

Dipiridamol'un geçici karaciğer iskemilerinde iskemi - reperfüzyon hasarı üzerine etkileri

The effect of Dipyridamole on transient ischemia - reperfusion injury of the liver

Dr. İbrahim Elverdi¹, Dr. Sadık Ersöz¹, Dr. Zeki Döşeyen¹, Dr. Esra Erdemli², Dr. Uğur Bengisun¹, Dr. Ethem Geçim¹, Dr. Nusret Aras¹

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi¹ ve Histoloji² Anabilim Dalları

ÖZET: Dipiridamol'un karaciğer iskemi-reperfüzyon hasarı üzerine olan etkilerini araştırmak amacıyla, rat modelinde 20 dakikalık iskemi ve 30 dakikalık reperfüzyon yapılarak karaciğer fonksiyon testleri, karaciğer doku ATP oranları ve karaciğerin su oranları tayin edilmiştir. Ayrıca karaciğer histopatolojisi incelenmiştir. Deney 12 şer ratlık 2 grupta erkek Wistar ratlarında yapıldı. Kontrol grubundaki hayvanlara 20 dakika süreyle Pringle yöntemiyle iske-mi uygulanmıştır. Tedavi grubunda ise laparotomiye takiben mezenter venden intravenöz injeksiyon şeklinde 5 mg/kg dozda Dipiridamol verilmiş, ilacın yeterli doku konsantrasyonuna ulaşması için 15 dakika beklenmiş ve Pringle manevrası yapılmıştır. İskemiye takiben 30 dakika reperfüzyon yapılmış ve bu sürenin sonunda hayvanlardan kan ve karaciğer doku örnekleri alınmıştır. Sonuçta yapılan istatistik karşılaştırmada SGOT ve SGPT ve LDH₅ seviyelerinde ilaç verilmiş olan grupta elde edilen ortalamalar anlamlı derecede farklı bulunmuştur ($p<0.001$). Karaciğerin yaş ve kuru ağırlıkları ile aralarındaki farkın istatistiki karşılaştırmasında yaş ağırlıklar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktur ($p=0.265$). Karaciğer dokusundaki ATP oranlarının istatistiki karşılaştırmaları aralarındaki fark da anlamlı değildir ($p=0.81$). Histopatolojik incelemede kontrol grubunda mikrovasküler tromboz bulguları gözlenirken Dipiridamol grubunda ilacın antiagregan etkisi nedeniyle bu bulgular görülmemiştir. Sonuç olarak enzim yüksekliği ve histopatolojik bulgular ışığında Dipiridamol tedavisinin Pringle manevrası ile yaratılan karaciğer iskemisinde gelişen iskemi-reperfüzyon hasarını anlamlı derecede önlediği gözlenmiştir.

GİRİŞ ve AMAÇ

Daha önce yapılmış birçok çalışmada karaciğerin normotermik iskemiyeye dayanma gücünün uzun olduğunu gösteren bulgular elde edilmiştir. Karaciğerin 30-40 dakikalık normotermik iskemileri kolaylıkla tolere edebildiği hatta bir seride 75 dakikaya kadar uzayan iskemide hepatositlerde nekroz olmadığı gösterilmiştir(1-4)

SUMMARY: The effects of Dipyridamole, on hepatic dysfunction produced by portal inflow occlusion was investigated in an experimental model of male Wistar rats. In the treatment group 5 mg/kg Dipyridamole was administered through the mesenteric vein 15 minutes prior to inflow occlusion. Warm ischemia was achieved by application of Pringle's maneuver for 20 minutes to both control and treatment groups. Reperfusion was established by the removal of clamps after 30 minutes. At the end of the reperfusion period, blood samples were obtained for SGOT, SGPT and LDH₅. Livers of the animals were removed for tissue water content and ATP concentrations. Also histopathologic examination of the liver tissue were performed. Tissue ATP level and tissue water content were not significantly different among the two groups ($p=0.265$, $p=0.81$). The mean SGOT, SGPT and LDH₅ levels were significantly higher in the control group compared to those of the treatment group ($p<0.0001$ and $p<0.0001$ respectively). Histopathologic examination showed significant intravascular thrombosis in the control group while in the Dipyridamole group only minimal changes were observed. It is concluded that, Dipyridamole pre-treatment prevents the damage caused by transient ischemia to hepatocytes by preventing microvascular thrombosis.

Dipiridamol, fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek trombosit içindeki cAMP düzeyini düşürmek suretiyle agregasyon yeteneğini azaltan bir ilaçtır (5). Dipiridamol'un oral uygulanmasından sonra antitrombotik etkisi tam olarak kanıtlanamasa da parenteral uygulamasını takiben ve özellikle de iskemi nedeniyle hasarlanan endotel üzerine trombosit agregasyonunu engellediğini ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (6). Karaciğer hücrelerinin rejeneratif yeteneğinin çok fazla olması nedeniyle fokal hepatosit nekrozu ile seyreden hasarların (örneğin iskemik hücre ölümleri) etkisi kısa süreli olmaktadır. Olaya mikrotrombüsler açısından bakıldığında, hepatosit kan akımında oluşacak değişikliklerin kalıcı olabileceği ve aynı zamanda metabolik olayların etkisini şiddetlendireceği düşünülmektedir. Bu nedenle an-

tiagregan bir ajan olan Dipiridamole'in parenteral uygulanmasını takiben portal oklüzyon ile oluşturulan karaciğer iskemi-reperfüzyon hasarı üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık. Böylece iske-mi-reperfüzyon hasarına mikrotrombuslar sonucu oluşan kalıcı morfolojik bozuklukların etkisi incelenec-tir. Ayrıca karaciğer dokusunda ATP bakıla-rak akut iskemi ve anaerobik metabolik aktivitenin etkisi de araştırılacaktır.

MATERYAL VE METOD

Dipiridamole'ün karaciğer iskemi-reperfüzyon ha-sarı üzerine olan etkilerini araştırmak amacıyla 250-280 gr ağırlığında erkek Wistar ratları kullanıl-dı. Deneyler Ankara Tıp Fakültesi Deneysel Araş-tırma ve Hayvan Laboratuvarında gerçekleştirildi.

İlk grupta 12 adet rat kontrol amacıyla kullanıldı. Bunlara 30 mg/kg IM Ketamin ile standard aneste-zi yapılmasını takiben hayvanlar ekstremitelerin-den ameliyat tablasına tesbit edildiler. Gerekli anti-sepsiye takiben 4 cm lik medyan laparotomi yapıldı. İnce barsakların dışarı alınıp ıslak bir tam-ponla korunmasını takiben duodenumun hemen üzerinden portal triad bulunup ince bir lastik bant ile askıya alınıp, kan akımı olmayacak şekilde ok-lüzyon sağlandı. Yirmi dakikalık iskemi periyodu-nu takiben lastik bant açılıp reperfüzyon sağlandı. İlaç grubundaki 12 adet rata da aynı prosedür uy-gulandı. Tek fark olarak laparotomiye takiben önce mesenterica superior veninin çekuma yakın uygun bir noktadan 26G iğne ile damara girilerek 5 mg/kg olacak şekilde % 5 Dekstrose içinde sulandırılmış olan Dipiridamole (Persantin®, Dr Karl Tho-mae GmbH, Birkendorfer Strasse 65, 88397 Bibe-rach an der Riss, Germany) intravenöz olarak verildi. İlacın doku konsantrasyonunun artması amacıyla 15 dakika beklendikten sonra portal triad oklüzyonu yapıldı. Takiben prosedür bu gruptaki hayvanlara da aynen uygulandı.

Otuz dakikalık reperfüzyonun sonunda tüm hay-vanlara sol torakotomi yapıp kalbin sol ventrikül apexinden 18G iğne ile yapılan ponksiyonla 4 cc kan alındı. Kan örneği alınan enjektörler önceden Heparin ile yıkanmıştı. Daha sonra standard tüple-re alınan kan örnekleri +4 C ısıda muhafaza edildi. Kan örneği alınımı takiben hayvanların karaciğerle-ri süratle çıkarılarak sağ ve sol lobları ayrıldı. Sol lobdan yaklaşık 0.5 gr. doku su içeriğini hesapla-mak üzere kesildi ve hemen tartılarak yaş ağırlık ölçüldü. Karaciğer su içeriğinin hücre ödemi-ni yan-sıttığı için hücre canlılığı için iyi bir parametre ol-

duğu literatürde gösterilmiştir (7). Kalan karaciğer dokusu aliminyum folyeye sarılarak sıvı azotta -70 C'de muhafazaya alındı. Yaş ağırlığı ölçülen doku-lar +80 C ısıda kurutma fırınında 72 saat bekletile-rek kurutuldu. Kuru ağırlıkların ölçülmesini taki-ben yaş ve kuru ağırlıklar arası fark hesaplanarak doku su oranları tesbit edildi. Alınan kan örnek-le-rinde SGOT, SGPT, LDH₅ (Lactat dehydrogenase karaciğer izoenzimi) enzimlerine bakıldı. Sıvı azot-ta korunan karaciğer dokusunda ise ATP miktarı tesbit edildi. Enzim tayinleri Ankara Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında yapıldı. SGOT ve SGPT için ölçümler Ppt IFCC Kinetik VV Metot 340 nm Beckman Synchron Spectrophotometrede yapıldı. SGOT ve SGPT için kullanılan kitler Gök-han firması, İstanbul, Türkiye'den temin edilen G-223, G224, G225, G-226, G-195, G-196, G-197, ve G-198 kitleriydi. LDH₅ ise Beckman Paragon LDH izoenzim kiti ile çalışıldı.

Histopatolojik değerlendirme kontrol ve deney grubuna ait hayvanlardan alınan karaciğer örnek-le-ri %10 tamponlu formalinde tespit edildi. Daha sonra örnekler, dereceli alkollerden geçirilerek de-hidrate edildi. Xylol içerisinde şeffaflaştırıldı. Para-fine gömüldü. Parafin bloklardan alınan 5 (m kalın-lığındaki kesitler hematoksin-Eosin ve Toluidin mavisi ile boyandı. Zeiss Axioskop fotomikroskobu altında değerlendirildi.

Doku ATP miktarı ise Ankara Tıp Fakültesi Farma-koloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında SİGMA 366-A kiti ile yapıldı. Bu yöntemde karaciğer doku-su mekanik olarak homogenize edildikten sonra doku içinde mevcut ATP 3-phosphoglycerate ile Phosphoglycerate Phosphokinase enzimi varlığın-da reaksiyona sokularak ADP + 1,3 Diphosphogl-ycerate'a çevrildi. Daha sonra 1,3-Diphosphoglycerate, Dihyronicotinamide adenine dinucleotide (NADH) ile Glyceraldehyde Phospha-te Dehydrogenase enzimi varlığında reaksiyona so-kuldu. Sonuçta NADH nin oksitlenmesi ile açığa çı-kan Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) nin 340 nm de absorbanı ölçülerek başlangıçta 1mg. doku ile reaksiyona giren ATP nin miktarı orantı ile tesbit edildi.

Sonuçlar bilgisayar yardımı ile SPSS for Windows hazır istatistik programında "paired t" testi ile de-ğerlendirildi.

SONUÇLAR

Dipiridamole verilmiş olan ve kontrol grubunda bulunan hayvanlardan elde edilen SGOT, SGPT ve

LDH₅ seviye ortalamaları ile bunların istatistiki değerlendirmeleri Tablo 1'de verilmiştir. İzlendiği üzere, ilaç verilmiş olan grup ile kontrol grubu arasında SGOT, SGPT ve LDH₅ seviyeleri arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$, $p < 0.0001$ ve $p < 0.0001$).

Tablo 1. Dipiridamole ve kontrol gruplarında elde edilen enzim düzeylerinin karşılaştırmalı dökümü. SGOT, SGPT ve LDH₅ Student t testi ile gruplar arasında anlamlı olarak farklıdır.

	SGOT (IU/L)	SGPT (IU/L)	LDH ₅ (IU/L)
Dipiridamole	524±95.04	216±54.81	795.11± 256.91
Kontrol	982.08±347.52	600.25±219.7	1943.11± 845.75
"t" Değeri	-4.44	-6.23	-4.96
p<	0.001	0.0001	0.0001

Karaciğerin yaş ve kuru ağırlıkları ile aralarındaki farkın dökümü ve bu sonuçların istatistiki karşılaştırma sonuçları Tablo 2'de verilmiştir. Her iki gruptan elde edilen karaciğer örneklerinin yaş ağırlıkları arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktur ($p=0.265$). Benzer şekilde her iki grupta ayrı ayrı hesaplanan yaş ve kuru ağırlıklar arası farkların istatistiki karşılaştırmalarında anlamlı bir fark elde edilememiştir. ($p=0.476$ ve 0.259)

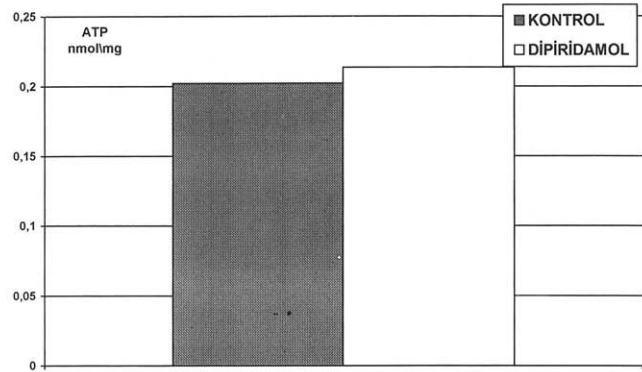
Karaciğer dokusundaki ATP oranları ve bunların istatistiki karşılaştırmaları Tablo 3'de verilmiştir. Kontrol grubunda 20.22 ± 2.40 nmol/mg olan oran Dipiridamole grubunda 21.34 ± 4.02 bulunmuştur. Aralarındaki fark Student t testi ile istatistiki olarak anlamlı değildir ($p=0.81$).

Tablo 3. Dipiridamole ve kontrol gruplarında karaciğer ATP düzeylerinin karşılaştırmalı dökümü. Aralarındaki fark Student t testi ile istatistiki olarak anlamlı değildir.

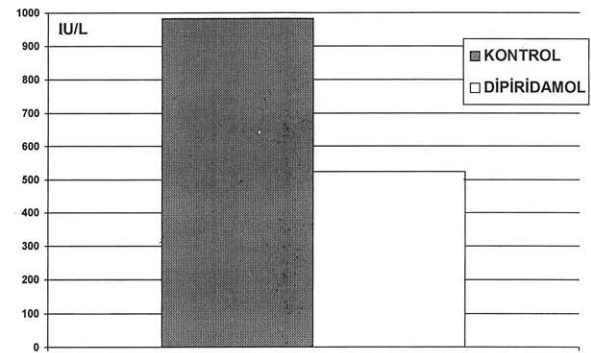
KONTROL ATP (nmol/mg)	DİPİRİDAMOLE ATP (nmol/mg)
20.22 ± 2.40	21.34 ± 4.02
"t" Değeri: 0.81	p: 0.437

Tablo 2. Dipiridamole ve kontrol gruplarının yaş ve kuru ağırlık ortalamaları ile bu ağırlıklar arası farkların ortalama değerleri ve istatistiki karşılaştırmaları

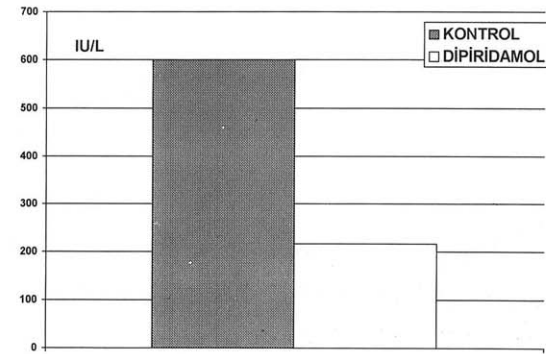
	DİPİRİDAMOLE	KONTROL	"t" DEĞERİ	p
YAŞ AĞIRLIK (mg)	716.67 ± 178.8	653.33 ± 144.05	1.17	0.265
KURU AĞIRLIK (mg)	216.67 ± 43.55	209.17 ± 39.19	0.74	0.476
FARK	500 ± 137.97	444.17 ± 125.88	1.19	0.3359



Şekil 1. Her iki grupta karaciğer dokusundaki ATP miktarları

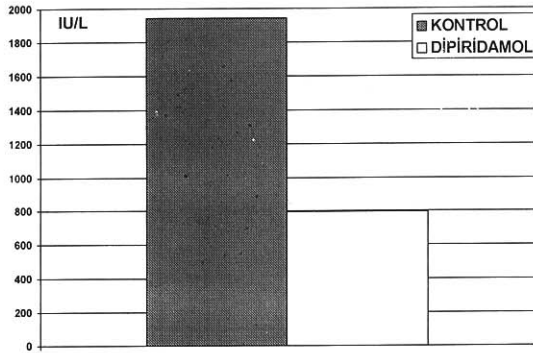


Şekil 2. Her iki gruptaki kan SGOT seviyeleri.

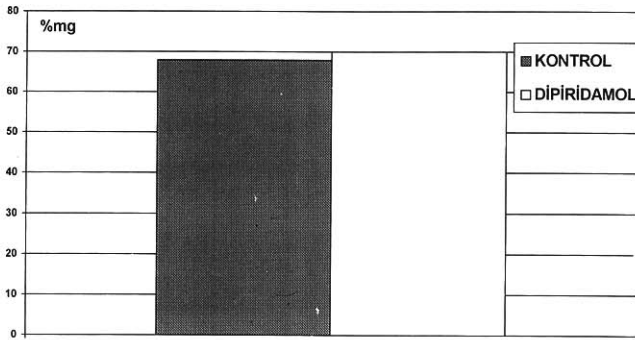


Şekil 3. Her iki gruptaki kan SGPT seviyeleri.

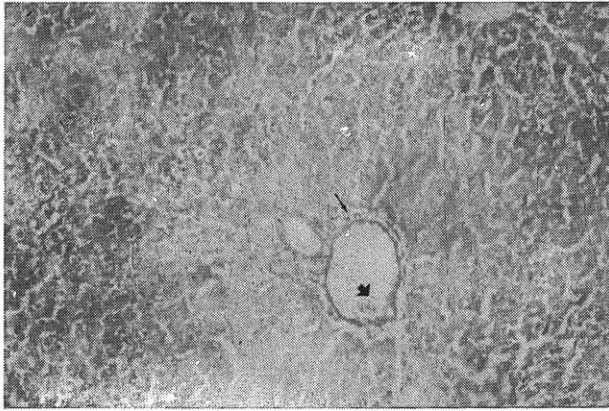
Histopatolojik incelemede kontrol grubunda tüm örneklerde mikrovasküler trombüs oluşumu ve buna bağlı gelişen hepatosit hasarının Dipiridamole verilen gruba göre daha şiddetli olduğu görülmektedir. Kontrol grubunda damar duvarında ödem hücre adhezyon ve agregasyonu, sinüzoidlerde ge-



Şekil 4. Her iki gruptaki kan LDH5 seviyeleri.



Şekil 5. Her iki gruptaki karaciğer dokusu oranları.

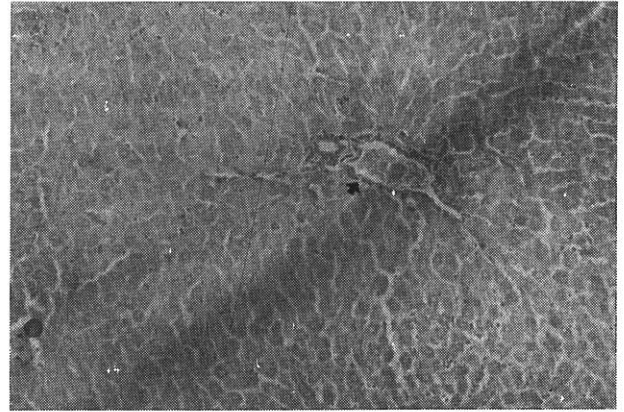


Şekil 6. Kontrol grubuna ait fotoğrafta damar duvarında ödem (→) hücre adhezyon ve agregasyonu (↑) görülmektedir. Hepatositler net olarak izlenmemektedir. Sinüzoidlerde genişleme ve düzensizlik vardır (x 20 Toluidin mavisi).

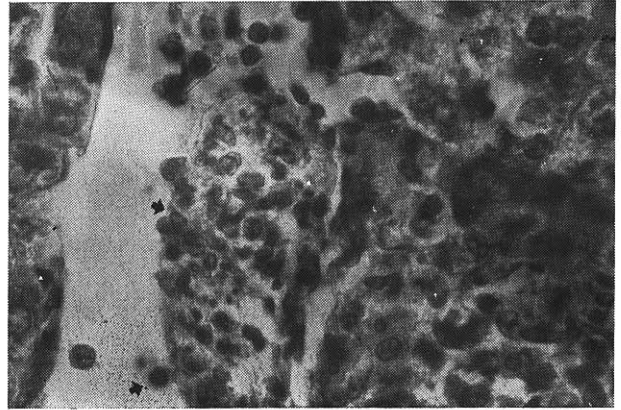
nişleme ve düzensizlik vardır. Ayrıca hepatositlerde vakuolizasyon ve dejenerasyon, sinüzoid kılcal damarlarda düzensizlik izlenmekte interstisyel alanda inflamasyon ve hücre infiltrasyonu görülmektedir (Şekil 6,8,10). Deney grubunda damar duvarı sağlıklı olarak izlenmiştir. Hepatositler sağlıklı, etraflarındaki sinüzoid kılcal damarlar düzenlidir (7,9).

TARTIŞMA

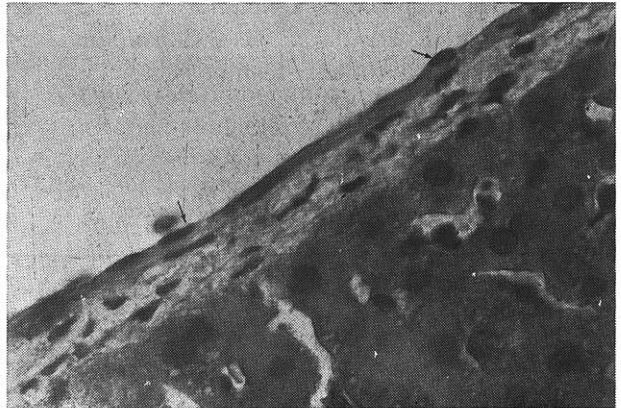
Literatürde birçok çalışmada karaciğer iskemisinin ratlarda 30 dakika ve daha uzun sürelerde yüksek



Şekil 7. Deney grubuna ait fotoğrafta damar duvarı sağlıklı olarak izleniyor (→), hepatositler sağlıklı olarak izlenmekte ve etrafındaki sinüzoid kılcal damarlar düzenlidir (x 20 Toluidin mavisi).



Şekil 8. Kontrol grubuna ait fotoğrafta damar duvarında adhezyon ve agresyon (→) izlenmektedir (x 100 Hematoksilen - Eozin)



Şekil 9. Deney grubuna ait fotoğrafta damar duvarı ve endotel hücreleri (↑) düzgün görülmekte, hepatositler sağlıklı görünümde, kılcal damarlar net olarak izlenmektedir (x 100 H.E.)

mortalite ile seyrettiğine değinilmiştir. Van der Meer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarında ratlarda tolerabl iske mi süresinin 20 dakika olduğu belirlenmiştir(8). Biz de çalışmamızda bu süreyi 20 dakika olarak belirledik.



Şekil 10. Kontrol grubuna ait fotoğrafta, hepatositlerde vakuolizasyon ve dejenerasyon (→), sinüzoid kılcal damarlarda düzensizlik izlenmekte interstisyel alanda inflamasyon ve hücre infiltrasyonu mevcuttur (↑) (x 100 Toluidin mavisi).

Bu çalışmada dahil olmak üzere pek çok çalışma karaciğerin iskemi toleransı ve bunun iyileştirilmesi üzerinde modeller bulunmaya çalışılmaktadır (9-10).

Bu çalışmada Dipiridamole grubunda SGOT, SGPT ve LDH5 enzimlerinin kontrol grubuna oranla daha az yükselmesi karaciğerdeki parankim hasarının az olduğunu göstermektedir. Parankim enzimleri ölen hepatositlerden ve iskemik hasar sonucu membran geçirgenliği bozulan hepatositlerden açığa çıkmakta ve iskemi şiddeti ile korelasyon göstermektedir (11).

Histopatolojik değerlendirme ile kontrol grubuna ait örneklerde genel olarak hepatositler içersinde vakuolizasyon ve köpüksü bir görünümle dejenerasyon bulguları dikkat çekti, sinüzoid kılcal damarlar bu grupta net olarak izlenemiyordu. Damar duvarlarında görülen ödem ve lümende büyük ölçüde kan hücrelerinin yaptığı adhezyon ve tıkaçlar damar duvarlarının görülmesini güçleştiriyordu. Bu bulgular mikrovasküler tromboz ve buna bağlı hepatosit hasarı olarak yorumlandı. Dipiridamole grubuna ait histopatolojik kesitlerde ise kontrol grubu ile kıyaslandığında hepatositler hücre sınırları belirgin ve sağlıklı görünümdeydi. Sinüzoid kılcal damarlar net olarak izleniyordu. Damar duvarı ve endotel sağlam, damar duvarlarında adhezyon ve agregasyon tespit edilmedi. İnterstisyel dokuda ödem ve inflamasyon mevcut değildi. Bu bulgular ışığında Dipiridamol'un esas olarak antiagregan özelliği ile iskemi sonrası bu histolojik tabloyu oluşturduğunu düşünmekteyiz. Parankim enzimlerinin iki grup arasındaki anlamlı farkı bu antiagregan özellikle açıklanabilir. Dipiridamole iskemik sürede mikrovasküler yataktaki trombozu

engellemekte ve buna bağlı oluşan hepatosit hasarını azaltmaktadır.

İskemik dokuda anaerobik siklus nedeniyle ATP hızla tüketilir. Anaerobik metabolizma ile sentezlenen ATP doku enerji gereksinimini bir süre sağlasa da, gelişen asidoz ve bu süre zarfında açığa çıkan serbest oksijen radikalleri reperfüzyon sonrası oluşan hasardan sorumludur. Reperfüzyon sonrasında hücre hasarı devam etmesine rağmen bir çok araştırmacı doku ATP konsantrasyonunu yüksek bulmuştur. Reperfüzyon sonrası ortaya çıkan ATP, postiskemik dönemde hücrelerde aerobik metabolizmanın tekrar başladığını göstermekte ve hücre canlılığının ölçülebilmesi için iyi bir kriter olarak kabul edilmektedir (12). Doku ATP konsantrasyonu iskemi sonrası geç dönemde anlamlı bir gösterge olarak kabul edilmesi güçtür. Bunu destekler tarzda literatürde iskemi-reperfüzyon doku hasarın ölçümünde ATP'nin uygun bir kriter olmadığını gösteren çalışmalar vardır (7). Bizim çalışmamızda Dipiridamole kullanılan grupta doku ATP konsantrasyonu kontrol grubuna oranla daha yüksek olmasına rağmen istatistiki açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu her iki grupta da ATP sentezinin erken fazda gerçekleştiğini göstermektedir. 20 dakikadan az sürelerde seri olarak yapılacak ATP ölçümleri kanımızca iki grup arasında reperfüzyon sonrası ATP rejenerasyon hızı arasındaki farkı gösterebilir. Dokuda iskemi-reperfüzyon hasarını önleyici rolü olduğu düşünülen ajanların ATP düzeylerine direkt olarak etkinliği tartışılabilir. Kanımızca doku ATP düzeyindeki azalmalar hücre düzeyinde gelişen hipoksi ile korelasyon göstermekte ve diğer faktörlerden indirekt olarak etkilenmektedir. Reperfüzyon sonrasında ATP konsantrasyonu yüksek bulunmasına rağmen hepatosit membran doku hasarı devam etmekte ve serum SGOT, SGPT, LDH₅ düzeyleri yüksek bulunmaktadır. Parankim enzimlerinin yarı ömürleri ATP'den çok daha uzun olup 1.5- 2 gün arasında değişmektedir. Sonuç olarak ATP-düzeylerinin doku hasarını ölçmede anlamlı bir kriter olmadığını düşünmekteyiz. Ayrıca ATP düzeyleri iskemi haricinde ATP'nin dolaşımdaki düzeyi, endotoksemi, asidoz ve histamin, kinin, kallikrein katekolamin v.b. vazoaaktif aminlerin seviyelerinden de etkilenmektedir (12).

Dipiridamole'e benzer bir madde olan OKY-046'nın verilmesi ile karaciğer su içeriğinin reperfüzyon sonunda azaldığı gösterilmiş ve bunun hücre ödemi azaltarak hücre canlılığı için iyi bir parametre olduğu iddia edilmiştir (7). Ancak bizim

çalışmamızda iki grup arasında su içeriği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Literatürdeki deneysel çalışmaların hemen tamamı normal karaciğerler üzerinde gerçekleştirilmiştir. Halbuki, gerçekte karaciğer rezeksiyonu yapılacak karaciğerlerin çoğunluğunda karaciğer rezervi kısmen de olsa azalmıştır. Bu nedenle iskemi-reperfüzyon hasarlarını azaltacak farmakolojik müdahaleler bu vakalarda daha anlamlı olacaktır. Yukarıda da söz ettiğimiz gibi hepatik akımın durdurulmasını takiben karaciğerde gelişen olaylar iskemi-reperfüzyon gibi karmaşık bir olaylar dizisidir. Bu durum bize olaya farmakolojik olarak farklı

basamaklarda müdahale edebilme olanağı doğurmaktadır. Bu farklı basamaklara yönelik olarak muhtelif ilaçların bu hasarı önlemedeki rolleri ve güçleri ile ilgili halen geniş bir araştırma alanı olduğu görülecektir. Karaciğer vasküler yatağındaki tromboz ve buna bağlı değişiklikler bir örnek olarak gösterilebilir. Zira kan akımının durması ile vasküler yatakta trombosit agregasyonu gelişmekte ve mikrosirkülasyon ileri derecede bozulmaktadır. Bu durum hem hücre hasarını artırmakta hem de rejenerasyonu yavaşlatmaktadır. Bu çalışmadaki bulgular ışığında Dipiridamole'ün antiagregan etkisi sayesinde iskemik karaciğerlerde oluşan hasarını azalttığını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Huguet C, Nordlinger B, Galopin JJ. Normothermic hepatic vascular occlusion for extensive hepatectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1978; 147:689-693
2. Huguet C, Nordlinger B, Bloch B, Conrad J. Tolerance of human liver to prolonged normothermic ischemia. *Arch Surg* 1978; 113:1448-1451
3. Kim Y I, Kobayashi M, Aramaki M, et al. Early-stage cirrhotic liver can withstand 75 minutes of inflow occlusion during resection. *Hepato-Gastroenterol* 1994; 41:355-358
4. Terblanche J, Krige J E, Bornman P C. Simplified hepatic resection with the use of prolonged vascular inflow occlusion. *Arch Surg* 1991; 126:298-301
5. McElroy FA, Philip RB. Relative potencies of Dipyrindamole and related agents as inhibitors of cyclic nucleotide phosphodiesterases: possible explanation of mechanism of inhibition of platelet function. *Life Sci* 1975; 17:1479-1493
6. Fitzgerald GA. Dipyrindamole. *N Engl J Med* 1987; 316: 1247-1257
7. Takahashi T. The effects of TXA2 synthetase inhibitor (OKY-046) on complete hepatic ischemia in rats with obstructive jaundice. *Surg Today* 1996; 26:15-20
8. Van der Meer C, Van der Kley G, Valkenburg P. Studies in the course of death after permanent and temporary occlusion of the portal vein in rats. *Circ Shock* 1976; 3:191-202
9. Delva E, Camus Y, Nordlinger B, et al. Vascular occlusion for liver resections. Operative management and tolerance to hepatic ischemia: 142 cases. *Ann Surg* 1989; 209:211-218
10. Nordlinger B, Douvin D, Javaudin L. An experimental study of survival after two hours of normothermic hepatic ischaemia. *Surg Gynecol Obstet* 1980; 150:859-869
11. Faroukh EF, Anna MD, Jean -Guy B, Lloyd DM. Predictive value of liver biochemistry in acute hepatic ischaemia. *Surg Gynecol Obstet* 1971; 32:832-836
12. Marubayashi S, Takenaka M, Dohi K, et al. Adenine nucleotide metabolism during hepatic ischemia and subsequent blood reflow periods and its relation to organ viability. *Transplantation* 1980; 30:294-296