlaşma ve PMNL infiltrasyonu da 0'dan 3'e kadar derecelendirildi.

0: yok

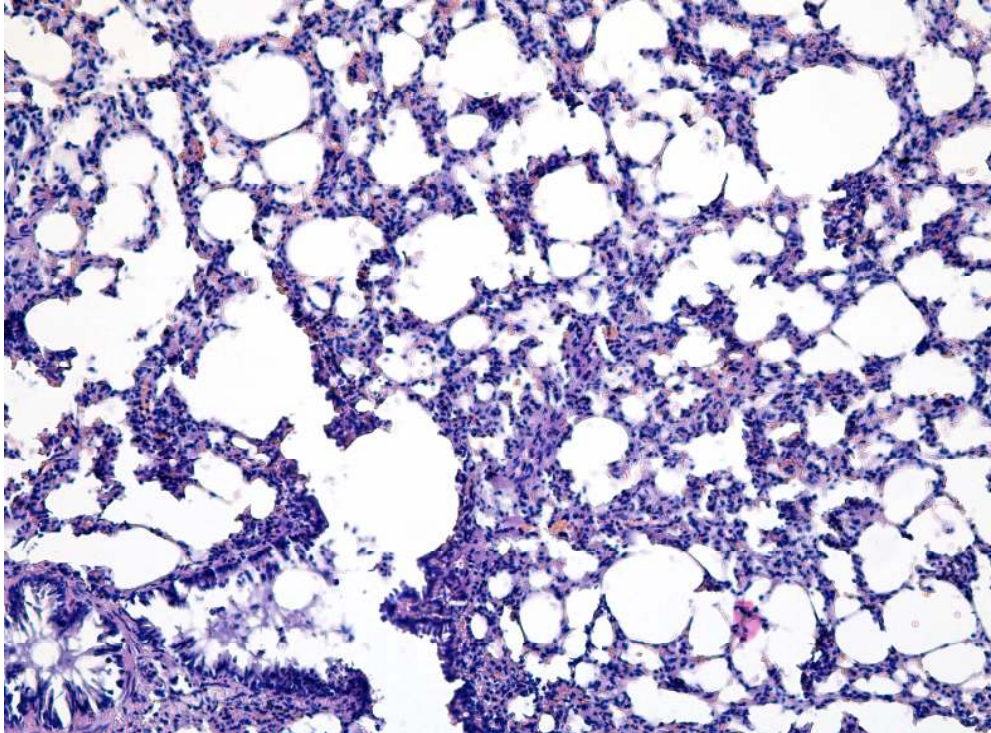
1 : hafif derecede

2 : orta derecede

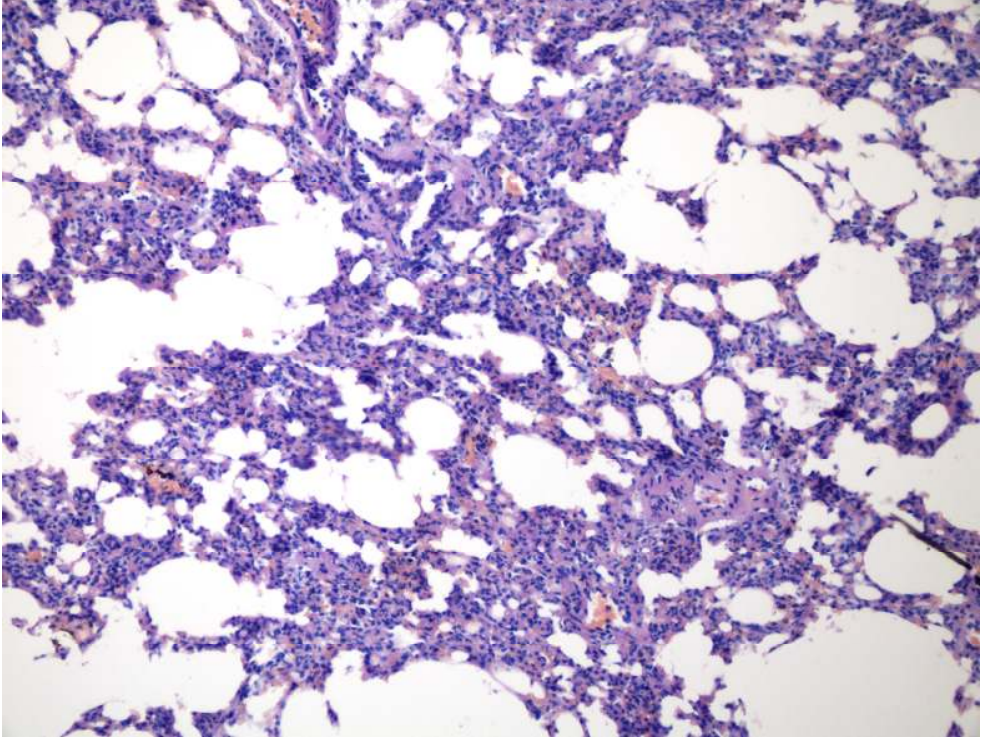
3 : şiddetli ve yaygın

Bu üç özelliğin derecelendirilmesinden sonra toplamları alınarak toplam hasar skoru elde edildi.

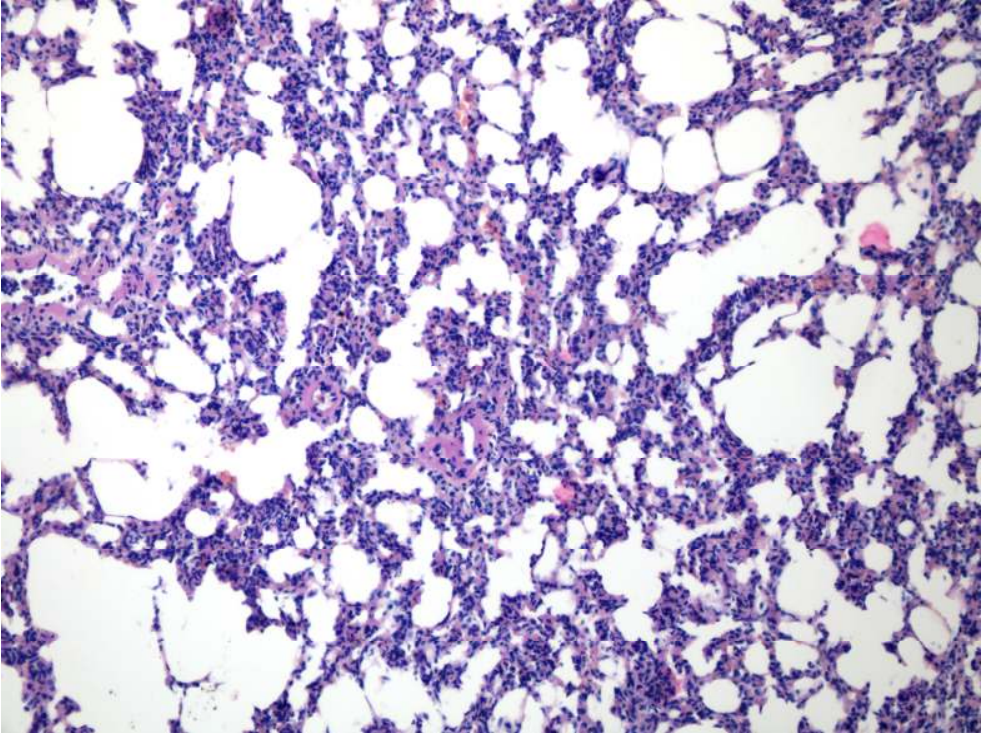
Her üç grup Kruskal Wallis istatistik yöntemiyle birbirleriyle karşılaştırıldı. (İnterstisyel kalınlaşma için p: 0,99, PMNL infiltrasyonu için p:0,70, konjesyon-ödem için p:0,49, total hasar skoru için p:0,93 bulundu. Gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı.



**Resim 3.** Kontrol grubu (x40 büyütmede, Hemotoksilen-eozin)



**Resim 4.** Tıkanma ikteri grubu (x40 büyütmede, Hemotoksilen-eozin)



**Resim 5.** Pentoksifilin grubu (x40 büyütmede, Hemotoksilen-eozin)

## 5. TARTIŞMA

Tıkanma sarılığı, birçok organ ve sistemi etkileyerek ciddi sorunlara yol açar. Etkilenen önemli organ ve sistemlerin başında karaciğer, barsak, böbrek, kardiovasküler ve immün sistem gelir. Tıkanma sarılığı nedeniyle ortaya çıkan birtakım histopatolojik değişiklikler canlı organizmada çoklu sistem disfonksiyonuna ve hayatı tehdit edecek bir dizi komplikasyonlara yol açabilir (38).

Sepsis tıkanma sarılıklı hastalarda cerrahi sonrası mortalite ve morbiditede ana faktördür. Klinik ve deneysel çalışmalar kolestazis sırasında gelişen çoklu organ yetmezliği, sepsis ve endotoksemi patogenezindeki bakterilerin ana kaynağı olarak bakteriyel translokasyonu desteklemektedir. Birçok araştırmacı tıkanma sarılıklı hastaların barsaklarındaki safra yokluğunun endotoksin absorpsiyonunu arttırdığını ve bakteriyel translokasyona sebep olduğuna inanır (24). Sonuç olarak; kolestatik hastalarda lipopolisakkarit benzeri endotoksinlere karşı duyarlılık artar ve bu da artmış mortalite ve morbiditeye yol açar.

Endotoksemi ve retiküloendotelial disfonksiyonun, intrahepatik kolestaziste akut respiratuvar sendromunun gelişiminde rol oynadığı düşünülmüştür. Obstrüktif kolanjitli hastalarda lökosit infiltrasyonu ile akciğer hasarı sıklıkla gelişir. Lipit peroksidasyonu ile hasarlanan dokuda MDA, MPO düzeyleri artar (1).

Jiang ve arkadaşları tıkanma sarılıklı hastalarla yaptıkları klinik bir çalışmada dolaşımdaki nötrofillerin oksidatif cevaplarını ölçmüşler ve oksidatif cevabın kontrol grubuna göre sarılıklı hastalarda arttığını bulmuşlardır. Kanda IL-6, IL-8, TNF-a gibi uyarıcı sitokinler yüksek bulunmuş ve bu sitokinler aracılığıyla nötrofillerin oksidatif cevabının arttığı düşünülmüştür (14,15).

Tıkanma sarılıklı hastalarda kandaki nötrofillerin fagositoz ve bakterisidal aktivitesi azalmakta dokulardaki MPO düzeyleri düşmektedir. Bu immün fonksiyon bozukluğu, tıkanma sarılıklı hastalardaki immünsüpresyonun bir nedeni olarak düşünülmüştür (6).

Tüm bu bilgiler ışığında tıkanma sarılığında akciğer hasarı oluşumu patogenezinde birçok faktörün rol oynadığını düşündük. Bunlardan birincisi olan sistemik inflamatuvar cevapta görev alan başlıca sitokinler ve akut faz proteini olan;

CRP, TNF-a, IL-6, IL-8 değerlerini ratların kuyruk veninden aldığımız kanlarda 1. ve 7. günlerde ölçtük. Yine doku hasar patogenezinde rol alan ikinci önemli faktör olarak lipit peroksidasyonu ve antioksidan savunma sistemini düşündük. Bu alışmamızda akciğer dokusunda oksidatif hasarı değerlendirmek için lipit peroksidasyonunun son ürünü olan MDA ve antioksidan özellikte, intrasellüler lipidleri peroksidasyondan koruyan en önemli enzim olan GSH-Px düzeylerini değerlendirdik. Ayrıca akciğer dokusundaki inflamasyonun derecesini ölçmek için dokuda MPO düzeyine baktık. Çalışmamızda 3 grubun akciğer dokularındaki hasar histopatolojik olarak dokudaki konjesyon-ödem, PMNL infiltrasyonu, interstisyel kalınlaşma özelliklerine göre değerlendirildi.

PTX bir metilksantin derivesi ve non-spesifik fosfodiesteraz inhibitörüdür. Periferal ve serebrovasküler aterosklerotik hastalarda kladikasyo intermittanın tedavisi amacıyla kullanılır. PTX'nin hematolojik özelliği, eritrositlerin deformabilitesini değiştirip kan akımını düzenlemektir. Klinik olarak PTX, kardiyopulmoner by-pass, sepsis ve neonatallerde ARDS durumlarında inflamatuvar cevabı azaltmak için kullanılır (7).

Daha nce Pentoksifilin antiinflamatuvar ve immünmodülatör etkisi bir çok deneysel çalışmada kullanılmıştır. Daha nceki çalışmalarda PTX'nin, sepsis, hemoraji ve kronik endotoksemi modelleri üzerinde akciğer hasarını azalttığı gösterildi. Ancak tıkanma ikteri modelinde herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Biz tıkanma sarılığı fizyopatolojisinde akciğer hasarının gelişiminde etkili olan faktörlerin tanımlanması ve PTX ile bu hasarın önlenip nlenemeyeceğinin belirlenmesi amacıyla bu çalışmayı planladık.

Pawlik ve arkadaşları Pentoksifilin akut akciğer hasarını önlemedeki etkinliğini göstermek için bir hayvan deneyi yaptılar. Ratları plasebo ve tedavi grubu olmak üzere 2 gruba ayırdılar. Her iki grupta asit aspirasyonu yapıp akut akciğer hasarı oluşturuldu. Tedavi grubuna aspirasyondan sonra i.v 20mg/kg'dan pentoksifilin, plasebo grubuna salin verildi. Sonuç olarak; 6 saat içinde tedavi grubunu mortalitesi % 17 iken, plasebo grubunun% 67'idi. Pentoksifilin, asit aspirasyonu sonrası verilerek sağ kalımı ve oksijenizasyonu arttırıp, yüksek kalp atımını stabilize ettiği görüldü (26).



Junior ve arkadaşları sepsis modelinde akciğer hasarı üzerine pentoksifilin etkisini çalıştılar. Bu çalışmada ratlara E. Coli intraperitoneal enjekte edilerek sepsis oluşturdu. Bir gruba sepsis öncesi PTX tedavisi verilerek akciğer fonksiyonları değerlendirildi. PaO<sub>2</sub>'nin arttığı, Pa CO<sub>2</sub>'in azaldığı, bronkoalveolar lavaj sıvısında MDA konsantrasyonunun azaldığı görüldü. TNF-a düzeyleri arasında önemli bir fark bulunmadı. Bu çalışmayla pentoksifilin sepsis modelinde akciğer hasarını önleyici etkisi olabileceği düşünülmüştür (27).

Krakauer'in yaptığı deneysel bir çalışmada pentoksifilin lipopolisakkarit tarafından indüklenen monositlerin ürettiği TNF-a'yı ve periferal kandaki mononükleer hücreler tarafından üretilen sitokin ve kemokinleri (IL-1, IL-8) inhibe ettiği gösterilmiştir (28).

Michetti ve arkadaşları kronik endotoksemi modelinde Pentoksifilin akut akciğer hasarını önlemedeki etkinliğini bulmak için bir hayvan deneyi yaptılar. Ratları 3 gruba verilen sıvılara göre ayırdılar. Kontrol grubuna salin, diğerine lipopolisakkarit ve son gruba da lipopolisakkarit+ PTX verdiler. Sonuçta; total akciğer hasar skoru tedavi grubunda azaldı. Kanda ölçülen lökosit düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Kandaki IL-6, TNF-a düzeyleri, bronkoalveolar sıvıdaki IL-8 düzeyi ve akciğer ICAM-1 ekspresyonu Pentoksifilin grubunda önemli ölçüde azalmıştı (31).

Yada-Langui ve arkadaşları hemorajik şok modeline bir çalışma yaptılar. Bu çalışma sonucuna göre, hemorajik şokun hem hipertonic salin hem de PTX'le resusitasyonunun akciğer damar duvarında ICAM -1 ekspresyonunu ve PMNL infiltrasyonunu azalttığını gösterdiler. PTX, hemorajik şokun sıvı resusitasyonunda bir tamamlayıcı olarak yaygın olarak çalışılmıştır ve birçok yararlı etkisi tespit edilmiştir (7).

Bizim çalışmamızın sonucunda ise; postoperatif 1. günde kanda IL-6 ve IL-8 düzeyleri tıkanma ikteri olan gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ancak grup 2 ve grup 3 arasından anlamlı fark bulunmamıştır.

TNF-a düzeylerine bakıldığında, postoperatif 1. ve 7. günlerde her üç grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

CRP düzeylerinde postoperatif 1. günde anlamlı bir fark yoktu. Ancak postoperatif 7. günde tıkanma sarılığı oluşturulan gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. PTX tedavisi verilen grubun CRP değeri tıkanma ikteri grubuna göre önemli ölçüde azalmıştı ancak fark (p:0,017) anlamlı kabul edilmedi.

Sonuçlarımız, tıkanma ikteri patogenezinde sistemik inflamatuvar sitokinlerin ve akut faz proteinlerinin rol aldığını desteklemektedir. Ancak Pentoksifilin antiinflamatuvar etkisi görülememiştir.

Akciğer dokusundaki çalışmamız sonucunda; GSH-Px düzeyleri grup 2 ve grup 3'de kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak grup 2 ve grup 3 arasında anlamlı bir fark bulunmadı. (p:0,34)

MPO düzeyleri arasında her üç grupta da anlamlı fark saptanmadı.(p:0,29)

MDA düzeylerine bakıldığında grup 2 ve grup 3'te kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu görüldü.

Histopatolojik değerlendirmede de üç grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Doku sonuçlarımıza göre; tıkanma ikteri gruplarımızda akciğer dokusunda çalıştığımız antioksidan enzim olan GSH-Px düzeyi artmış, lipid peroksidasyon son ürünü olan MDA düzeyleri düşmüştür. Sonuçlarımız önceki çalışmalardan farklı bulundu. Bunun nedeni olarak; sadece 7 gün süreli bir tıkanma sarılığı sonucunda ciddi akciğer inflamasyonu oluşmamış olabilir. Yani deney süremiz, uzak organ hasarı oluşumu için az gelmiş olabilir, diye düşündük. Yine de çalışmamızın cerrahi mortaliteyi azaltmak için yapılacak sonraki çalışmalara ışık tutmasını bekliyoruz.

## ÖZET

### **Mekanik İkter Modelinde Pentoksifilin Akciğer Hasarını Önlemedeki Etkinliğinin Araştırılması**

Tıkanma sarılığı, sistemik inflamatuvar sitokinler, serbest oksijen radikalleri, antioksidan sistem ve lipit peroksidasyonu gibi çeşitli fizyopatolojik yollarla birçok sistem ve organı etkilemektedir. Bunların başında karaciğer, barsak, böbrek, akciğer, kardiyovasküler ve immün sistem gelir. Bu çalışma, ana safra kanalı ligasyonu yoluyla mekanik ikter geliştirilen bir hayvan modelinde PTX'in akciğer hasarını önlemedeki etkinliğini araştırmak için yapılmıştır.

Otuz yedi adet Wistar Albino tipi rat; kontrol, tıkanma sarılığı, tıkanma sarılığı + pentoksifilin grubu olarak üçe ayrıldılar. I. gruba sadece laparotomi uygulandı. II. gruba ana safra kanalı ligasyonu yapıldı. III. gruba ise ana safra kanalı ligasyonu ve günde 1 kez, 25 mg/kg dozunda Pentoksifilin 7 gün boyunca iv. şekilde kuyruk veninden verildi. Postoperatif birinci ve yedinci günlerde biyokimyasal inceleme için 1 cc kan alındı. Yedinci gün sonunda ratlar sakrifiye edildi. Biyokimyasal ve histopatolojik inceleme için akciğer dokusu alındı.

Bu üç grup arasında akciğer dokusunda oksidatif hasarı değerlendirmek için GSH-Px ve MDA düzeylerini ölçtük. MDA lipit peroksidasyonunun son ürünü, GSH-Px ise antioksidan bir enzimdir. Ayrıca akciğer dokusundaki inflamasyonun derecesini ölçmek için dokuda MPO düzeyine baktık. Üç grup arasında MPO açısından anlamlı bir fark bulunmadı. GSH-Px tıkanma sarılığı oluşturulan grup 2 ve 3'te anlamlı olarak artmıştı. MDA ise grup 2 ve 3'te anlamlı olarak düşük bulundu.

Sistemik inflamatuvar cevabı değerlendirmek için kanda TNF-a, IL-6, IL-8 ve CRP düzeylerine baktık. Üç grup arasında TNF-a açısından anlamlı bir fark bulunmadı. IL-6, IL-8 ve CRP açısından grup 2 ve 3'te anlamlı artış görüldü.

Bu çalışmayla tıkanma sarılığında proinflamatuvar sitokinlerin ve akut faz proteinlerinin arttığını gösterdik. Biyokimyasal ve histopatolojik değerlendirmelerde akciğer hasarı ve pentoksifilin antiinflamatuvar özelliği gösterilemedi.

**Anahtar Sözcükler:** Tıkanma sarılığı, akciğer hasarı, PTX

## SUMMARY

### **Researching Efficiency of Pentoxifylline Against Prevention of Lung Damage, at the Model of Mechanical Jaundice**

Obstructive jaundice affects many systems and organs, by various physiopathologic ways like systemic inflammatory cytokines, free oxygen radicals, antioxidant system and lipid peroxidation. Liver, intestine, kidney, lung, cardiovascular and immune systems are in the most important place of these effects. This study applied for discovering the efficiency of PTX at the damage in lungs with an animal model, which is developed by main mechanical jaundice and main bile duct ligation.

Thirty seven rats, which are Wistar Albino type, were separated to three groups as; first group was the control group, the second group was obstructive jaundice group and the third group was obstructive jaundice + Pentoxifylline group. Only laparotomy was performed to the first group. Common bile duct ligation was performed to the second group. Common bile duct ligation and 25 mg/kg dosed Pentoxifylline was performed from tail to the third group one time a day for seven days. 1 cc of blood was taken in the first and seventh postoperative days for biochemical analysis. Rats were sacrificed at the end of the seventh day. The lung tissues were taken for biochemical and histopathologic investigation.

GSH-Px and MDA levels were measured to consider oxidative damage among these groups in lung tissue. MDA is the end product of lipid peroxidation and GSH-Px is an antioxidant enzyme. In addition to measuring the degree of inflammation in lung tissue MPO values have also been checked in the tissue. Any significant difference was seen among the groups in terms of MPO. GSH-Px value significantly increased in the second and third group which are formed as obstructive jaundice. The MDA was significantly lower in group 2 and 3.

We checked TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 and CRP levels in blood to evaluate systemic inflammatory response. Any significant difference can be found in levels of TNF- $\alpha$  between all groups. IL-6, IL-8 and CRP level increase was seen in the second and third group.

In this study, we showed that proinflammatory cytokines and acute phase proteins increase in obstructive jaundice. Lung damage and Pentoxifylline anti-inflammatory properties couldn't be shown in biochemical and histopathological evaluation.

**Key words:** Obstructive jaundice, lung injury, PTX

## KAYNAKLAR

1. Akça T, Canbaz H, Tataroğlu C vd. The Effect of N-Acetylcysteine on Pulmonary Lipid Peroxidation and Tissue Damage. *Journal of Surgical Research* 2005: 129, 38-45
2. Kimmings AN, Van Deventer SJH, Obertop H et al. Endotoxin, cytokines, and endotoxin binding proteins in obstructive jaundice and after preoperative biliary drainage. *Gut* 2000: 46, 725-731
3. Wang P, Gong G, Wei Z et al. Ethyl Pyruvate Prevent Intestinal Inflammatory Response and Oxidative Stres in a Rat Model of Extrahepatic Cholestasis. *Journal of Surgical Research* 2009: 1-8
4. Liu TZ, Lee KT, Chern CL et al. Free Radical-Triggered Hepatic Injury of Experimental Obstructive Jaundice of Rats Involves Overproduction of Proinflammatory Cytokines and Enhanced Activation of Nuclear Factor B. *Annals of Clinical & Laboratory Science* 2001: 31,383-390
5. Tomioka M, Iinuma H, Okinata K et al. Impaired Kupffer Cell Function and Effect of Immunotherapy in Obstructive Jaundice. *Journal of Surgical Research* 2000: 92,276-282
6. Arumugam G, Rajagopal S. Evaluation of neutrophil functions in obstructive jaundice patients. *Turk J Haematol* 2004: 21(4),189-196
7. Yada-Langui MM, Anjos- Valotta EA, Sannomiya P et al. Resuscitation affects microcirculatory polymorphonuclear leukocyte behavior after hemorrhagic shock: role of hypertonic saline and pentoxifylline. *Exp Biol Med* 2004: 684-693
8. F. Brunicardi, Dana Andersen, Timothy Billiar, David Dunn, John Hunter. *Schwartz's Principles of Surgery, Eighth Edition* 2005: Bölüm 31, syf 1231-1234
9. Sayek İ Temel Cerrahi üçüncü baskı 2004: Bölüm 138, syf 1355
10. Müslümanoğlu M. Safra Kesesi Selim Hastalıkları: Genel Cerrahi / İ.Ü.T.F. Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, Nobel Tıp Kitabevleri 2002; cilt II, sf 1177-1180
11. Guyton A. C. , Hall J. E. Tıbbi Fizyoloji Bölüm 64: 9th de. 1996; 827-829
12. Andreoli T.E., Bennett J.C., Carpenter J.C.: Sarılık, bilirubin metabolizması bölüm 40: *Cecil Essentials Of Medicine* 3rd ed. 1995; 322-323
13. Çelikbaş B. Deneysel Tıkanma Sarılığı Modelinde Caffaic Asid Phenethyl Esterin Akciğer Hasarını Önlemedeki Etkinliği. SDÜ Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD Isparta-2007
14. Jiang W.G, Puntis M.C.A, Hallet M.B. Neutrophil priming by cytokines in patients with obstructive jaundice. *HPB Surg.* 1994: 7, 281–289.
15. Puntis M.C.A, Jiang W.G. Monocyte from obstructive Jaundice Patients Show Increased TNF and IL-6 production *Br. J. Surg.* 1992, 79,458
16. Yanagitani K, Kubota Y, Tsuji K, et al.(1998) Influence of biliary obstruction on neutrophil chemotaxis. *J Gastroenterol* 33:536–540
17. Şimşek F. Serbest Oksijen Radikalleri, Antioksidanlar ve Lipit Peroksidasyonu Türkiye Klinikleri *J Pediatr* 1999, 8:42-47
18. Bozkurt S. Hepatik İskemi-Reperfüzyon Modelinde Adrenomedullin Ve Adrenomedullin Bağlayıcı Protein–1 Kombinasyonunun Akut Akciğer Ve Karaciğer Hasarı Üzerine Etkilerinin Araştırılması. SDÜ Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD Isparta-2009

19. Tsai Li-Yu, Lee K, Liu T. Evidence for Accelerated Generation of Hydroxyl Radicals in Experimental Obstructive Jaundice of Rats Free Radical Biology and Medicine, 1998: 24,732-737
20. Schwartz S, Shires T, Spencer FC, Daly MJ, Fischer JE, Galloway AC. Principles of Surgery Seventh Edition McGraw-Hill, A Division of the McGraw.Hill Companies Bölüm 28;1417-1455.
21. F. Brunicardi, Dana Andersen, Timothy Billiar, David Dunn, John Hunter. Schwartz's Principles of Surgery, Eighth Edition 2005: Bölüm 1,syf 12-13
22. Habif S. İnflamatuar Yanıtta Akut Faz Proteinleri. İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi 2005: 43,55-65
23. Papakostas C, Bezirtzoğlu E, Pitiakoudis M et al. Endotoxemia in the portal and the systemic circulation in obstructive jaundice. Clin Exp Med.2003: 3,124-128
24. Ara C, Eşrefoğlu M, Polat A ve ark. The effect of caffeic acid phenethyl ester on bacterial translocation and intestinal damage in cholestatic rats. Dig. Dis Sci 2006: 51,1754-1760
25. Oliveira-Júnior IS, Maganhin CC, Carbonel AA, Monteiro CM, Cavassani SS, Oliveira-Filho RM. Effects of pentoxifylline on TNF-alpha and lung histopathology in HCL-induced lung injury. Clinics 2008: 63,77-84
26. Pawlık Michael T, Schreyer Andreas G, Ittner Karl P. Selg Christoph; Gruber Michael, Feuerbach Stefan, Taeger Kai Early treatment with pentoxifylline reduces lung injury induced by acid aspiration in rats Chest 2005: 127, 613-621
27. Oliveira-Junior IS, Brunialti MK, Koh IH, Junqueira VB, Salomão R. Effect of pentoxifylline on lung inflammation and gas exchange in a sepsis-induced acute lung injury model. Braz J Med Biol Res. 2006: 39,1455-63
28. Krakauer T. Pentoxifylline inhibits ICAM-1 expression and chemokine production induced by proinflammatory cytokines in human pulmonary epithelial cells. Immunopharmacology. 2000: 46,253-61
29. Chang SW, Ohara N. Chronic biliary obstruction induces pulmonary intravascular phagocytosis and endotoxin sensitivity in rats. J Clin Invest. 1994: 94;2009-19.
30. Warner A.E, Brain J.D. The cell biology and pathogenic role of pulmonary intravascular macrophages. Am J Physiol. 1990: 258
31. Michetti C, Coimbra R, Hoyt D.B et al. Pentoxifylline reduces acute lung injury in chronic endotoxemia. J Surg Res. 2003: 115,92-9
32. Jull A, Arroll B, Parag V, Waters J. Pentoxifylline for treating venous leg ulcers. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jul 18;(3)
33. Fantin M, Quintieri L, Kúsz E, Kis E, Glavinas H, Floreani M, Padrini R, Duda E, Vizler C. Pentoxifylline and its major oxidative metabolites exhibit different pharmacological properties. Eur J Pharmacol. 2006: 535, 301-309
34. D'Hellencourt CL, Diaw L, Cornillet P, Guenounou M. Differential regulation of TNF alpha, IL-1 beta, IL-6, IL-8, TNF beta, and IL-10 by pentoxifylline. Int J Immunopharmacol. 1996 Dec;18(12):739-48.
35. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the folinphenol reagents. J Biol Chem. 193:265-275,1951.
36. Drapper HH, Hadley M (1990) Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. Methods Enzymol 186:421-431

37. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med.* 1967;70:158–69.
38. Nalbant E, Kaya Y ve ark. Tıkanma Sarılığının Fizyopatolojik sonuçları. *T. Klin. Gastroenterohepatoloji* 2004; 15:54-58