**T.C.**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**KONYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ**

# DENEYSEL HEPATOPULMONER SENDROMDA HİPERBARİK OKSİJENİN ETKİSİ

**Dr. Murat Altınkaynak**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**KONYA/2020**

**T.C.**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**KONYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ**

# DENEYSEL HEPATOPULMONER SENDROMDA HİPERBARİK OKSİJENİN ETKİSİ

**Dr. Murat Altınkaynak**

**Tez Danışmanı**

**Doç. Dr. Mehmet Ali Eryılmaz**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**KONYA/2020**

# İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... i
KISALTMALAR ..... iii
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... iv
TABLOLAR DİZİNİ ..... v
ÖZET ..... vii
ABSTRACT ..... ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ ..... 1
2.GENEL BİLGİLER ..... 3
2.1.TARİHÇE ..... 3
2.2.HEPATOPULMONER SENDROMUN OLUŞUMU VE PATOFİZYOLOJİSİ ..... 4
2.3.SIKLIK VE SINIFLAMA ..... 6
2.4.HEPATOPULMONER SENDROM'DA KLİNİK ÖZELLİKLER ..... 7
2.4.1.Semptom ve Bulgular ..... 7
2.4.2.Görüntülüleme Yöntemleri ..... 8
2.4.3.Akciğer Fonksiyon Testleri ..... 8
2.5.HEPATOPULMONER SENDROMDA TANI ..... 10
2.6.HEPATOPULMONER SENDROMDA TEDAVİ ..... 12
2.7.HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ ..... 13
3.MATERYAL VE METOD ..... 14
3.1.HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ UYGULAMASI ..... 17

3.2.BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME ..... 18
3.3.PATOLOJİK DEĞERLENDİRME ..... 19
3.4.İSTATİKSEL ANALİZ ..... 20
4.BULGULAR ..... 21
4.1 BİYOKİMYA SONUÇLARI ..... 21
4.1.1 Sakrifikasyon Sonrası Kan Gazı Sonuçları ..... 21
4.1.2 Karaciğer Fonksiyon Testleri Sonuçları ..... 25
4.1.3 Hormon ve Enzim Sonuçları ..... 29
4.2 HİSTOPATOLOJİK BULGULAR ..... 34
5.TARTIŞMA ..... 51
KAYNAKLAR ..... 57

## KISALTMALAR

**A.$PCO_2$**: Parsiyel Arteriyel Karbondioksit basıncı

**A.$PO_2$** :Parsiyel arteriyel oksijen basıncı

**$AaO_2$** : Alveolar arteriyal oksijen gradienti

**ALP** :Alkalen Fosfataz

**ALT** :Alanin transaminaz

**AST** :Aspartat Transaminaz

**GGT** :Gama-Glutamil Transpeptidaz

**HBOT** :Hiperbarik oksijen tedavisi

**HE** :Hematoksilen-Eozin

**HPS** :Hepatopulmoner sendrom

**İPVD** :İntrapulmoner vasküler dilatasyon

**KCFT** :Karaciğer fonksiyon testleri

**KEAH** : Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**MmHg** :Milimetre civa

**NO** :Nitrik oksit

**$pO_2$** :Parsiyel oksijen basıncının

**$SatO_2$** :Oksijen satürasyonları

**SPSS** :Statistical Package for the Social Sciences

**TİPS** :Transjuguler intrahepatik portosistemik şant

# ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 1.** Hepatopulmoner sendrom'da gelişen İntra pulmoner vasküler dilatasyonlar'a bağlı hipoksi oluşum mekanizması. ..... 5

**Şekil 2.** Koledok diseksiyonu . ..... ...15

**Şekil 3.** Koledok bağlanması. ..... ...15

**Şekil 4.** İntrakardiak kan alınması…….….16

**Şekil 5.** torakotomi ve laparatomi…….....16

**Şekil 6-7.** Akciğerlerin ve karaciğerin çıkarılmadan önce ve sonraki görüntüleri….16

**Şekil 8.** Hiperbarik oksijen tedavisi tankı…….…….17

**Şekil 9.** 1. gruptaki sıçanların normal karaciğer dokusu……...……...……..…34

**Şekil 10, 11, 12.** 1, 2 ve 3. gruptaki sıçanların karaciğerdeki histopatolojik değişiklikleri……. .35

**Şekil 13, 14, 15.** 1, 2 ve 3. gruptaki sıçanların akciğer patolojisinde inflamasyonlar ..... 37

**Şekil 16, 17, 18.** 1, 2 ve 3. gruptaki sıçanların ana bronş yanındaki en büyük damar çapları ..... 45

**Şekil 19, 20, 21.** 1, 2. ve 3. gruptaki sıçanların akciğer orta kısımda, alveol ve bronşiol çevresindeki damar çapları ..... 46

**Şekil 22, 23, 24.** 1, 2. ve 3. gruptaki sıçanların akciğer plevra altındaki damar çapları.. ..... 47

# TABLOLAR DİZİNİ

**Tablo 1.**HPS şiddet sınıflaması. ..... 6

**Tablo 2.** Deney grupları……...……..14

**Tablo 3.** Sakrifikasyon sonrası kan gazı sonuçları ..... 21

**Tablo 4**.Grup 1 ve grup 2'nin kan gazlarının karşılaştırılması..... 22

**Tablo 5**.Grup 1 ve grup 3'ün kan gazlarının karşılaştırılması..... 23

**Tablo 6**.Grup 2 ve grup 3'ün kan gazlarının karşılaştırılması…..... 24

**Tablo 7**. Karaciğer fonksiyon testleri sonuçları…..……. 25

**Tablo 8**. Grup 1 ve grup 2'nin karaciğer fonksiyon testleri'nin karşılaştırılması.. ... 26

**Tablo 9**.Grup 1 ve grup 3'ün karaciğer fonksiyon testleri'nin karşılaştırılması. ..... 27

**Tablo 10.**Grup 2 ve grup 3'ün karaciğer fonksiyon testleri'nin karşılaştırılması….28

**Tablo 11**. Preoperatif NO, NO sentaz ve postoperatif östradiol, NO, NO sentaz düzeyleri. ..... 29

**Tablo 12**. Grup 1 ve grup 2'nin preoperatif NO, NO sentaz ve postoperatif östradiol, NO, NO sentaz seviyelerinin karşılaştırılması.. ..... 30

**Tablo 13.**Grup 1 ve grup 3'ün preoperatif NO, NO sentaz ve postoperatif östradiol, NO, NO sentaz seviyelerinin karşılaştırılması. ..... 31

**Tablo 14.**Grup 2 ve grup 3'ün preoperatif NO, NO sentaz ve postoperatif östradiol, NO, NO sentaz seviyelerinin karşılaştırılması.. ..... 32

**Tablo 15**. Grupların çalışma öncesi ve çalışma sonrasındaki NO ve NO sentaz seviyelerinin karşılaştırılması..... 33

**Tablo 16**.Karaciğer patolojik bulguları.……..……..... 36

**Tablo 17**.Akciğerdeki hücre ve bronş değişiklikleri…..……..……..... 38

**Tablo 18**.1. ve 2. grubun karaciğer ve akciğerdeki histopatolojik bulgularının istatistiksel olarak karşılaştırılması ..... 39

**Tablo 19**. 1. ve 3.grubun karaciğer ve akciğerdeki histopatolojik bulgularının istatistiksel olarak karşılaştırılması ..... 41

**Tablo 20**. 2. ve 3.grubun karaciğer ve akciğerdeki histopatolojik bulgularının istatistiksel olarak karşılaştırılması . ..... .43

**Tablo 21**. Akciğerlerdeki damar çaplarının okülometre bulguları……..….44

**Tablo 22.**Grup 1 ve grup 2'nin akciğer damar çaplarının okülometre bulgularının karşılaştırılması. . ..... 48

**Tablo 23.**Grup 1 ve grup 3'ün akciğer damar çaplarının okülometre bulgularının karşılaştırılması.. ..... 49

**Tablo 24.**Grup 2 ve grup 3'ün akciğer damar çaplarının okülometre bulgularının karşılaştırılması. ..... 50

# ÖZET


## DENEYSEL HEPATOPULMONER SENDROMDA HİPERBARİK OKSİJENİN ETKİSİ

### GİRİŞ

Hepatopulmoner sendrom(HPS); kronik karaciğer hastalığına sekonder portal hipertansiyon, intrapulmoner vasküler dilatasyon ve sonuçta ciddi arteriyel hipoksemiye yol açan gaz değişim anormalliği ile karakterize bir sendromdur.

HPS tedavisi için günümüze kadar birçok farklı ilaç denenmiştir. İlaç çalışmalarının çoğu hayvan deneylerini içermektedir. İnsan çalışmaları ise genellikle sayı açısından yetersiz kalmıştır. Yapılan çalışmalarda HPS hastalarında oksijen tedavisi ile ciddi hipoksinin ve karaciğer fonksiyon testlerinin düzeldiği gözlemlenmiştir.

Çalışmamızda deneklerde oluşturulan HPS'nin, hiperbarik oksijen tedavisinden(HBOT) nasıl etkileneceği, karaciğer ve akciğerlerin histopatolojisi ve biyokimyasal parametrelerle ortaya konacaktır.

### GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda deney hayvanı olarak 250-300 gr. vücut ağırlıklı, 5 aydan büyük, 30 adet yetişkin dişi Wistar Albino sıçan kullanıldı. Sıçanlar her grupta 10 adet olmak üzere 3 gruba ayrıldı. 1. grup kontrol, 2. ve 3. grup çalışma grubu olarak belirlendi.

Birinci grupta laparotomi yapıldı, koledok diseke edildi. Hiçbir işlem yapılmadan karın kapatıldı ve HBOT yapılmadı. 2. grupta koledok diseke edildi ve bağlandı. 3. grupta koledok diseke edilerek bağlandı. İlk operasyondan 1 hafta sonra, 4 hafta boyunca HBOT uygulandı. 5. hafta sonunda tüm denekler sakrifiye edildi.

Preoperatif bütün sıçanlardan NO(nitrik oksit) ve NO sentaz çalışıldı. Çalışma bitiminde sakrifikasyon için alınan kandan NO, NO sentaz, albumin,

alanin transaminaz(ALT), aspartat transaminaz (AST), alkalen fosfataz(ALP), gama-glutamil transpeptidaz(GGT), total bilirubin, direk bilirubin, indirek bilirubin, östrojen, kan gazları çalışıldı. Karaciğer ve akciğerler enblok çıkartılarak histopatolojik olarak incelendi.

HBOT tedavisi alan HPS'li 3. grup, HPS'li 2. grup ve 1. grup (kontrol) istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

**BULGULAR**

1.grupta 10 sıçan, 2.grupta 6 sıçan ve tedavi verilen 3.grupta 8 sıçan ile çalışma sonlandırıldı. Koledok kanalını bağladığımız 2. ve 3. gruptaki sıçanlarda HPS geliştiği görüldü.

Tedavi verilen 3.gruptaki sıçanlar, HPS olan 2. grupla karşılaştırıldığında tedavi histopatolojik açıdan akciğerlerdeki damar çaplarını ve iltihabi hüre infiltrasyonunu istatistiksel olarak anlamlı derecede azalttı. Karaciğer fonksiyon testleri(KCFT) değerlerinden total bilirubin, direk bilirubin, AST, GGT değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldı. Albumin, ALT, ALP değerleri de düştü ama istatistiksel olarak anlamlı çıkmadı. A.pH, Parsiyel Arteriyel Karbondioksit basıncı($A.PCO_2$)değerlerinde azalma, parsiyel arteriyel oksijen basıncı($A.PO_2$), oksijen saturasyonları($SatO_2$) değerlerinde artış gözlendi. Fakat bu değişiklikler de istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Gruplarda NO, NO sentaz, östrojen arasında anlamlı fark görülmedi.

**SONUÇ**

Bu deneysel çalışmada, HBOT'un, HPS'nin karaciğer ve özellikle akciğer üzerine olan bazı olumsuz etkilerini azalttığı gösterilmiştir. HBOT verilen 3. grupta; Tıkanma sarılığına ait değerlerde azalma, perialveolar (arteryel) damar çaplarında daralma, NO ve NO sentaz değerlerinde düşme olduğu görüldü. Klinisyenlerin HBOT'u HPS'nin tedavisinde düşünebileceğini umuyoruz.

**ANAHTAR KELİMELER**

HPS, HBOT, deneysel çalışma

# ABSTRACT


## EFFECT OF HYPERBARIC OXYGEN IN EXPERIMENTAL HEPATOPULMONARY SYNDROME

### INTRODUCTION

Hepatopulmonary syndrome(HPS) characterized by portal hypertension secondary to chronic liver disease, intrapulmonary vascular dilatation, and gas exchange abnormality leading to severe arterial hypoxemia.

Many different drugs have been tried to treat HPS. Most drug studies involve animal experiments. Human studies were generally insufficient in terms of sample size. Studies have shown that hypoxia and liver function tests result have improved with hyperbarıc oxygen therapy in HPS patients.

In our study, how the HPS created in the subjects would be affected by HBOT will be revealed by histopathologically and biochemically.

### MATERIAL AND METHODS

In our study, 250-300 gr. 30 adult female Wistar Albino rats older than 5 months were used as experimental animal. Rats were divided into 3 groups, each of which have ten animal. The first group was determined as the control group and the second and third group as the study group.

Common bile duct was dissected via operation closed without any procedure and hyperbaric oxygen therapy(HBOT) was not performed in group 1 (as control group). Common bile duct was dissected and ligated via operation and HBOT was not performed in group 2. Common bile duct dissected and ligated in group 3. HBOT

was applied for 4 weeks after 1 week from operation in group 3. All groups sacrificed at the end of the 5th week.

Biochemical livea functions including nitric oxide(NO) and NO synthase levels measured from all rats preoperation. At the end of the study, NO, NO synthase, albumin, alanin transaminaz(ALT), aspartat transaminaz (AST), alkalen fosfataz(ALP), gama-glutamil transpeptidaz(GGT), total bilirubin, direct bilirubin, indirect bilirubin, estrogen and blood gases were studied from the blood taken just before sacrification. Liver and lungs were removed totally. All results were analyzed and examined histopathologically.

Third group with HPS received HBOT, 2nd group with HPS and 1st group were compared statistically.

**RESULTS**

The study was ended with 10 rats in the first group, 6 rats in the second group and 8 rats in the third group. It was observed that HPS developed in the second group and third group of rats that we ligated the common bile duct.

When compared the third group with the second group, it is observed that the third group which received HBOT had significantly smaller histopathologically vascular diameters and reduced inflammatory infiltration in the lungs. Total bilirubin, direct bilirubin, AST, GGT levels decreased significantly. Albumin, ALT, ALP levels also decreased but it was not statistically significant. A.pH, partial pressure of carbon dioxide($A.pCO_2$) levels decreased, arterial partial pressure of oxygen ($A.pO_2$), OXYGEN saturation($SatO_2$) levels increased. However, these changes were not statistically significant.

There was no significant difference between NO, NO synthase and estrogen levels in 3 groups.

**CONCLUSION**

It has been shown in this experimental study that hyperbaric oxygen therapy reduces some negative effects of hepatopulmonary syndrome on liver and especially

lung. In the third group given HBOT observed that there was a decrease in the values of obstructive jaundice, perialveolar (arterial) vessel diameters, NO and NO synthase values. We hope clinicians may consider HBOT in the treatment of HPS

**KEYWORDS**

HPS, HBOT, experimental study

# 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatopulmoner sendrom(HPS); daha önce akciğer hastalığı olmayan kronik karaciğer hastalığı ve karaciğer sirozu hastalarında dispne ile seyreden, perialveoler (özellikle arteriyel) damarlarda dilatasyon ile karakterize ve hipoksiye yol açan bir sendromdur. Karaciğer transplantasyonundan sonra sendromun kaybolması primer patolojinin karaciğerde olduğunun kanıtıdır (1).

HPS' nin fizyopatolojisi ile ilgili bir takım vazoaktif medyatörler sorumlu tutulmaktadır. Bu medyatörlerden birisinin de nitrik oksit(NO) olduğu saptanmıştır (2). NO artışında östrojenin önemli ölçüde katkı payı olduğu ifade edilmiştir (3). Östrojenin kronik karaciğer hastalarında özellikle karaciğer sirozunda, yıkımının geri kaldığı; buna bağlı olarak östrojenin in vivo balansının bozulmasıyla dolaşımdaki yüksek östrojen konsantrasyonunun periferde arteriyel kökenli damarlarda genişlemelere yol açtığı kabul edilmiştir. Bu düşünceden hareketle HPS'de perialveolar damar genişlemelerinden östrojen sorumlu tutularak yapılan deneysel çalışmalar bu savı kanıtlamıştır. HPS'de östrojenin ve dolayısıyla NO üretiminin en aza indirilmesini hedefleyen çalışmalar; perialveolar damar genişlemeleri ve bunların yol açtığı hipokside düzelmelere yol açmıştır. Karaciğer yetmezliği ve sirotik hastalarda görülen oksijenizasyon yetersizliğinin bir sebebi de HPS'dir (2).

Hiperbarik oksijen tedavisi(HBOT) ile yapılan deneysel çalışmalar göstermiştir ki; HBOT koledok ligasyonu sonrasında karaciğerde ortaya oksidadif hasarı, hepatosit hasarını, safra kanalı proliferasyonunu ve fibrozis'i azaltabilmektedir (3). Ancak yaptığımız literatür taramasında HPS'de HBOT kullanımı ve bu tedavinin akciğer üzerine olan etkilerini araştıran bir çalışmaya rastlamadık. Literatürde koledok bağlanılarak oluşturulan deneysel HPS modelinde, karaciğer değişiklikleri ve HPS'nin gelişmesinin 2. haftadan itibaren gerçekleştiği gösterilmiştir (2, 4).

HPS'de ortaya çıkan intrapulmoner vasküler dilatasyonlara(IPVD) bağlı olarak gelişen şantlarda, klasik A-V şantlardan farklı olarak $FiO_2$ artışı ile $PO_2$

artmaktadır (5). Bu durum tez çalışmamızın temel hipotezi olan; HBOT'un, HPS'de etkili olabileceği savımızı desteklemektedir.

Bu tez çalışması; koledok ligasyon modeli ile HPS geliştirilen sıçanlarda HBOT'un, HPS'nin oksijenizasyon parametreleri($pO_2$, $O_2$ satürasyonu) ve HPS'nin akciğerlerdeki reversible olan histopatolojik değişiklikleri üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçlamaktadır.

# 2.GENEL BİLGİLER

## 2.1.TARİHÇE

Hepatopulmoner sendrom; kronik karaciğer hastalığına bağlı portal hipertansiyon ve intrapulmoner vasküler dilatasyonlar ile arteriyel hipoksemiye yol açan, gaz değişim anormalliği ile karakterize bir sendromdur.

Rydell ve Hoffbauer 1956 yılında sirozlu bir hastada progressif dispneyi, kardiak outputun %40'ına varan pulmoner vasküler şantı ve %73'e kadar düşen oksijen satürasyonunu göstermiştir. Yaptıkları otopside arteriovenöz anastomozları ve dilate pulmoner damarları göstermişlerdir (6). 1977 yılında Kennedy ve Knudson ilk kez HPS'yi karaciğer disfonksiyonu, intrapulmoner vazodilatasyon ve hipoksemi triadı olarak tanımlamıştır (7). Fluckinger 1884 yılında karaciğer ve akciğer arasındaki klinik etkileşimleri ortaya koymuştur. Karaciğer tutulumu olan sifilizli bir hastada siyanoz, çomak parmak ve siroz birlikteliğini tarif etmiştir (8).

Krowka ve Cortese, HPS'deki tanı kriterlerini ortaya koymuşlardır. Karaciğer hastalığı ile birlikte alveoler–arterial oksijen gradientinin >20 mmHg olması, $PO_2$<70 mmHg olması, pulmoner vasküler değişikliklerin ve arteriovenöz şantların özel yöntemlerle gösterilmesi tanı kriterleri olarak kullanılmıştır (9).

1988'e kadar HPS, karaciğer nakli için bir kontrendikasyon olarak kabul edilirdi. Ancak sonraları nakillerin hipoksemide tersine yol açtığı ve karaciğer nakli sonrası sağkalımın %70 civarında olduğu gözlendi. Bu bulgular yanında, HPS için etkili bir tıbbi tedavinin olmaması, hipokseminin ilerleyici doğası ve karaciğer nakli yapılmadığındaki yüksek mortalite düzeyleri göz önüne alınırsa; HPS, karaciğer nakli için bir endikasyon olabilir (10).

## 2.2.HEPATOPULMONER SENDROMUN OLUŞUMU VE PATOFİZYOLOJİSİ

HPS patofizyolojisi hakkındaki bilgilerin çoğu hayvan deneylerinden elde edilmiştir. En yaygın olarak kullanılan HPS modeli, sekonder biliyer sirozu oluşturmak için ratlarda ortak safra kanalı ligasyondur. Bu işlem ratlarda in vivo olarak ölçülebilen ve HPS'nin insanlarda oluşturduğu değişikliklere benzeyen kan oksijenizasyon bozukluğu ve İPVD gibi değişikliklerle sonuçlanır. Bu bulguların bazıları insanlarda da doğrulanmıştır (11).

HPS oluşumundaki temel değişiklik İPVD olarak kabul edilmektedir. İPVD oluşumunda ise suçlanan en önemli mediatörler NO ve karbon monoksittir. Hayvan deneylerinde endotelyal NO sentezini etkileyen proteinler endotelin-1 ile A ve B reseptörleri, hemoksijenaz-1, tümör nekroz faktör alfa ve NO sentazdır. HPS'li hastalarda ekspiryunda atılan NO seviyeleri normalden yüksek bulunmuştur. Endotelyal NO sentezini baskılayan metilen mavisi ve L-NAME gibi bazı maddelerin HPS'li hastalara uygulanması ekspiryumda atılan NO seviyesini azaltmış ve hastalarda bazı HPS parametrelerinin düzelmesini sağlamıştır. Anjiyogenez de HPS gelişiminde önemli bir fenomen olarak kabul edilir. Endotelyal büyüme faktörü ve diğer ilgili moleküller bu fenomen ile ilişkili olabilir (12, 13).

Sonuç olarak; HPS'nin İPVD'ye yol açarak, bir tür arteriovenöz şant oluşturduğu düşünülmektedir. Normalde perialveoler kapiller damar çapı 8–15 μm iken HPS'de damar çapları 500 μm'ye kadar genişlemektedir. Bu genişleme ventilasyon perfüzyon bozukluğuna ve oksijen difüzyonunda kısıtlılığa sebebiyet vermektedir (1, 14, 15, 16).

İPVD temel olarak 3 mekanizma ile hipoksiye ve HPS kliniğinin gelişmesine neden olur (9):

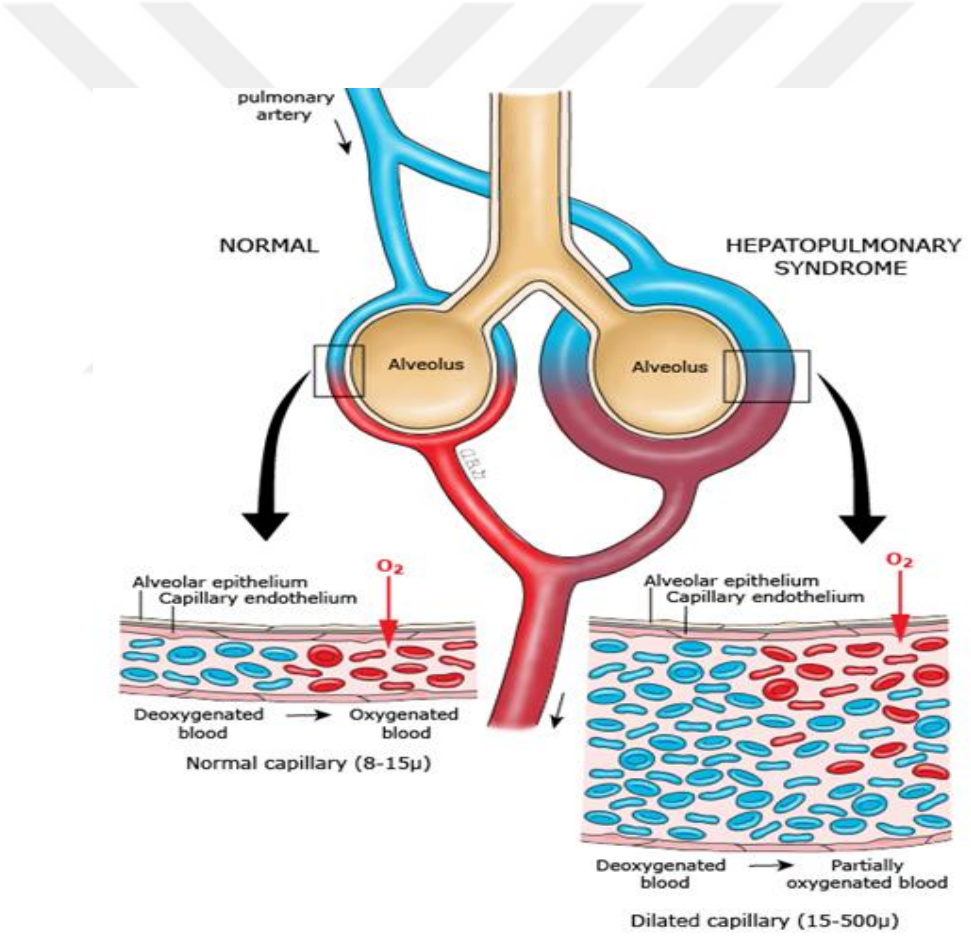
1-İleri derecede genişlemiş intrapulmoner damarlardaki kanın tamamının oksijenize olamaması ve sonuç olarak alveollerden geçip giden kanın mix bir venöz kan halini alması,

2-İleri derecede genişlemiş perialveoler kapiller yataktaki kanın hızlıca akıp gitmesi ve gaz alışverişine zaman tanımayan bir şant etkisinin oluşması.

3-Genişlemiş perialveoler damardaki özellikle alveol çeperine uzak, merkezde kalan kanın oksijen ve karbondioksit alışverişini sağlayacak alveoler yüzey bulamaması olarak özetlenebilir (Şekil 1).

Sonuç olarak HPS'de ventilasyon perfüzyon bozukluğu ve hipoksi gelişir.

HPS'de İPVD'ye bağlı gelişen şant, gerçek anatomik şant gibi davranmaz. Hastaya oksijen desteği verilmesi($FiO_2$'nin arttırılması) kapiller ortasında kalan kanın da oksijenlenmesini sağlayarak $PO_2$'yi artıracaktır. Fakat anatomik şantlarda $FiO_2$ artışının $PO_2$'yi arttırmadığı görülür. Bu özellik ile, HPS ve arteriovenöz pulmoner şantlar birbirinden ayrılır (5).




**Şekil 1.**HPS'de gelişen İPVD' ye bağlı hipoksi oluşum mekanizması (10).

## 2.3.SIKLIK VE SINIFLAMA

Kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda HPS görülme sıklığı tanı ölçütlerine, kullanılan yöntemlere ve incelenen popülasyona bağlı olarak %4-47 arasında değişmektedir (10, 17). Aralığın bu kadar geniş olmasının sebebi HPS tanısında kullanılan kriterlerin ve ölçüm yöntemlerini farklılık göstermesinden kaynaklanmaktadır. Bir prospektif çalışmada sirozlu 111 hasta transtorasik kontrast ekokardiyografi, kan gazı analizi ve solunum fonksiyon testi ile tetkik edilmiş ve %24 oranında HPS bildirilmiştir (17). Karaciğer sirozu olan hastalarla ilgili bir başka prospektif çalışmada, aynı kriterler kullanılmış ve oran %26 olarak saptanmıştır (18).

Hipokseminin şiddetine göre HPS 4 sınıfa ayrılabilir (19). HPS şiddet sınıflaması tablo 1 de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** HPS şiddet sınıflaması. Tüm $PO_2$ düzeyleri hastalar oda havasında ($FiO_2$ = %21) solurken ölçülen $PO_2$ düzeyleridir.

| **HPS şiddeti** | **$PO_2$ düzeyi** |
|---|---|
| Hafif | ≥ 80 mmHg |
| Orta | < 80 ve ≥ 60 mmHg arasında |
| Şiddetli | < 60 ve ≥ 50 mmHg arasında |
| Çok şiddetli | < 50 mmHg, |

## 2.4.HEPATOPULMONER SENDROM'DA KLİNİK ÖZELLİKLER

### 2.4.1.Semptom ve Bulgular

Hepatopulmoner sendromda görülen klinik özellikler altta yatan karaciğer ve akciğer hastalığına bağlıdır. Bilinen karaciğer hastalığı olan hastaların %80'inden fazlasında ilk semptom dispnedir. Bu dispne genellikle ilerleyici karakterdedir (20).

HPS'li hastaların çoğunda, hiçbiri HPS için duyarlı veya özgül olmayan, kronik karaciğer hastalığı belirtileri (zayıflık, yorgunluk, sarılık) vardır. Bu belirtilere anoreksi, asit, hepatomegali, splenomegali, spider anjiyom, palmar eritem, tırnak değişiklikleri, dijital clubbing, hipertrofik osteoartropati, caput medusa, jinekomasti ve testiküler atrofi gibi bulgular eşlik edebilir. Bazı hastalar, özofagus varisi ya da mide varisleri nedeniyle gastrointestinal kanama öyküsü tanımlar (21).

HPS'li hastalarda İPVD'ye bağlı gelişen akciğer semptomları ön plandadır. Dispne en sık görülen semptomdur. HPS'li hastaların çoğunda, genellikle yıllar süren karaciğer hastalığından sonra, eforda, istirahatte veya her ikisinde birden dispne gelişir. Bununla birlikte, dispne, karaciğer hastalığı olan hastalarda spesifik olmayan bir bulgudur, çünkü karaciğer ile ilgili diğer durumların da bir sonucu olabilir (22).

HPS'li hastalarda platipne sık karşılaşılan semptomlardan biridir. Platipne tanım olarak oturur pozisyona gelindiğinde dispnenin artması ve hastanın yatar pozisyonu geçtiğinde bu solunum sıkıntısının rahatlaması olarak tanımlanabilir. HPS'li hastalarda platipne %66 oranındayken, HPS olmayan kronik karaciğer hastalarında %6 oranında pozitif saptanmıştır (23).

Ortodeoksi hastanın yatar pozisyondan oturur pozisyona geçtiğinde arteryel $PaO_2$'nin 4 mmHg'den fazla düşmesi olarak tanımlanır. HPS'li hastalarda platipneye göre daha yüksek oranda pozitif saptanan bir klinik durumdur. Platipne hastalarının %66'sında pozitif iken, ortodeoksi %88'inde pozitif saptanabilir (24).

Platipne ve ortodeoksinin HPS'li hastalarda sık görülmesinin sebebi, HPS' nin sebep olduğu İPVD'nin akciğer bazellerini üst loblara göre daha çok etkilemesi olarak düşünülmektedir (25).

### 2.4.2.Görüntülüleme Yöntemleri

HPS'de görüntüleme yöntemi olarak akciğer filmi, bilgisayarlı akciğer tomografisi ve kontrastlı pulmoner anjiyografi kullanılır.

HPS'li hastaların direkt akciğer filmleri genelde anlamlı bulgular içermez. Akciğer bazellerinde iki taraflı parankim değişiklikleri görülebilir. Bunun İPVD'ye sekonder olduğu düşünülmektedir (26).

Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi(HRCT), İPVD'nin iki karakteristik bulgusunu ortaya çıkarabilir. Bunlar genişlemiş periferik pulmoner damar yapısı ve artmış pulmoner arter - bronş çapı oranıdır. HPS'li 10 hastayı içeren bir çalışmada bu iki bulgu HPS'li hastaları sadece hipoksemisi olan siroz hastalarından başarılı bir şekilde ayırmıştır (26). Fakat yapılan başka bir çalışmada bu bulguların evrensel olmadığı gösterilmiş (27), HPS'si olan 23 hastanın hiçbirinde pulmoner arter bronş çapı oranında değişiklik saptanmamıştır (28). Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi ile pozitron emisyon tomografisi birleşiminden oluşan özel teknikler perfüzyon defektleri olarak ortaya çıkan subplevral retikülonodüler opasitelerin ya da akciğer tabanındaki dilate olmuş damarların gösterilmesinde faydalı olabilir fakat bunlar rutin olarak kullanılmamaktadır (29).

Kontrast pulmoner anjiyografi ile intrapulmoner arterio-venöz şantların ne derecede olduğu ortaya konmaya çalışılmaktadır. Fakat, invaziv bir tetkik olması sebebiyle günümüzde rutin olarak kullanılmamaktadır (30).

### 2.4.3.Akciğer Fonksiyon Testleri

Akciğer fonksiyon testleri HPS tanısı koymak için çok kullanışlı olmamakla birlikte ayırıcı tanıdaki diğer hastalıkları elemesi sebebiyle işe yaramaktadır. HPS'si olan hastaların spirometre testleri (altta yatan ek bir obstrüktif ya da restriktif akciğer hastalığı olmamak kaydıyla) genellikle normaldir. Akciğer volüm testleri genellikle normal saptanmaktadır. Fakat karbonmonoksit difüzyon kapasiteleri genellikle orta ya da şiddetli derecede bozulmuştur (31). Yapılan bir çalışmada HPS olan 18

hastanın 5'inde karbonmonoksit difüzyon kapasiteleri, normalin %20 altında saptanmıştır (30).

## 2.5.HEPATOPULMONER SENDROMDA TANI

Kronik karaciğer patolojisi olan hastalarda dispne, platipne, ortodeoksi, saptanması ya da periferik oksijen saturasyonunun %96'nın altında olması gibi oksijenizasyon bozukluğunu düşündüren bulguların olması durumunda HPS'den şüphelenilmelidir (22).

HPS tanısından şüphelenilen hastalarda oda havasında periferik oksijen satürasyonu %96'nın altında olması durumunda arteriyel kan gazı analizi yapılmalıdır. Altmış beş yaş üstü hastalarda alveolar arteriyal oksijen gradienti ($AaO_2$) nin 15 mmHg'nin üzerinde olması yada parsiyel oksijen basıncının($PO_2$) 70 mmHg'nin altında olması, 65 yaş altı hastalarda ise $AaO_2$'nin 20 mmHg üzerinde olması ya da $PO_2$'nin 80 mmHg'nin altında olması HPS açısından riskli bozulmuş oksijenizasyonu gösterir. Bu hastalara transtorasik kontrast ekokardiyografi gereklidir (24). Bu teknikte intrapulmoner damar şantları efektif şekilde gösterilebilmektedir. Kontrast ekokardiyografi, HPS'nin ana özelliği olan IPVD'nin taranmasına izin veren hassas, kalitatif ve invazif olmayan bir yöntemdir. HPS tanısı için altın standart teknik olarak kabul edilir (1, 32).

Daha önceki kriterler 2004 yılında kullanılmış olmasına rağmen, parametrelerde birtakım farklılıklar mevcuttu. Yaşı ne olursa olsun ($AaO_2$)> 20 mmHg. ve / veya yatarak oturarak ya da, ayakta $pO_2$<70 mmHg olması, en yaygın kabul gören kan gazı kriterleriydi (15, 20, 33-35).

Macroaggregated albumin akciğer perfüzyon taraması, IPVD varlığını tespit edebilen bir tekniktir. Bu yaklaşımın temeli kontrast ekokardiyografiye benzer. Bu durumda, Teknesyum-99 etiketli albümin partikülleri, IPVD'nin varlığı nedeniyle akciğer dışı bölgelere ulaşabilir (33).

Pulmoner arteriyografi tekniğinin uygulanması şiddetli hipoksemi varlığı ve %100 oksijen takviyesine yanıt eksikliği ve emboloterapi olasılığı nedeniyle arteriyovenöz şantların varlığı ile karakterize olan HPS'den şüphelenilen vakalar için önerilmektedir (30, 36 ).

Horvatits ve arkadaşlarının 2014'de yaptıkları bir çalışmada, HPS hastalarının kanındaki Von Willebrand faktör antijeni seviyelerinin arttığını ve bunun gazometrik anormallikler ile ilişkili olduğunu bulmuştur (37).

Toraks BT taraması ise eşlik eden diğer akciğer hastalıklarını ayrıcı tanısında yardımcı olmaktadır (38).

## 2.6.HEPATOPULMONER SENDROMDA TEDAVİ

HPS tedavisi için birçok farklı ilaç denenmiştir. İlaç çalışmalarının çoğu hayvan deneyleri şeklindedir. İnsan çalışmaları ise genellikle sayı açısından yetersiz kalmıştır. Birçok etken madde denenmesine rağmen gerçekten etkinliği yeterli olan ilaç bulunamamıştır. Kısmen fayda gösteren ilaçlardan bazıları somatostatin analogları, norfloksasin, inhale nitrik oksit, aspirin gibi siklooksijenaz inhibitörleri ve indometazin, mikofenolat, siklofosfamit ve sorafenib gibi immünsüpresan ajanlar, beta blokerler, paroksetin, rosuvastatin, kaspaz 3 inhibitörleri, metilen mavisi ve iloprost bu ilaçlardan bazılarıdır (39-54). İnsan testlerinde kullanılan etken maddelerden bazıları sarımsak ve pentoksifilindir. Pentoksifilin bazı hayvan testlerinde olumlu sonuçlar vermiştir. Bazı insan ve çocuklarda da kullanılmasına rağmen yapılan deneyler 10 hastanın altındadır. Oksijenizasyonda düzelme sağlamıştır fakat gastrointestinal yan etkileri olmuştur (55-57). Sarımsak kullanımı hayvanlarda test edilmemiştir ve mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır fakat sarımsak yağı kapsül ile yapılan çalışmalarda plaseboya göre anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Oksijenizasyon da düzelme ve semptomlar da gerileme saptanmıştır (58, 59). İlaç kullanımı açısından prospektif kontrollü çalışmalar gerekmektedir.

İstirahat halinde ciddi hipoksemisi olan HPS hastalarında oksijen tedavisi önerilmektedir (32, 60). Oksijen tedavisi ile ilgili 2 vaka çalışması mevcuttur. Bu iki çalışmanın da uzun dönem sonuçlarında oksijen tedavisi ile ciddi hipoksinin ve karaciğer fonksiyon testleri düzeldiği gözlemlenmiştir (61).

Transjuguler intrahepatik portosistemik şant(TİPS)'ın, HPS hastalarında kullanımı ile ilgili yeterli literatür bulunmamaktadır (32, 62). 12 ve 3 hastalık 2 ayrı çalışmada faydalanma konusunda çok değişken sonuçlar mevcuttur (63, 64).

HPS'de tek efektif tedavi karaciğer nakli olarak karşımıza çıkmaktadır. Gerçekten de yapılan çalışmalar karaciğer naklinin HPS'li hastalarda sağkalımı arttırdığını kanıtlamıştır (33, 65). Karaciğer nakli önceliğinin hastalığı daha ağır seyreden kişilere verilmesi önerilmektedir (65, 66).

## 2.7.HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ

Hiperbarik oksijen tedavisi tanım olarak kapalı bir sistem içerisinde %100 oksijenin 1 atmosfer basınçtan daha yüksek basınçlarda sürekli veya aralıklı solunmasıdır. Böyle bir oksijen dozu, doku düzeyinde oksijen seviyesini 1500-1700 mmHg'ye kadar çıkarabilmektedir. Yüksek doz oksijenin hücresel fizyolojik ve biyokimyasal olarak faydalı etkileri bulunmaktadır. HBOT doku içinde gaz hareketlerinin belli yasalara göre davranması esasına bağlıdır. Bunlar Boyle-Mariotte (sabit bir ısıda bir gazın volüm ve basıncı ters orantılıdır) ve Henry (sabit bir ısıda bir sıvıda çözünen gaz miktarı sistem içerisinde bulunan gazın parsiyel basıncı ile doğru orantılıdır) yasalarıdır. Buna göre basınç altında gaz kabarcıklarında 2/3 oranında küçülme sağlanır. Oksijenin dokuda çözülmesi sağlanarak hızla metabolizmaya katılması sağlanır (67).

HBOT'un damarlarda vazokonstriktif etkisi vardır. Dokulardaki ödemin geriye dönüşünü hızlandırır ve kan akımını yavaşlatarak düzenler. Yüksek oksijen basıncı ile distaldeki iskemilerin düzelmesini sağlar ve yara iyileşmesini hızlandırır. Neovaskülarizasyonu provake eder. Trombosit agregasyonunu azaltır (68, 69). Toksinleri(C. Perfiringens alfa toksini) parçalayarak detoksifikasyon'a, dokulardaki oksijen miktarını ve basıncını artırarak oksidasyon'a yardımcı olur. Hücre büyümesi ve bölünmesini hızlandırır. Bu sayede fibroblast, osteblast ve osteklast ve granülositlerin etkisi ile kollagen sentezi ve yara tamiri işlemi hızlandırılır (69, 70). Özellikle anaerobiklere olmak üzere ortamda anti bakteriyel etkinlik gösterir (71). Aksonal rejenerasyonu hızlandır (72).

Bir çalışmada deneysel olarak oluşturulmuş sirotik sıçanlara HBOT verilerek hepatektomi yapıldı. HBOT tedavisi verilen grupta ALT ve AST seviyeleri, hepatektomi sonrası siroz grubuna göre anlamlı olarak azaldı. HBOT tedavisi alan grupta hepatosit rejenerasyonu'nun arttığı gösterildi (73).

Literatürde HPS'de HBOT kullanımına ilişkin herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

# 3.MATERYAL VE METOD

Çalışmamız; Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi (KONÜDAM) Etik Kurul Başkanlığı'nın 23.09.2019 tarih ve 2019/010 sayılı kararına göre etik açıdan uygun bulunmuştur. Çalışma aynı merkezde gerçekleştirilmiştir.

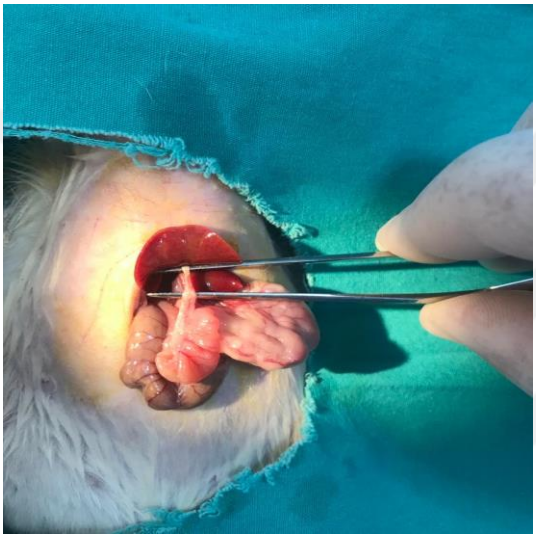
Çalışmada deney hayvanı olarak 250-300 g. vücut ağırlıklı, 5 aydan büyük, 30 adet yetişkin dişi Wistar Albino sıçan kullanıldı. Sıçanlar 12/12 aydınlık-karanlık periyodunun uygulandığı saatte 15 defa havalandırılması yapılan, yaklaşık %±50 nispi nemli, ortalama 22±1 °C sıcaklığı olan odalarda her kafeste 5 sıçan olacak şekilde beslendi. Sıçanlar 3 gruba ayrıldı. 1. grup kontrol, 2. ve 3. grup çalışma grubu olarak belirlendi. Deney grupları Tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.**Deney grupları.

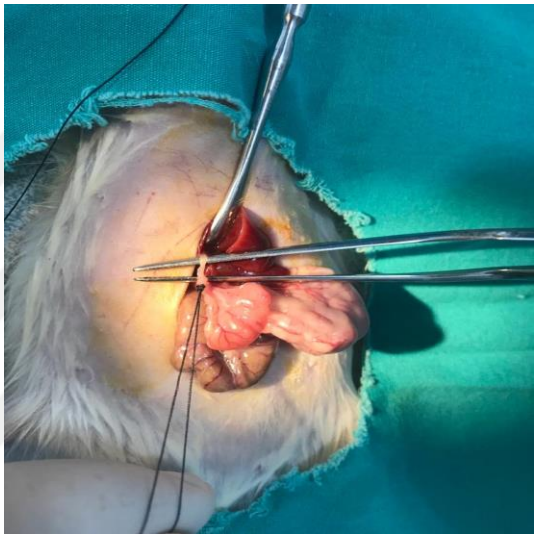
| **Deney grupları** | **Yapılan işlem** | **Denek sayıları** |
|---|---|---|
| 1.grup<br>( Kontrol ) | Laparotomi + koledok disseksiyonu | 10 |
| 2.grup | Laparotomi + koledok bağlanması ve kesilmesi. | 10 |
| 3.grup | Laparotomi + koledok bağlanması ve kesilmesi + HBOT uygulanması | 10 |

Tüm deneklerden laparotomi öncesi 1 ml kan örneği alındı ve numunelerden NO, NO sentaz çalışıldı.

Tüm deneklere intraperitoneal ketaminhidroklorür (2 mg/kg,10 mg/ml) anestezisi altında, uygun saha temizliği ve steril örtünmeyi takiben 2cm'lik orta hat kesi ile laparotomi yapıldı. 1. gruptaki sıçanların koledokları diseke edildi. Başka işlem yapılmadı. Karın 3/0 prolen ile kapatıldı. 2. ve 3. gruptaki sıçanların koledokları diseke edildi ve 5/0 ipekle iki yerden bağlandı (Şekil 2-3) ve arası kesildi. Daha sonra karın 3/0 prolen ile kapatıldı. İşlemden 6 saat sonra sıçanların istedikleri kadar su ve özel sıçan yemlerine ulaşmaları sağlanacak şekilde kafeslerine yerleştirildi.



**Şekil 2.** Koledok diseksiyonu



**Şekil 3**. Koledok bağlanması ve kesilmesi

Postoperatif 1 hafta boyunca ağrı kesici olarak sularına ibuprofen karıştırıldı. Sabah akşam kafes-sıçan viziti yapıldı.1 hafta sonra, 3. Gruba haftada 5 gün olacak şekilde,4 hafta boyunca HBOT tedavisi verildi. Diğer gruplara HBOT veya ek tedavi yapılmadı.

5. hafta sonunda bütün denekler intrakardiyak olarak 5-6 cc kan alınarak sakrifiye edildi (Şekil 4). Sıçanların her iki akciğer ve karaciğeri enblok çıkartıldı ve %10 formaldehit solusyonunda tespit edildi (Şekil 5-6-7).

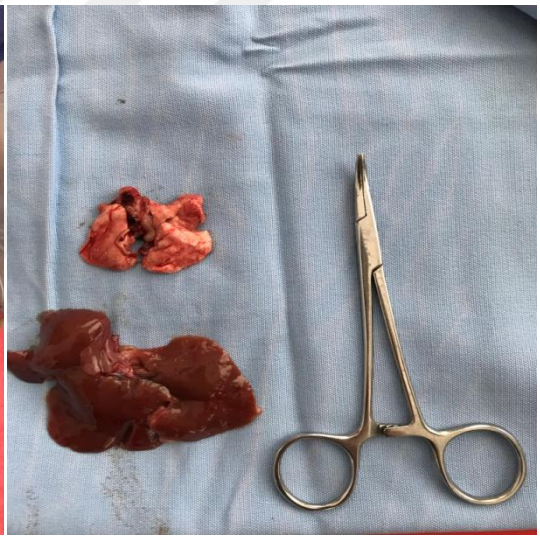


**Şekil 4.** İntrakardiak kan alınması,



**Şekil 5.** torakotomi ve laparatomi.





**Şekil 6-7.** Akciğerlerin ve karaciğerin çıkarılmadan önce ve sonraki görüntüleri.

### 3.1.HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ UYGULAMASI

Çalışmamızda yalnız 3. gruba, 8. günden itibaren HBOT verilmeye başlandı. Sıçanlar bulundukları kafeslerde deney basınç tankına (şekil 8) yerleştirildi ve tankın kapağı kapatılarak hava almayacak şekilde sıkıştırıldı. Sonrasında yaklaşık 10 dakika boyunca bir taraftan %100 oksijen verilirken, diğer taraftan tahliye vanası açılarak tank içindeki oksijen miktarı kademeli olarak arttırıldı. Ventilasyon sonrasında sıçanlar 10 dakikada %100 oksijen ile 2,4 ATA (1 ATA= 760 mmHg) basınca daldırıldı. Dalış işlemi sonrasında 60 dakika 45 feet derinlikte 20 dakikada bir ventilasyon yapılarak oksijen solutuldu. 10 dakikada, hiperbarik tankı basıncı normal oda basıncına düşürülerek tedavi sonlandırıldı. Bu şekilde 3. gruba 8. günden başlayarak sakrifiye edilecekleri günden 1 gün öncesine kadar haftada 5 gün, günde bir seans olmak üzere HBOT uygulandı.




**Şekil 8.** Hiperbarik oksijen tedavisi tankı.

## 3.2.BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

Sakrifikasyonda alınan kan numunelerinden çalışılan kan gazı değerlendirmeleri Siemens Rapid Point 500 kan gazı cihazında yapıldı. Deneklerin $A.PO_2$, $A.PCO_2$, pH düzeyleri ve oksijen saturasyonları ölçüldü.

Sakrifikasyon sırasında alınan kandan östrojen (östradiol), karaciğer fonksiyon testleri(KCFT); albümin, alanin transaminaz(ALT), aspartat transaminaz (AST), alkalen fosfataz(ALP), gama-glutamil transpeptidaz(GGT), total bilirubin, direkt bilirubin ve indirekt bilirubin değerleri Olympus/AU 5200 biyokimya otoanalizörde, despektrofotometrik olarak ölçüldü. NO, NO sentaz düzeyleri ELISA yöntemiyle tayin edildi.

Çalışma günü alınan kanlar laboratuar analiz kuralları gereği (74), soğuk zincire uyularak, 30 dakika içinde 2-3'lu gruplar halinde KEAH laboratuarına çalışılmak üzere teslim edildi.

### 3.3.PATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Geniş relaparotomi ve torakotomide, karaciğer ve diğer organlar makroskopik olarak değerlendirildi. Deneklerden alınan akciğerler ve karaciğer dokuları bir bütün halinde çıkartıldı. Histopatolojik inceleme için %10'luk formaldehit solüsyonunun içine konuldu. Üzerine denek numaraları yazıldı. KEAH patoloji laboratuarında, patoloji uzmanı tarafından incelenmek üzere hazırlandı. Dokular parafin bloklara gömüldü. Bu bloklar mikrotom yardımı ile 5 mikron kalınlığında kesilerek ve Hematoksilen-Eozin(HE) ile boyandı. İnceleme ışık mikroskobu ile x4, x10, x20, x40, x100 büyütülerek yapıldı. İncelemeyi yapan patoloji uzmanı, grup bilgilerinden habersiz olarak çalışmasını sürdürdü. Sıçan karaciğerinden karaciğer büyüklüğüne göre 3-5 adet örnek alındı. Sıçan karaciğerindeki siroz, pleomorfizm, periduktal proliferasyon ve fibrozisin tespiti ile ortaya konarak sınıflandırıldı. Patolojik bulgular; hiç olmaması 0, hafif olması 1, orta derecede olması 2, ağır derecede olması 3 olarak derecelendirildi. Gruplar arasında patolojik bulgular karşılaştırıldı.

Her denek için;

1. Sağ ve sol akciğer ana bronşa en yakın ve en büyük çaplı damar çapı,
2. Sağ ve sol akciğer orta kesim alveol çevresindeki en büyük damar çapı,
3. Sağ ve sol akciğer plevra komşuluğundaki en büyük damar çapı ölçüldü.

Böylece sağ ve sol akciğer olmak üzere her iki akciğerden belli alanlardan 3'er adet toplamda 6 adet numune değerlendirildi. Perialveoler kapiller damar çapları patoloji uzmanı tarafından okülometre ile ölçüldü.

HPS gelişimi ise parsiyel oksijen basıncının 70 mmHg'den az olması ve akciğer perialveolar kapiller dilatasyonun varlığının gösterilmesi olarak kabul edildi. Akciğer bulgularından iltihabi hücre infiltrasyonu hiç olmaması 0, hafif olması 1, orta derecede olması 2, ağır derecede olması 3 olarak derecelendirildi. Akciğer bulgularından bronşial duvar harabiyeti'nin hiç olmaması 0, olması 1 olarak değerlendirildi.

Perialveoler kapiller damarların genişlemesi, gruplar arasında kıyaslandı. Değerlendirme preperatları deney hayvanlarının tamamından sağ ve sol akciğer lobları örneklendi.

## 3.4.İSTATİKSEL ANALİZ

Çalışmamızda verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for the SocialSciences, Chicago, IL, USA) programının 21.0 versiyonu kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerinde sürekli değişkenler için ortalama değer, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler; kesikli değişkenler için ise sayı ve % değerleri hesaplandı. Başlangıç analizleri olarak normal dağılımın değerlendirilmesinde Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanıldı. Bağımsız iki grup arası karşılaştırmalarda; Mann Whitney U, ki-kare, eğimde ki-kare, Fisher'ın kesin testleri uygulandı. Bağımlı iki grup arası karşılaştırmada Wilcoxon işaretli sıralar testi uygulandı. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilerek $p<0,05$ istatistiksel anlamlılık olarak tanımlandı.

# 4.BULGULAR

Cerrahi işlem sonrası bazı denekler öldü. Bu nedenle 1. grupta 10, 2. grupta 6, 3. grupta 8 sıçan değerlendirmeye alındı. Ölen deneklere otopsi yapılmadı.

## 4.1 BİYOKİMYA SONUÇLARI

### 4.1.1 Sakrifikasyon Sonrası Kan Gazı Sonuçları

**Tablo 3**. Sakrifikasyon sonrası kan gazı sonuçları.

| Kan Gazı | Grup 1 (n=10) | Grup 2 (n=6) | Grup 3 (n=8) |
|---|---|---|---|
| | Ortalama±std.sapma | Ortalama±std.sapma | Ortalama±std.sapma |
| A.pH | 7,33±0,1 | 7,35±0,04 | 7,33±0,05 |
| | 7,34 (7,15-7,50) | 7,32 (7,25-7,38) | 7,33 (7,24-7,40) |
| A.$PCO_2$ | 35,22±4,41 | 39,20±4,75 | 37,71±5 |
| | 33,85 (29,7-43,7) | 39,7 (33,4-45,6) | 37,85 (30,8-45,6) |
| A.$PO_2$ | 87,47±4,59 | 66,92±9,51 | 71,56±6,45 |
| | 88,4 (78,6-93,7) | 69,8 (49,7-79,5) | 72,05 (60,3-80,3) |
| $SatO_2$ | 92,90±3,11 | 75,35±9,57 | 81,19±5,35 |
| | 92,5 (88,9-92,4) | 77,4 (59,8-84,3) | 83,45 (71-86,1) |

İkinci grupta ortalama A.$PO_2$ değerinin 66,92 çıkması, 2. grupta HPS geliştiğini göstermektedir. HBOT tedavisi alan 3. grubumuzda ise ortalama A.$PO_2$ değeri 71,56 bulundu (tablo 3).

**Tablo 4**. Grup 1 ve grup 2'nin kan gazlarının karşılaştırılması.

| Kan gazı parametreleri | Grup 1 (n=10) | Grup 2 (n=6) | p değeri |
|---|---|---|---|
| | Ortalama±std.sapma<br>Ortanca (min-maks) | | |
| A.pH | 7,33±0,1<br>7,34 (7,15-7,50) | 7,35±0,04<br>7,32 (7,25-7,38) | .588 |
| A.$PCO_2$ | 35,22±4,41<br>33,85 (29,7-43,7) | 39,20±4,75<br>39,7 (33,4-45,6) | .103 |
| A.$PO_2$ | 87,47±4,59<br>88,4 (78,6-93,7) | 66,92±9,51<br>69,8 (49,7-79,5) | **.001** |
| $SatO_2$ | 92,90±3,11<br>92,5 (88,9-92,4) | 75,35±9,57<br>77,4 (59,8-84,3) | **.001** |

Tablo 4'e bakıldığında; 1. grup ve 2. grup A.$PO_2$ ve oksijen satürasyonu açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış olup, 2. grupta bu değerlerin daha düşük olduğu gözlenmektedir (sırasıyla p<0,001; <0,001).

**Tablo 5**. Grup 1 ve grup 3'ün kan gazlarının karşılaştırılması.

| Kan gazı parametreleri | Grup 1 (n=10) | Grup 3 (n=8) | p değeri |
|---|---|---|---|
| | Ortalama±std.sapma<br>Ortanca (min-maks) | | |
| A.pH | 7,33±0,1<br>7,34 (7,15-7,50) | 7,33±0,05<br>7,33 (7,24-7,40) | .859 |
| A.$PCO_2$ | 35,22±4,41<br>33,85 (29,7-43,7) | 37,71±5<br>37,85 (30,8-45,6) | .306 |
| A.$PO_2$ | 87,47±4,59<br>88,4 (78,6-93,7) | 71,56±6,45<br>72,05 (60,3-80,3) | **.001** |
| $SatO_2$ | 92,90±3,11<br>92,5 (88,9-92,4) | 81,19±5,35<br>83,45 (71-86,1) | **<0,001** |

Tablo 5'e bakıldığında; 1. grup ve 3. grup A.$PO_2$ ve oksijen satürasyonu açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış olup, 3. grupta bu değerlerin daha düşük olduğu gözlenmektedir (sırasıyla p=0,001; <0,001).

**Tablo 6**. Grup 2 ve grup 3'ün kan gazlarının karşılaştırılması.

| Kan gazı parametreleri | Grup 2 (n=6) | Grup 3 (n=8) | p değeri |
|---|---|---|---|
| | Ortalama±std.sapma<br>Ortanca (min-maks) | | |
| A.pH | 7,35±0,04<br>7,32 (7,25-7,38) | 7,33±0,05<br>7,33 (7,24-7,40) | .606 |
| A.$PCO_2$ | 39,20±4,75<br>39,7 (33,4-45,6) | 37,71±5<br>37,85 (30,8-45,6) | .477 |
| A.$PO_2$ | 66,92±9,51<br>69,8 (49,7-79,5) | 71,56±6,45<br>72,05 (60,3-80,3) | .245 |
| $SatO_2$ | 75,35±9,57<br>77,4 (59,8-84,3) | 81,19±5,35<br>83,45 (71-86,1) | .196 |

Tablo 6'ya bakıldığında; 2. grup ve 3. grup kan gazları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

### 4.1.2 Karaciğer Fonksiyon Testleri Sonuçları

Postoperatif karaciğer fonksiyon testleri'nden Albumin, Total bilirubin, Direkt bilirubin, İndirekt bilirubin, AST, ALT, ALP, GGT değerlerine bakıldı (tablo 7).

**Tablo 7**. Karaciğer fonksiyon testleri sonuçları.

| KCFT | Grup 1 (n=10) | Grup 2 (n=6) | Grup 3 (n=8) |
|---|---|---|---|
| | Ortalama±std.sapma | Ortalama±std.sapma | Ortalama±std.sapma |
| Albumin | 29,01±1,85 | 26,58±2,62 | 28,36±3,68 |
| | 28,95 (25,7-32,7) | 25,60 (24,1-30,8) | 29,6 (22,7-32,5) |
| Total bilirubin | 0,96±2,83 | 8,75±0,79 | 6,76±1,36 |
| | 0,1 (0-0,93) | 8,48 (7,96-10,1) | 6,69 (5,23-8,70) |
| Direkt bilirubin | 0,69±2,15 | 6,70±0,58 | 4,48±1,22 |
| | 0,1 (0-6,8) | 6,84 (6,08-7,42) | 4,03 (3,24-6,68) |
| İndirekt bilirubin | 0,28±0,68 | 1,96±0,86 | 2,28±0,53 |
| | 0,09 (0-2,2) | 2,07 (0,86-3,01) | 2,15 (1,72-3,26) |
| AST | 173,4±170,86 | 835,5±177,10 | 590±173,54 |
| | 134 (55-650) | 824 (547-1055) | 578 (398-910) |
| ALT | 57,8±45,32 | 124±25,58 | 101,75±26,32 |
| | 56,5(47-72) | 129,5 (78-150) | 97 (64-141) |
| ALP | 114,9±45,32 | 203,67±61,96 | 166,25±160,34 |
| | 114 (60-201) | 199,5 (138-308) | 116,5 (47-550) |
| GGT | 5±0 | 57,2±16,44 | 33,58±12,53 |
| | 5 (5-5) | 60,6 (34,9-75,5) | 33,35 (18,6-58,9) |

**Tablo 8**. Grup 1 ve grup 2'nin karaciğer fonksiyon testleri'nin karşılaştırılması.

| | Grup 1 (n=10) | Grup 2 (n=6) | p değeri |
|---|---|---|---|
| | Ortalama±std.sapma<br>Ortanca (min-maks) | | |
| Albumin | 29,01±1,85 | 26,58±2,62 | .065 |
| | 28,95 (25,7-32,7) | 25,60 (24,1-30,8) | |
| Total bilirubin | 0,96±2,83 | 8,75±0,79 | **.004** |
| | 0,1 (0-0,93) | 8,48 (7,96-10,1) | |
| Direkt bilirubin | 0,69±2,15 | 6,70±0,58 | **.003** |
| | 0,1 (0-6,8) | 6,84 (6,08-7,42) | |
| İndirekt bilirubin | 0,28±0,68 | 1,96±0,86 | **.003** |
| | 0,09 (0-2,2) | 2,07 (0,86-3,01) | |
| AST | 173,4±170,86 | 835,5±177,10 | **.002** |
| | 134 (55-650) | 824 (547-1055) | |
| ALT | 57,8±45,32 | 124±25,58 | **.001** |
| | 56,5(47-72) | 129,5 (78-150) | |
| ALP | 114,9±45,32 | 203,67±61,96 | **.007** |
| | 114 (60-201) | 199,5 (138-308) | |
| GGT | 5±0 | 57,2±16,44 | **<0,001** |
| | 5 (5-5) | 60,6 (34,9-75,5) | |

Tablo 8'e bakıldığında; 1. grup ve 2. grup total bilirubin, direkt bilirubin, indirekt bilirubin açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış olup, bütün bilirubin düzeylerinin 2. grupta daha yüksek olduğu görülmektedir (sırasıyla p= 0,004; 0,003; 0,003). .

1. grup ve 2. grup AST, ALT, ALP, GGT açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış olup, 2. grupta bu değerlerin daha yüksek olduğu gözükmektedir (sırasıyla p= 0,002; 0,001; 0,007; <0,001).

**Tablo 9**. Grup 1 ve grup 3'ün karaciğer fonksiyon testleri'nin karşılaştırılması.

| | Grup 1 (n=10) | Grup 3 (n=8) | p değeri |
|---|---|---|---|
| | Ortalama±std.sapma<br>Ortanca (min-maks) | | |
| Albumin | 29,01±1,85 | 28,36±3,68 | .894 |
| | 28,95 (25,7-32,7) | 29,6 (22,7-32,5) | |
| Total bilirubin | 0,96±2,83 | 6,76±1,36 | **.004** |
| | 0,1 (0-0,93) | 6,69 (5,23-8,70) | |
| Direkt bilirubin | 0,69±2,15 | 4,48±1,22 | **.004** |
| | 0,1 (0-6,8) | 4,03 (3,24-6,68) | |
| İndirekt bilirubin | 0,28±0,68 | 2,28±0,53 | **.001** |
| | 0,09 (0-2,2) | 2,15 (1,72-3,26) | |
| AST | 173,4±170,86 | 590±173,54 | **.002** |
| | 134 (55-650) | 578 (398-910) | |
| ALT | 57,8±45,32 | 101,75±26,32 | **.001** |
| | 56,5(47-72) | 97 (64-141) | |
| ALP | 114,9±45,32 | 166,25±160,34 | .722 |
| | 114 (60-201) | 116,5 (47-550) | |
| GGT | 5±0 | 33,58±12,53 | **<0,001** |
| | 5 (5-5) | 33,35 (18,6-58,9) | |

Tablo 9'a bakıldığında; 1. grup ve 3. grup total bilirubin, direkt bilirubin, indirekt bilirubin açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış olup, bütün bilirubin düzeylerinin 3. grupta daha yüksek olduğu görülmektedir (sırasıyla p= 0,004; 0,004; 0,001).

1. grup ve 3. grup AST, ALT, GGT açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış olup, 3. grupta bu değerlerin daha yüksek olduğu gözükmektedir (sırasıyla p= 0,002; 0,001; <0,001) ALP değeri açısından ise istatistiksel bir fark saptanamamıştır (p=0,722).

**Tablo 10**. Grup 2 ve grup 3'ün karaciğer fonksiyon testleri'nin karşılaştırılması.

| | Grup 2 (n=6) | Grup 3 (n=8) | p değeri |
|---|---|---|---|
| | Ortalama±std.sapma<br>Ortanca (min-maks) | | |
| Albumin | 26,58±2,62 | 28,36±3,68 | .366 |
| | 25,60 (24,1-30,8) | 29,6 (22,7-32,5) | |
| Total bilirubin | 8,75±0,79 | 6,76±1,36 | **.039** |
| | 8,48 (7,96-10,1) | 6,69 (5,23-8,70) | |
| Direkt bilirubin | 6,70±0,58 | 4,48±1,22 | **.007** |
| | 6,84 (6,08-7,42) | 4,03 (3,24-6,68) | |
| İndirekt bilirubin | 1,96±0,86 | 2,28±0,53 | .519 |
| | 2,07 (0,86-3,01) | 2,15 (1,72-3,26) | |
| AST | 835,5±177,10 | 590±173,54 | **.028** |
| | 824 (547-1055) | 578 (398-910) | |
| ALT | 124±25,58 | 101,75±26,32 | .175 |
| | 129,5 (78-150) | 97 (64-141) | |
| ALP | 203,67±61,96 | 166,25±160,34 | .071 |
| | 199,5 (138-308) | 116,5 (47-550) | |
| GGT | 57,2±16,44 | 33,58±12,53 | **.014** |
| | 60,6 (34,9-75,5) | 33,35 (18,6-58,9) | |

Tablo 10'a bakıldığında; 2. grup ve 3. grup total bilirubin ve direkt bilirubin açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış olup, bilirubin düzeylerinin 2. grupta daha yüksek olduğu görülmektedir (sırasıyla p=0,039; 0,007).

2. grup ve 3. grup karşılaştırıldığında AST ve GGT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış olup, bu değerlerin 2. grupta daha yüksek olduğu gözlenmiştir (sırasıyla p=0,028; 0,014).

### 4.1.3 Hormon ve Enzim Sonuçları

Aşağıda çalışmamızda bakılan hormon ve enzimlerin ortalama değerleri görülmektedir (tablo 11).

**Tablo 11**. Preoperatif NO, NO sentaz ve postoperatif östradiol, NO, NO sentaz düzeyleri.

| Hormon | Grup 1 (n=10) | Grup 2 (n=6) | Grup 3 (n=8) |
|---|---|---|---|
| | Ortalama±std.sapma | Ortalama±std.sapma | Ortalama±std.sapma |
| Estradiol | 48,48±10,93 | 54,12±22,14 | 54,62±11,21 |
| | 46,85 (35,8-73,6) | 47,6 (30,1-94,6) | 50,26 (42,5-75,4) |
| NO preoperatif düzey | 8,22±2,52 | 9,10±1,05 | 9,33±1,40 |
| | 7,59 (4,7-11,4) | 9,50 (7,5-10,6) | 8,67 (7,5-11,18) |
| NO postoperatif düzey | 8,81±2,52 | 12,17±1,85 | 10,20±1,78 |
| | 4,02 (2,8-13,3) | 12,57 (9,57-14,2) | 10,19 (7,7-12,6) |
| NO sentaz preoperatif düzey | 0,48±0,22 | 0,46±0,31 | 0,65±0,55 |
| | 0,51 (0,03-0,8) | 0,63 (0,02-0,6) | 0,52 (0,02-1,8) |
| NO sentaz postoperatif düzey | 0,82±0,61 | 1,17±0,39 | 0,76±0,64 |
| | 0,82 (0,08-2,08) | 1,21 (0,46-1,6) | 0,96 (0,01-1,5) |

**Tablo 12**. Grup 1 ve grup 2'nin preoperatif NO, NO sentaz ve postoperatif östradiol, NO, NO sentaz seviyelerinin karşılaştırılması.

| Hormon | Grup 1 (n=10) | Grup 2 (n=6) | p değeri |
|---|---|---|---|
| | Ortalama±std.sapma<br>Ortanca (min-maks) | | |
| Estradiol | 48,48±10,93<br>46,85 (35,80-73,63) | 54,12±22,14<br>47,6 (30,12-94,64) | .515 |
| NO preoperatif düzey | 8,22±2,52<br>7,59 (4,74-11,49) | 9,10±1,05<br>9,50 (7,52-10,60) | .664 |
| NO postoperatif düzey | 8,81±2,52<br>4,02 (2,82-13,34) | 12,17±1,85<br>12,57 (9,57-14,21) | .083 |
| NO sentaz preoperatif düzey | 0,48±0,22<br>0,51 (0,03-0,80) | 0,46±0,31<br>0,63 (0,02-0,68) | .587 |
| NO sentaz postoperatif düzey | 0,82±0,61<br>0,82 (0,08-2,08) | 1,17±0,39<br>1,21 (0,46-1,61) | .115 |

Tablo 12'ye bakıldığında; 1. grup ve 2. grup estradiol, NO ve NO sentaz düzeyleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır ($p > 0,05$).

**Tablo 13**. Grup 1 ve grup 3'ün preoperatif NO, NO sentaz ve postoperatif östradiol, NO, NO sentaz seviyelerinin karşılaştırılması.

| Hormon | Grup 1 (n=10) | Grup 3 (n=8) | p değeri |
|---|---|---|---|
| | Ortalama±std.sapma<br>Ortanca (min-maks) | | |
| Estradiol | 48,48±10,93<br>46,85 (35,80-73,63) | 54,62±11,21<br>50,26 (42,75-75,42 | .286 |
| NO preoperatif düzey | 8,22±2,52<br>7,59 (4,74-11,49) | 9,33±1,40<br>8,67 (7,52-11,18) | .307 |
| NO postoperatif düzey | 8,81±2,52<br>4,02 (2,82-13,34) | 10,20±1,78<br>10,19 (7,77-12,66) | .689 |
| NO sentaz preoperatif düzey | 0,48±0,22<br>0,51 (0,03-0,80) | 0,65±0,55<br>0,52 (0,02-1,80) | .965 |
| NO sentaz postoperatif düzey | 0,82±0,61<br>0,82 (0,08-2,08) | 0,76±0,64<br>0,96 (0,01-1,50) | .824 |

Tablo 13'e bakıldığında; 1. grup ve 3. grup estradiol, NO ve NO sentaz düzeyleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır ($p > 0,05$).

**Tablo 14**. Grup 2 ve grup 3'ün preoperatif NO, NO sentaz ve postoperatif östradiol, NO, NO sentaz seviyelerinin karşılaştırılması.

| Hormon | Grup 2 (n=6) | Grup 3 (n=8) | p değeri |
|---|---|---|---|
| | Ortalama±std.sapma<br>Ortanca (min-maks) | | |
| Estradiol | 54,12±22,14<br>47,6 (30,12-94,64) | 54,62±11,21<br>50,26 (42,75-75,42 | .519 |
| NO preoperatif düzey | 9,10±1,05<br>9,50 (7,52-10,60) | 9,33±1,40<br>8,67 (7,52-11,18) | .747 |
| NO postoperatif düzey | 12,17±1,85<br>12,57 (9,57-14,21) | 10,20±1,78<br>10,19 (7,77-12,66) | .071 |
| NO sentaz preoperatif düzey | 0,46±0,31<br>0,63 (0,02-0,68) | 0,65±0,55<br>0,52 (0,02-1,80) | .846 |
| NO sentaz postoperatif düzey | 1,17±0,39<br>1,21 (0,46-1,61) | 0,76±0,64<br>0,96 (0,01-1,50) | .196 |

Tablo 14'e bakıldığında; 2. grup ve 3. grup estradiol, NO ve NO sentaz düzeyleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır ($p > 0,05$).

Çalışmamızda bütün gruplardan preoperatif ve postoperatif dönemde alınan NO ve NO sentaz değerlerinin kendi içinde değerlendirilmesi (tablo15).

**Tablo 15**. Grupların çalışma öncesi ve çalışma sonrasındaki NO ve NO sentaz seviyelerinin karşılaştırılması.

| | Grup 1 | p değeri | Grup 2 | p değeri | Grup 3 | p değeri |
|---|---|---|---|---|---|---|
| NO preoperatif düzey | 8,22±2,52 | | 9,10±1,05 | | 9,33±1,40 | |
| | | 0,646 | | **0,028** | | 0,327 |
| NO postoperatif düzey | 8,81±4,02 | | 12,17±1,85 | | 10,20±1,78 | |
| NO sentaz preoperatif düzey | 0,48±0,22 | | 0,46±0,31 | | 0,65±0,55 | |
| | | 0,092 | | **0,046** | | 0,575 |
| NO sentaz postoperatif düzey | 0,82±0,61 | | 1,17±0,39 | | 0,76±0,64 | |

1. grup NO ve NO sentaz için çalışmaya başlarken alınan preoperatif kan değerleriyle ve çalışma bitiminde alınan değerler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

2. grup NO ve NO sentaz için çalışmaya başlarken alınan preoperatif kan değerleriyle ve çalışma bitiminde alınan değerler karşılaştırıldığında, çalışma sonrası ölçülen değerler istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (p değeri sırasıyla 0,028; 0,046).

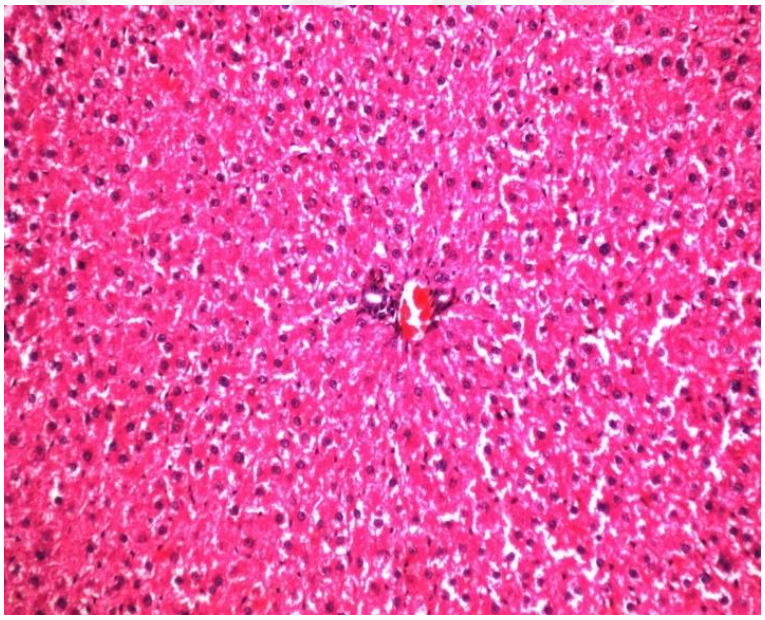
3. grup NO ve NO sentaz için çalışmaya başlarken alınan preoperatif kan değerleriyle ve çalışma bitiminde alınan değerler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

## 4.2 HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Dokuların inspeksiyon ile makroskopik değerlendirmesinde 2. gruptaki sıçanların karaciğerlerinde boyut atışı ve renk değişikliği(solukluk) saptandı. 3. grupta da boyut artışı ve renk değişikliği görüldü fakat 2. gruptaki kadar belirgin değildi.

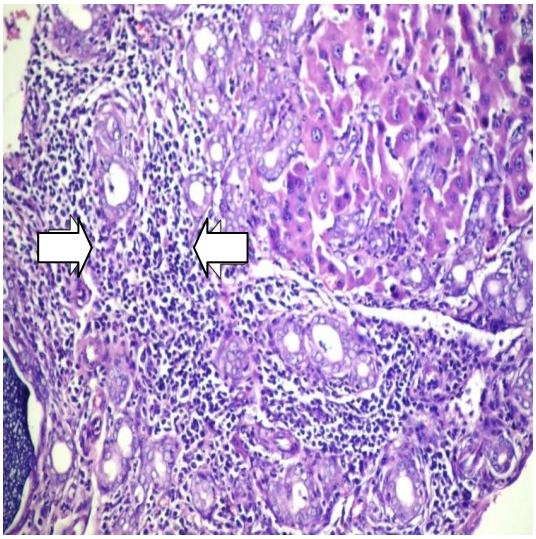
Grupların karaciğerdeki histopatolojik değişikleri aşağıda resimlerle gösterilmiştir.

Birinci gruptaki sıçanların normal karaciğer dokusu. perialveoler damar çapları ve sinüzoidler görülmekte (şekil 9)

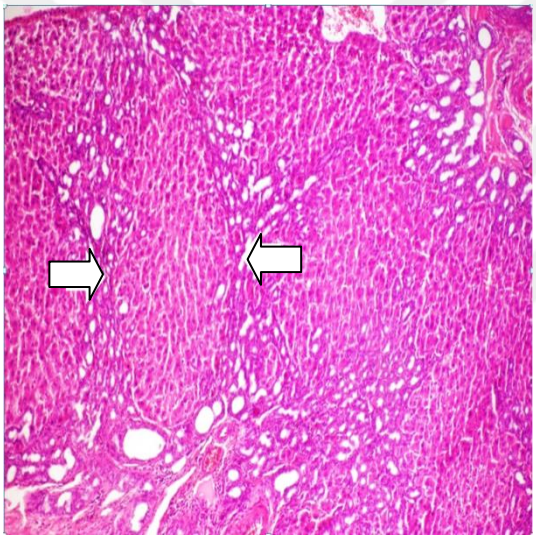


**Şekil 9.** 1.grup normal karaciğer dokusunda sinüzoidler ve perialveoler damarlar. HE x100.

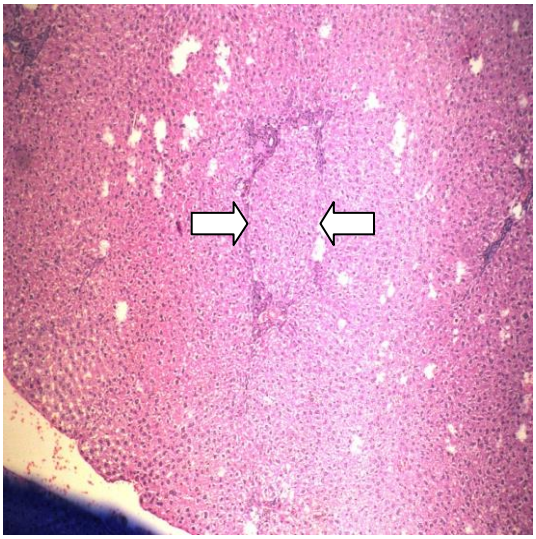
2. grupta okla işaretlenmiş yerde piecemeal nekroz ve yoğun inflamasyonodağı görülmekte (şekil 10). Aynı grupta işaretli alanda siroz gelişi görülmekte (şekil11). 3. gruptaki sıçanlarda presirotik alan görülmekte (şekil 12).



**Şekil 10.** 2. Grupta piecemeal nekroz ve yoğun inflamasyon



**Şekil 11.** 2. Grupta siroz gelişimi



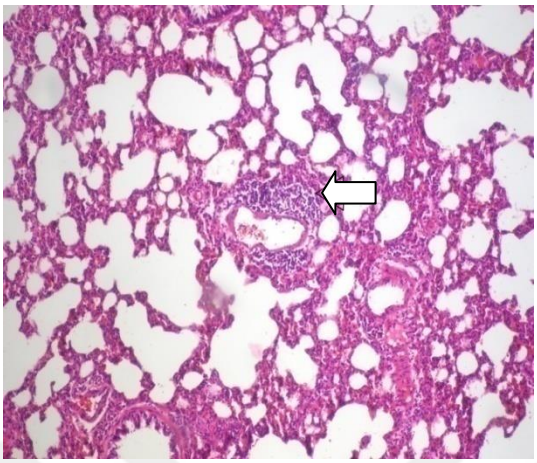
**Şekil 12.** 3. gruptaki sıçanlarda presirotik alan

Karaciğerdeki mikroskopik bulguların değerlendirmesi. Grup 2 ve 3'de tüm deneklerde fibrozis ve siroz gelişmiş. (tablo 16)

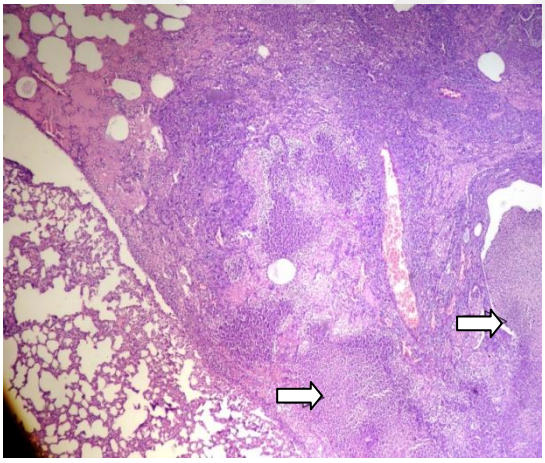
**Tablo 16**. Karaciğer patolojik bulguları.

| Patolojik bulgular | Derece | Grup 1 (n=10) | Grup 2 (n=6) | Grup 3 (n=8) |
|---|---|---|---|---|
| | | Sayı (%) | Sayı (%) | Sayı (%) |
| Periduktal proliferasyon | Yok | 9 (90) | 0 | 0 |
| | Hafif | 1 (10) | 3 (50) | 4 (50) |
| | Orta | 0 | 1 (16,7) | 2 (25) |
| | Şiddetli | 0 | 2 (33,3) | 2 (25) |
| Plemorfizm | Yok | 10 (100) | 0 | 1 (12,5) |
| | Hafif | 0 | 1 (16,7) | 2 (25) |
| | Orta | 0 | 3 (50) | 3 (37,5) |
| | Şiddetli | 0 | 2 (33,3) | 2 (25) |
| Fibrozis | Yok | 10 (100) | 0 | 0 |
| | Hafif | 0 | 0 | 1 (12,5) |
| | Orta | 0 | 4 (66,7) | 4 (50) |
| | Şiddetli | 0 | 2 (33,3) | 3 (37,5) |
| Siroz | Yok | 10 (100) | 0 | 0 |
| | Hafif | 0 | 2 (33,3) | 3 (37,5) |
| | Orta | 0 | 2 (33,3) | 3 (37,5) |
| | Şiddetli | 0 | 2 (33,3) | 2 (25) |

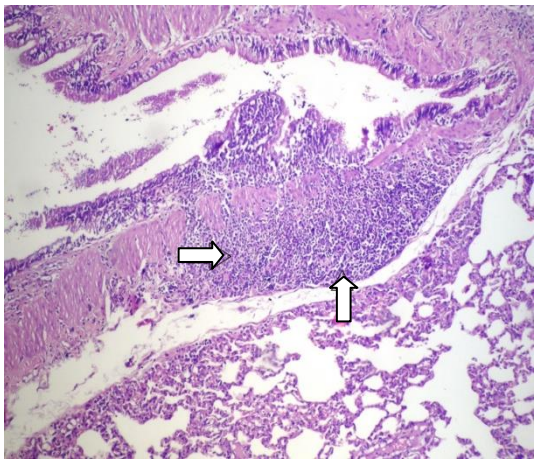
Aşağıdaki şekillerde (şekil 13-14-15) denek akciğerlerinin mikroskopik görüntüleri izlenmektedir.



**Şekil 13.** 1. grupta akciğer patolojisinde hafif inflamasyon görülmekte. HE x 100



**Şekil 14.** 2. gruptaki abseleşme ve yoğun inflamasyonu görmekteyiz. HE x100



**Şekil 15.** 3. grupta peribronşial orta derecede inflamasyon görülmektedir. HE x100.

**Tablo 17**. Akciğerdeki hücre ve bronş değişiklikleri

| Patolojik bulgular | Derece | Grup 1 (n=10) | Grup 2 (n=6) | Grup 3 (n=8) |
|---|---|---|---|---|
| | | Sayı (%) | Sayı (%) | Sayı (%) |
| İltihabi hücre infiltrasyonu | yok | 1 (10) | 0 | 0 |
| | az | 5 (50) | 0 | 3 (37,5) |
| | orta | 4 (40) | 3 (50) | 5 (62,5) |
| | ağır | 0 | 3 (50) | 0 |
| Bronşial hasar varlığı | yok | 9 (90) | 1 (16,7) | 5 (62,5) |
| | var | 1 (10) | 5 (83,3) | 3 (37,5) |

Tablo 17, denek akciğerlerinin inflamatuar ve bronş hasarı sonuçlarını göstermektedir.

**Tablo 18**. Grup 1 ve grup 2'nin karaciğer ve akciğerdeki patolojik bulguların karşılaştırılması.

| Patolojik Bulgular | Derece | Grup 1 (n=10) sayı (%) | grup 2 (n=6) sayı (%) | p değeri |
|---|---|---|---|---|
| Karaciğerde Plemorfizm | yok | 10 (100) | 0 | <0,001 |
| | hafif | 0 | 1 (16,7) | |
| | orta | 0 | 3 (50) | |
| | ağır | 0 | 2 (33,3) | |
| Karaciğerde Periduktal proliferasyon | yok | 9 (90) | 0 | 0,002 |
| | hafif | 1 (10) | 3 (50) | |
| | orta | 0 | 1 (16,7) | |
| | ağır | 0 | 2 (33,3) | |
| Karaciğerde Fibrozis | yok | 10 (100) | 0 | <0,001 |
| | orta | 0 | 4 (66,7) | |
| | ağır | 0 | 2 (33,3) | |
| Karaciğerde Siroz | yok | 10 (100) | 0 | <0,001 |
| | hafif | 0 | 2 (33,3) | |
| | orta | 0 | 2 (33,3) | |
| | ağır | 0 | 2 (33,3) | |
| Akciğer iltihabi hücre infiltrasyonu | yok | 1 (10) | 0 | 0,007 |
| | az | 5 (50) | 0 | |
| | orta | 4 (40) | 3 (50) | |
| | ağır | 0 | 3 (50) | |
| Akciğer Bronşial hasar varlığı | yok | 9 (90) | 1 (16,7) | 0,008 |
| | var | 1 (10) | 5 (83,3) | |

Tablo 18'e bakıldığında; 1. ve 2. grup karaciğerde siroz, plemorfizm, preduktal pleformasyon, fibrozis açısından; akciğerlerde de iltihabi hücre infiltrasyonu ve bronşial hasar varlığı açısından incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış olup, bu parametrelerin tamamının 2. grupta daha ağır seyrettiği görülmektedir (sırasıyla p<0,001; <0,001; =0,002; <0,001; =0,007).

1. ve 2. grup bronşial hasar açısından incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış olup, 2. grupta bronşial hasarın daha çok olduğu gözlenmektedir (p=0,008).

**Tablo 19**. Grup 1 ve grup 3'ün karaciğer ve akciğerdeki patolojik bulguların karşılaştırılması.

| Patolojik Bulgular | Derece | Grup 1 (n=10) sayı (%) | Grup 3 (n=8) sayı (%) | p değeri |
|---|---|---|---|---|
| Karaciğerde Plemorfizm | yok | 10 (100) | 1 (12,5) | **0,001** |
| | hafif | 0 | 2 (25) | |
| | orta | 0 | 3 (37,5) | |
| | ağır | 0 | 2 (25) | |
| Karaciğerde Periduktal proliferasyon | yok | 9 (90) | 0 | **0,001** |
| | hafif | 1 (10) | 4 (50) | |
| | orta | 0 | 2 (25) | |
| | ağır | 0 | 2 (25) | |
| Karaciğerde Fibrozis | yok | 10 (100) | 0 | **<0,001** |
| | hafif | 0 | 1 (12,5) | |
| | orta | 0 | 4 (50) | |
| | ağır | 0 | 3 (37,5) | |
| Karaciğerde Siroz | yok | 10 (100) | 0 | **<0,001** |
| | hafif | 0 | 3 (37,5) | |
| | orta | 0 | 3 (37,5) | |
| | ağır | 0 | 2 (25) | |
| Akciğer iltihabi hücre infiltrasyonu | yok | 1 (10) | 0 | 0,226 |
| | az | 5 (50) | 3 (37,5) | |
| | orta | 4 (40) | 5 (62,5) | |
| | ağır | 0 | 0 | |
| Akciğer Bronşial hasar varlığı | yok | 9 (90) | 5 (62,5) | 0,275 |
| | var | 1 (10) | 3 (37,5) | |

Tablo 19'a bakıldığında; 1. ve 3. grupta karaciğer dokusu siroz, plemorfizm, preduktal prolifrasyon, fibrozis açısından incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış olup, bu parametrelerin tamamının 3. grupta daha ağır seyrettiği görülmektedir (sırasıyla p<0,001; =0,001; =0,001; <0,001).

Akciğer dokusunda iltihabi hücre ilfiltrasyonu ve bronşial hasar açısından ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır (sırasıyla p=0,226; 0,275).

**Tablo 20**. Grup 2 ve grup 3'ün karaciğer ve akciğerdeki patolojik bulguların karşılaştırılması.

| Patolojik Bulgular | Derece | Grup 2 (n=6) sayı (%) | Grup 3 (n=8) sayı (%) | p değeri |
|---|---|---|---|---|
| Karaciğerde Plemorfizm | yok | 0 | 1 (12,5) | 0,400 |
| | hafif | 1 (16,7) | 2 (25) | |
| | orta | 3 (50) | 3 (37,5) | |
| | ağır | 2 (33,3) | 2 (25) | |
| Karaciğerde Periduktal proliferasyon | yok | 0 | 0 | 0,863 |
| | hafif | 3 (50) | 4 (50) | |
| | orta | 1 (16,7) | 2 (25) | |
| | ağır | 2 (33,3) | 2 (25) | |
| Karaciğerde Fibrozis | yok | 0 | 0 | 0,801 |
| | hafif | 0 | 1 (12,5) | |
| | orta | 4 (66,7) | 4 (50) | |
| | ağır | 2 (33,3) | 3 (37,5) | |
| Karaciğerde Siroz | yok | 0 | 0 | 0,780 |
| | hafif | 2 (33,3) | 3 (37,5) | |
| | orta | 2 (33,3) | 3 (37,5) | |
| | ağır | 2 (33,3) | 2 (25) | |
| Akciğer iltihabi hücre infiltrasyonu | yok | 0 | 0 | 0,017 |
| | az | 0 | 3 (37,5) | |
| | orta | 3 (50) | 5 (62,5) | |
| | ağır | 3 (50) | 0 | |
| Akciğer Bronşial hasar varlığı | yok | 1 (16,7) | 5 (62,5) | 0,138 |
| | var | 5 (83,3) | 3 (37,5) | |

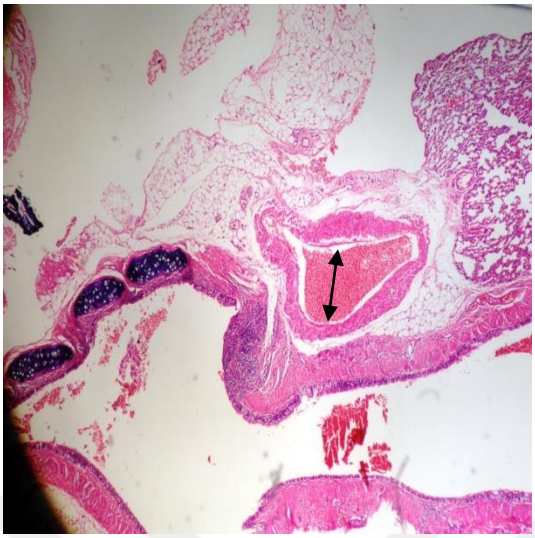
Tablo 20'ye bakıldığında; 2. ve 3. grup iltihabi hücre infiltrasyonu açısından incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış olup, 2. grupta infiltrasyonun daha ağır olma eğiliminde olduğu görülmektedir (p=0,017).

**Tablo 21**.Akciğerlerdeki damar çaplarının okülometre bulguları.

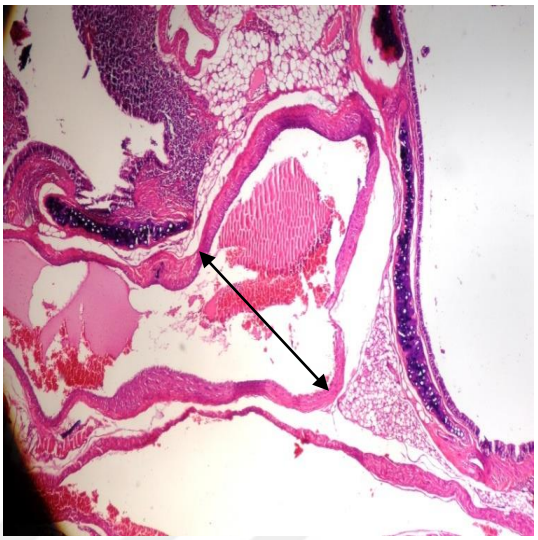
| Patoloji Kesitleri | Grup 1 (n=10) | Grup 2 (n=6) | Grup 3 (n=8) |
|---|---|---|---|
| | Ortalama (µm) ±std.sapma | Ortalama (µm) ±std.sapma | Ortalama (µm) ±std.sapma |
| Sağ akciğer arter çapı 1. bölge | 66,9±14,11 | 128,67±30,59 | 100,88±15,84 |
| | 67,5 (44-81) | 125 (84-178) | 98,5 (75-120) |
| Sağ akciğer arter çapı 2. bölge | 26,5±4,63 | 47,83±11,80 | 28,38±7,39 |
| | 25,5 (22-35) | 49 (30-64) | 26 (22-45) |
| Sağ akciğer arter çapı 3. bölge | 9,45±2,41 | 18±3,29 | 10,5±1,20 |
| | 9 (7-14) | 17,5 (14-24) | 10,5 (9-12) |
| Sol akciğer arter çapı 1. bölge | 67,2±13,9 | 130,33±31,69 | 99,63±16,29 |
| | 68,5 (46-86) | 126 (85-181) | 97,5 (74-118) |
| Sol akciğer arter çapı 2. bölge | 26,8±4,56 | 49±11,42 | 27,5±7,25 |
| | 26 (21-35) | 49 (32-66) | 26 (20-44) |
| Sol akciğer arter çapı 3. bölge | 9,8± 2,78 | 18,50± 3,45 | 10± 1,07 |
| | 9 (7-16) | 17,5 (15-25) | 10 (8-11) |

Çalışmamızda HPS gelişimi ise parsiyel oksijen basıncının 70 mmHg'den az olması ve akciğer perialveolar kapiller dilatasyonun varlığının gösterilmesi olarak kabul edildi. 2. grupta perialveolar kapiller dilatasyonların ortalamasının aritmetik olarak artması 2. grupta HPS geliştiğini göstermektedir. HBOT tedavisi alan 3. grubumuzda ise perialveolar kapiller dilatasyonların ortalamasının aritmetik olarak düştüğü görülmektedir (tablo 21).

Akciğerlere sağda ve solda 3 farklı yerden ölçüm yapılarak bakılmıştır. Bunlar:

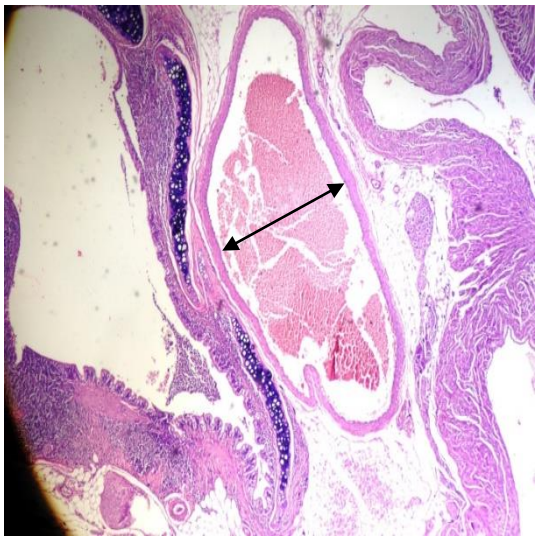


**Şekil 16.** 1. grup ana bronş yanındaki damar

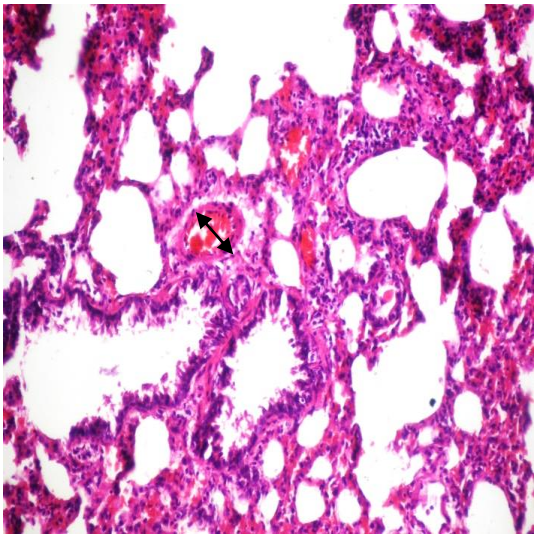


**Şekil 17.** 2. grup ana bronş yanındaki damar

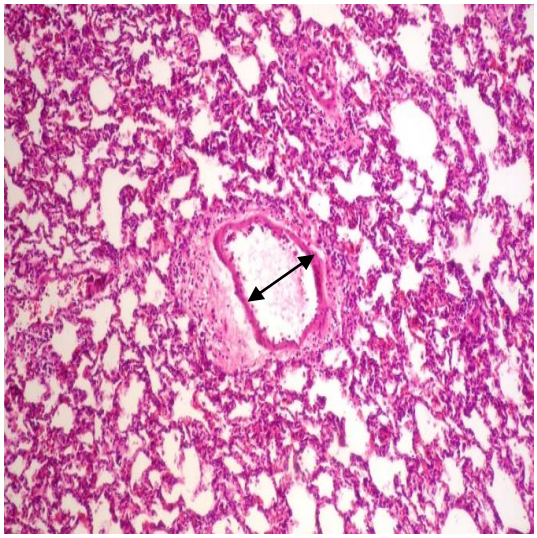
**Şekil 16, 17, 18.** 1, 2. ve 3. grubun ana bronş yanındaki en büyük damar çapı görülmekte. Okla işaretli alanlardaki ölçümlerin grup ortamaları: 1. Grup 66,9 µm, 2. Grup 128,6 µm, 3. grup 100,8 µm. Lacivert gözüken kıkırdak dokusu ana bronşta bulunmaktadır. Hemen kenarındaki bronş yapısı gözükmektedir. HE x100.



**Şekil 18.** 3. grup ana bronş yanındaki damar

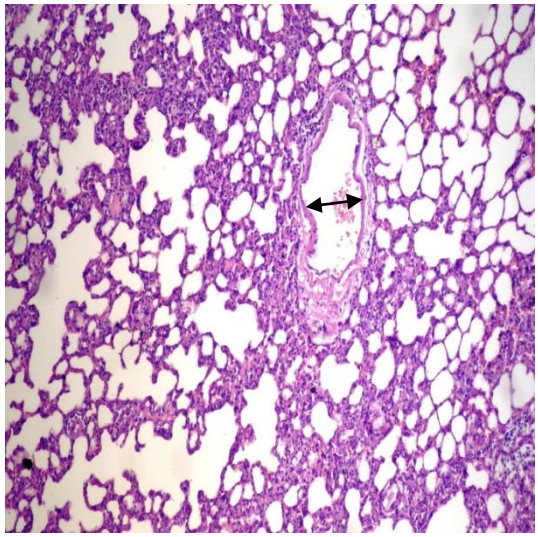


**Şekil 19.** 1.grup alveol çevresindeki damar



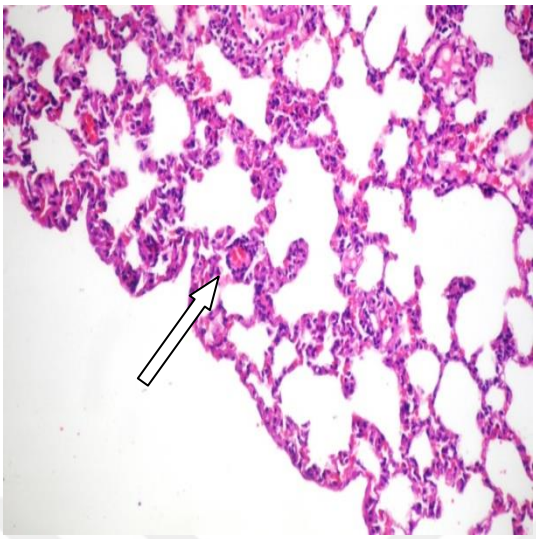
**Şekil 20.** 2.grup alveol çevresindeki damar

**Şekil 19, 20, 21.** 1, 2. ve 3. grubun akciğer orta kısımda, alveol ve bronşiol çevresindeki damar çapı görülmekte. Okla işaretli alanlardaki ölçümlerin grup ortalamaları: 1. Grup 26,5 µm, 2. Grup 47,8 µm, 3. grup 28,38 µm. HEx150

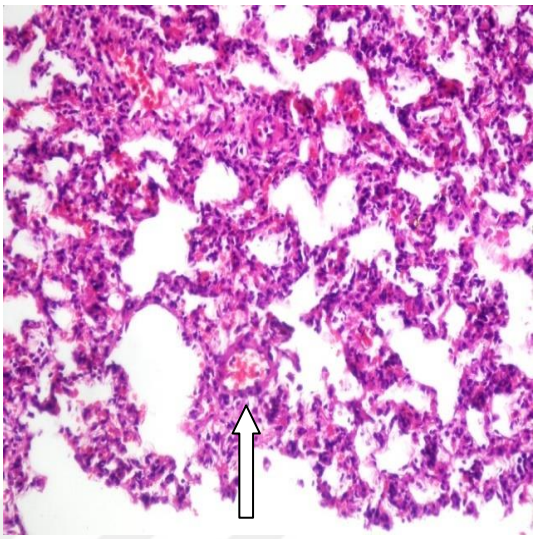


**Şekil 21.** 3.grup alveol çevresindeki damar

Akciğerlerdeki histopatolojik değişiklikler:

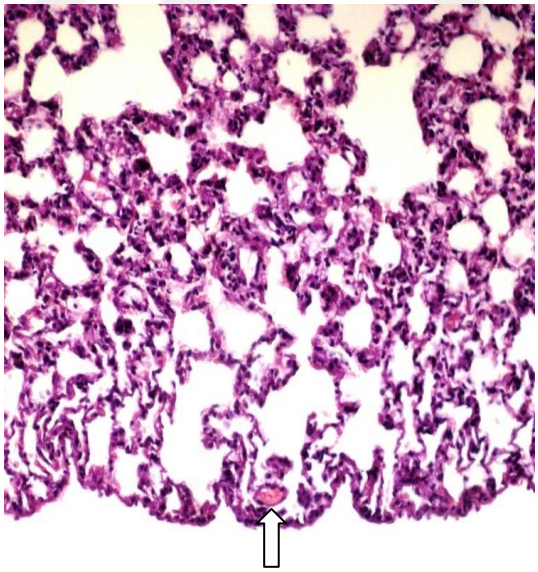


**Şekil 22.** 1.grup plevra altındaki damar



**Şekil 23** 2.grup plevra altındaki damar

**Şekil 22, 23, 24.** çalışma gruplarının akciğer plevra altındaki damar çapı görülmekte. Okla işaretli alan plevra ve hemen onun üst kısmındaki en küçük damarların grup ortalamaları: 1. grup 9,4 µm; 2. grup 18 µm; 3. grup 10,5 µm.



**Şekil 24** 2.grup plevra altındaki damar

Resimlerdeki gruplar histopatolojik olarak değerlendirildi. Grupların akciğerlerinin 1. bölgesindeki büyük damarlarında, 2. bölgesindeki orta kısımdaki damarlarında ve 3. bölgesindeki plevra komşuluğunda görülen küçük damarlarının hepsinde; 2. grupta çap artışı ve 3. grupta çap artışında azalma tespit edilmiştir.

**Tablo 22.** Grup 1 ve grup 2'nin akciğer perialveoler arteriol çapı okülometre bulgularının karşılaştırılması.

| Patoloji Kesitleri | Grup 1 (n=10) | Grup 2 (n=6) | p değeri |
|---|---|---|---|
| | Ortalama (µm) ±std.sapma<br>Ortanca (µm) (min-maks) | | |
| Sağ akciğer arter çapı 1. bölge | 66,9±14,11<br>67,5 (44-81) | 128,67±30,59<br>125 (84-178) | **.001** |
| Sağ akciğer arter çapı 2. bölge | 26,5±4,63<br>25,5 (22-35) | 47,83±11,80<br>49 (30-64) | **.003** |
| Sağ akciğer arter çapı 3. bölge | 9,45±2,41<br>9 (7-14) | 18±3,29<br>17,5 (14-24) | **.001** |
| Sol akciğer arter çapı 1. bölge | 67,2±13,9<br>68,5 (46-86) | 130,33±31,69<br>126 (85-181) | **.002** |
| Sol akciğer arter çapı 2. bölge | 26,8±4,56<br>26 (21-35) | 49±11,42<br>49 (32-66) | **.002** |
| Sol akciğer arter çapı 3. bölge | 9,8± 2,78<br>9 (7-16) | 18,50± 3,45<br>17,5 (15-25) | **.002** |

Tablo 22'ye bakıldığında; 1. grup ve 2. grup akciğer perialveoler arteriol çapları kıyaslandığında alınan 6 kesitte de 2. grupda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış olup, 2. grupta bu değerlerin daha yüksek olduğu gözükmektedir (sırasıyla p= 0,001; 0,003; 0,001; 0,002; 0,002; 0,002).

**Tablo 23**. Grup 1 ve grup 3'ün akciğer perialveoler arteriol çapı okülometre bulgularının karşılaştırılması.

| Patoloji Kesitleri | Grup 1 (n=10) | Grup 3 (n=8) | p değeri |
|---|---|---|---|
| | Ortalama (µm) ±std.sapma<br>Ortanca (µm) (min-maks) | | |
| Sağ akciğer arter çapı 1. bölge | 66,9±14,11<br>67,5 (44-81) | 100,88±15,84<br>98,5 (75-120) | **.001** |
| Sağ akciğer arter çapı 2. bölge | 26,5±4,63<br>25,5 (22-35) | 28,38±7,39<br>26 (22-45) | .655 |
| Sağ akciğer arter çapı 3. bölge | 9,45±2,41<br>9 (7-14) | 10,5±1,20<br>10,5 (9-12) | .175 |
| Sol akciğer arter çapı 1. bölge | 67,2±13,9<br>68,5 (46-86) | 99,63±16,29<br>97,5 (74-118) | **.002** |
| Sol akciğer arter çapı 2. bölge | 26,8±4,56<br>26 (21-35) | 27,5±7,25<br>26 (20-44) | .893 |
| Sol akciğer arter çapı 3. bölge | 9,8± 2,78<br>9 (7-16) | 10± 1,07<br>10 (8-11) | .277 |

Tablo 23'e bakıldığında; 1. grup ve 3. grup sağ ve sol akciğer perialveoler arteriol çapları açısından karşılaştırıldığında sadece 1. bölgedeki arteriol çapları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (sırasıyla p=0,001; 0,002).

**Tablo 24**. Grup 2 ve grup 3'ün akciğer perialveoler arteriol çapı okülometre bulgularının karşılaştırılması.

| Patoloji Kesitleri | Grup 2 (n=6) | Grup 3 (n=8) | p değeri |
|---|---|---|---|
| | Ortalama (µm) ±std.sapma<br>Ortanca (µm) (min-maks) | | |
| Sağ akciğer arter çapı 1. bölge | 128,67±30,59<br>125 (84-178) | 100,88±15,84<br>98,5 (75-120) | **.037** |
| Sağ akciğer arter çapı 2. bölge | 47,83±11,80<br>49 (30-64) | 28,38±7,39<br>26 (22-45) | **.007** |
| Sağ akciğer arter çapı 3. bölge | 18±3,29<br>17,5 (14-24) | 10,5±1,20<br>10,5 (9-12) | **.002** |
| Sol akciğer arter çapı 1. bölge | 130,33±31,69<br>126 (85-181) | 99,63±16,29<br>97,5 (74-118) | **.028** |
| Sol akciğer arter çapı 2. bölge | 49±11,42<br>49 (32-66) | 27,5±7,25<br>26 (20-44) | **.004** |
| Sol akciğer arter çapı 3. bölge | 18,50± 3,45<br>17,5 (15-25) | 10± 1,07<br>10 (8-11) | **.002** |

Tablo 24'e bakıldığında; 2. grup ve 3. grup; sağ ve sol akciğer perialveoler arteriol çapları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış olup, 2. grupta bu değerlerin daha yüksek olduğu gözükmektedir (sırasıyla p= 0,037; 0,007; 0,002; 0,028; 0,004; 0,002).

# 5.TARTIŞMA

Hepatopulmoner sendrom; kronik karaciğer hastalığına sekonder portal hipertansiyon, intrapulmoner vasküler dilatasyon ve sonuçta ciddi arteriyel hipoksemiye yol açan gaz değişim anormalliği ile karakterize bir sendromdur (75-77).

Hepatopulmoner sendromda primer sorumlu hepatorenal sendromda olduğu gibi karaciğerdir. Karaciğer normale dönmesi halinde akciğerlerdeki patolojiler de düzelmektedir. Hepatopulmoner sendrom'da akciğerlerin kendisinde bir hastalık yoktur. Karaciğer kronik olarak hastalanınca akciğerde dispne ile seyreden bir klinik ortaya çıkmaktadır.

Hepatopulmoner sendromda perialveolar damar dilatasyonlarının semptomatik hipoksinin nedeni olduğu kanıtlanmıştır. Birçok deneysel ve sınırlı klinik çalışmada HPS deki akciğer içindeki damar genişlemelerine karşı birtakım tedaviler uygulandığı ve bundan sonuçlar alındığı ifade edilmektedir. Klinikte bunun en güzel çözümü karaciğer naklidir. Ancak büyük kapsamlı bir girişimdir. Bundan başka hastada dispneik bir durum varsa belki nakil aşamasına kadar birtakım tedavi yaklaşımları gündeme gelebilir.

Deneysel olarak oluşturduğumuz sekonder bilier siroz modelinin tüm çalışma deneklerinde değişik derecede siroz gelişti. Bu deneklerde hipoksi ($PaO_2$ < 70 mmHg) ve perialveoler özellikle arteriyel (arteriol) damar genişlemeleri, HPS için kriter kabul edildi. Buna göre tüm deneklerde tıkanma sarılığı sonrası 5. haftada bilier siroz ve HPS oluştu. İşte bu deneklerden 3. grupta literatürde ilk kez deneysel olarak HPS ye HBOT uygulandı. Çalışma gruplarında tıkanma sarılığı'na ait bazı biyokimyasal parametrelerde iyileşmeler görüldü. Bunlar aşağıdaki paragraflarda görülebileceği gibi istatistiksel olarak da anlamlı bulundu.

Çalışmamızda deneysel HPS'ye karşı HBOT uygulanmıştır. Amacımız HBOT'un karaciğer ve akciğerler üzerindeki olumlu etkilerinden yararlanarak hipoksiyi ve damar genişlemelerini hafifletmektir.

Arter kan gazı analizlerinde HBOT tedavisi verilen 3. grup, 2. grupla karşılaştırıldığında $A.PO_2$, $SatO_2$ değerlerinde aritmetik bir artış gözlendi. Fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. 3. gruba uygulanan HBOT'un, alveol çeperinden uzak, merkezde kalan kapiller yataktaki kan hücrelerini oksijenize ederek $A.PO_2$, $SatO_2$ değerlerini yükselttiği kanısındayız.

Benzer olarak HBOT verilen HPS'li grup 3, tedavi verilmeyen HPS'li grup 2 ile karşılaştırıldığında KCFT'den; total bilirubin, direk bilirubin, AST, GGT değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldı ($p<0.05$). Albumin, ALT, ALP değerleri de aritmetik olarak düştü ama bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi.

HPS'de oluşan pulmoner kapiller dilatasyonlar için nitrik oksit, atrial natriüretik peptid, prostasiklin ve platelet aktive edici faktör gibi vazodilatör ajanlar suçlanmaktadır (78, 79). Yapılan insan ve hayvan çalışmalarında sirozlu hastalarda, akciğerde NO yapımının arttığı ve artan NO'nun da önemli bir vazodilatatör olduğu gösterilmiştir (80, 81). HPS'li hastalarda yüksek seyreden ekshale NO miktarlarının transplantasyondan sonra normale döndüğü saptanmıştır. Birkaç çalışmada, HPS tedavisinde NO inhibe edilerek fayda sağlandığı saptanmıştır (82).

HPS de, genişlemiş perialveoler damarlardaki; özellikle alveol çeperine uzak, merkezde kalan kanın oksijen ve karbondioksit alışverişini sağlayacak alveoler yüzey bulamaması, perialveoler kapiller yataktaki kanın hızlıca akıp gitmesi ve gaz alışverişine zaman tanımayan bir şant etkisi yaratmasıyla kanın tamamı oksijenize olamamaktadır. Özetle damarlardaki vazodilatasyon, kan akımının ortasındaki eritrositleri endotelden uzaklaştırır. HPS'deki hipokseminin asıl nedeni de bu dilatasyonlardır (32, 83, 84).

Çalışmamızda 2. grupta çalışma öncesi ve 5 hafta sonra çalışma bitiminde alınan NO, NO sentaz değerlerine bakıldığında; NO, NO sentaz değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede arttı ($p<0.05$). Bu durum 2. grupta ortaya çıkan siroz oluşumu ile uyumludur.

HBOT tedavisi alan 3. grupta; tedavi almadan önceki ve tedavi sonrası NO ve NO sentaz düzeylerine bakıldığında, tedavi sonrası anlamlı derece artmadığının saptadık ($p>0.05$). HBOT; HPS'de oluşan perialveoler kapiller vazodilatasyonların

en önemli mediatörleri olarak gözüken NO, NO sentazın aktivitesini azaltır, Superoksit dismutaz'a etki ederek damarlarda vazokonstriksiyon yapar(85). Bu etkiler, HBOT'un klinikte uygulanabileceğini düşündürebilir.

Biyokimyasal testlerden işlem öncesi ve sonrası NO ve NO sentaz değerleri arasında aritmatiksel olarak fark gözlendi. Bu sonuçlar istatistiksel olarak belki beklentilerimizi karşımadı. Ancak aynı çalışma grupları arasında tıkanma sarılığı bulgularında ve perialveolar damar çapları arasında anlamlı fark vardı. Bu demektir ki; HBOT grubunda HPS olumlu yönle etkilenmiş. Kan gazlarında hipoksi düzelmiş ve karaciğerdeki damar patolojileri iyi yönde daralmış, çapları küçülmüştür.

Bir tez çalışmasında Östrojen hormonunun HPS'deki perialveolar kapiller damar genişlemelerinde ve hipokside rolü olduğu ve anti-östrojen tedavinin sirozda oluşan HPS gelişimine engel olabileceği gösterilmiştir (3). Ancak çalışmamızda grupların östrojen düzeyleri arasında fark yoktu. Çalışmamızda östrojenin en önemli temsilcisi olan östradiol çalışıldı. Kronik karaciğer hastalıklarında özellikle sirozda karaciğer dolaşımdaki östrojeni gerektiği gibi metabolize edemediğinden bu yüksek hormon değeri, diğer faktörlerle birlikte, arteryel damar genişlemelerine(spider angioma, kütanöz angioma gibi) yol açar (2). Çalışmamızda oluşmuş karaciğer hasarına(siroz, fibrozis dahil) rağmen hormon(östradiol) değerleri arasında aritmetik olarak artış olmuş, fakat istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır ($p>0,05$).

Bir çalışmada koledok bağlanarak yapılan siroz modelinde 2. haftada karaciğer hasarı bulguları saptanmış ve 5. haftada karaciğerde sekonder bilier siroz bulguları görülmüş ve akciğerlerde perialveoler kapiller dilatasyonların anlamlı olarak artarak, HPS geliştiği tespit edilmiştir (86).

HBOT'un karaciğer fibrozisi üzerindeki etkileri üzerine az sayıda çalışma yapılmıştır. Safra kanalı ligasyonu yapılarak karaciğer hasarı ve fibrozis modeli oluşturulan bir çalışmada, HBOT'un oksidatif hasar, hepatosit hasarı, safra kanalı proliferasyonu ve fibrozis'i hafiflettiği bulunmuştur (3, 87). Çalışmamızda 2. ve 3. grupta koledok'u bağlanan deneklerin tamamında histopatolojik olarak siroz gelişmiştir. Bunun yanında koledok'u bağlanmayan 1. gruptaki deneklerin hiçbirinde siroz gelişmemiştir.

Bir çalışmada tıkanma ikteri oluşturulan sıçanlarda kullanılan Flavanoid tedavisinin karaciğer sirozunu azalttığı ve HPS'de olumlu etki sağladığı tespit edilmiştir (86). Bizim çalışmamızda HBOT verilen HPS'li grupta, HBOT verilmeyen HPS'li grupla karşılaştırdığımızda karaciğerdeki histopatolojik değerlendirmelerde siroz, pleomorfizm, periduktal proliferasyon ve fibrozis'i azalttığı görülmüş fakat istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

HPS'nin en önemli histopatolojik bulgularından biri olan akciğerlerdeki perialveoler kapiller vazodilatasyonların değerlendirilmesinde, perialveoler kapiller damarların çapları ölçülmektedir. Daha önceki çalışmalarda akciğerlerdeki patoloji kesitlerinin alındığı yerler, yapılan çalışmalarda herhangi bir standart'a bağlanmamıştır (86). Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak; deneklerdeki akciğer piyeslerinin belirli bölgelerinden kesitler alındı. Perialveoler damar çapı ölçümü karşılaştırmalı, daha güvenli olarak yapıldı.

Çalışmamızda bütün grupların akciğer bulgularının karşılaştırılmasında her grupta deneklerin akciğerlerindeki belirli alanlardan 6 farklı kesitten inceleme yapılmıştır. Bu kesitler incelendiğinde HBOT tedavisi verilen 3. grubun akciğer damar çapı ortalama değerleri, 2. grubun akciğer damar çapı ortalama değerlerinden, her iki akciğerde ve tüm kesitlerde istatistiksel olarak anlamlı derecede dar olarak ölçüldü ($p<0.05$). Bu çalışmanın en önemli sonuç'u HBOT verilen 3. grupta intra pulmoner vasküler (arteriyel) dilatasyonların istatistiksel olarak anlamlı derecede azalması olduğu kanısıdayz.

Akciğerler 2. ve 3. grupta histopatolojik olarak iltihabi hücre infiltrasyonu açısından incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış olup, 2. grupta infiltrasyonun daha ağır olma eğiliminde olduğu görülmektedir ($p<0.05$). Benzer olarak HBOT verilen 3. Grupta akciğerlerde bronşial hasar önemli ölçüde azalmış fakat istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0.05$)

Uzun dönem hiperbarik oksijen uygulamalarının sıçan akciğer dokusundaki oksidan-antioksidan parametreleri üzerine etkilerinin incelendiği bir çalışmada 1.5 saat 2.8 ATA basınçla 5, 10, 15, 20, 25 seans HBOT verilmiştir. Deneklerin malonildialdehit düzeyleri, karbonile protein düzeyleri, süperoksit dismutaz

aktiviteleri ne bakılmış ve 22,5 saat /seans'tan sonrasında anlamlı olarak farklılık saptanmıştır. Sadece, glutatyon peroksidaz aktivitelerinin seanstan bağımsız olarak değişmediği görülmüştür (88). Çalışmamızı 20 saat / seans (1 saat, 2.4 ATA, 20 seans ) olacak şekilde tasarlayarak hem HBOT'un akciğerler üzerindeki yararlı etkilerinden maksimum düzeyde yararlandık, hem de HBOT'un zararlı metabolitlerinin etkisinden akciğerleri koruduk.

Çalışmamızın kısıtlılıkları olarak preoperatif dönemde sıçanlardan 1-2 cc kan alarak sadece NO ve NO sentaz bakabildik. Diğer biyokimyasal parametreler için kan alamadık. Çalışma süresince 2. grupta 4, 3. grupta 2 sıçanımız öldü. Deneklerimizde hiç kayıp olmadan çalışmamızı tamamlamayı arzu ederdik.

HBOT karaciğer ve akciğerlerdeki biyokimyasal ve histopatolojik bulgular üzerinde büyük oranda beklentimizi karşılamıştır. Bilgilerimize göre çalışmamız literatürde bir ilk'tir.

**Sonuç olarak:**

**1-** Çalışma gruplarında deneysel HPS geliştiği görüldü.

**2-** HPS'li 3. gruptaki HBOT tedavisi verilen sıçanlar, tedavi verilmeyen HPS'li 2. grupla karşılaştırıldığında; HBOT tedavisi histopatolojik açıdan akciğerlerdeki damar çaplarını ve iltihabi hüre infiltrasyonunu istatistiksel olarak anlamlı derecede azalttı.

**3-** HPS'li 3. gruptaki HBOT tedavisi verilen sıçanlar, tedavi verilmeyen HPS'li 2. grupla karşılaştırıldığında; KCFT değerlerinden total bilirubin, direk bilirubin, AST, GGT değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldı. Albumin, ALT, ALP değerleri de düştü ama istatistiksel olarak anlamlı değildi.

**4-** HPS'li 3. gruptaki HBOT tedavisi verilen sıçanlar, tedavi verilmeyen HPS'li 2. grupla karşılaştırıldığında; A.pH, $A.PCO_2$ değerlerinde azalma, $A.PO_2$, $SatO_2$ değerlerinde artış gözlendi. Fakat bu değişiklikler de istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

**5-**HPS'li 2. gruptaki sıçanlarda çalışma bitiminde bakılan NO ve NO sentaz değerleri, preoperatif değerleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştır. HPS'li 3. gruptaki HBOT alan sıçanlarda bu artış önemli ölçüde azalmıştır. HBOT, damar duvarlarından sentezlenen NO ve NO sentazı inhibe ve/veya inaktive ederek etkisini göstermektedir.

Çalışmamız HBOT'un HPS üzerine olumlu etkilerinin gösterildiği ilk çalışmadır. Çalışmamızın HPS tedavisinde yeni bir yol açarak bundan sonraki çalışmalara ışık tutacağı kanısındayız.

# KAYNAKLAR


1. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome--a liver-induced lung vascular disorder.N Engl J Med 2008; 358:2378.
2. Serdar Yol, Mehmet Erikoglu, Sükrü Salih Toprak, Şakir Tavlı, Lema Tavlı. The effects of serum estrogen levels on hypoxemia and blood nitric oxide levels in experimental hepatopulmonary syndrome. Hepatology Research Volume 33 2005; 7-13
3. Ayvaz S, Kanter M, Aksu B, Sahin SH, Uzun H, Erboga M, et al. The effects of hyperbaric oxygen application against cholestatic oxidative stress and hepatic damage after bile duct ligation in rats. The Journal of surgical research. 2013; 183: 146-55.
4. Toprak Ş.Salih, Yol Serdar. Deneysel Hepatopulmoner Sendromda Östrojenin Rolu ve Anti-Östrojen Tedavinin Etkinliği. Uzmanlık tezi 2002 Konya
5. Tumgor G. Cirrhosis and hepatopulmonary syndrome. World J Gastroenterol 2014; 20:2586.
6. Rydell R, Hoffenbauer FW: Multiple pulmonary arterivenous fistulas in juvenile cirrhosis. Am J Med 1956,21:450-460
7. Kenndy TC, Knudson TJ. Exercise-aggravated hypoxemia and orthodexia in cirrhosis. Chest 1977,72:305-309
8. .Flückinger M. Vorkommen von trommelschlagel-formigen Fingerend phalangen ohne chroniseche veranderungeng anden Lungen order am herzen. Wien Med. Wochenschr 1884,34:1457
9. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. Current concepts in diagnostic and therapeutic considerations. Chest. 1994;105(5):1528-37.
10. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome: recent literature (1997 to 1999) and implications for liver transplantation. Liver Transpl. 2000;6:31–35.
11. Fallon MB, Abrams GA, McGrath JW, Hou Z, Luo B. Common bile duct ligation in the rat: a model of intrapulmonary vasodilatation and hepatopulmonary syndrome. Am J Physiol. 1997;272:779–784.
12. Rolla G. Is nitric oxide the ultimate mediator in hepatopulmonary syndrome? J Hepatol. 2003;38:668–670.
13. Cremona G, Higenbottam TW, Mayoral V, Alexander G, Demoncheaux E, Borland C, Roe P, Jones GJ. Elevated exhaled nitric oxide in patients with hepatopulmonary syndrome. Eur Respir J. 1995;8:1883–1885.
14. Hedenstierna G, Söderman C, Eriksson LS, Wahren J. Ventilation-perfusion inequality in patients with non-alcoholic liver cirrhosis. Eur Respir J 1991; 4:711.
15. Krowka MJ, Wiseman GA, Burnett OL, et al. Hepatopulmonary syndrome: a prospective study of relationships between severity of liver disease, PaO(2) response to 100% oxygen, and brain uptake after (99m)Tc MAA lung scanning. Chest 2000; 118:615.

16. Andrivet P, Cadranel J, Housset B, et al. Mechanisms of impaired arterial oxygenation in patients with liver cirrhosis and severe respiratory insufficiency. Effects of indomethacin. Chest 1993; 103:500.

17. Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, et al. International Liver Transplant Society Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension. Transplantation 2016; 100:1440.
18. Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, et al. Impact of hepatopulmonary syndrome on quality of life and survival in liver transplant candidates. Gastroenterology 2008; 135:1168.
19. O'Leary JG, Rees CR, Klintmalm GB, et al. Inferior vena cava stent resolves hepatopulmonary syndrome in an adult with a spontaneous inferior vena cava-portal vein shunt. Liver Transpl 2009; 15:1897.
20. Collisson EA, Nourmand H, Fraiman MH, et al. Retrospective analysis of the results of liver transplantation for adults with severe hepatopulmonary syndrome. Liver Transpl 2002; 8:925.
21. Goldberg Eric; Chopra Sanjiv. Cirrhosis in adults: Etiologies, clinical manifestations, and diagnosis. *UpToDate, Waltham, MA.(Accessed on March 19, 2017)*, 2015.
22. Lang, P. A, Stoller, J. K. Hepatopulmonary syndrome in adults: prevalence, causes, clinical manifestations, and diagnosis.
23. Younis I, Sarwar S, Butt Z, et al. Clinical characteristics, predictors, and survival among patients with hepatopulmonary syndrome. Ann Hepatol 2015; 14:354.
24. Gómez FP, Martínez-Pallí G, Barberà JA, et al. Gas exchange mechanism of orthodeoxia in hepatopulmonary syndrome. Hepatology 2004; 40:660.
25. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome: an evolving perspective in the era of liver transplantation. Hepatology 1990; 11:138.

26. Köksal D, Kaçar S, Köksal AS, et al. Evaluation of intrapulmonary vascular dilatations with high-resolution computed thorax tomography in patients with hepatopulmonary syndrome. J Clin Gastroenterol 2006; 40:77.
27. Folador L, Torres FS, Zampieri JF, et al. Hepatopulmonary syndrome has low prevalence of pulmonary vascular abnormalities on chest computed tomography. PLoS One 2019; 14:e0223805.
28. Chen YA, Prabhudesai V, Castel H, Gupta S. CT Scan Does Not Differentiate Patients with Hepatopulmonary Syndrome from Other Patients with Liver Disease. PLoS One 2016; 11:e0158637.
29. Suga K, Kawakami Y, Iwanaga H, et al. Findings of hepatopulmonary syndrome on breath-hold perfusion SPECT-CT fusion images. Ann Nucl Med 2009; 23:413.

30. Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. Clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. Chest 1993; 104:515.

31. Lima BL, França AV, Pazin-Filho A, et al. Frequency, clinical characteristics, and respiratory parameters of hepatopulmonary syndrome. Mayo Clin Proc 2004; 79:42.
32. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, Fallon MB. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD) Eur Respir J. 2004;24:861–880.
33. Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: Impact of liver transplantation. Hepatology. 2005;41:1122–1129
34. Taillé C, Cadranel J, Bellocq A, Thabut G, Soubrane O, Durand F, Ichaï P, Duvoux C, Belghiti J, Calmus Y , et al. Liver transplantation for hepatopulmonary syndrome: a ten-year experience in Paris, France. Transplantation. 2003;75:1482–1489; discussion 1446-1447
35. Krowka MJ, Mandell MS, Ramsay MA, Kawut SM, Fallon MB, Manzarbeitia C, Pardo M, Marotta P, Uemoto S, Stoffel MP, et al. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: a report of the multicenter liver transplant database. Liver Transpl. 2004;10:174–182.
36. Porres-Aguilar M, Altamirano JT, Torre-Delgadillo A, Charlton MR, Duarte-Rojo A. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome: a clinician-oriented overview. Eur Respir Rev. 2012;21:223–233
37. Horvatits T, Drolz A, Roedl K, Herkner H, Ferlitsch A, Perkmann T, Müller C, Trauner M, Schenk P, Fuhrmann V . Von Willebrand factor antigen for detection of hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. J Hepatol. 2014;61:544–549
38. Tsauo J, Weng N, Ma H, et al. Role of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts in the Management of Hepatopulmonary Syndrome: A Systemic Literature Review. J Vasc Interv Radiol 2015; 26:1266
39. Söderman C, Juhlin-Dannfelt A, Lagerstrand L, Eriksson LS. Ventilation-perfusion relationships and central haemodynamics in patients with cirrhosis. Effects of a somatostatin analogue. J Hepatol. 1994;21:52–57.
40. Gupta S, Faughnan ME, Lilly L, Hutchison S, Fowler R, Bayoumi AM. Norfloxacin therapy for hepatopulmonary syndrome: a pilot randomized controlled trial. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010;8:1095–1098.
41. Jounieaux V , Leleu O, Mayeux I. Cardiopulmonary effects of nitric oxide inhalation and methylene blue injection in hepatopulmonary syndrome. Intensive Care Med. 2001;27:1103–1104.
42. Song JY , Choi JY , Ko JT, Bae EJ, Kim HS, Noh CI, Yoon YS. Long-term aspirin therapy for hepatopulmonary syndrome. Pediatrics. 1996;97:917–920.
43. Shijo H, Sasaki H, Yuh K, Sakaguchi S, Okumura M. Effects of indomethacin on hepatogenic pulmonary angiodysplasia. Chest. 1991;99:1027–1029
44. Moreira Silva H, Reis G, Guedes M, Cleto E, Vizcaíno JR, Kelly D, Gennery AR, Santos Silva E. A case of hepatopulmonary syndrome solved by mycophenolate mofetil (an inhibitor of angiogenesis and nitric oxide production) J Hepatol. 2013;58:630–633.

45. Cadranel JL, Milleron BJ, Cadranel JF, Fermand JP, Andrivet P, Brouet JC, Adnot S, Akoun GM. Severe hypoxemia-associated intrapulmonary shunt in a patient with chronic liver disease: improvement after medical treatment. Am Rev Respir Dis. 1992;146:526–527.
46. Yang W, Zhang J, Hu B, Wu W, Venter J, Alpini G, Fallon MB. The role of receptor tyrosine kinase activation in cholangiocytes and pulmonary vascular endothelium in experimental hepatopulmonary syndrome. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2014;306:G72–G80.
47. Chang CC, Chuang CL, Lee FY , Wang SS, Lin HC, Huang HC, Teng TH, Hsu SJ, Hsieh HG, Lee SD. Sorafenib treatment improves hepatopulmonary syndrome in rats with biliary cirrhosis. Clin Sci (Lond) 2013;124:457–466.
48. Vercelino R, Tieppo J, Forgiarini Junior LA, Dias AS, Marroni CA, Marroni NP. Experimental models for assessment of pulmonary alterations in hepatopulmonary syndrome. J Bras Pneumol. 2008;34:453–460.
49. Lambrecht GL, Malbrain ML, Coremans P, Verbist L, Verhaegen H. Orthodeoxia and platypnea in liver cirrhosis: effects of propranolol. Acta Clin Belg. 1994;49:26–30.
50. Yilmaz S, Dursum M, Canoruç F, Bayan K, Karabulut A, Akay H. A severe (type II) hepatopulmonary syndrome in a patient with idiopathic portal hypertension and treatment with paroxetine. Neth J Med. 2005;63:448–452.
51. Chang CC, Wang SS, Hsieh HG, Lee WS, Chuang CL, Lin HC, Lee FY , Lee SD, Huang HC. Rosuvastatin improves hepatopulmonary syndrome through inhibition of inflammatory angiogenesis of lung. Clin Sci (Lond) 2015;129:449–460.
52. Rolla G, Bucca C, Brussino L. Methylene blue in the hepatopulmonary syndrome. N Engl J Med. 1994;331:1098.
53. Miyamoto A, Katsuta Y , Zhang XJ, Li HL, Ohsuga M, Komeichi H, Shimizu S, Akimoto T, Mizuno K. Effect of chronic methylene blue administration on hypoxemia in rats with common bile duct ligation. Hepatol Res. 2010;40:622–632.
54. Krug S, Seyfarth HJ, Hagendorff A, Wirtz H. Inhaled iloprost for hepatopulmonary syndrome: improvement of hypoxemia. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2007;19:1140–1143.
55. Tanikella R, Philips GM, Faulk DK, Kawut SM, Fallon MB. Pilot study of pentoxifylline in hepatopulmonary syndrome. Liver Transpl. 2008;14:1199–1203
56. Gupta LB, Kumar A, Jaiswal AK, Yusuf J, Mehta V , Tyagi S, Tempe DK, Sharma BC, Sarin SK. Pentoxifylline therapy for hepatopulmonary syndrome: a pilot study. Arch Intern Med. 2008;168:1820– 1823.
57. Kianifar HR, Khalesi M, Mahmoodi E, Afzal Aghaei M. Pentoxifylline in hepatopulmonary syndrome. World J Gastroenterol. 2012;18:4912–4916.
58. De BK, Dutta D, Pal SK, Gangopadhyay S, Das Baksi S, Pani A. The role of garlic in hepatopulmonary syndrome: a randomized controlled trial. Can J Gastroenterol. 2010;24:183–188.

59. Abrams GA, Fallon MB. Treatment of hepatopulmonary syndrome with Allium sativum L. (garlic): a pilot trial. J Clin Gastroenterol. 1998;27:232–235.
60. Porres-Aguilar M, Gallegos-Orozco JF. Hepatopulmonary syndrome: Is it time to redefine the MELD exception score for better organ allocation and outcomes? Ann Hepatol. 2014;13:468–470.
61. Fukushima KY , Yatsuhashi H, Kinoshita A, Ueki T, Matsumoto T, Osumi M, Matsuoka Y . Two cases of hepatopulmonary syndrome with improved liver function following long-term oxygen therapy. J Gastroenterol. 2007;42:176–180.
62. Siramolpiwat S. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts and portal hypertension-related complications. World J Gastroenterol. 2014;20:16996–17010.
63. De BK, Sen S, Biswas PK, Sanyal R, Majumdar D, Biswas J. Hepatopulmonary syndrome in inferior vena cava obstruction responding to cavoplasty. Gastroenterology. 2000;118:192–196.
64. Corley DA, Scharschmidt B, Bass N, Somberg K, Gold W. Lack of efficacy of TIPS for hepatopulmonary syndrome. Gastroenterology. 1997;113:728–730
65. Iyer VN, Swanson KL, Cartin-Ceba R, Dierkhising RA, Rosen CB, Heimbach JK, Wiesner RH, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome: favorable outcomes in the MELD exception era. Hepatology. 2013;57:2427–2435.
66. Goldberg DS, Krok K, Batra S, Trotter JF, Kawut SM, Fallon MB. Impact of the hepatopulmonary syndrome MELD exception policy on outcomes of patients after liver transplantation: an analysis of the UNOS database. Gastroenterology. 2014;146:1256–1265
67. Tibbles, P. M.,& Edelsberg, J. S. Hyperbaric-Oxygen Therapy. New England Journal of Medicine 1996; 334: 1642–1648.
68. Ersoz G, Ocakcıoğlu B, Baştuğ M, Fıçıcılar H, Yavuzer S. Platelet aggregation and release function in hyperbaric oxygenation. Undersea Hyperb Med 1998; 25(4): 229- 32. 58.
69. Kang TS, Gorti GK, Quan SY, Ho M, Koch RJ. Effect of hyperbaric oxygen on the growth factor profile of fibroblasts. Arch Facial Plast Surg 2004; 6(1): 31-5. 59.
70. Tompach PC, Lew D, Stoll JL. Cell response to hyperbaric oxygen treatment. Int J Oral Maxillofac Surg 1997; 26(2): 82-6. 60.
71. Tsuneyoshi I, Boyle WA, Kanmura Y, Fujimoro T. Hyperbaric hyperoxia supresses growth of Staphylococcus aerius, including methicillin-resistant strains. J Anaesth 2001; 15(1): 29-32. 61.
72. Bajrovic FF, Sketelj J, Jug M, Gril I, Mekjavic IB. The effect of hyperbaric oxygen treatment on early regeneration of sensory axons after nerve crush in the rat. J Peripher Nerv Syst 2002; 7(3): 141-8.
73. Ozdogan, M., Ersoy, E., Dundar, K., Albayrak, L., Devay, S., & Gundogdu, H. Beneficial effect of hyperbaric oxygenation on liver regeneration in cirrhosis. *Journal of Surgical Research* 2005; *129*: 260-264.

74. Burtis Carl A, Ashwood Edward R, Klinik kimyada temel ilkeler (beşinci baskıdan çeviri) 2007; 521
75. Ho V. Current concepts in the management of hepatopulmonary syndrome. Vasc Health Risk Manag 2008;4:1035-1041.
76. Fallon MB. Mechanisms of pulmonary vascular complications of liver disease: Hepatopulmonary syndrome. J Clin Gastroenterology 2005;39:S138-142.
77. Chávez-Tapia NC, Uribe M, López E. Pulmonary complications of hepatic cirrhosis: portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. The paradox of pulmonary vasoconstriction and vasodilation. Gac Med Mex 2007;143:333-339
78. Chang S, Ohara N : Pulmonary circulatory dysfunction in rats with biliary cirrhosis. An animal model of the hepatopulmonary syndrome. Am Rew Respir Dis 1992;145:798-805.
79. Lee KN, Yoon SK, Lee JW : Hepatopulmonary syndrome induced by common bile duct ligation in a rabbit model: correlation between pulmonary vascular dilatation on thin-section CT and angiography and serum nitrite concentration or endothelial nitric oxide synthase (eNOS)1 expression. Korean J Radiaol.2004;5(3):149-56.
80. Rolla G, Brussino L, Colagraneda P: Exhaled nitric oxide and impaired oxygenation in cirrhotic patients before and after liver transplantation. Ann Intern Med 1998; 129: 375–378 90.
81. Fallon MB, Abrams GA, Luo B: The role of endothelial nitric oxide synthase in pathogenesis of a rat model of hepatopulmonary syndrome. Gastroenterology 1997;113: 606
82. Sztrymf B, Rabiller A, Nunes H, Prevention of hepatopulmonary syndrome by pentoxifylline in cirrhotic rats. Eur Respir J 2004;23:752–758.
83. Krowka MJ, Cortese DA. Severe hypoxemia associated with liver disease: Mayo Clinic experience and the experimental use of almitrine bimesylate. Mayo Clin Pro62 1987;164–73.
84. Singh C, Sager JS. Pulmonary complications of cirrhosis. Med Clin North Am 2009;93:871-883,
85. Rubanyi G.M., Vanhoutte P.M. Superoxide anions and hyperoxia inactivate endothelium-derived relaxing factor. Am. J. Physiol. 1986, 250 : H822-H827.
86. Atalay Talha, Kaynak Adnan. Hepatopulmoner Sendromun Tedavisinde Flavanoid ve Likopodyum Klavunatumun Etkinliği. Uzmanlık tezi 2011 Konya
87. Terzioglu D, Uslu L, Simsek G, Atukeren P, Erman H, Gelisgen R, et al. The Effects of Hyperbaric Oxygen Treatment on Total Antioxidant Capacity and Prolidase Activity after Bile Duct Ligation in Rats. Journal of investigative surgery: the official journal of the Academy of Surgical Research. 2016: 1-7.
88. Şimşek Kemal, Ay hakan, Kurumlu Zafer, Uzun dönem hiperbarik oksijen uygulamalarının sıçan akciğer dokusundaki oksidan–antioksidan parametreler üzerine etkilerinin incelenmesi. 2009 tez