

## Hepatik İskemi-Reperfüzyon Hasarının Sıçanlarda Alyuvar ve Plazma Elektrolit Dengesi, Bazı Serum Biyokimyasal Parametreleri ve Karaciğer Hücre Histolojisi Üzerine Etkisi

Cenk AYDIN\* Engin KENNERMAN\*\* Nurten GALİP\*  
Murat YALÇIN\*\*\* Füsun AK\*\*\*\* Cüneyt KAYAALP\*\*\*\*\*

Geliş Tarihi: 24.12.2004

Kabul Tarihi: 15.02.2004

**Özet:** Bu çalışmada parsiyel hepatik iskemi-reperfüzyon hasarının alyuvar ve plazma elektrolit dengesi, bazı serum biyokimyasal parametreleri ve karaciğer hücre histolojisi üzerine etkisi değerlendirildi. Karaciğerin sol ve orta loplara ait A. hepatica, V. porta damarları ile safra kanalını içeren hepatik pedikül bağlanarak 60 dakika iskemi etkisine bırakıldı. Otuz dakikalık reperfüzyon sonrası, değerlendirme için kan ve karaciğer doku örnekleri alındı. İskemi-reperfüzyon hasarı serum Aspartate aminotransferase (AST), Alanine aminotransferase (ALT) değerlerinde artışa ( $p<0.001$ ), plazma sodyum (PNa) düzeyinde ise azalmaya ( $p<0.05$ ) ve karaciğer hücre histolojisinde değişimlere neden oldu. Önemli düzeyde hepatosellüler fonksiyon bozukluğuna neden olan parsiyel hepatik iskemi-reperfüzyon hasarının alyuvar ve plazma elektrolit dengesini de değiştirebileceği sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** karaciğer, iskemi-reperfüzyon hasarı, plazma sodyum, plazma potasyum, alyuvar sodyum, alyuvar potasyum.

### Effect of Partial Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury on Erythrocyte and Plasma Electrolyte Balance, Some Serum Biochemical Parameters and Liver Cell Histology in Rats

**Summary:** In this study, the effects of partial hepatic ischemia reperfusion injury on erythrocyte and plasma electrolyte balance, some serum biochemical parameters and liver cell histology were evaluated. Liver were subjected to 60 min of partial warm ischemia by clamping the hepatic pedicle which includes the A. hepatica, V. portae vessels and bile duct of the left and middle liver lobes. After 30 minutes reperfusion, blood samples and liver specimens were taken for evaluation. Ischemia-reperfusion injury induced increased ( $p<0.001$ ) serum Aspartate aminotransferase (AST), Alanine aminotransferase (ALT) and decreased ( $p<0.05$ ) plasma sodium (PNa) level and changes in hepatocyte histology. It was concluded that partial hepatic ischemia-reperfusion injury which causes severe hepatocellular dysfunction induces changes also in the erythrocyte and plasma electrolyte balance.

**Key Words:** Liver, ischemia-reperfusion injury, plasma sodium, plasma potassium, erythrocyte sodium, erythrocyte potassium.

\* Doç. Dr., U.Ü. Veteriner Fakültesi, Fizyoloji A.D., Bursa, Türkiye.

\*\* Doç. Dr., U.Ü. Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları A.D., Bursa, Türkiye.

\*\*\* Araş. Gör., Dr., U.Ü. Veteriner Fakültesi, Fizyoloji A.D., Bursa, Türkiye.

\*\*\*\* Araş. Gör., U.Ü. Veteriner Fakültesi, Fizyoloji A.D., Bursa, Türkiye.

\*\*\*\*\* Doç. Dr., Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Gastroenteroloji Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye.

## Giriş

Karaciğer nakillerinde, kanserler ve bazı hastalıkların cerrahi sağaltımında, ameliyat esnasında kan kayıplarını ve ameliyat sonrası komplikasyonları azaltmada karaciğerdeki farklı damarlara ait kan dolaşımının geçici olarak engellenmesi (klampe edilmesi) gerekmektedir<sup>1,2</sup>. Bu esnada karaciğer kısmi veya tam iskemi ve bunu takiben de reperfüzyon etkisinde kalmaktadır. İskemi ve reperfüzyon, hücreler ve dokularda iskeminin süresine bağlı olarak önemli görsel bozukluklara yol açabilmektedir<sup>3</sup>.

Dokuya gelen kan akımı kesildiğinde hücresel fonksiyon bozuklukları, hücresel ve intersitisyel ödem ve son olarak da hücrenin ölümlüyle karakterize bir dizi kimyasal olay tetiklenmektedir<sup>4</sup>. İskemik dokunun tekrar kanlanması olarak adlandırılan reperfüzyon ile enerji ihtiyacı tekrar sağlanmakta ve toksik metabolitler bölgeden uzaklaştırılmaktadır. Bununla birlikte bu toksik metabolitlerin tekrar genel dolaşıma karışması metabolik asidozis, hiperkalemi, myoglobinemide gibi ciddi problemlere neden olmaktadır<sup>5</sup> ve bölgesel doku hasarının daha da şiddetlenmesine yol açabilmektedir<sup>6</sup>.

Hücrelerdeki Na<sup>+</sup> ve K<sup>+</sup> dengesi aktif Na-K pompasına ve plazma yüzeyinin bu iyonlara karşı geçirgenliğine bağlıdır<sup>7</sup>. İskemi; karaciğer dokusunda hücre içi sıvı miktarı ve Na<sup>+</sup> düzeyinin artmasına, K<sup>+</sup> seviyesinin ise azalmasına neden olmaktadır. Bu değişimlere, glikoneogenetik yeteneğin ve karaciğer hücre zarı geçirgenliğinin azalması, aktif Na-K taşınmasındaki problemler ve de Na-K ATPaz enzimindeki kayıpların neden olabileceği bildirilmektedir<sup>8,9</sup>.

Clemens ve ark<sup>7</sup> sıçanlarda karın boşluktan dışarıya alınan sekumun ligasyonu ve takiben de delinmesiyle oluşturulan sepsis modelinde, septik sıçanlar ile kontrol grubunu karşılaştırdıklarında ENa ve EK seviyesinin istatistiksel önem düzeyinde değişmediğini vurgulayarak, sıçanlarda ENa ve EK seviyelerinin kontrol ve sepsis oluşturulan gruplarda sırasıyla 4.6, 104.5 mEq/L ve 5.5, 101.1 mEq/L olarak rapor etmişlerdir. Hemorajik şok oluşturulan köpeklerde gerçekleştirilen diğer bir çalışmada<sup>10</sup> ise, şoktan 15 dakika sonra alyuvar ve karaciğer ATPaz aktivitelerinin önemli derecede yükselirken, ENa / EK oranında bir farklılığın olmadığı kaydedilmektedir. Tavşanlarda canlı E. coli infüzyonu yapılarak oluşturulan sepsis modelinde ENa mik-

tarı artarken, EK miktarının azaldığı bildirilmektedir<sup>11</sup>. İnsanlarda siroz hastalığı sonucu ENa-EK düzeylerinin değişimlerini inceleyen bir çalışmada<sup>12</sup>, ENa düzeyinde artma, PNa düzeyinde azalma, EK düzeyinde ise değişme olmadığı vurgulanırken, karaciğer sirozunun alyuvar sodyum ve potasyumu üzerine olan etkilerinin değerlendirildiği bir diğer çalışmada<sup>13</sup> ise ENa düzeyinin değişmediği, EK düzeyinin yükseldiği fakat bunun sebebinin sublinik hemolizise bağlı olabileceği bildirilmektedir.

İskemi ve buna paralel olarak gelişen reperfüzyon hasarının karaciğerde, hücresel düzeyde ne ölçüde etki yaptığının en iyi göstergeleri serum AST, ALT, Laktat dehidrojenaz (LDH) gibi enzim aktiviteleri ve histopatolojik değişimlerdir<sup>14-16</sup>.

İskemi-reperfüzyon hasarı, hastalarda ve deney hayvanlarında oldukça karmaşık mekanizmalarla sistemik ve hemodinamik bozukluklara yol açmaktadır. Hipoksi ve şok durumlarında iskeminin olduğu dokuda elektrolit seviyesinin değiştiği, farklı sepsis ve şok modelleri ile açıklanmıştır<sup>7,9,17</sup>. Bu çalışmada, karaciğer parsiyel iskemi-reperfüzyon hasarına bağlı olarak karaciğer hücrelerinde gözlenen elektrolit dengesindeki değişimlerin, alyuvar ve plazma elektrolit dengesi ile hepatoselüler fonksiyon bozukluğunun başlıca göstergeleri olan bazı serum biyokimyasal parametrelerindeki farklılıkların belirlenmesi amaçlanmaktadır.

## Materyal ve Metot

### Hayvan mataryeli:

Tüm deney protokolü Uludağ Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi (DENTAM) prosedürüne uygun olarak gerçekleştirildi. Çalışmada Uludağ Üniversitesi Deneysel Hayvan Yetiştirme ve Araştırma Merkezi'nden sağlanan 40 haftalık 250-300 g ağırlığında 20 adet dişi Sprague-Dawley soyu sıçan kullanıldı. Sıçanlar uygun ısı, rutubet ve havalandırması olan odalarda 12 saat aydınlık / 12 saat karanlık periyodunda, standard sıçan yemi ile *ad-libitum* olarak beslendi ve önlerinde devamlı su bulunduruldu.

### İskemi-Reprfüzyon Hasarının oluşturulması:

Sıçanlar **i**) sham opere edilen (karın boşluğu açılıp herhangi bir işlem uygulanmadan tekrar dikilerek kapatılan) grup ve **ii**) 60 dakika parsiyel

hepatik iskemiyi takiben 30 dakika reperfüzyon grubu (I60R30) olarak rast gele iki eşit gruba ayrıldı. Sıçanlara bir maske yardımıyla sevoflurane ve oksijen karışımından oluşan inhalasyon anestezisi uygulandı. Sıçanlara ameliyat öncesi derialtı yoluyla 400 IU/kg sodyum heparin uygulandı. Karın bölgesine yapılan transversal abdominal kesi sonucu sol ve orta karaciğer loplara giren portal ven, hepatik arter ve safra kanalından meydana gelen hepatik pedikül geçici olarak bağlanıp, in vivo normotermik iske mi oluşturuldu. Kan ve safra dolaşımı engellenen iskemik karaciğer loplarda kendilerine has soluk pembe renk oluştuğu görüldüğünde batın kapatıldı ve hayvan uyandırıldı. İske mi sonunda re-laparotomi yapılarak bağlanan pedikül açıldı ve reperfüzyon sağlandı. Karaciğerin reperfüzyonuyla şekillenen morumsu renk gözlemlendiğinde ise batın tekrar kapatılarak sıçanlar uyandırıldı.

#### Kan ve doku örneklerinin alınması:

Sham opere edilen grupta ameliyattan 30 dakika sonra, I60R30 grubunda ise 30 dakikalık reperfüzyonu takiben eter anestezisi altında kalpten kan örnekleri alındı. Servikal dislokasyon ile gerçekleştirilen sakrifikasyon işleminden sonra iske mi-reperfüzyona uğratılan karaciğer loblarından doku örnekleri alındı.

#### Serum biyokimyasal parametreleri ile alyuvar ve plazmada sodyum, potasyum ölçümü:

Kan alımını takiben serum örneği, kan pıhtılaştıktan sonra 1000 devir/dakika toplam 10 dakika santrifüje edilerek; plazma ise lityum heparinli tüplere konulan kan örneğinin 3000 devir/dakika toplam 5 dakika santrifüje edilmesiyle elde edildi. Plazma ve serum örnekleri ölçümler yapılana kadar -21 °C’de saklandı. Serum AST, ALT,  $\gamma$  Glutamyl Transferase (GGT), total protein, total bilirubin ve glikoz seviyeleri “Technicon DAX 72 autoanalyzer” cihazı kullanılarak; tam kan ve plazma Na ve K düzeyleri Jenway PFP 7 marka fleymfotometre<sup>18</sup>; hematokrit değeri ise mikrohematokrit santrifüj aracı ile ölçüldü. ENa ve EK düzeyleri ise aşağıdaki formüllerden yararlanılarak hesaplandı<sup>19</sup>;

$$\text{Plazma potasyumu} + (\text{Tam kan potasyumu} - \text{Plazma potasyumu})$$

$$\text{EK (mEq/L)} = \frac{\text{Hematokrit değeri} : 100}{\text{Hematokrit değeri} : 100}$$

$$\text{Plazma sodyumu} + (\text{Tam kan sodyumu} - \text{Plazma sodyumu})$$

$$\text{ENa (mEq/L)} = \frac{\text{Hematokrit değeri} : 100}{\text{Hematokrit değeri} : 100}$$

#### Karaciğer hücre histolojisinin değerlendirilmesi:

Karaciğer örnekleri Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Patoloji Laboratuvarı’nda %10’luk formalinde fikse edilmiş ve parafine gömülmüş olan karaciğer örneklerinden 5  $\mu$ ’luk kesitler alınarak hematoxilen eozin ile boyandı. Hücre histolojisindeki değişimler konjesyon, nekroz, vaskülarizasyon ve PMN infiltrasyonu (100’lük büyütmede polimorf nükleer lökosit sayısı sayıldı) yönünden Suzuki’nin sınıflandırmasına göre, bir patolog tarafından kör olarak değerlendirildi<sup>20</sup>.

#### İstatistiksel analiz:

Karaciğer hücre histolojisi dışındaki tüm verilere ait istatistiksel değerlendirmeler SPSS 10.01 paket programında, Bağımsız Örneklerde T-Testi kullanılarak, histopatolojik veriler ise Mann-Whitney U testi ile gerçekleştirildi.

#### Bulgular

Çalışma gruplarına ilişkin AST, ALT, GGT, total protein, total bilirubin ve glikoz düzeyleri Tablo I’de; alyuvar sodyum ve potasyumu ile plazma sodyum ve potasyumu düzeyleri Tablo II’de; nümerik olarak değerlendirilen karaciğer hücre histolojisine ilişkin bulgular ise Tablo III’de sunulmuştur.

**Tablo I. Parsiyel hepatik iske mi-reperfüzyon hasarının serum biyokimyasal parametreleri üzerine etkisi.**

**Table I. Effect of partial hepatic ischemia-reperfusion injury on serum biochemical parameters.**

	Sham opere edilen grup ( $\bar{X} \pm Sx$ )	I60R30 grubu ( $\bar{X} \pm Sx$ )
AST (U/L)	220.50 $\pm$ 30.49 <sup>a</sup>	1545.33 $\pm$ 204.59 <sup>b**</sup>
ALT (U/L)	47.62 $\pm$ 6.13 <sup>a</sup>	1837.55 $\pm$ 150.75 <sup>b**</sup>
GGT (U/L)	1.25 $\pm$ 0.52	3.40 $\pm$ 0.77
Total protein (g/dL)	7.00 $\pm$ 0.14	7.06 $\pm$ 0.13
Total bilirubin (mg/dL)	0.22 $\pm$ 0.02	0.25 $\pm$ 0.01
Glikoz (mg/dL)	129.89 $\pm$ 12.77	153.60 $\pm$ 11.68

Değerler ortalama  $\pm$  standart hata olarak alınmıştır (n=10).

<sup>a,b</sup>: Aynı satırda farklı harfler taşıyan grup ortalamaları arasındaki fark önemlidir. \*\* p<0.001

Tablo I ve Tablo II'de görülebileceği gibi iskemi-reperfüzyon hasarına bağlı AST, ALT değerlerinde artış ( $p < 0.001$ ), PNa düzeyinde azalma ( $p < 0.05$ ) gözlemlendi. Buna karşın karaciğer parsiyel iskemi-reperfüzyon işlemi sonucu, GGT, total protein, total bilirubin, glikoz, ENa, EK ve PK değerlerinde istatistiksel önem düzeyinde herhangi bir değişikliğe rastlanılmamıştır.

Ayrıca iskemi-reperfüzyon hasarına bağlı olarak karaciğer hücre histolojisinin de önemli düzeyde değiştiği ortaya konulmuştur ( $p < 0.05$ ) (Tablo III).

**Tablo II. Parsiyel hepatik iskemi-reperfüzyon hasarının alyuvar ve plazma sodyum-potasyum düzeylerine etkisi.**

**Table II. Effect of partial hepatic ischemia-reperfusion injury on erythrocyte and plasma sodium-potassium levels.**

	Sham opere edilen grup ( $\bar{X} \pm Sx$ )	I60R30 grubu ( $\bar{X} \pm Sx$ )
ENa (mEq/L)	35.87 $\pm$ 4.25	37.96 $\pm$ 3.09
EK (mEq/L)	93.77 $\pm$ 2.63	88.95 $\pm$ 2.41
PNa (mEq/L)	151.00 $\pm$ 0.56 <sup>a</sup>	148.42 $\pm$ 1.15 <sup>b</sup>
PK (mEq/L)	4.57 $\pm$ 0.27	4.80 $\pm$ 0.28

Değerler ortalama  $\pm$  standart hata olarak alınmıştır (n=10).

<sup>a,b</sup>: Aynı satırda farklı harfler taşıyan grup ortalamaları arasındaki fark önemlidir. \*  $p < 0.05$

**Tablo III. Sham opere edilen ve parsiyel hepatik iskemi-reperfüzyon etkisine bırakılan sıçanlardaki karaciğer hücre histolojisinin değerlendirilmesi.**

**Table III. Evaluation of liver cell histology on sham-operated and subjected to ischemia-reperfusion influence in rats.**

	Sham opere edilen grup ( $\bar{X} \pm Sx$ )	I60R30 grubu ( $\bar{X} \pm Sx$ )
Histopatolojik değerlendirme	0.33 $\pm$ 0.57 <sup>a</sup>	5.66 $\pm$ 3.78 <sup>b</sup>

Değerler ortalama  $\pm$  standart hata olarak alınmıştır (n=6).

<sup>a,b</sup>: Aynı satırda farklı harfler taşıyan grup ortalamaları arasındaki fark önemlidir. \*  $p < 0.05$

## Tartışma ve Sonuç

Karaciğere ait sol ve orta lobları besleyen hepatik arter, portal ven ve safra kanalının klampe edilmesiyle parsiyel hepatik iskemi ve takiben de reperfüzyon oluşturulması hem karaciğer cerrahisinde hem de laboratuvar hayvan deneylerinde sıklıkla kullanılmaktadır. Hepatik

iskemi-reperfüzyon hasarının hücresel düzeyde en iyi göstergeleri arasında AST, ALT, LDH gibi bazı karaciğer enzim aktivitelerinin belirlenmesi ve karaciğer dokusuna ait (morfolojik) histopatolojik değerlendirmeler sayılmaktadır<sup>15,16</sup>. Mevcut çalışmada I60R30 grubuna ait sıçanlarda AST ve ALT düzeylerinde elde edilen bulgular sham opere edilen grupla kıyaslandığında önemli artışlar olduğu gözlenmektedir (Tablo I). Uhlmann ve ark<sup>21</sup> sıçanlarda 90 dakikalık parsiyel iskemiye takiben oluşturdukları reperfüzyon sonrasında sham opere edilen sıçanlarda AST düzeyini 130 U/L, ALT'yi 78 U/L; reperfüzyon sonrası ise aynı değerleri sırasıyla 1330 U/L ve 750 U/L olarak saptamışlar ve bunu hepatosellüler bütünlüğün kaybolmasına bağlamışlardır. Sıçanlarda gerçekleştirilen bir başka çalışmada<sup>22</sup> ise 60 dakikalık hepatik iskemiye takiben oluşturulan 30 dakikalık reperfüzyon sonrasında ALT düzeyinin sunulan bu çalışmadaki bulgulara paralel bir yükselme gösterdiği görülmektedir. Söz konusu enzim aktivitelerindeki bu değişiklikler; karaciğerdeki iske-mi ve takiben reperfüzyon sonrası hücre içi mekanizmanın bozulması, hücresel adenin nükleotidlerin azalması, hücre iskeletinde yıkım, toksik lipid metabolitleri olarak da isimlendirilen serbest yağ asitlerinin salıverilmesiyle fosfolipazların etkinleştirilmesi gibi karaciğere hücresel düzeyde zarar veren faktörlerin etkisi sonucu olabileceği vurgulanmaktadır<sup>4,19,23</sup>.

Çalışmada parsiyel hepatik iskemi-reperfüzyon hasarının geliştiği I60R30 grubu ile sham-opere edilen grup ile kıyaslandığında, alyuvar ve plazma elektrolit dengesinde, I60R30 grubunda plazma Na'unda görülen, hasara bağlı bir azalma dışında önemli değişime rastlanılmadı (Tablo II). Fakat iskemi-reperfüzyon hasarı sonrası sham opere edilen grupla kıyaslandığında I60R30 grubunda ENa düzeyinde bir artış, EK'da ise azalma eğilimi olduğu, fakat bu durumun istatistiksel önem düzeyinde olmadığı saptanmıştır (Tablo II). İskemi reperfüzyon hasarına bağlı olarak ortaya çıkan elektrolit dengesindeki değişim alyuvarlardaki Na-K pompasının aktivitesindeki değişikliklere bağlanabilir<sup>8,9</sup>. Clemens ve ark<sup>7</sup> da sekum ligasyonu ve takiben de delinmesiyle septik şok oluşturulan sıçanlarda ENa ve EK düzeylerinde benzer değişimleri kaydetmişlerdir. Söz konusu çalışmada, sepsise bağlı karaciğer dokusundaki Na düzeyinde %14.5'luk bir artışa karşın, K düzeyinde düşme olduğu bildirilmekte ve istatistiksel önem düzeyinde olmamakla beraber sepsisli sıçanların ENa düzeylerinde artışa ( $4.6 \pm 0.1$ , 5.5

$\pm 0.8$  mEq/L) karşın , K düzeylerinde bir düşüş ( $104.5 \pm 2.8$ ,  $101 \pm 3.5$  mEq/L) eğilimi olduğu bildirilmektedir. Illner ve Shires<sup>11</sup> de bakteriyel şok oluşturulan tavşanlarda alyuvarlarda hücre zarı geçirgenliğinin artmasına bağlı olarak Na birikimi, enerjiye bağlı Na/K pompası işlevinin azalması nedeniyle de K kaybı olduğunu bildirmektedirler.

Sonuç olarak bu çalışma ile, 60 dakika parsiyel karaciğer iskemisini takiben oluşturulan 30 dakika reperfüzyonun, çeşitli sepsis ve organ iskemi-reperfüzyon hasarlarında olduğu gibi, serum biyokimyasal profili yanı sıra plazma ve alyuvar elektrolit dengesinde de önemli değişimlere yol açabileceği ortaya konulmuştur

### Kaynaklar

1. ABDENNEBİ, H.B., STEGHENS, J.P., MARGONARI, J., VIRIEUX, S.R., BOILLOT, O.: High- $\text{Na}^+$  low-K UW cold storage solution reduces reperfusion injuries of the rat liver graft. *Transp. Int.*, 1998, 11: 223-230.
2. DETROZ, B., HONORE, P., DENOISEUX, C., JACQUET, N.: Biology, Physiology and Physiopathology of Clamping during Liver Surgery, *Hepato-Gastroenterology*, 1998, 45: 359.
3. KAZUO, H., NISHIDA, T., SEIYAMA, A., UESHIMA, S., HAMADA, E., ITO, T., MATSUDA, H.: Recovery of blood flow and oxygen transport after temporary ischemia of rat liver. *Am. J. Physiol.*, 1998, 275 (Heart Physiol. 44): H 243-249.
4. GRACE, P.A.: Ischemia-reperfusion injury. *British Journal of Surgery*, 1994, 81: 637-647.
5. HAIMOVICI, M.: Muscular, renal and metabolic complications of acute arterial occlusions. Myonephropathic syndrome. *Surgery*, 1989, 70: 737-57.
6. PARKS, D.A., GRANGER, D.N.: Contributions of ischemia and reperfusion to mucosal lesion formation. *Am. J. Physiol.*, 1986, 250: G749-53.
7. CLEMENS, M.G., CHAUDRY, I.H., BAUE, A.E.: Alterations in hepatic water and electrolyte balance in sepsis. *Arch. Surg.*, 1984, 199: 44-48.
8. PEARSE, F.J., WEISS, P.R., MILLER, J.R.: Effect of hemorrhage, anoxia and graded ischemia on hepatic gluconeogenesis. *Surg. Forum*, 1982, 244: R794-R800.
9. MOHAMMED, M.S.: Ion transport in circulatory and/or septic shock. *Am. J. Physiol.*, 1987, 21: R809-R821.
10. WANG, J.Y., WANG, H., PANG, Z.O.: An experimental study on the mechanism of impairment of cell membrane during hemorrhagic shock in dogs. *Zhonghua Nei ke Za Zhi*, 1992 Feb, 31(2): 98-101.
11. ILLNER, H., SHIRES, G.T.: Changes in sodium, potassium and adenosine triphosphate contents of red blood cells in sepsis and septic shock. *Circ. Shock*, 1982, 9(3): 259-267.
12. AFIFI, F.: Some red blood cell abnormalities in patients with liver cirrhosis and ascites. I. Red blood cell sodium, potassium and water content. *Tohoku J. Exp. Med.*, 1985 Jan, 145(1): 7-14.
13. ASTRUP, J., PRYTZ, H., THOMSEN, A.C., WESTRUP, M.: Red cell sodium and potassium contents in liver cirrhosis. *Gastroenterology*, 1980 Mar, 78(3): 530-534.
14. FLECHA, B.G., CUTRIN, J.C., BOVERIS, A.: Time course and mechanism of oxidative stress and tissue damage in rat liver subjected to in vivo ischemia-reperfusion. *J. Clin. Invest.* 1993, 91: 456-464.
15. GUPTA, M., DOBASHI, K., GREENE, E.L., ORAK, J.K., SINGH, I.: Studies on hepatic injury and antioxidant enzyme activities in rat sub cellular organelles following in vivo ischemia and reperfusion. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 1997, 176: 337-347.
16. KATAYAMA, T., YOKOYAMA, S., MITOMI, T., WATANABE, K.: Alterations in glutathione peroxides activity following reperfusion injury to rat liver. *Tokai J. Exp. Clin. Med.*, 1997 May 22(2): 33-44.
17. CARINI, R., AUTELLI, R., BELLOMO, G., ALBANO, E.: Alterations of cell volume regulation in the development of hepatocyte necrosis. *Exp Cell Res.* 1999 Apr 10;248(1):280-93.
18. YAMAN, K., MERT, N., CENGİZ, F., TANRIVERDI, M.: Farklı irtifalarda yetiştirilen koyunlarda hemoglobin tipleri, potasyum tipleri ve hematokrit değerleri üzerinde araştırmalar. *U.Ü. Vet. Fak. Derg.*, 1990, 8-9 (1-2-3): 111-119.
19. GONZALEZ, P., TUNON, M.J., VALLEJO, M.: Types of red cell potassium in seven Spanish native breeds of cattle. *Gen. Evaluation*, 1988, 20(2): 255-258.
20. SUZUKİ, S., TOLEDO-PEREYRA, L.H., RODRÍGUEZ, F.J., CEJALVO, D. : Neutrophil infiltration as an important factor in liver ischemia and reperfusion injury *Transplantation*, 1993, 55: 1265-1272.
21. UHLMANN, D., GLASSER, S., GAEBEL, G., ARMANN, B., LUDWIG, S., ANNAPFEL, T., HAUSS, J., WITZIGMANN, H.: Improvement of postischemic hepatic microcirculation after endothelinA receptor blockade—endothelin antagonism influences platelet-endothelium

- interactions. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2005, 9 (1): 1187-1197.
22. JAESCHKE, H., FARHOOD, A., BAUTISTA, A.P., SPOLARICS, Z., SPITZER, J.J.: Complement activates Kupffer cells and neutrophils during reperfusion after hepatic ischemia, *Am J Physiol* 1993 Apr;264(4 Pt 1): G801-9
23. WEINBERG, J.M., DAVIS, J.A., ABARZUA, M., RAJAN, T.: Cytoprotective effects of glycine and glutathione against ischemic injury to renal tubules. *J. Clin Invest.*, 1987, 80: 1446.