

198

T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

PORTAL VEN LİGASYONU İLE ATROFİ / HİPERTROFİ KOMPLEKSİ
OLUŞTURULMUŞ RATLARDA MAJOR HEPATEKTOMİ SONUÇLARI

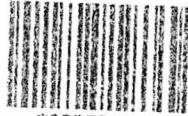
Uzmanlık tezi

Dr. Ertan BÜLBÜLOĞLU

Tez yöneticisi

Yrd.Doç.Dr. Mustafa ŞAHİN

T.C. İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ



02352101

tu RD 1997.B85
Bülbüloğlu, Ertan
leks Portal ven ligasyonu ile atrofi hipertrofi kom

İÇİNDEKİLER

Şekil, grafik, tablo ve resim listesi.....	i
Kısaltmalar.....	iii
I) GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
II) Genel bilgiler.....	2
A) KARACİĞER ANATOMİSİ.....	2
1- Embriyolojisi.....	2
2-Ligamanları.....	3
3-Topografik anatomisi.....	4
4- Karaciğer kanlanması.....	5
5- Lenfatikleri.....	9
6-Safra yollarının anatomisi.....	10
7- Sınırları.....	11
8- Mikroskopik anatomisi.....	11
9-Anomalileri.....	13
10- Ratın karaciğer anatomisi.....	14
B) FİZYOLOJİSİ.....	15
1-Safra salgısı.....	15
2-Protein metabolizması.....	16
3-Karbonhidrat metabolizması.....	18
4-Lipid metabolizması.....	19
5-Vitamin metabolizması.....	20

6-Detoksifikasyon.....	20
7-Fagositoz ve başışıklık.....	20
C) KARACİĞER REJENERASYONU.....	20
1-Rejenerasyonunu kinetikleri.....	22
2-Hepatotrofik faktörler.....	24
3-Rejenerasyon inhibitörleri.....	27
4-Rejenerasyonunun major özellikleri.....	28
III) Materyel ve Metod.....	29
IV) Bulgular.....	32
V) Tartışma.....	42
VI) Sonuç.....	47
VII) Özet.....	48
VII) Kaynaklar.....	49

ŞEKİL, GRAFİK, TABLO VE RESİMLER

Şekil 1: Karaciğerin segmenter yapısı.....	3
Şekil 2: Karaciğerin arteriyel dolaşımı.....	7
Şekil 3: Karaciğerin portal dolaşımı.....	8
Şekil 4: Karaciğerin venöz dolaşımı.....	9
Şekil 5. Karaciğer içi safra yolları.....	11
Şekil 6: Rat karaciğerinin anatomik yapısı.....	15
Grafik 1: Ağırlık değişimleri.....	32
Grafik 2: Serum ALT değerleri.....	35
Grafik 3: Serum total bilirubin değerleri.....	35
Grafik 4: Rejenerasyon hızları değerleri.....	36
Grafik 5: G I'de anterior / posterior lobların rejenerasyon hızları değerleri.....	36
Grafik 6: Mitoz indeksi değerleri.....	37
Tablo 1: G I'deki ratların ağırlık değerlerinin ortalaması.....	33
Tablo 2: G II'deki ratların ağırlık değerlerinin ortalaması.....	33
Tablo 3: G III'deki ratların ağırlık değerlerinin ortalaması.....	33
Tablo 4: G IV'deki ratların ağırlık değerlerinin ortalaması.....	34
Tablo 5: Çalışma öncesine göre ağırlık değerlerinin ortalaması.....	34
Tablo 6: Çalışma öncesine göre rejenerasyon hızı değişimlerinin karşılaştırılması.....	37
Tablo 7: Histopatolojik bulgular.....	38
Resim 1: Normal rat karaciğeri dokusu.....	38
Resim 2: GI'de ligate edilmeyen lobtaki postoperatif 3. gündeki mitoz görülmektedir.....	39

Resim 3: GI'de ligate edilen lobtaki postoperatif 3. gündeki atrofi + nekroz+ nekrobiyoz görülmektedir.....	40
Resim 4: G II' de postoperatif 3. gün mitoz izlenmemektedir.....	41
Resim 5: G III'de postoperatif 3. gün mitoz görülmektedir.....	41
Resim 6: GIV'de postoperatif 3. gün mitoz görülmektedir.....	42

KISALTMALAR

PVL: Portal ven ligasyonu

ALT: Alanin amino transferaz

AST: Aspartat amino transferaz

EGF: Epidermal growth faktör

PCS: Porto kaval şant

HGF: Hepatosit growth faktör

PGF: Platelet growth faktör

TGF: Transforming growth faktör

TGF: Transforming growth faktör

TGF- α : Alfa-transforming growth faktör

TGF- β : Beta - transforming growth faktör

HIF: Hepatosit inhibitör faktör

HTF: Hepatotrofik faktör

GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer rezeksiyonları günümüzde karaciğerin primer ve sekonder malign tümörlerinde, hiler kolanjiokarsinom ve safra kesesi karsinomlarında uygulanmaktadır^{1,2,3,5,6,7}. Yaşam süresi ve yaşam kalitesinin malign nedenlerle küratif rezeksiyon uygulanabilen hastalarda, palyatif tedavi uygulananlara göre daha iyi olduğu gözlenmiştir^{1,2,3,5,6,7}. Ayrıca karaciğerin benign tümörleri, travmatik rüptürleri, kistleri ve abseleri gibi patolojilerinde de rezeksiyon uygulanabilmektedir. Karaciğer rezeksiyonlarından sonra geride bırakılan karaciğer dokusu önemlidir⁴. Elektif veya acil major rezeksiyonlardan sonra (%70 ve daha fazla) geride kalan karaciğer dokusunun fonksiyon bozukluğu oluşturacak kadar az olması durumunda, karaciğer yetmezliği riski ortaya çıkmakta ve postoperatif morbidite ve mortalite artışıyla sonuçlanmaktadır^{4,8,9}.

Portal kanın karaciğerde hipertrofi ve hiperplazi oluşturan trofik etkili maddeleri taşıdığı bilinmektedir^{10,11}. Hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalarda ve insanlarda portal ven ligasyonundan (PVL) sonra, karaciğerde ligasyon uygulanan tarafta atrofi, karşı tarafta hipertrofi geliştiği gözlenmiştir (Atrofi / hipertrofi kompleksi)^{12,13,14,15,16,17}. Elektif geniş rezeksiyon uygulanacak vakalarda postoperatif risklerin üstesinden gelmek ve hepatektomiye güvenilir bir şekilde gerçekleştirmek için, hepatektomiden sonra geride kalan fonksiyonel karaciğer dokusunu artırmak amacıyla lezyon tarafına PVL uygulanarak karşı tarafta hipertrofi oluşturulabilir¹.

Bu deneysel çalışmada portal ven sol portal ven ligasyonu uygulanarak AHK oluşturulan ratlarda major hepatektomi sonuçları değerlendirildi.

KARACİĞER ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ

Embriyoloji

Karaciğer, embriyolojik olarak endoderm ve mesodermden gelişir. Yaklaşık 4 haftalık ve 2.5 mm boyundaki embriyoda foregutun ventral bölgesinden bir divertikül meydana çıkar. Bu divertikül, vitellus kesesinin venasına dökülen kılcak bir ağ ile sıkı temas halinde septum transversum içine uzanır. Divertikülün kranial bölümünden karaciğer, kaudal bölümünden sistik kanal ve safra kesesi gelişir. Erken dönemde embriyodaki iki vitellus venası, karaciğer taslağını geçerek plasentadan gelen çift umblikal venalar ile birlikte kalbin sinus venozusuna dökülür. Sonraki dönemde ise bu vitellus venaları vena portayı ve hepatik venleri meydana getirir. Buna karşın sol umblikal ven duktus venozus adını alır ve karaciğere uğramadan geçerek oksijenlenmiş plasenta kanını doğrudan vena cava inferiora döker. Doğumda duktus venozus kapanır ve tıkanmış sol umblikal venin kalıntısı ile birlikte ligamentum venozusu geçerek; ligamentum falciforme hepatisin kaudal kenarında ligamentum teres hepatis adını alır

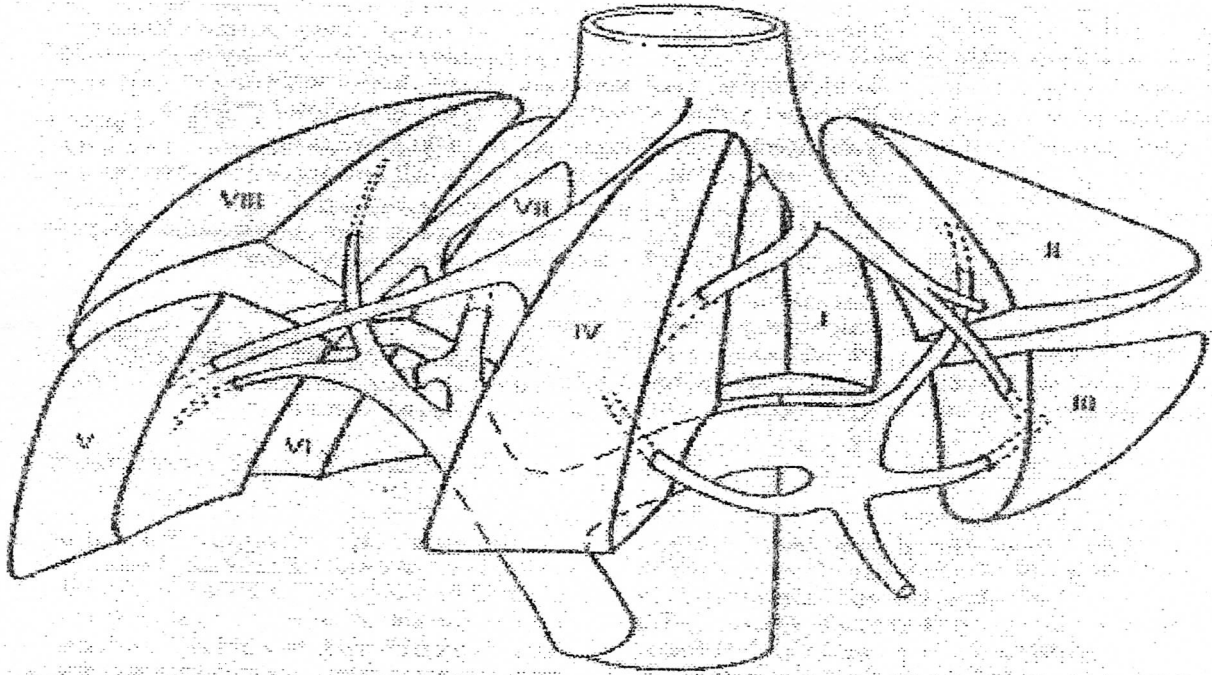
18,19

Erişkin insanlarda karaciğer 1200-1500 gr ağırlığında, vucut ağırlığının yaklaşık %2'sini oluşturan en büyük solid organdır^{18,20,21,22}.

Karaciğerin, kan damarları ve safra yolları boyunca organ içlerine doğru uzanan elastik ve kollagen dokudan zengin Glisson kapsülü vardır. Karaciğer vena cava inferior ve diafragma ile doğrudan temasta olduğu alan ve safra kesesi yatağı dışında periton ile örtülüdür¹⁸⁻²⁸.

Karaciğerin anatomik yapısı genelde, bölgesel komşuluk ve yüzeysel işaretlere göre tarif edilmektedir^{20,21}. Klasik tariflerde karaciğerin 4 lobu olduğu belirtilir: Bu tanımlamaya göre karaciğerin iki ana lobu vardır. Sağ ve sol lob önde falsiform ligaman, aşağıda ligamentum teres, arkada ligamentum venozum ile birbirinden ayrılırlar^{22,24}. Fakat bu klasik lob ayırımı

karaciğerin gerçek segmenter anatomisini açıklamaktan uzaktır ^{20,25}. Karaciğerin gerçek segmenter anatomisi Cantlie's tarafından 1897'de tariflenmiş, safra kesesi yatağı ve vena kava inferiordan geçen düzlem ile; sağ ve sol loblar birbirinden ayrılır¹⁸. Bu düzlemin açısı, vertikalde 35 derece sagittalde 20 derecedir ve falsiform ligamanın sağ tarafındadır ²⁰. Sağ lob, sağ segmenter fissür vasıtasıyla anterior ve posterior segmentlere ayrılır. Sol lob sol segmenter fissür aracılığı ile medial ve lateral segmentlere bölünür (Şekil 1). Bu segmentler superior ve inferior olmak üzere ikişer alt segmente ayrılırlar. Her bir alt segment bir hepatik arter, portal ven ve safra kanalına sahiptir ^{18-21,24-30}.



Şekil 1. Karaciğerin segmenter anatomisi

Ligamanları

Karaciğer temel olarak karın içi basıncı ve ligamanlarla normal anatomik lokalizasyonunda sabit tutulur, bu yapılar, paryetal peritonun karaciğer yüzeyine doğru olan

uzantılarıdır^{19,20}. Karın ön duvarında, diyafragmadan ve karın organlarından gelen periton kıvrımları, aşağıda tarif edilen karaciğer ligamanlarını meydana getirir²⁵:

1. Ligamentum falsiforme ; diyafragma ile umblikus arasında karaciğeri karın ön duvarına bağlar^{18-21,27}.

2. Ligamentum teres; tıkanmış durumdaki sol umblikal venden oluşur ve ligamentum falsiformenin alt serbest kenarını meydana getirir^{18-21,27}.

3 ve 4: Gastrohepatik ve hepatoduodenal ligamanlar; karaciğerden midenin küçük kurvaturuna ve duodenumun proksimal kısmına doğru uzanan omentum minus bölümleridir. Hepatoduodenal ligaman içinde hepatic arter, portal ven ve koledok yer alır^{18,19}.

5, 6, 7 ve 8: Sağ ve sol ön koroner bağlar ile sağ ve sol arka koroner bağlar; diyafragmadan karaciğer üzerine uzanan periton kıvrımlarıdır¹⁹. Vena kava inferior ve hepatic venlerin bulunduğu karaciğerin peritonsuz yüzeyi koroner ligamanın anterior ve posterior tabakaları arasındadır.

9 ve 10: Sağ ve sol triangular bağlar; anterior ve posterior koroner ligamanların karaciğerin sağ ve sol yanlarında birleşmelerinden oluşur^{19,20}.

Topografik anatomi

Karaciğer sağ kosta kavsinin altında, epigastriuma ve sol kosta kavrine doğru uzanır. Superior yüzü diyafragma alt yüzüne uyar. Inferior yüzü ise, karının üst bölümündeki organların üzerinde yer alır. Karaciğerin transvers çapı 20-30 cm ve sağ lobun ortasında superior ve inferior çapı en uzun olup 15-17 cm'dir. Sağ böbreğin superior kutbu hizasında en uzun anteroposterior çapı yaklaşık 10-12 cm'dir^{20,21}. Epigastriumdaki bölümü dışında organ büyük ölçüde göğüs kafesi ile çevrilmiş durumdadır ve fizik muayenede normalde karaciğer ele gelmez. Sırtüstü yatan bir insanda karaciğerin superior kenarı, sağ midklavikular hatta 4.-5. kostalar; sol midklavikular hatta ise 6. kosta hizasındadır. Sağ lob kubbesi yaklaşık 5. kosta

hizasına uymaktadır Bu seviye solunum ile değişir. Orta hatta superior sınır, sternum cismi ve ksifoid kartilajın birleştiği noktadadır. Sol lobun superior sınırı lateralde ksifosternal birleşim yerinde orta hattın 5 cm solunda 5. kostal kartilajın soluna doğru çizilen çizgiyle belirlenir. Sağda karaciğerin inferior kenarı arkus kostalis kenarına uymaktadır. Karaciğerin sağ lobu midaksiller çizgi hizasında akciğer, plevra ve diyafragma ile 8. kosta hizasına kadar örtülmüştür. Sekizinci ve onuncu kostalar arasında yalnızca plevra ve diyafragma ile örtülmüştür. Karaciğerin alt yüzü sağda duodenum, kolon, sağ böbrek ve sağ sürrenal ile; solda özefagus ve mide ile temastadır. Karaciğerin inferior kenarı sağda lateralde 11. kosta, posteriyorda 12. kosta seviyesinde bulunur^{19,27}.

Karaciğer kanlanması

Karaciğer kanlanması iki yolla olur; hepatik arter ve portal ven^{18-26,28,29}. Hepatik arter, hepatik kan akımının %25'ini ve oksijenin %50'sini temin eder. Portal ven ise hepatik kan akımının %75'ini ve oksijenin %50'sini taşır¹⁸⁻²⁷. Karaciğere gelen kan vena hepaticalar ile vena cava inferiora dökülür^{19, 22, 24}.

Hepatik arter

Arteria hepatica communis, trunkus çöliyakustan çıktıktan sonra arteria gastrika sinistra ve arteria gastroduodenalis dallarını verir, arteria hepatica propria ismini alarak hepatoduodenal ligaman içinde seyrederek ve portal venin önünde, koledokun solunda hilusa girer (şekil 2). Kaynaklandığı yer ve porta hepatis arasındaki herhangi bir noktada iki dala ayrılabilir^{1-9,11,12}.

Çoğu vakada a.hepatica dekstra karaciğer parankimine duktus hepaticus dekstranın arkasından girmektedir^{20,21,26}. Sağ tarafa olan seyri sırasında duktus hepaticus komminusun altından geçerek anterior ve posterior dallarına ayrılır^{20,21,26}. Anterior segmental dalın ilk

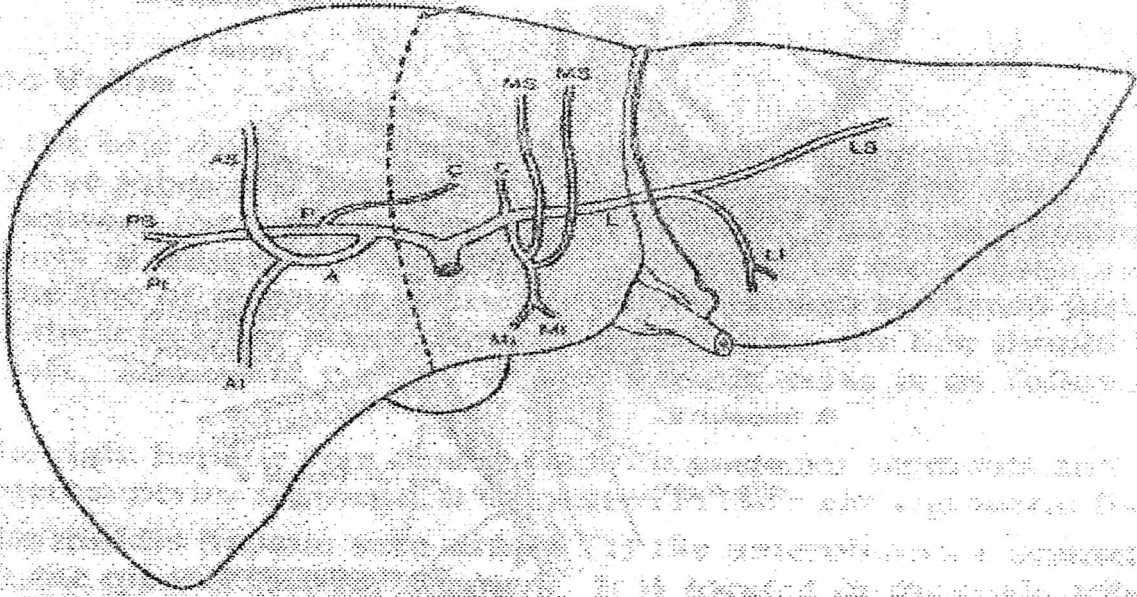
bölümü posterior bölüme kıyasla daha aşağıdan seyretmekte ve genellikle safra kesesi yatağı yakınında bir ans oluşturmaktadır²⁰.

Sol lob a. hepatica sinistra ile beslenir. Bu damar nispeten kısa olup hemen terminal dallarına ayrılmaktadır^{18-22,27}. Genellikle, a. hepatica sinistra duktus hepaticus sinistranın hemen altında bulunmaktadır^{20,30}. A.hepatika sinistra medial ve lateral segmentlere ayrılıp portal ven ve safra kanallarının dallanmasını izlemektedir. Bazılarında a.hepatika media olarak değerlendirilen oluşum aslında sol medial segmenter arterdir. Vakaların %25'inde sol lobun medial segmentinin arterial kanlanması büyük bölümü a.hepatika dekstra ile olmaktadır²⁰.

A. hepaticanın karaciğer içinde uç arterler olduğu kabul edilmektedir^{20,25}. Karaciğere giden çok sayıda arteriyel kollateral olduğunu bildirmiştir²⁰. A. hepaticanın ligasyonundan sonra kaudat lob ve porta hepatis bölgesindeki sayısız küçük damarlarla olduğu kadar frenikoabdominal ve interkostal arterlerle hızla kollateral damar gelişimi görülür²⁰. Tek hepatic lobar arteriyel trunkus bağlandığında hilustaki kapsüler kıvrımlarda sayısız kollateral oluştuğunu ve diseksiyonların %25'inde hepatic arter dalları arasında normalde fonksiyone olmayan ekstrahepatik kollateral varlığını gösterilmiştir²⁰.

A. hepatica communis vakaların yaklaşık %90'unda a.splenika ve a. gastrika sinistra ile beraber trunkus çöliyakustan çıkar²⁶. Ancak a.hepatika anomalileri siktir.

Yapılan otopsi diseksiyonlarında vakaların %55'inde normal hepatic arterial sistem konfigürasyonunu saptanmıştır. Diseksiyonların %25'de a. hepatic sinistra a. gastrika sinistradan çıkmakta ve vakaların yarısında ayrıca bir a. hepatica sinistra bulunmaktadır. Vakaların %50'sinde sadece tek a. hepatica sinistraya rastlanmıştır. Yapılan 200 diseksiyonun %17'sinde, a. mezenterika superiordan ayrıca bir a. hepatica dekstra çıkmakta ve diseksiyonların %12'sinde a. hepatica dekstra sağ lobun tümünün kanlanmasını sağlamaktadır



Şekil 2. Karaciğerin arteriyel dolaşımı. A: Anterior, C: Caudat, I: Inferior, L: Lateral, M: Medial, P: Posterior, S: Superior,

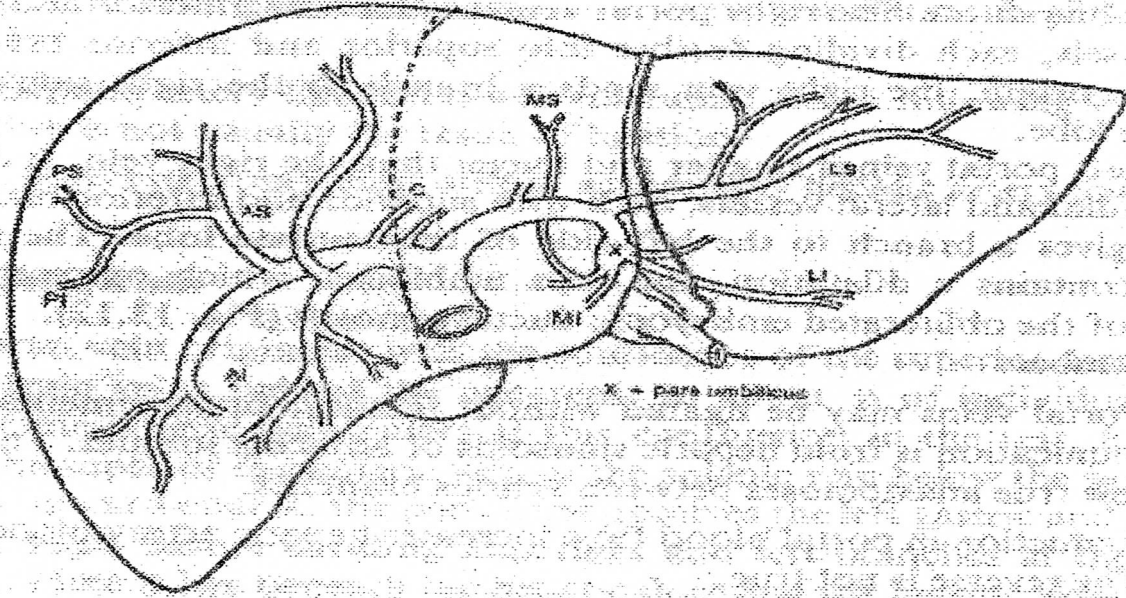
Portal ven

Portal ven, mezenterik yatak, pankreas ve dalaktan gelen kanı karaciğere götürür. Portal ven vena kavanın önünde ve pankreas başı arkasında ikinci lomber vertebra hizasında v. mezenterika süperior, v. mezenterika inferior ve splenik venlerin birleşmesiyle oluşur. Portal ven hepatoduodenal ligamanın içinde Koledok ve a. hepatikanın arkasında seyreder. Yaklaşık 7-8 cm uzunluktadır^{18,19,26,27}. Portal ven kapakçık içermez ve basıncı normalde 7-10 mm/Hg^{18,19,223,25, 26,27}

Portal ven karaciğer hilusunda sağ ve sol dala ayrılır. Sol dal daha uzun olup kan akımı açısından morfolojik olarak daha etkisizdir^{19,28}. Sol dal transvers bölümü 2-3,5 cm. uzunluğundadır. Anterolateral yönde bükülüp lateral segmentin superior bölgesine hemen bir dal uzandıktan sonra umblikal bölümü oluşturur. Inferior bölümün (medial ve lateral segmentlerin) dalları umblikal bölümün en distal kısmından çıkmaktadır²⁰ (şekil 3). Umblikal

bölüm sol intersegmental planın ön kısmında seyrettiğinden lateral segmentektomide rezeksiyon hattı falsiform ligamentin 1-2 cm lateralinden yapılmalıdır. Medial segmentin dalları umbilikal bölümden çıkmaktadır^{20,26,29}.

Portal venin sağ dalı yaklaşık 2-3 cm uzunlukta olup, laterale doğru seyretmekte ve burada anterior ve posterior segmenter dallara ayrılmaktadır. Bu dallanmada çok farklılık bulunduğu gösterilmiştir. Araştırmalar da, karaciğerin sağ yarısının portal ven dallanması ele alındığında major olmasa da her piyeste farklılıklar tesbit edilmiştir²⁰. Normal kimselerde portal venin dalları arasında anastomoz az ise de, iki komşu lobül içinde ortak olan alanda lokalize sinüzoidlerde bunlar birbirleriyle iştiraktedirler²⁰.



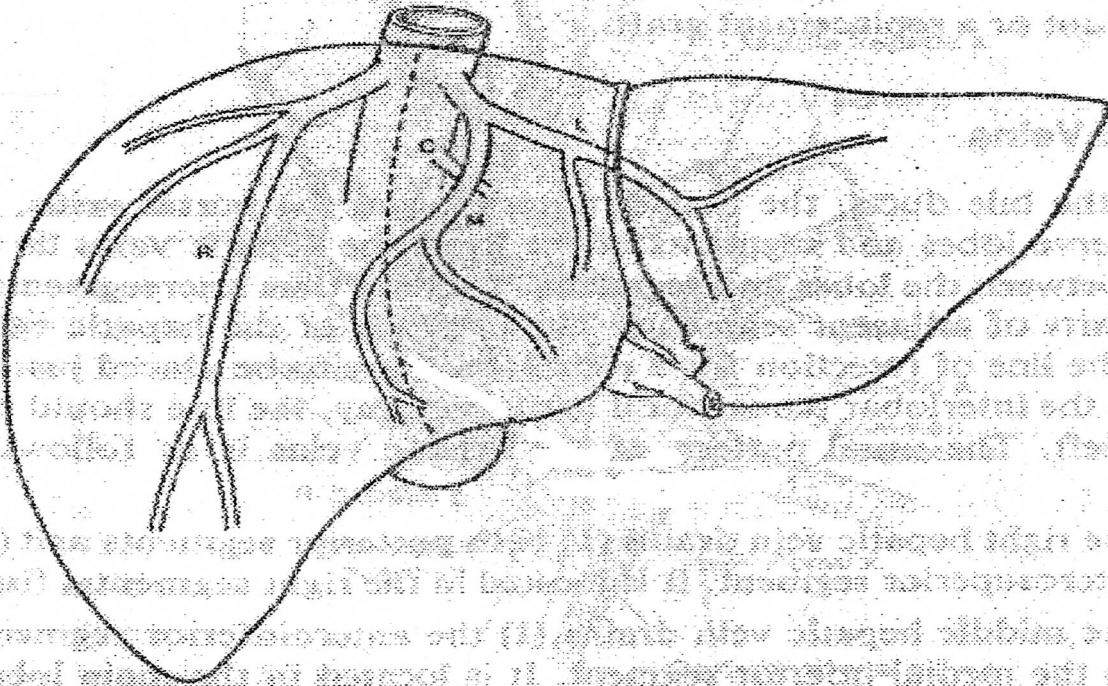
Şekil 3. Karaciğerin portal dolaşımı. A: Anterior, C: Caudat, I: İnferior, L: Lateral, M: Medial, P: Posterior, S: Superior,

Hepatik ven

Karaciğere gelen kan vena hepatica dekstra, vena hepatica media ve vena hepatica sinistra yoluyla vena kava inferiora drene olur (şekil 4). Sağ lobun posterior segmenti ve bu

lobun anterior segmentinin superior yüzünün büyük bölümü vena hepatik dekstra ile drene edilir. Vena hepatika sinistra ve media %80 vakada vena kavaya birlikte açılırlar. Sol lobun medial segmentinin inferioru ve sağ lobun anterior segmentinin inferioru vena hepatika media ile drene edilir. Vena hepatika sinistra sol triangular ligaman ile belirlenen alan drene etmektedir. Özefageal hiatus eksplere edilirken, karaciğerin sol triangular ligamentinin disseksiyonu sırasında bu ven bazen yırtılmaktadır^{20,25,26}.

Kaudot lobun vena kava inferiora doğrudan dökülen venöz oluşumlar mevcuttur. Sağ lobun posterior segmentinin posterior ve lateral bölümleri, sağ posterolateral yüzden birkaç venle kavaya drene edilir^{20,26}. Vena hepatika dekstranın superior dalı, vena kavaya direkt olarak açılabilir; sağ hemihepatektomi yapılırken bu damarlara dikkat edilmelidir,^{20,25}



Şekil 4. Karaciğerin venöz dolaşımı C: Caudat, L: Sinistra, R: Dekstra, M: Media.

Lenfatikleri

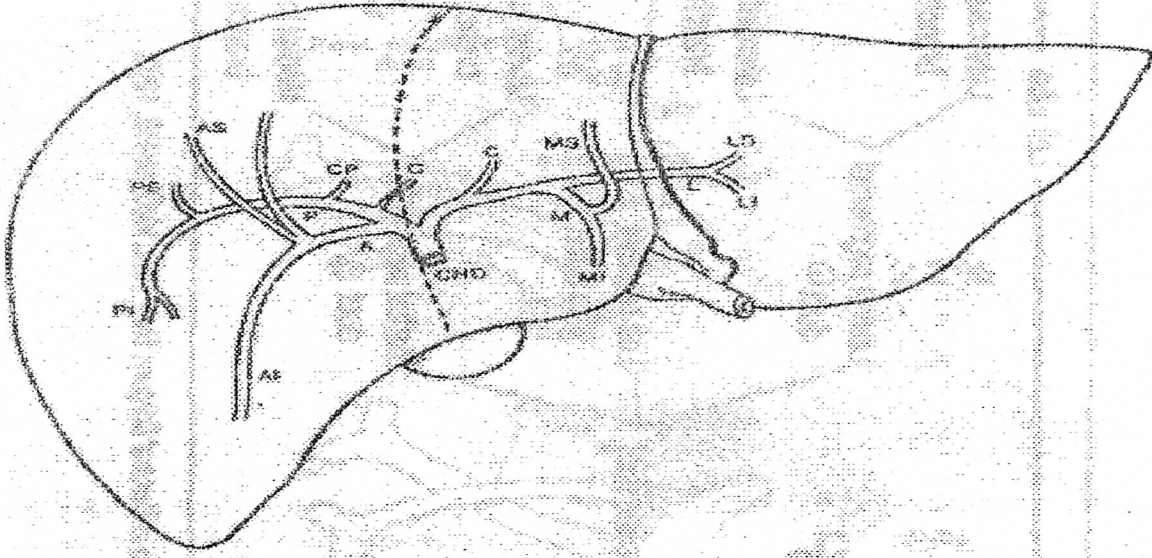
Yüzeyel lenfatikler lobüllerin yüzeyel kısımlarından başlayarak kapsülün altından geçer, diafragma ve karaciğerin suspensor ligamanları yoluyla posterior mediastinuma girer. Lobüllerin derin kısımlarından kaynaklanan lenfatikler ya hepatic venleri takip ederek vena cava boyunca ilerler veya portal venlerle birlikte porta hepatis'e ulaşır^{23,25}.

Safra yolları anatomisi

İntrahepatik safra yolları hepatic arter ve portal veni yakından izlemektedir. Her segmenti, segmenter safra kanalları drene eder^{20,25}. Duktus hepaticus dekstra yaklaşık 9 mm. uzunluğunda olup anterior ve posterior segmental kanalların porta hepatis yakınında birleşmesinden meydana gelir. Vakaların %72'sinde, bu yapı görülürken vakaların %28'inde ise posterior veya anterior segmental kanal, lobar fissürü çaprazlayarak duktus hepaticus sinistraya drene olur^{20,21}.

Sol lateral ve sol medial kanallar birleşerek duktus hepaticus sinistrayı oluşturur. Sol lobun lateral segmenti iki segmental kanal tarafından drene edilir. Bunlardan aşağıdaki büyük, yukarıdaki küçük olup segmental fissür çizgisinde birleşirler. Medial segment drenajı çok daha değişkendir. Kaudat lobun drenajı daha farklı olup, hem sağ, hem de sol hepatic duktusa drenaj görülebilir^{20,25,26}. Şekil 5.

Sağ ve sol hepatic kanallar parankim dışında birleşerek 1-2,5 cm ortalama 1,5 cm uzunluğundaki duktus hepaticus kommunisi meydana getirirler. Sistik kanalın uzunluğu 0,5-4,5 cm arasında değişir ve ortalama 2 cm'dir. Duktus hepaticus kommunisin sistik kanal ile birleşmesiyle koledok meydana gelir. Koledoğun uzunluğu çok farklı (2-9 cm) olmakla birlikte, seyri genellikle sabittir. Koledok hepatoduodenal ligaman içinde seyredip portal venin önünden ve a. hepaticanın sağından geçerek ampulla Vateri ile duodenumun 2. kısmına açılır²⁰. Koledok vakaların %70'inde duktus pankreatikus ile birleşerek duodenuma açılır. Koledoğun duodenuma açıldığı yerde kas lifleri yoğunlaşması ile oddi sfinkteri oluşur^{19,24,28}.



Şekil 5. Karaciğerin içi safra yolları. A: Anterior, C: Caudat, I: İnfierior, L: Lateral, M: Medial, P: Posterior, S: Superior, CHD: Common Hepatik Duktus, C: Caudat proses.

Sinirsel innervasyon

Hepatik sinirler medulla spinalisin T1-T10 ganglionlarından gelen sempatik ve sağ, sol vagustan gelen parasempatik liflerden oluşmuştur. Çölyak pleksusta sinaps yapmış olan sempatik ve vagustan gelen parasempatik lifler porta hepatiste ön ve arka pleksusu oluşturarak vasküler yapılarla birlikte safra kanallarını izleyerek karaciğere yayılır. Afferent sinirler sempatik sinir ve sağ frenik sinir içerisindedir²³.

Mikroskopik anatomi

Karaciğer, histolojik olarak sınırları iyi belirli olmayan 50000-100000 lobülden meydana gelmiştir. Lobüller karaciğerin fonksiyonel en küçük birimidir. Lobül ortadaki santral venden sütunlar şeklinde dizilmiş hepatositler ile sinüzoid ve portal traktüsten meydana gelir²³.

Hepatosit

Hepatositler büyük poligonal ve yuvarlak nükleuslu olup, nadiren iki nükleuslu ve mitoz gösterebilir. Hepatositlerin Hematoksilen ile pembe boyanan ve bazen yağ vokuolleri olan bir sitoplazması vardır. Bazı hücreler asidofilik Councilman cisimcikleri içerirler. Bunlar daha çok safra kanaliküllerinin etrafında görülür^{4, 23, 24, 28}.

Hepatositler sinüzoidleri çevreler ve Disse mesafesi ile sinüzoidal epitelden ayrılırlar^{4, 23,}

28

Sinüzoidler

Sinüzoidler karaciğerin kapiller yatağıdır. Bu vasküler oluşumlar diğer kapillerden farklıdır. Endotel hücrelerine fenestre olabilme özelliğine sahiptirler ve bazal membranları yoktur. Sinüzoidler fagositik Kuppfer hücrelerini içerirler. Bu daha çok lobülün periferinde bulunur, bunlara yakın hücreler karakteristik granüller içerirler. Disse mesafesinde ise az bir miktarda kollajen, retikülün ve yıldız şeklinde lipositler bulunur^{4, 23, 24, 28,33}.

Portal alan

Portal alan karaciğerin iskeleti olan konnektif dokunun tamamlayıcı bir parçasıdır. Burada hepatik arter, ven, safra kanallar ve lenfatikler bulunur. Portal alan oval bir görünümündedir. Arterlerde, intima, media ve adventisya vardır. Venler ise sadece, endotel hücreleri ve bazal membran içerir. Safra kanalları ise kolumnar epitel ile döşeli olup PAS pozitif boyanırlar. Lenfatikler ise arter ve venin hemen yanında bulunur. Bütün bu oluşumların etrafını bağ dokusu ve orta derecede lenfosit ve büyük mononükleer hücreler kaplamıştır^{4, 23, 28}.

Safra yolları

En küçük safra kanalı 1µ çapında olup karaciğer hücresine bitişik oluklar içinde görülür. Kanaliküler oluşumlar duktüle drene olur. Bu bileşmeden sonra ilk spesifik safra duktülü oluşur. Bu kanalın etrafında ufak küboidal epitel hücreleri vardır. Kanaliküller 10µ

çapındadır (2-20µ) ve etrafı 2-6 adet hücre ile çevrilidir. Duktüler hücrelerin lümeni mikrovillilerle kaplıdır ve sitoplazması basittir; 5µ çapında yuvarlak bir nükleusu, multiveziküler cisimler ve lizozomlar vardır. Nükleus ile luminal yüzey arasında geniş Golgi aparatüsü bulunur. Duktüler hücrelerde her kesitte birkaç mitokondriyuma vardır. Bunlar hepatosit mitokondriyasının yarısı kadardır. Her hücrede bir iki kaba endoplazmik retikülüm birkaç tubul veya vezikül bulunur. Duktüler hücrelerin etrafında bağ dokusu bulunur^{4, 23, 24, 26, 28}.

Anomalileri

Agenezis ve Atrofi

Karaciğer agenezi hayatla bağdaşmaz. Karaciğerin sol lob atrofisi oldukça nadirdir. 19.900 olgunluk bir otopsi serisinde 1 vaka saptanmıştır. Karaciğer sol lobunun atrofisi ile birlikte kronik karaciğer hastalıkları daha sık olarak görülür. Sağ lob atrofisi ise daha çok kolelitiazis ile birlikte olur ve sol lob kompensatris hipertrofiye uğramıştır^{23, 28}.

Karaciğer atrofisi ile birlikte safra kesesi agenezisi, intestinal malrotasyon ve diyafragmatik herniler görülebilir^{23, 28}.

Aksesuar loblar

Aksesuar loblar genellikle ufaktır, daha çok karın ön duvarına doğrudur ve sağ lobla ilişkilidir. Bu lobların kendi arterleri, venleri safra kanalları olabilir. Genellikle semptom vermezler ve klinik önlemleri yoktur. Çok nadir olarak da ekstrahepatik portal hipertansiyona neden olabilir. Aksesuar karaciğer lobu eğer karaciğerin sağ süperior yüzeyinde olursa, akciğer grafilerinde kitle izlemi verebilir^{23, 28}.

Diafragmatik herni içinde karaciğer

Bir seride 857 diyafragmatik hernili vakanın 14'ünde karaciğer herni içinde bulunmuştur. Bu tip olgular genellikle asemptomatiktir ve rutin tetkiklerde tesadüfen tanı konulur^{23, 28}.

Riedel Lob

1888'de Riedel tarafından tanımlanmıştır. Palpe edilen büyük bir kitle gibi karaciğer sağ lobu saptanan 10 kadın hastada tarif edilmiştir ve otopsi serilerinde %14,5 gibi bir oranda bulunur. Kostalardan aşağıya dil gibi bir uzantısı vardır^{23, 28}.

Malpozisyon

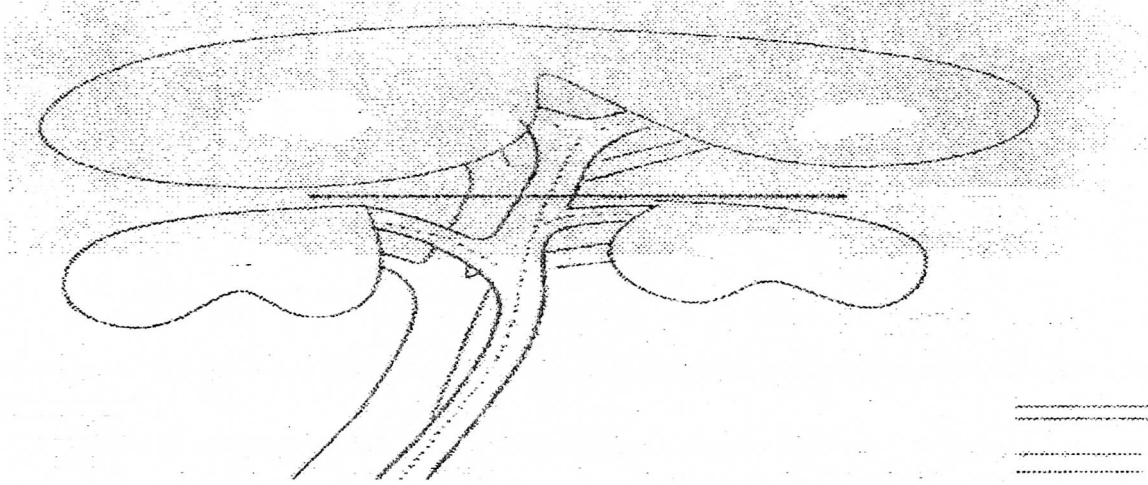
Karaciğerin normal yerinden aşağıda bulunmasına hepatopitozis denir ve bir çok nedenle olur. Az olan karın iç basıncı, ligamenter yapı anomalileri, karın adalelerinin tonüsünün azalması, anfizem, sağ plevral efüzyon, ampiyem, subfrenik abse ve spinal deformitelerde görülür^{23, 28}.

Transpozisyon

Diğer organ transpozisyonları ile birlikte görülür. Yalnız karaciğer transpozisyonu çok nadirdir^{23, 28}.

Rat karaciğerinin anatomisi

Rat karaciğeri sağ lateral lob, sol lateral lob, median lob ve caudat lob olmak üzere dört lobtan oluşmaktadır^{14,32} (Şekil 6). Median lob en geniş lobdur. Median lob, sağ ve sol lateral lobları örtmektedir. Sıklıkla kullanılan anterior lob tabiri; median ve sol lateral loblardan oluşmakta ve rat karaciğerinin %70 'ini oluşturmaktadır. Posterior lob ifadesi ise, sağ lateral ve caudat lob için kullanılmaktadır. Rat karaciğeri ligamanlar ile diafragma ve özefagusu yapışmıştır. Ratlarda safra kesesi yoktur, safra kanalları vardır. Ana safra kanalı çeşitli dallar ile karaciğerden aldığı safrayı duodenoma drene eder^{14,32}.



Şekil 6. Rat karaciğerinin anatomik yapısı.

FİZYOLOJİSİ

Karaciğer, diğer organ sistemlerinin aktivitelerini de ilgilendiren, çok önemli, metabolik fonksiyonları üstlenmiş bir organdır ^{21-23,25,30,31,32}.

Karaciğerin temel fonksiyonları: Kanın depolanması ve infiltrasyonu (vasküler fonksiyon), vücudun metabolik sisteminin büyük bir kısmının koordinasyon ve regülasyonu (metabolik fonksiyon), safranın yapılması ve safra kanalları ile gastrointestinal sisteme ulaştırılmasıdır (sekretuar ve ekskretuar fonksiyon) ³²⁻³³.

Safra salgısı

İnsanlarda günlük safra salgısı 500-1200 ml'dir. Safra yaklaşık olarak plazmadakine eş miktarda su ve elektrolit ile dört ana organik bileşen (safra asitleri, lesitin, kolesterol ve bilirubin) içerir ^{21-23,25,30,31,32}.

Hepatositlerde kolesterolden primer safra asitleri (kolik asit ve kenodeoksikolik asit) sentez edilir ^{21-23,25,30-32}. Safra yollarına sekrete edilebilmeleri için glisin veya taurin ile konjuge olmaları gereklidir ^{21-23,25,31,32}. Bunlar proksimal jejunumda yağ emilimine yardımcı olduktan

sonra büyük oranda terminal ileumdan absorbe olarak enterohepatik sıklusa girer. Geriye kalan kısmı kolonda sekonder safra asitlerine (deoksikolik, litokolik, ursodeoksikolik asit) dönüşürler^{21-23,25,31}.

Gerek konjuge, gerekse konjuge olmayan safra asitleri ince barsak boyunca pasif difüzyonla veya terminal ileumda aktif transportla enterohepatik sıklusa girerler. Günlük enterohepatik siklus sayısı 5 ile 10 arasındadır^{21-23,25,31,32}. Safra asitlerinin kaybı minimal seviyededir^{22,31,32}. Sekresyona uğrayan safranın %95' i barsaktan absorbe olur, %5' i gaitayla atılır. Safra tuzlarının toplam miktarı 2 ile 4 gr'dır ve bunlardan günde 0.3-0.6 gr dışkıyla atılır^{21,22,25,31,32}.

Safra asitleri; 1- Yağ ve yağda eriyen vitaminlerin (A, D, E, K) emiliminde rol oynar. 2- Kolesterolün safra ile atılımını kolaylaştırır. 3- Bilirubinün sekresyonunu artıran en önemli fizyolojik bileşiktir. 4- Barsakda sıvı ve elektrolit transportunda yardımcı olur^{21,22,32}.

Eritrositlerin parçalanması ile hemoglobinden hem ve globin oluşur. Fagositik hücrelerde hemden hem oksijenaz enziminin etkisiyle biliverdin oluşur. Biliverdinin, biliverdin redüktaz ile reaksiyona girmesiyle indirek bilirubin oluşur^{21-23,25,30-32}. Bilirubin karaciğer fonksiyon testlerini gösteren önemli bir parametredir. İndirekt bilirubin albumine bağlanarak karaciğere taşınır. Hepatositlerde sitoplazmik taşıyıcılarla endoplazmik retikuluma taşınır ve glukuronil transferaz enzimi aracılığıyla glukoronik asit ile birleşerek toksik olmayan, suda eriyen, idrarda atılan direkt bilirubin oluşur^{21-23,25,30-32}. Bilirubin barsaklarda bakterilerin etkisiyle ürobilogen, ürobilin, sterkobilin ve sterkobilinojene çevrilir. Ürobilinojenin %50'si absorbe olur, diğerleri gaitanın rengini verir^{21,22,25,30,31}.

Protein metabolizması

Karaciğer anabolik ve katabolik reaksiyonların olduğu, amino asitlerin en çok bulunduğu ve birbirleriyle ilişki kurduğu organdır^{21-23,30-32}. Amino asitler alınan gıdalardan,

endojen proteinlerin yıkımından, özellikle kas proteinlerinden ve yeniden sentezlenen amino asitlerden kaynaklanır^{21,22,30-32}. Barsaktan emilen amino asitler, özellikle aromatik olanlar karaciğerde deaminasyona uğrayarak üre siklusuna katılıp metabolize olurlar^{22,30,32}. Karaciğerdeki amino asitler, üre siklusundan başka olarak hepatosit içi proteinlerin, plazma proteinlerinin, glutatyon, taurin ve kreatinin yapımında kullanılır^{22,30,32}.

Amino asitler karaciğerde esas olarak iki reaksiyona uğrarlar^{21-23,25,30-32}.

1- Transaminasyon: Transferaz olarak bilinen enzimler aracılığıyla bir amino asitin amin grubunun bir diğer keto asite nakledilmesi olayıdır.^{5,13,15} Bu reaksiyon sayesinde keto asitler amino asitlere dönüşebilir, bunlarda Krebs siklusuna, dolayısıyla lipid ve karbonhidrat ara metabolizmalarına girebilirler. Yine transaminasyonla esansiyel olmayan amino asitler de sentezlenir^{22,32}. Hepato sellüler nekrozu değerlendirmede alanin amino transferaz (ALT), aspartat amino transferazdan (AST) daha spesifiktir. ALT sitoplazmada, AST hem sitoplazma hem de mitokondride bulunur. AST karaciğer dışında çizgili kaslarda da bulunur^{32,33}.

2- Oksidatif deaminasyon: Amino asitlerin oksijen ve bir enzim aracılığıyla amin grubunu kaybetmesi, keto asidin meydana gelmesidir.^{22,30,32} Amonyagin internal kaynağı bu reaksiyondur. Bir bakıma detoksifikasyon reaksiyonudur^{21,22,32}.

Glisin ve glutamik asit dışındaki diğer amino asitler, amino asit oksidaz enzimi aracılığıyla amin gruplarını kaybedebilirler^{22,32}.

Üre siklusu yalnızca karaciğerde vardır. Bu siklus amino asit metabolizmasının bir parçasıdır. Bu reaksiyonlar dizisinde amaç amonyagin üre haline getirilmesi ve böbrekle atılmasıdır. Siklusun son enzimi, arginazın katalize ettiği reaksiyon irreversibldir. Bir başka deyişle karaciğerde üre tekrar amonyaga dönüşemez^{21,22,32}.

Karaciğer hem kendi iç yapısındaki karmaşık proteinleri sentezleme, hem de bazılarını dolaşıma sekrete etme bakımından oldukça önemli bir organdır^{21-23,25,30-32}. Albuminin bunlar arasında ayrı bir yeri vardır. Yaklaşık yarılanma ömrü 17-22 gün olan, günde 12 grama kadar

sentezlenebilen bu proteinin %60'ı dolaşımda bulunmaktadır. Plazma onkotik basıncını meydana getirerek yaptığı büyük fizyolojik etki yanında, plazmadaki bir çok maddenin taşınmasını ve bağlanmasını da sağlar^{21-23,25,30-32}. Hormonlar, yağ asitleri, eser elementler, triptofan, bilirubin ve ilaçlar albumine bağlanarak taşınırlar.^{22,32} Bu fonksiyon albuminin az olduğu durumlarda diğer proteinler tarafından yerine getirilebilir. Albumin hepatosit sitoplazmasında önce prealbumin olarak sentez edilir. Daha sonra 24 amino asitin kopmasıyla albumin olarak Disse aralığına sekrete edilir.^{5,15} Albuminden başka serüloplazmin, α_1 antitripsin, α ve β globulinler, pıhtılaşma faktörleri karaciğerde yapılır^{21-23,25,30-32}. Hipoalbuminemi varsa genellikle buna neden, hepatositlerin sayı azlığı veya fonksiyon bozukluğudur. Renal yolla veya barsaktan kayıpların (nefrotik sendrom, protein kaybeden enteropatiler) yanı sıra hipoproteinemiye oral alınımındaki azlık da neden olabilir. Karaciğer, bir çok pıhtılaşma faktörlerini de sentezler (Faktör 2, 5, 7, 9 ve 10)^{21-24,30-33}. Çok ilginçtir ki bu organ pıhtılaşmayı sağlayan faktörlerin yanında, koagülasyon ve fibrinolizis inhibitörlerini de sentezlemektedir^{5,15}. Pıhtılaşma faktörlerinden 2, 7, 9 ve 10 K vitaminine, dolayısıyla yağ emilimine bağımlı proteinlerdir^{21-24-31,32}. K vitamini, endoplazmik retikulumdaki bir enzimi aktive ederek, faktörlerin glutamil kısmının γ karboksilasyonunu sağlar. Bu sayede protrombin, Ca^{++} ve fosfolipid bağlama kapasitesini artırır^{22,32,33}. K vitamini faktörlerin sentezini değil, sentezlenenlerin karboksilasyonunu sağlar. Bundan dolayı hepatosellüler yetmezliklere bağlı protrombin zaması parenteral K vitamini vermekle düzelmez. Bu faktörlerin yarılanma ömrü kısa olduğundan plazma düzeyleri çabuk düşer ve hipoalbuminemiden önce parsiyel tromboplastin zamanı uzar^{21-23,25,20-33}.

Karbonhidrat metabolizması

Karaciğer karbonhidrat metabolizmasında rol oynayan en önemli organdır. Karaciğerde glukojen sentezlenir, yıkılır (glukojenezis, glukojenolizis) ya da glukoz yeniden sentezlenir

Bunu belirleyen trigliserit ve kolesterolle hangi oranlarda birleştikleridir. Örneğin; çok düşük dansiteli lipoproteinler karaciğerde yapılır ve tekrar hepatik lipaz enzimi ile düşük dansiteli lipoproteinlere dönüşür. Karaciğer yüksek dansiteli lipoproteinlerin katabolizmasında önemli rol oynar ^{22,32}.

Vitamin metabolizması

Bütün vitaminler karaciğerde depolanabilir ve kullanılır. Karaciğer A,D,E,K ve B₁₂ vitaminlerinin ana deposudur ^{21-23,25,31-33}.

Detoksifikasyon

Karaciğer detoksifikasyon merkezidir. Organizmada oluşan toksik ürünler olan amonyak ve pürinler, karaciğerde üre ve ürik aside dönüştürülerek detoksifiye edilirler. Oksidasyon, redüksiyon, metilasyon, asetilasyon, esterifikasyon ve konjugasyon gibi işlemlerle karaciğer steroid hormonlar gibi endojen, ilaç ve kimyasal madde gibi eksojen maddeleri yıkama veya değişime uğrattır ^{21-23,25,31-33}.

Fagositoz ve bağışıklık

Retikuloendotelial sistemdeki Kupffer hücreleri aracılığı ile karaciğer bakterilerin, boya maddelerinin ve diğer artıkların fagositoz yoluyla kandan temizlendikleri büyük bir filtre rolü oynar ^{21-23,25,31,32}.

KARACİĞER REJENERASYON

Organizmanın vazgeçilmez organı olan karaciğerin yüksek rejenerasyon yeteneği vardır ³⁴ ve rejenerasyon karaciğer boyutu, fonksiyonu ve histolojik yapısına bağlıdır ³⁵. Karaciğerle ilgili modern cerrahi tedavinin temeli bu fenomene bağlıdır ³⁶.

Karaciğerin rejenerasyon fenomeni; insan hepatositlerinin, matrix yapılarının, endotelyumun hipertrofi ve hiperplazisinin kombine göstergesidir ^{14,34,35}. Karaciğer dokusunun %40'ını oluşturan nonparankimal hücrelerin de (Kupffer, endotelyal, pit hücreleri ve lipositler) rejenerasyona eşlik ettiği sitokimyasal yöntemlerle gösterilmiştir ^{37,38}.

Karaciğerde hücre proliferasyonu aşağıdaki durumlarda görülür:

- 1-Karaciğerin nekrotik kimyasal ajanlara karaciğerin maruz kalması sonucu görülen rejenerasyon Örneğin; karbon tetraklorür ³⁹.
2. Karaciğerin kısmi rezeksiyonu sonucu sağlam lobtaki rejenerasyon ⁴⁰.
3. Hormonlara bağlı gelişen hipertrofik veya hiperplastik reaksiyonlar ⁴¹.
4. Somatik proliferasyon.
5. Adaptif proliferasyon.
6. Neoplastik proliferasyon ⁴².

İnsanda ilk kez 1962'de major hepatektomi sonrası yapılan relaparatomide karaciğer rejenerasyonunun geliştiğini saptandı ^{36, 43}. Karaciğerin kalan dokusu preoperatif boyuta 6-12 ay arasında değişen bir sürede ulaşmakta ve karaciğer fonsiyonlarının büyük bir kısmı 2 hafta ile 3 ay arasında düzelmektedir ^{156, 34, 36, 43}.

Normal bir hücre siklusu fazları: 1- Mitoz (M) fazı. 2- İstirahat fazı (G₀) Prereplikasyon fazı (G₁) 3- Sentez fazı (S) 4- Mitoza hazırlık fazıdır (G₂) ^{34, 44, 45}.

Normal karaciğerde düşük seviyede proliferatif aktive görülür ve bu aktivite travmanın şiddetiyle orantılı olarak artar. İstirahatte proliferatif aktivitenin düşük seviyede görülmesi hücrelerin çoğunlukla G₀ fazında olmalarından kaynaklanır ^{35, 42}. G₀ fazı sıfır proliferasyonu göstermez ³⁵. Uygun stimülasyondan sonra karaciğer hücresi G₀ fazından G₁ fazına ilerler, 12-16 saat sonra DNA'nın 600 kat artabildiği S fazına girer. S fazından sonra 4-6 saat süren G₂ fazına sonra da 30-60 dakika süren M fazına girer ve 24-35 saat içinde en az bir defa her

hücre proliferere olabılme yeteneğine sahiptir^{34,35}. Proliferatif aktivite devam ederse 6-8 saatlik geçici istirahatten sonra bir önceki M fazından S fazına doğru siklus devam eder^{34,45}.

Ratlarda %70 oranındaki hepatektomiden 12-24 saat sonra hepatositlerde mitoz başlar, mitoz oranı 1/20000' den 3/100'e çıkar³⁴. Ratlarda parsiyel hepatektomiden sonraki 15-18 saat içinde DNA sentezi aktive olur, ve 24 saatte maksimal düzeye ulaşır^{34,35,46}. Geçici bir düşüşten sonra, DNA sentezinin 2. piki daha az şiddetli olarak maximumna 48-56 saat arasında erişir^{34,35,46}.

Parsiyel hepatektomiden sonra 48. saatte Kupffer hücreleri ve 96. saatte endotelial hücrelerin mitoz aktiviteleri pik yapar^{38,45}. İnsan hepatositlerinde normalde mitoz görülme oranı 1/10000-20000' dir ve hepatositin yaşam süresi 200 ile 400 gün arasında değişmektedir^{36, 43}.

Karaciğer rezeksiyonu sonucu görülen hücre proliferasyonu tetiklenmesini kontrol eden en az iki hipotez ileri sürülmüştür^{44,47}. İki self- inhibisyon mekanizması; rezeksiyonla inhibitör maddeler azalacağından kalan doku hızlı bir şekilde proliferere olur. Nitekim hücre çoğalmasında inhibitör görevi yapan düşük molekül ağırlıklı proteinler sağlam karaciğerden *in vivo*^{47,48} ve *in vitro*^{47,49} gösterilmiştir. İkincisi; suboptimal kalan karaciğer dokusunun bir rejenerasyon stimulatörü üreterek rejenerasyonu uyardığı ratlarda, güvercinlerde, köpeklerde gösterilmiştir^{15,47}.

Portal veni bağlanarak portal kan akımından yoksun bırakılan lobta atrofi, karşı lobta ise hiperplazinin geliştiği gösterilmiştir^{10, 11, 14, 50,51}. Bu olay portal veni bağlanmayan lobtaki artan kan akımı sonucu hiperpazi gelişmesi veya bağlanan lobtaki azalan akım sonucu inhibitör maddelerin azalması sonucu olabilir^{10, 11, 14, 34, 50,51}.

Rejenerasyonunun kinetikleri

Yaralanma veya doku kaybı sonucu oluşan karaciğer rejenerasyonu esnasında hepatotrofik faktörler, sitokin ve prostoglandinlerin , spesifik reseptörlere bağlanması ile intrasellüler sinyaller ve bir protoonkojen gibi çalışan nükleer komponentlerin aktivasyonu bir bütün olarak karaciğer rejenerasyonunda görev alırlar ve istirahatındaki hücrelerin hücre siklusuna girmeleri için indüklenirler^{34, 42, 45, 52}

Şimdiye kadar, en azından dört protoonkogenin rol oynayabileceği gösterilmiştir. C-ras-gen, C-myc-gen, c-fos-gen ve p53. C-ras parsiyel hepatektomiden yaklaşık 18 saat sonra artmaya başlar. C-fos-gen ve c-myc gen ilk 1-3 saat içinde 10-15 katı artabilir. C-myc-gen , DNA' ya bağlanacak bir proteini kodlar ve DNA sentezi ve / veya transkripsiyonunu stimule edebilecek yetenektir^{34, 35}. Ras-gen 21-kDA denilen plazma membran proteinini kodlar. Bu da eksternal proliferasyon emrini, intrasellüler büyüme emri olan c-AMP'ye çevirir. Parsiyel hepatektomiden 3-4 ve 12-14 saat sonra kalan karaciğerdeki c-AMP düzeyi artar ve yukarıda belirtilen 4-protoonkojen aktive olarak DNA sentezi ve / veya transkripsiyonu stimule edilir^{34, 35, 45}

Rejenerasyon stimulusunun etkisi ile ekstrasellüler kompartman ile transkripsiyon düzeyinde genlerin kontrol edildiği nukleus arasındaki haberleşme özel iletim yollarıyla sağlanır. Bu iletim yolları farklı sitokin ve growth faktörlerinin reseptöre bağlanmasıyla aktive edilir. Bu aktivasyondan sonra intrasellüler bir işaret oluşur ve Janus kinazlar (Jaks) adı verilen kinaz ailesi aktive edilir. Kinaz aktivasyonundan sonra, kinaz ile (sinyal iletimleri ve transkripsiyon aktivatörleri stat olarak isimlendirilir) stat proteinleri toplanır ve tirozin fosforlanır. Fosforlanmış stat proteinleri, spesifik dizilere bağlanır ve hedef gen transkripsiyonunu artırır^{45,52}.

Protein yapısındaki hormonlar hücre reseptörüne bağlandıktan sonra c-AMP düzeyinde artış olur. c-AMP'de protein kinazı aktive eder, protein kinazın aktif formu fosforilasyonla diğer enzimleri stimüle ederek hücrelere etkilerini gösterirler^{34, 33, 45}. Steroid yapısındaki

hormonlar hücre zarını geçerek sitoplazmada reseptöre bağlanarak nükleusta spesifik kromatine bağlanarak etki eder^{33, 53}.

Parsiyel hepatektomiden 12-36 saat sonra, kalan karaciğer hücrelerinin hipertrofisi ölçülebilir düzeye gelir. Hem hiperplazi hemde hipertrofi ornitin dekarboksilaz aktivitesindeki bir artış görülür ve parsiyel hepatektomiden 4 saat sonra ölçülebilir düzeydedir. Poliaminlerin (ornitin dekarboksilaz aktive ürünleri) m-RNA'yı stabilize etme yetenekleri bilinmektedir. Daha da ötesi, ornitin dekarboksilaz inhibisyonunun, azalmış rejenerasyon yanıtı ilişkisinin gözlenmesi, rejenerasyon işleminde önemli bir rol oynamaktadır^{34, 35, 45, 54}.

Parsiyel hepatektomiden sonra DNA sentezi primer olarak periportal alanda (zone 1) başlar daha sonra DNA sentezi perisantral alana (zone 2 ve 3) yayılır. Bu durum, aynı zamanda ikinci bir DNA sentezi pikini oluşturur^{34, 45}.

Sonuçta, parsiyel hepatektomiden sonraki rejenerasyon cevabı sirkadiyen bir ritm izler. Maksimal mitotik aktivite gündüz oluşur, gece mitotik aktivite azalır. Bu da muhtemelen yiyecekde artan portal akım ile ilişkilidir^{34,45}.

Hepatotropik faktörler (HTF)

Karaciğer rejenerasyonunda rol oynayan humoral bir " hepatotropik faktörün " varlığı, ratlarda in vivo deneylerde ve in vitro karaciğer perfüzyonu ile gösterilmeye çalışılmıştır. Normal ratların karaciğerlerindeki DNA sentezinin stimülasyonu, parsiyel hepatektomili ratların kanları ile cross-sirkülasyondan sonra oluşturulabilmiştir^{34, 35, 45}. Sonuçta, rejenerasyon karaciğer hücre sitozoli ve rejenerasyon ratlardaki serum fraksiyonlarının eklenmesiyle, hepatik DNA sentezi in vivo ve in vitro olarak stimüle edilebilir ve bu da DNA sentezini başlatıcı faktörler olduğunu kuvvetle desteklemektedir^{11, 34, 35, 38}.

Epidermal growth faktör (EGF), Hepatik growth faktör (HGF) ve α transforming büyüme faktörü (TGF- α) kuvvetli hepatik mitojenler olarak gösterilmişlerdir^{34,45,52}.

Hepatopoietin (HP), Hepatopoietin A (HPA), Hepatopoietin B (HPB), somatomedin C, insüline benzeyen büyüme faktörü (ILGF) ise zayıf mitojenlerdir^{34,35}.

Hepatotrofik faktörlerden, HGF ve TGF- α en çarpıcıdır, çünkü bunlar hepatik DNA sentezi üstünde en büyük stimulatör etkiye sahiptir. Bu faktörlerin hiçbiri DNA sentezini, in vivo rejenerasyon prosesinde gözlemlendiği kadar in vitro olarak stimüle edecek derecede değildir. Bu nedenle bunlar arasında sinerjizm olduğu düşünülmekte⁴⁵.

1975'lerde La Brecque ve grubu, rejeneren olan karaciğerin sitozolünde üretilen bu hepatik growth faktöre (HGF) dikkat çekmiştir³⁴. Hepatosit growth faktörü, rat plateletlerinde, hepatositlerde, Kupffer ve endotelial hücrelerde üretilir ve 69 ve 34 kDA ağırlığında iki alt birimi olan bu faktör sirozlu, fulminan hepatitli, karaciğere arteriyal embolizasyon yapılan hastaların plazmasında yükseldiği gösterilmiştir ve kuvvetli mitojendir^{34,35,38}. HGF yalnızca karaciğere sfesifik olmayıp bir çok farklı hücre tiplerine de etkilidir³⁴.

HGF, DNA sentezini in vitro ve in vivo olarak yaklaşık % 600 stimüle eder ve cinse değil organa spesifiktir. HGF, ısıya ve aside dirençli, fakat tripsine dirençli değildir. DNA sentezinin HGF tarafından in vivo ve in vitro stimülasyonu yalnızca yaklaşık 12 saatlik bir zaman aralığından sonra olur. HGF normal ratların karaciğer sitozolünde bulunmaz^{34,35,45}.

Epidermal growth faktör, karaciğer hücre kültürleri içinde DNA sentezini stimüle edebilen faktörlere bir örnektir^{33,34,45}. EGF diğer growth faktörler gibi tirozin kinaz yolunu kullanarak intracellüler Ca⁺⁺ aktivasyonunu indükler. EGF, önce tükürük bezlerinde gösterilmiş ve glukagon, insüline benzeyen büyüme faktörü I ve II (ILGF I ve ILGF II) ile biyolojik sinerjizm gösterir. tek Rat karaciğer rejenerasyonunda 24 saatten sonraki stimulusun EGF tarafından, 24 saatten önceki stimulusun HGF tarafından oluşturulduğu düşünülmektedir. tek EGF düzeylerini karaciğer kontrol eder. Parsiyel hepatektomili ratlarda EGF infüzyonu sonucu uptake perilobuler bölgeye olur ve perilobuler bölgede proliferasyon daha fazla olur^{42,45,55}.

TGF- α 'nın aksine, TGF- β S fazına etkili hücre siklusunda bloker bir faktördür. TGF- β ve özellikle TGF- β_2 α_2 -makroglobuline bağlanır, α_2 -makroglobulin de TGF- β 'nin hücre proliferasyonuna olan etkisini aktive edebilir^{45, 52}. Karaciğer rejenerasyonunda inhibitör ve aktivatör olan TGF- α hepatositlerde üretilir. TGF- β Kupffer ve endotelyal hücrelerinde üretilir⁴⁵.

Portal kanın karaciğer rejenerasyonunda etkili olduğunun gözlenmesi HTF'lerin varlığını desteklemektedir^{14, 15, 34, 45, 51, 56}. Portal kandaki faktörlerin karaciğerde hiperplaziden çok hipertrofi oluşturduğu düşünülmektedir. Karaciğerde ilk çalışmalarda etkili olduğu bildirilen hormonlar: İnsülin, glukagon, östrojen, ACTH, büyüme hormonu, vasopressin, kortizol, tiroksin, prolaktindir^{14, 34, 45, 49}. Sonraki selektif portal infüzyon ile yapılan çalışmalarda bu hormonlardan bir kısmının etkisiz olduğu gösterilmiştir^{42, 45}.

İnsülin ve glukagonun portokaval şanlı (PCS) ratlara verilmesinin karaciğer atrofisini önlediği bilinmektedir. PCS ratlarda, fizyolojik konsantrasyonlarda, insülin karaciğer atrofisini önler^{34, 45, 57}. Glukagon ise farmakolojik dozlara gereksinim vardır^{14, 34, 45}.

Köpeklerde selektif portal infüzyon tekniği kullanılarak yapılan çalışmada; tiroksinin minor etkili olduğu, prolaktin anjiotensin II, vasopressin, norepinefrin, östradiolün etkisiz olduğu bulunmuş^{34, 45}.

Prolaktinin ölçülebilir etkisinin olması ilginçtir. Çünkü, karaciğerde prolaktin reseptörleri olduğu bilinir. Ayrıca Karaciğer rezeksiyondan 5-15 dakika sonra serum prolaktin düzeyi artar. Muhtemelen prolaktin aktivasyonuna bağlı olarak membrana bağlı kinaz ve iletim sisteminde aktivasyon olur³⁴.

Kortikosteroidlerin inhibitör etkileri önceden beri bilinmektedir. Özellikle sirkadiyan ritimden dolayı akşam üstü yüksek düzeyde bulunmasının, hepatositlerin G₁-S geçişini belirgin derecede inhibe ettiğini düşündürür^{34, 45}.

Köpek modellerinde; noradrenalinin direk portal infüzyonunun karaciğer hipertrofinine önemli bir etkisi görülmemiş olsada adrenerjik mekanizmalar; normal ve patolojik durumlarda büyümenin regülasyonunda açık bir rol oynayabilir. Hepatositler üzerindeki α_1 adrenerjik reseptör blokajında rejeneratif DNA sentezi inhibe olur. α_1 adrenerjik reseptör stimülasyonunda glikojen depolanır ve bu olay hücre siklusunun S fazına geçişi mekanizmasında rol oynar³⁴.

Ayrıca ratlarda hiperketonemi, prostoglandinler ve fibronektin DNA sentezi uyarır, karaciğer rejenerasyonunu aktive eder^{58,59}.

Rejenerasyon inhibitörleri

İn vitro kültürlerin hücre-hücre kontakların hücre büyümesi üstünde önemli etkileri olduğu iyi bilinmektedir^{34, 45}. Örneğin düşük hücre yoğunluklu kültürlerde, DNA sentezi, protein sentezi ve kolesterologenezisi stimüle edilmiştir. Fakat yüksek yoğunluktaki kültürlerde trigliserit sentezi artmış mitotik aktivite azalmıştır. Ayrıca, EGF'ye mitotik yanıt, değişik hücre dansiteli hepatosit kültürlerinde de farklıdır³⁴.

Nakamura'ya göre hücre büyümesini bu resiprokal modulasyonunda bir membran protein fraksiyonu sorumlu olabilir⁶⁰. Ayrıca olarak MacMahon normal karaciğerde 26 kDA bir hepatik proliferasyon inhibitörünün (HPI) mevcut olduğunu göstermiştir. HPI ana olarak venöz outflow bölgede (zone 3) mevcuttur. Bu alanda yaşlanma ve regenerasyon esnasında daha az mitotik aktivite gözlenir⁶¹.

Normal ratların plazmalarında growth inhibitör protein fraksiyonlarında izole edilebilir. Nadal, α_1 makroglobulin önemli bir inhibitör rol oynadığını gösterdi. Parsiyel hepatektomiden sonra ratların serumlarında ki α_1 makroglobulin fraksiyonları antagonize edilmektedir^{34, 62, 63}.

Hepatosit ve serum inhibitör faktörlerin dışında, splenektomi de karaciğer regenerasyonu üstünde stimülatör etkiye sahiptir^{62, 63, 64}.

Miyato ve Kihera dalaktan 14-kDA'luk inhibitör izole etmiş ve Ohira ve grubu'da olası inhibitör olarak dalağın 50-60 kDA'luk fraksiyonu olduğunu öne sürerler^{65, 66}.

Splenektominin karaciğer rejenerasyonuna etkisi iki şekilde olur: 1- Splenik inhibitör faktörlerin eksresyonunun olmaması 2- Plateletlerden üretilen HGF'ün dalağın negatif feed-back' inden kurtulmasıdır^{62, 63, 64}.

Rejenerasyonun major özellikleri

a-Rejeneratif cevabın başlaması için karaciğerin en az %10-20' lik bölümü rezeke edilmelidir.

b-Çıkartılan doku genişliği ile DNA sentezi artışı birbiriyle orantılıdır.

c-Rezeksiyon ile lobun bütünü çıkartıldığından, geriye kalan sağlam loblarda yara yüzeyi olmadığından yara iyileşmesi ile (inflamasyon, granülasyon) ilgili fenomenler görülmez

d-Rejeneratif cevap ile geriye kalan hepatik loblarda kütleli büyüme (hipertrofi ve hiperplazi) oluşur ama çıkartılan loblar yeniden gelişmez.

e-Adelosan deney hayvanlarında % 70 hepatektomiden sonra hepatositler bir bölünür ve bir çok hücre ikinci bir kez bölünmeye gider.

f-Hepatositlerdeki DNA sentezi senkronizedir, postoperatif ilk 12 saatten sonra başlar ve ilk 24 saate pik değerlerine ulaşır

g-Nonparankimal hücreler de rejenerasyona eşlik ederler.

h-Rejenere olan karaciğer dokusu ilk 48-72 saatte operasyonda ki ağırlığının 2 katına çıkar ve

7-10. gün günlerde preoperatif ağırlığına ulaşır. Bundan sonra rejenerasyon işlemi durur^{14, 34,}

38, 45

Materyel ve metod

Bu çalışma İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Laboratuvarında yapıldı. Çalışma için Wistar türü, ağırlıkları 100-200 gr arasında değişen her iki cinsten 120 rat kullanıldı. Ratlar oda ısısında ve standart kafeslerde altılı gruplar halinde muhafaza edildi. Preoperatif dönemde ratlar laboratuvar yemi ve musluk suyu ile beslendi. Operasyondan 2 saat sonra laboratuvar yemi, musluk suyu ve 3 gün süreyle %30 dekstroz (5ml / gün) birlikte verildi. Operasyonlar diüurnal değişikliklerin sonuca etkisini standardize etmek için öğleden önce saat 8-11 arasında yapıldı.

Operasyon öncesi ratlar 12 saat aç bırakıldı. Ketamin hidroklorür (50 mg / kg, im, Ketalar , Parke-Davis) ile anestezi sağlandı. Karın ön duvarı traş edildikten sonra, antiseptik solüsyon (Polyod, Drogsan®) ile temizlendi. Üst abdominal transvers insizyonla laparotomi yapıldı. Tüm operasyonlar steril olmayan temiz ortamda yapıldı.

Çalışmada kullanılan 120 rat, 30'lu dört eşit gruba ayrıldı (G I, G II, G III, G IV). Tüm gruplardaki ratlar 5 alt gruba ayrıldı. Alt gruplar *a, b, c, d, e* harfleri ile belirlendi (G I_a, G I_b .. gibi).

G I' deki ratlara laparotomi + portal ven sol dal ligasyonu (PVL), G II' deki ratlara PVL'dan 21 gün sonra relaparotomi + % 70 hepatektomi yapıldı. G III'deki ratlara laparotomi + % 70 hepatektomi ve G IV'deki ratlara Sham ligasyondan 21 gün sonra relaparotomi + % 70 hepatektomi uygulandı .

Portal ven ligasyonu uygulanan deneklerde laparotomiden sonra anterior loba giden sol portal ven dalı aynı loba giden arter ve safra kanalına zarar vermeden 4/0 ipekle bağlandı.

Karaciğer rezeksiyonu Higgins ve Anderson'un ⁶⁷ tarif ettiği tekniğe uygun yapıldı. Önce anterior lobun portal ven, arter ve safra kanalı diseke edilerek 4/0 ipekle çift bağlanarak kesildi. Sonra anterior lobun hepatik veni, diseke edilerek 4/0 ipekle çift bağlanarak

kesildi. Karaciğer etrafındaki bağlar keskin diseksiyonla ayrılarak anterior lob rezeksiyonu tamamlandı.

Sham ligasyon uygulanan deneklerde portal ven ligasyonu uygulanan deneklerdeki gibi portal ven sol dal diseksiyonu uygulandı ancak ligasyon yapılmadan işleme son verildi.

Operasyon sonrası hipovolemiyi önlemek için 5 cc serum fizyolojik solusyonu periton boşluğuna bırakıldı ve karın duvarı 4/0 ipekle iki sıra kontünu kapatıldı.

G I'de; *a, b, c, d, e* alt gruplarında 6'şar rat 12 saat aç bırakıldı ve ağırlıkları tartıldı. Biyokimyasal tetkik için kardiyak ponksiyon ile 2 cc kan alındı ve yüksek doz eter ile sakrifiye edildi. Karaciğerin anterior ve posterior lobları ayrı ayrı çıkarılarak nemli ağırlıkları tartıldı ve histopatolojik inceleme için % 10' luk formol solusyonuna konuldu.

G II'de; karaciğer rezeksiyonu takiben *a, b, c, d* alt gruplarında 6'şar rat, *e* alt grubunda 5 rat 12 saat önceden aç bırakıldı ve ağırlıkları tartıldı. Biyokimyasal tetkik için kardiyak ponksiyon ile 2 cc kan alındı ve yüksek doz eter ile sakrifiye edildi. Karaciğerin posterior lobu çıkarılarak nemli ağırlığı tartıldı ve histopatolojik inceleme için % 10 'luk formol solusyonuna konuldu.

G III'de; karaciğer rezeksiyonu takiben *a, b, c, d, e* alt gruplarında 5' er rat 12 saat önceden aç bırakıldı ve ağırlıkları tartıldı. Biyokimyasal tetkik için kardiyak ponksiyon ile 2 cc kan alındı ve yüksek doz eter ile sakrifiye edildi. Karaciğerin posterior lobu çıkarılarak nemli ağırlığı tartıldı ve histopatolojik inceleme için % 10 'luk formol solusyonuna konuldu.

G IV'de; karaciğer rezeksiyonunu takiben *a, b, c, d* alt gruplarında 5'er, *e* alt grubunda 4 rat 12 saat aç bırakıldı ve ağırlıkları tartıldı. Biyokimyasal tetkik için kardiyak ponksiyon ile 2 cc kan alındı ve yüksek doz eter ile sakrifiye edildi. Karaciğerin posterior lobu çıkarılarak nemli ağırlığı tartıldı ve histopatolojik inceleme için % 10'luk formol solüsyonuna konuldu.

Gruplardan ilk 6 saat içinde kaybedilen ratlar çalışma dışı bırakılarak yerlerine, yeni ratlar dahil edilerek aynı işlem uygulandı ve gruplar 30'ar rata tamamlandı

Operasyondan sonra takipte aşağıdaki parametreler kullanıldı.

1- Ağırlık: Tüm ratlar işlem öncesi ve işlemden sonra sakrifiye edildiği güne kadar 3, 7, 14, 21. ve 28. günlerde tartıldı. Her alt grubun ortalama ağırlığı ve standart sapması (SD) hesaplandı.

2- Karaciğer fonksiyon testleri için alınan kan örneklerinde Biokimya laboratuvarında Synchron Clinical System CX4 (Beckman) aleti ile ALT ve total bilirubin çalışıldı.

3- Rejenerasyon hızı (R): Sakrifiye edilen ratın nemli karaciğer ağırlığının (K), ratın toplam vücut ağırlığına (V) oranının yüzdesi R değeri olarak ifade edildi ($R=K/V.100$).

Bu formülün kullanılması ile önce tüm ratlara ait R değerleri bulundu. Bundan sonra her alt grubu oluşturan ratların R değerlerinin aritmetik ortalaması alındı ve alt gruplara ait ortalama R değeri bulundu. Alt gruplara ait ortak R değerlerinin elde edilmesinden sonra n = değerlendirmeye alınan rat sayısı , x = ortalama değer ve standart sapma hesaplandı

4-Histolojik inceleme: Karaciğer doku örnekleri alınarak rutin fiksasyon ve doku takibi işlemlerinden sonra Hematoxylene - Eosine ile boyandı.

Mitoz indeksi saptamak için, her rat karaciğerinde mikroskopik incelemede 10 ayrı sahada, 40 büyütmede görülen mitoz sayısı kaydedildi ve bu değerlerin aritmetik ortalaması o rat için mitoz indeksi olarak kabul edildi. Her alt grubu oluşturan ratların mitoz indekslerinin aritmetik ortalaması ise o alt grubun mitoz indeksi olarak belirlendi.

5-Mortalite: Gruplarda kaybedilen ratlar % olarak ifade edildi.

İstatistiksel değerlendirme

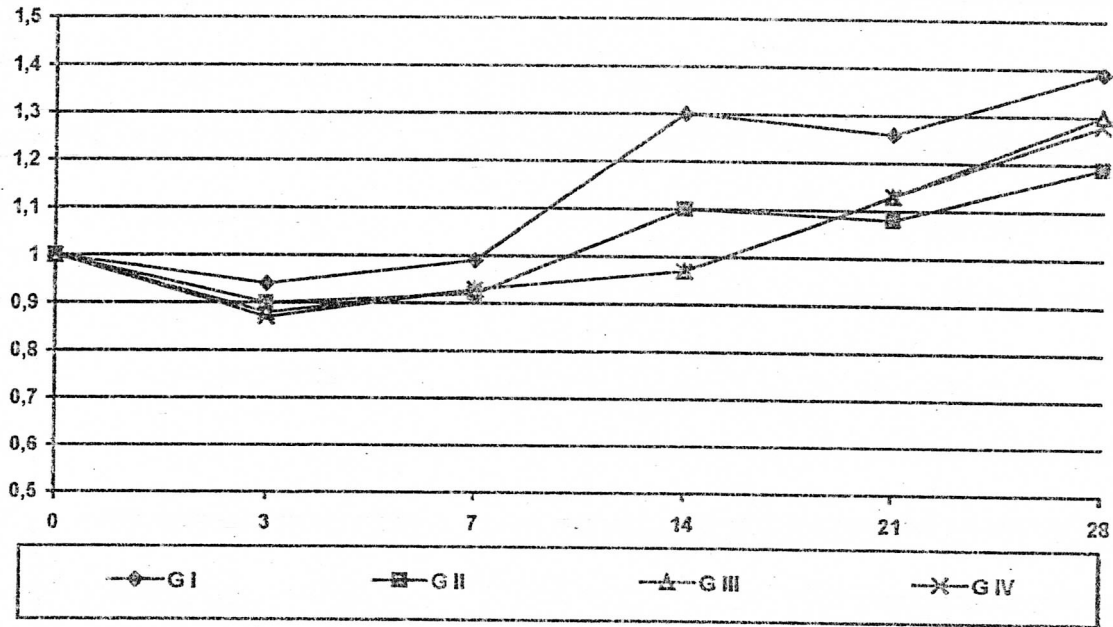
İstatistiki olarak aritmetik ortalama \pm SD, her grubun kendi içindeki analizler için Wilcoxon Matched- Pairs Singned Ranks testi, gruplar arası değerlendirmede Mann- Whitney U testi kullanıldı.

Bulgular

Çalışmamızda ortalama ağırlıkları 100-200 gr olan 120 rat kullanıldı. Her biri 30' ar rattan oluşan gruplarda ortalama operasyon süresi G I'de 10 dk, G II'de 15 dk, G III'de 13 dk, G IV'de 13 dk idi. Çalışma grupları tamamlandıktan sonra G II, G III, G IV'de sırasıyla 1, 6, 7 rat ilk üç gün içinde kaybedildi.

Ratlarda ağırlık değişiklikleri

Rat ağırlığı (% ağırlık değişimi)



Postoperatif gün.

Grafik 1: Ağırlık değişimleri

Çalışma öncesi ve sakrifiye edilene kadar geçen günlerde ratlardaki ağırlık değerleri ortalaması tablo: 1, 2, 3, 4'de gösterilmiştir.

Rat ağırlıkları postoperatif 3. günde G I' de %6, G II' de %10, G III'de %12, G IV'de %13 azaldı. Tüm grupların çalışma öncesine göre 3. günde ağırlık azalması istatistiki olarak anlamlı idi ($p=0.03$). Sonraki günlerde ağırlık artışı izlendi. Postoperatif 7. günde rat ağırlıkları

preoperatif değerlere yaklaştı. G II, G III, G IV 'de çalışmanın 7.gününde anlamlı olarak azaldı (p=0.03). G I'de 14. günde (p=0.03), tüm gruplarda 21. ve 28. günlerde çalışma öncesine göre ağırlık artışı anlamlı idi (tablo: 5). Rat ağırlıkları postoperatif 28. günde G I' de % 39, G II' de %19, G III'de %30, G IV'de %28 oranında arttı (grafik 1).

Karaciğer rezeksiyonu uygulanan gruplar arasında ağırlık artışı yönünden farklılık mevcuttu. Çalışma öncesine göre 14. ve 28 günde ağırlık artışı farkları G II'de G'III ve G'IV göre anlamlı şekilde fazla idi (sırasıyla) (p=0.03), (p=0.01). G III ve G IV arasında farklılık yoktu.

Tablo 1: G I'deki ratların ağırlık değişimlerinin ortalaması.

Günler	0	3	7	14	21	28
G I _a	172 ± 22	167 ± 22				
G I _b	170 ± 35	164 ± 35	152 ± 32			
G I _c	133 ± 2.4	116 ± 4.7	131 ± 5.1	162 ± 8		
G I _d	161 ± 6.9	150 ± 7.3	162 ± 6	163 ± 41	190 ± 7.8	
G I _e	108 ± 7.1	98 ± 8	118 ± 8.4	130 ± 10	145 ± 14	178 ± 12

Tablo 2 : G II'deki ratların ağırlık değişimlerinin ortalaması.

Günler	0	3	7	14	21	28
G II _a	115 ± 7.7	105 ± 6.2				
G II _b	127 ± 3.8	115 ± 4	114 ± 4.1			
G II _c	131 ± 4.5	120 ± 3.2	125 ± 7.5	137 ± 8.4		
G II _d	127 ± 12	113 ± 8.7	114 ± 9.8	126 ± 10	135 ± 12	
G II _e	127 ± 6.1	115 ± 4.2	117 ± 3.8	127 ± 4.4	140 ± 4.8	152 ± 5.2

Tablo 3: G III'deki ratların ağırlık değişimlerinin ortalaması.

Günler	0	3	7	14	21	28
G III _a	119 ± 13	109 ± 2.1				
G III _b	121 ± 1.8	105 ± 1.3	113 ± 1.1			
G III _c	132 ± 1.6	114 ± 4.5	121 ± 3.9	135 ± 3.1		
G III _d	134 ± 7.8	117 ± 5.9	125 ± 6.9	140 ± 9.7	153 ± 11	
G III _e	139 ± 7.8	122 ± 6.6	132 ± 6.5	143 ± 6.9	157 ± 7.6	181 ± 12

Tablo 4: G IV'deki ratların ağırlık değişimlerinin ortalaması.

Günler	0	3	7	14	21	28
G IV _a	125 ± 1.1	111 ± 1.3				
G IV _b	123 ± 1.4	105 ± 1.9	113 ± 2.1			
G IV _c	132 ± 2.1	116 ± 3.4	122 ± 3.6	135.3		
G IV _d	134 ± 7.6	117 ± 5.8	125 ± 7.6	140 ± 8.9	153 ± 9.7	
G IV _e	139 ± 7.5	123 ± 5.3	130 ± 5.8	142 ± 5.8	155 ± 6.9	178 ± 13

Tablo 5: Çalışma öncesine göre ağırlık değişimlerinin karşılaştırılması.

Çalışma günleri	Çalışma öncesi ile 3. gün	Çalışma öncesi ile 7. gün	Çalışma öncesi ile 14. Gün	Çalışma öncesi ile 21. Gün	Çalışma öncesi ile 28. Gün
Gruplar ve sakrifiye edilen rat sayıları					
GI _a n=6	P=0.03				
GII _a n=6	P=0.03				
GIII _a n=5	P=0.03				
GIV _a n=5	P=0.03				
GI _b n=6	P=0.03	p=0.5			
GII _b n=6	P=0.03	p=0.03			
GIII _b n=5	P=0.03	p=0.03			
GIV _b n=5	P=0.03	p=0.03			
GI _c n=6	p=0.03	p=0.6	p=0.03		
GII _c n=6	p=0.03	p=0.03	p=0.05		
GIII _c n=5	p=0.03	p=0.03	p=0.07		
GIV _c n=5	p=0.03	p=0.6	p=0.03		
GI _d n=6	P=0.03	p=0.5	P=0.03	p=0.03	
GII _d n=6	P=0.03	p=0.03	P=0.05	p=0.03	
GIII _d n=5	P=0.03	p=0.03	P=0.07	p=0.03	
GIV _d n=4	P=0.03	p=0.03	P=0.07	p=0.03	
GI _e n=6	P=0.03	p=0.5	p=0.03	p=0.03	p=0.03
GII _e n=5	P=0.03	p=0.03	p=0.05	p=0.03	p=0.03
GIII _e n=4	P=0.03	p=0.03	p=0.05	p=0.03	p=0.03
GIV _e n=4	P=0.03	p=0.5	p=0.03	p=0.03	p=0.03

G I' karaciğer posterior lob ağırlık artışı, postoperatif 3. günden postoperatif 7. ve 28. günlere göre anlamlıydı (sırasıyla) (p=0.04), (p=0.03). G I' de karaciğer anterior lob ağırlık azalması, postoperatif 3. günden 14., 21. ve 28. günlere göre anlamlıydı (sırasıyla) (p=0.03), (p=0.04), (p=0.03).

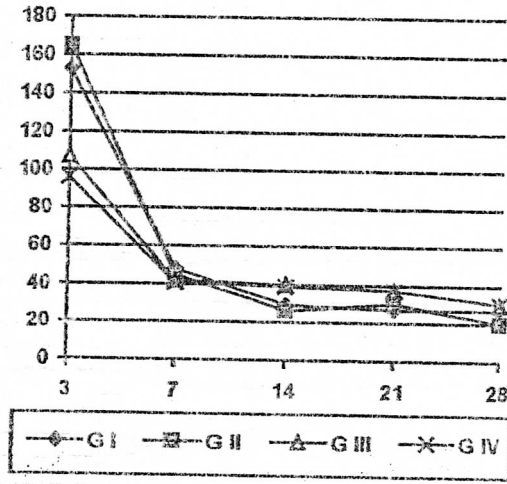
Karaciğer fonksiyon testleri sonuçları

Çalışma gruplarının serum ALT ve total bilirubin değerleri grafik 2 ve 3'de gösterilmiştir.

Postoperatif dönemde tüm gruplarda ALT yükseldi ve 7. günden itibaren normal değerlere düştü. ALT'deki yükselme G II'de G III ve G IV'e göre anlamlı olarak fazla idi ($p=0.03$).

Serum total bilirubin değerleri tüm gruplarda postoperatif dönemde normal sınırlar içinde idi.

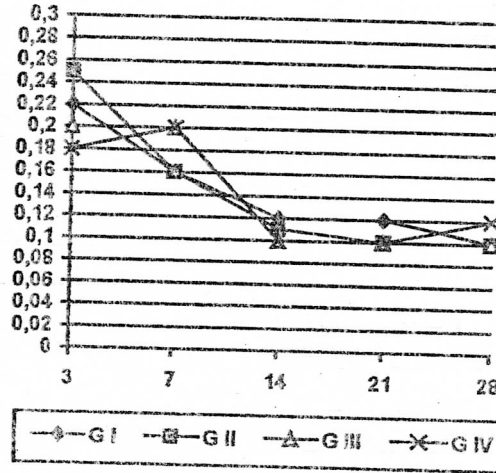
ALT (İÜ)



Postoperatif gün

Grafik 2: Grupların postoperatif serum ALT değerleri

Bilirubin (mg/dl)



Postoperatif gün

Grafik 3: Grupların postoperatif serum total bilirubin değerleri

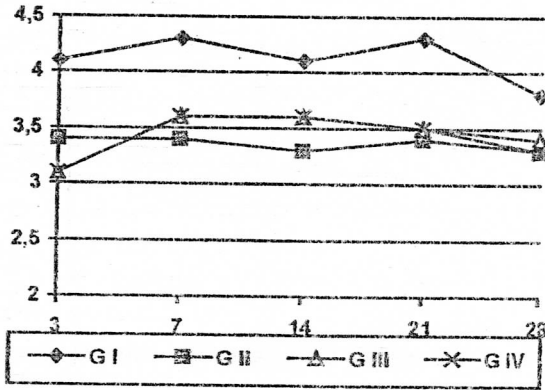
Rejenerasyon Hızı

Anterior - inferior kompleks oluşturulan G I'de karaciğer anterior ve posterior loblarının rejenerasyon hızları grafik 5'de gösterilmiştir. Tüm grupların karaciğer rejenerasyon hızlarını ortalaması grafik 4'de gösterilmiştir.

G I'de karaciğer posterior lob rejenerasyon hızı değerlerindeki artış; 7., 14., 21., 28. günlerde 3. güne göre istatistiki olarak anlamlıydı ($p=0.03$). Portal ven ligate edildiği karaciğer anterior lob rejenerasyon hızı değerlerindeki azalma; 7., 14., 21., 28. günlerde 3. güne göre anlamlıydı ($p=0.03$).

G III ve G IV'de 7., 14., 21. ve 28. günlerde 3. güne göre rejenerasyon hızı anlamlı arttı ($p=0.04$). G I'de ise 7., 21. günlerde 3. güne göre rejenerasyon hızı anlamlı arttı ($p=0.04$). G II'de rejenerasyon hızlarında anlamlı artış izlenmedi (Tablo 6). G III ve G IV'de G II'ye göre 7., 14., 21. ve 28. günlerde 3. güne göre rejenerasyon hızları artışındaki fark anlamlı idi ($p=0.04$).

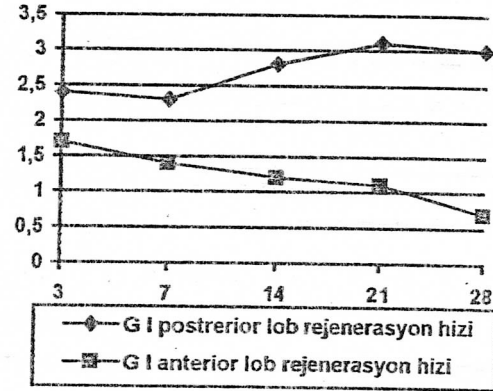
Grupların rejenerasyon hızları (% gr)



Postoperatif gün

Grafik 4: Postoperatif rejenerasyon hızları değerleri.

Ant./ post. lobun rejenerasyon hızları (%gr)



Postoperatif gün

Grafik 5: Postoperatif G I'de ant. / post. lobların rejenerasyon hızları değişimleri

Tablo 6: Regenerasyon hızı değerlerindeki değişimlerinin karşılaştırılması.

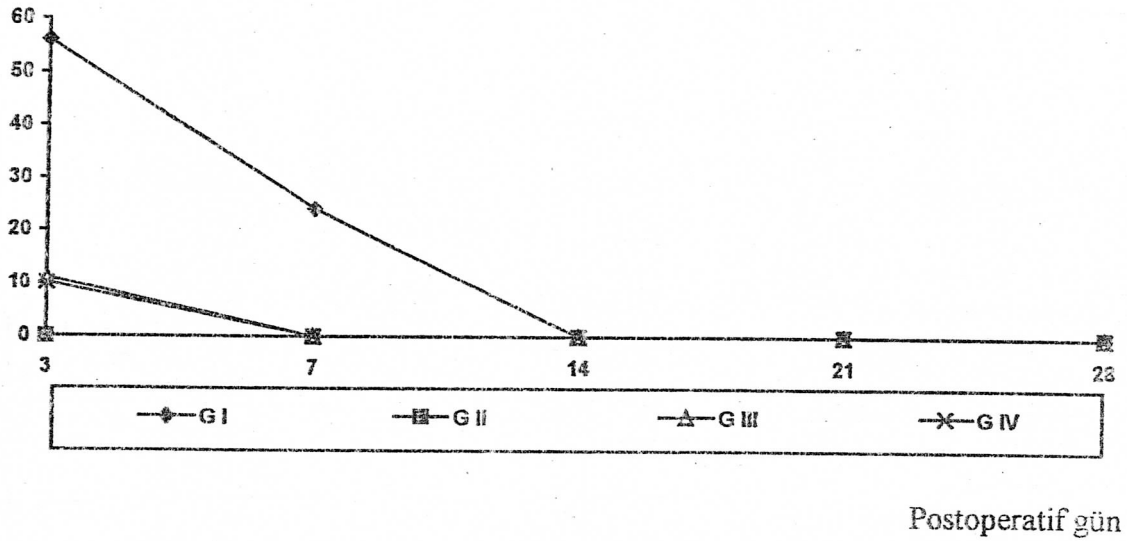
Günler	3-7	3-14	3-21	3-28
Grublar				
GI	p=0.04	p=0.07	p=0.04	p=0.07
GII	p=1	p=0.07	p=0.2	p=0.1
GIII	p=0.04	p=0.04	p=0.04	p=0.04
GIV	p=0.04	p=0.04	p=0.04	p=0.04

Mitoz indeksi

Mitoz, G I'de 14. günde, G III ve GIV'de 3. günde gözlenirken, G II'de çalışma süresince gözlenmedi. Grublardaki ortalama mitoz indeksleri grafik 6 gösterilmiştir.

Histopatolojik inceleme tablo 7 'de gösterilmiştir.

Mitoz indeksi



Grafik 6 : Postoperatif mitoz indeksi değişimleri.

G I'de posterior lobda hiperplazi, hipertrofi ve mitoz görüldü, anterior lobda mitoz izlenmedi. Atrofi, bağ dokusu artışı ve safra duktusu proliferasyonu 28. güne kadar görüldü.

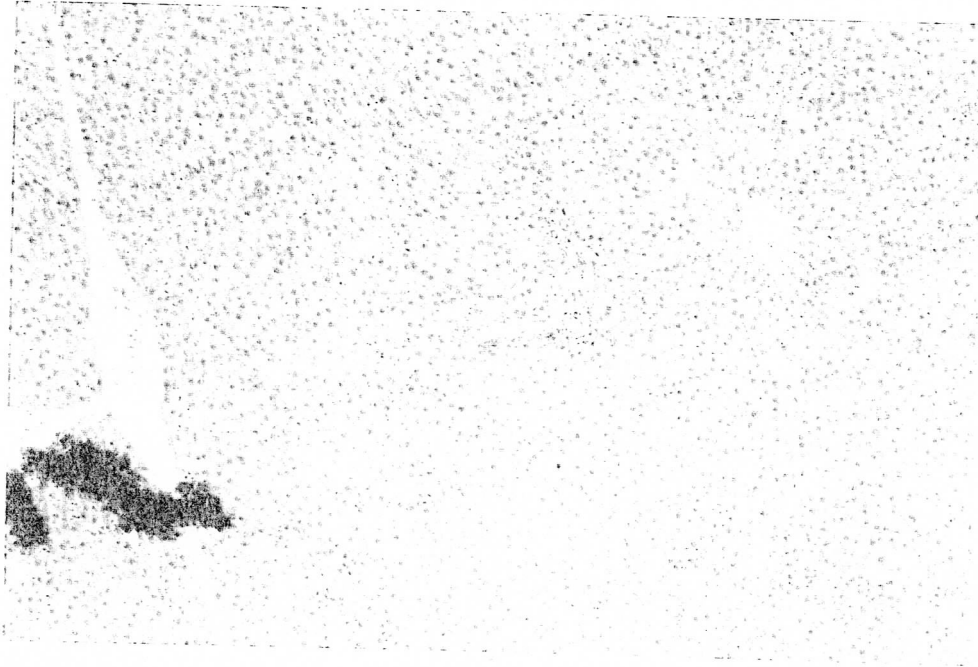
Anterior lobta nekroz 7. gün devam etti (Resim1, 2,3).

Rezeksiyon yapılan gruplardan G III ve G IV'de 3. günde mitoz mevcut, fakat GII'de ise görülmedi. Rezeksiyon gurublarında posterior lobta atrofi, nekroz görülmedi (Resim 4,5,6).

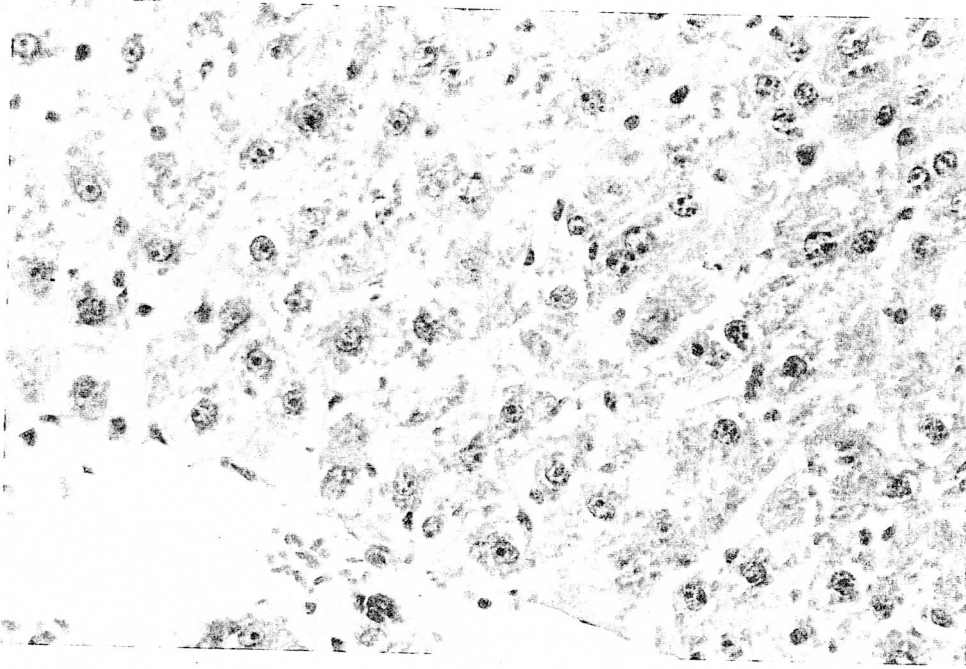
Tablo 7: Patolojik bulgular.

Gruplar		I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV	
Sakrifiye günü		3				7				14				21				28				
Patolojik bulgular																						
Mitoz	A.L	--				--				--				--				--				
	P.L	+	--	+	+	+	--	--	--	+	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Nekroz	A.L	+				--				--				--				--				
	P.L	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Atrofi	A.L	--				+				+				+				+				
	P.L	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
HT/HP	A.L	--				--				--				--				--				
	P.L	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Bağ dokusu artışı	A.L	+				+				--				--				--				
	P.L	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Safra D.P	A.L	+				+				--				--				--				
	P.L	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

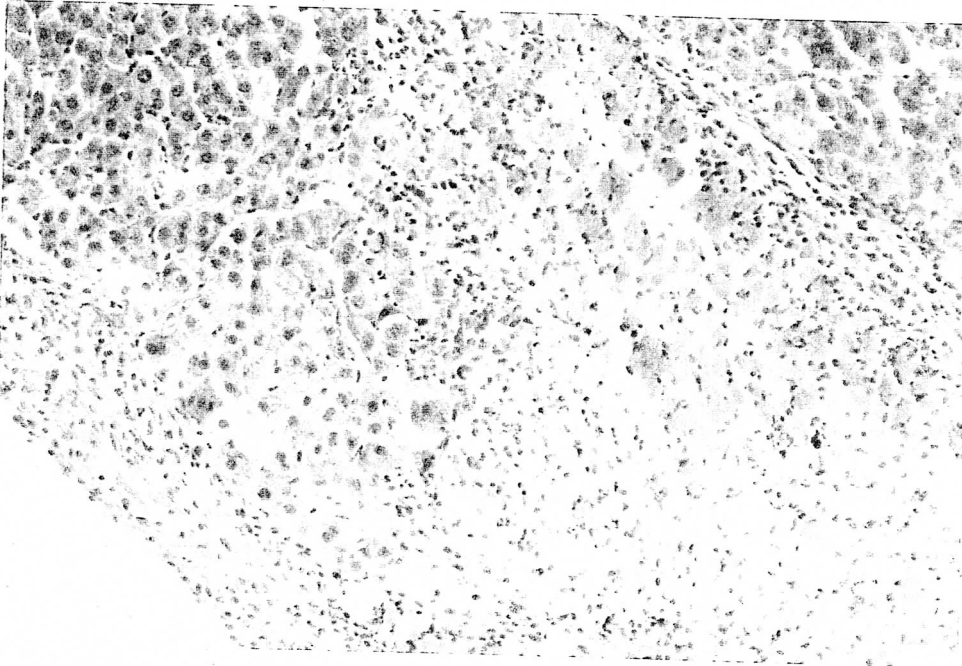
AL: Anterior lob, PL: Posterior lob, HT/HP:Hipertrofi/Hiperpazi, Safra D.P: Safra duktusu proliferasyonu



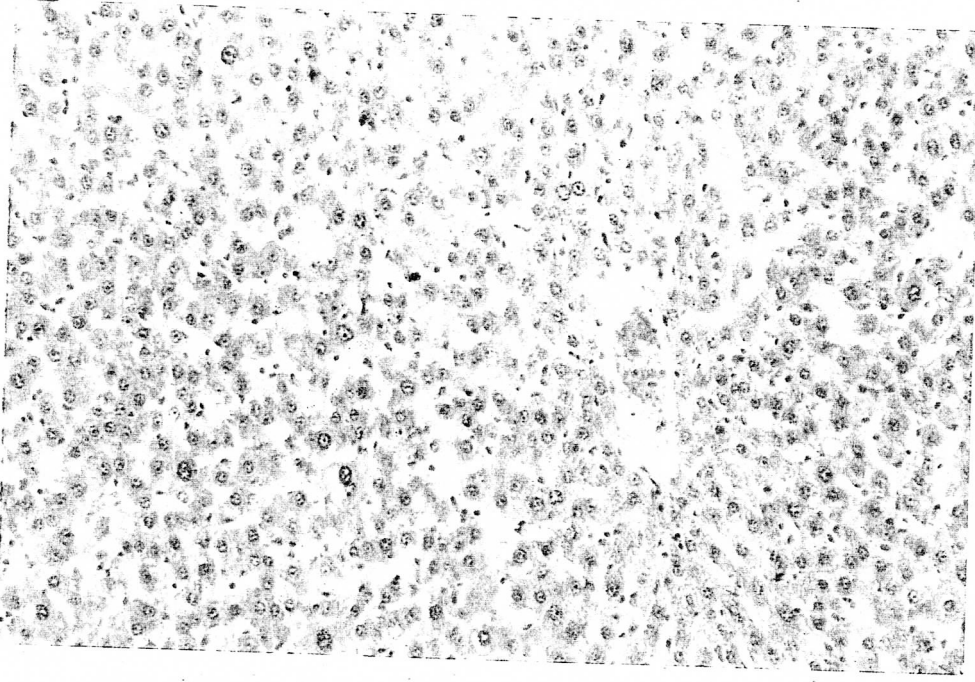
Resim 1 : Normal rat karaciğer dokusu gösterilmiştir.



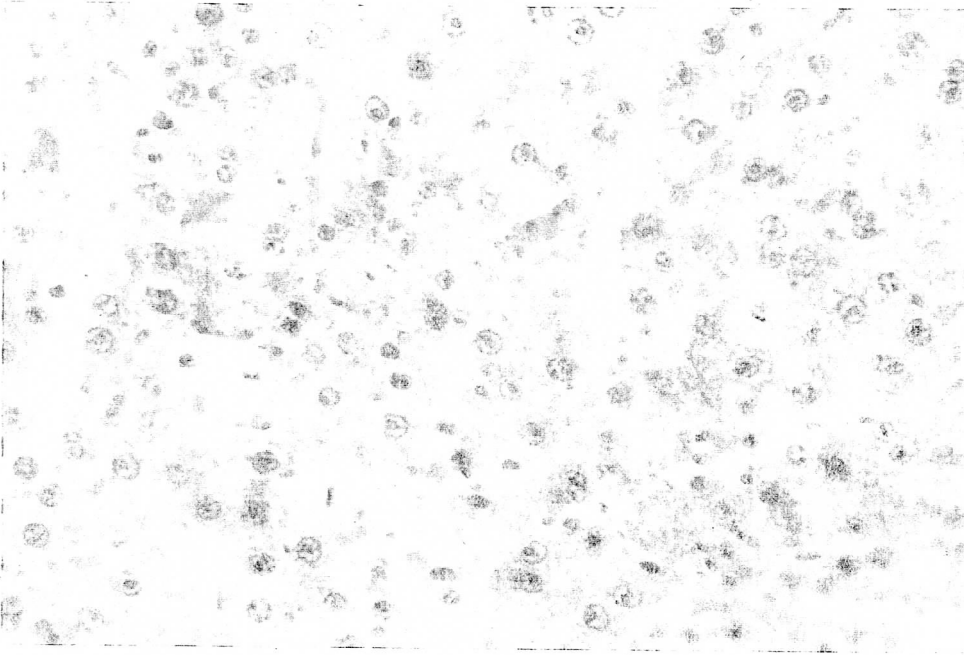
Resim 2: GI'de ligate edilmeyen lobtaki postoperatif 3. günde ki mitoz görülmektedir.



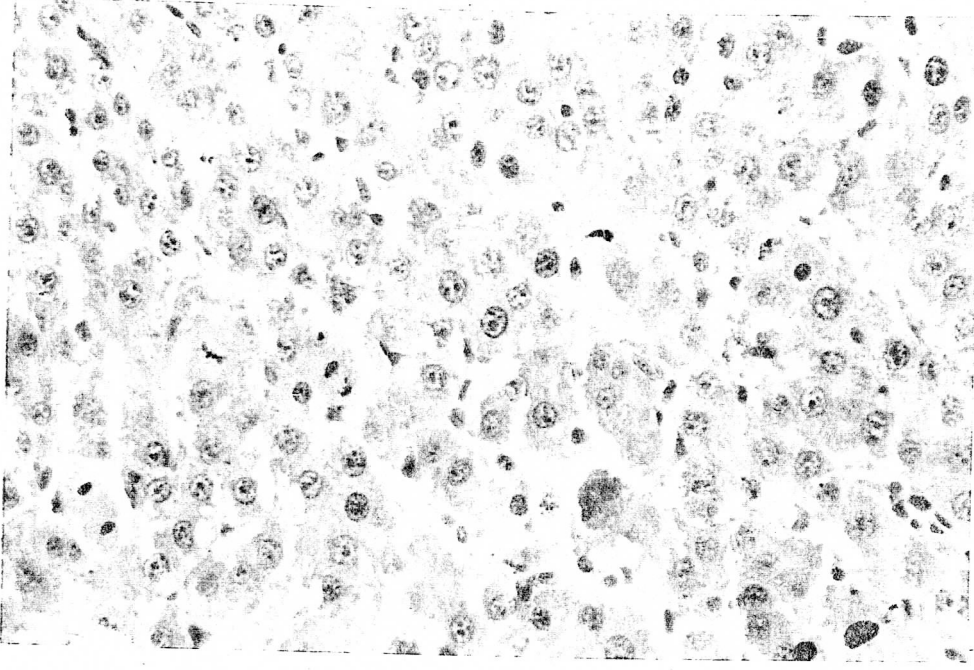
Resim 3: GI'de ligate edilen lobtaki postoperatif 3. günde ki atrofi + nekroz+ nekrobiyoz görülmektedir



Resim 4: G II' de postoperatif 3. gün mitoz izlenmemektedir.



Resim 5: G III' de postoperatif 3. gün mitoz görülmektedir



Resim 6: GIV'de postoperatif 3. gün mitoz görülmektedir

Mortalite

G II' de 1 rat (%3), G III 6 rat (%20), G IV 7 rat (% 23) ilk 3 gün içinde kaybedildi.

Tartışma

Neoplastik ve travmatik lezyonların cerrahi tedavileri yönünden karaciğer rezeksiyonu büyük bir öneme sahiptir. Major karaciğer rezeksiyonunu takiben fonksiyonel bakımdan yeterli karaciğer volümü bırakmak postoperatif morbidite ve mortalite riskini azaltmak için önemlidir.^{1,4, 5, 6, 7}

Karaciğer çok iyi rejenerasyon yeteneğine sahip bir organdır ve bu özelliği hepatotrofik faktörler ve inhibitör etkenler ile kontrol edilmektedir.^{14, 34, 45, 47, 48, 49, 68, 69}

Vena portanın hepatotrofik faktörler (insülin ve glukagon gibi) taşıdığı bilinmektedir.^{15, 34, 37, 38, 39}. PVL'den sonra ligate lobta atrofi, karşı lobta hipertrofi olduğu insanlarda ve hayvanlarda gözlenmiştir ve AHK olarak isimlendirilmiştir.¹⁴. Portal veni ligate edilmeyen lobta artan kan akımı sonucu portal dolaşımdaki hepatotrofik faktörlere bağlı hiperpazi gelişimi ya da portal veni ligate lobta azalan akım sonucu inhibitör maddelerin azalması ile oluşabilir.¹⁵

Karaciğer rezeksiyonunda ise hücre proliferasyonunu tetiklenmesini kontrol eden en az iki hipotez ileri sürülmüştür.³⁴. İlki self- inhibisyon mekanizması; rezeksiyonla inhibitör maddeler azalacağından kalan doku hızlı bir şekilde proliferere olur.^{47, 48, 49} İkincisi; suboptimal kalan karaciğer dokusunda hücre-hücre kontak inhibisyonu kaybolmakta ve rejenerasyon stimulatorleri aktive olarak proliferere olur.^{15,47}

Schweizer ve arkadaşları, ratlarda AHK modelini oluşturdular. Bu modelde PVL ile AHK oluştuğunu, duktus hepatikuslardan birinin ligasyonu ile AHK oluşmadığını fakat portal ven ve duktus hepatikuslardan birinin beraber ligasyonunda AHK oluştuğunu gösterdiler. AHK oluşturmada izole biliyer ligasyondan çok portal venöz akımdaki bozukluğun ana sebep olduğunu gösterdiler. İnsanlarda biliyer obstrüksiyona bağlı atrofi geliştiği gösterilmiştir. Fakat

Schweizer ve arkadaşlarının deneysel modelinde ratlarda bilyer obstruksiyona bağlı olarak gelişen atrofi, kolanjit oluşmadığından gözlenememiştir¹⁴.

Bizim oluşturduğumuz AHK 'nde sadece PVL uygulandı. Portal dalı ligate lobta atrofi karşı lobta hipertrofi, ligate lobta destrüksiyon ve involusyon, ağırlık azalması postoperatif 3. güne kadar sürdü (%6) ve 7. günde preoperatif değerlere yaklaştı ve 28. günde rat ağırlığı %38 arttı. Sonuçlar Schweizer ve arkadaşlarının oluşturduğu portal ven ligasyonu ile oluşturulan AHK'ne benzerdi fakat, AHK oluşturulan ratlarda ağırlıklarının 3. günde daha az azalması %30 dextroz solüsyonunun (5 cc/gün) verilmesi bağlı olabilir. Hipertonik dextroz solüsyonlarının major rezeksiyon uygulanan ratlarda rejenerasyonu artırarak mortaliteyi azaltığı gösterilmiştir⁷⁰. Dextroz hepatotrofik faktör olan insülinün salınımını artırarak rejenerasyona etki etmektedir³³.

AHK oluşturulan ve major karaciğer rezeksiyonu uygulanan çalışmalarda serum ALT değerleri 2 ile 7 gün arasında normal değerlere indi^{37, 38, 39}. Hepatositlerde ALT enzimi intrasitoplazmik ve karaciğer için daha spesifiktir. Çalışmamızda serum ALT değerleri 7.günde normal değerlere indi. GI ve G II'de GIII ve GIV'e göre serum ALT değerlerinde 7. güne kadar yüksek bulundu. Bu G I'de ligate lobta nekroza ile açıklanabilir.

Karaciğer rejenerasyon hızı; nemli karaciğer ağırlığının / rat ağırlığına oranının yüzde ifadesidir. Rejenerasyon hızının artması nemli karaciğer ağırlığının artmasına yani hiperplazi ile açıklanabilir .

Karaciğerin nemli ağırlığının artması sadece hiperplaziye bağlı değildir. PVL uygulanan ratlarda 24 saatten hemen sonra ligatüre edilmemiş karaciğer loblarının hızla ağırlıklarının artmasının hiperplaziden ziyade portal basıncın yükselmesi ve karaciğer konjesyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiş ve bu durum sadece karaciğer rezeksiyonu yapılanlarda görülmemiştir. PVL'dan sonra portal basıncın ilk günler yükselerek 4. günde pik yaptığı ve 10 gün sonra normale indiği gösterilmiştir⁵⁰.

G I'de anterior lobta atrofi oluştuğundan rejenerasyon hızı devamlı azaldı. Posterior lobta hiperplazi oluştuğundan rejenerasyon hızı arttı. Karaciğer rejenerasyonu süresi ve hızı rezeke edilen karaciğer miktarı ile doğru orantılıdır ⁴⁵. Ratlarda %70 hepatektomiden sonra karaciğerin normal boyutuna 1 haftada ulaştığı gösterilmiřtir¹⁵. Alison' un yaptığı deneysel çalışmada ligasyondan 15 saat sonra aynı tarafta atrofi gelişirken, 3 gün sonra karşı tarafta hiperplazi gelişerek total karaciğer ağırlığının %80'ine ulaştığı gösterilmiřtir¹⁵. Benzer bir çalışmada nonligate lobun total karaciğer ağırlığına %63' sına 3. günde, %75' ine 6. günde, %89'una 18. günde ulaştığı gösterildi ¹⁵.

Çalışmamızda karaciğer rezeksiyon gruplarından G III ve GIV'n aksine G II'de rejenerasyon hızı değişmedi. PVL uygulanarak 21 gün gibi uzun süre sonunda AHK oluşturulan ratlarda %70 hepatektomi yapıldığında rejenerasyon hızının hepatektomiden sonra değişmeyeceği düşünülür. Çünkü PVL'den sonra atrofi gelişen tarafta çıkarılacak karaciğer dokusu rölatif olarak çok düşüktür. Rejeneratif cevabın başlaması için karaciğerin en az %10-20' lik bölümü rezeke edilmelidir ^{45, 54}. Rölatif olarak düşük olan karaciğer rezeksiyonundan dolayı rejeneratif cevap oluşmamıştır. Chjiiwa' nın yaptığı çalışmada olduğu gibi PVL süresi kısa olsa rejeneratif cevap izlenebilirdi ⁷².

PVL ile atrofi geliştirilen ratlarda, nonligate lobta sadece karaciğer volümünü artırmakla kalmaz hepatik enerji şarjını muhafaza eder. Preoperatif PVL'nun fonksiyonel avantajı, hepatik enerji şarjında azalma olmaması ve hepatektomiden sonra enerji gerektiren DNA sentezinde fazla artış olmamasıdır. Hepatosit enerji defisiti olmadığında postoperatif karaciğer yetmezliği gelişmez. Hepatik enerji şarjı PVL'u süresiyle yakından ilgilidir. Enerji şarjı metabolik olarak müktedir enerji birikimidir. Enerji sağlayan ve enerji kullanan reaksiyonlar hepatik mitokondrial redoks durumunu gösterir. Enerji şarjı hepatositlerin yaşama kabiliyetini destekler ve rejenerasyonda gereklidir ⁷².

Çalışmamızda yapılan 3. gün patolojik incelemelerde olduğu gibi; Rous ve Larimore 1920 yılında ligate lobta nekrotik lezyonların olduğu gösterdiler¹⁶. Rozga ve arkadaşları tavşanlarda yaptıkları çalışmalarda oluşan nekrozun 4 gün sonra monositler tarafından tamamen rezorbe edildiğini gösterdiler⁵¹.

Rozga ve arkadaşları PVL'dan 72 saat sonra elde edilen doku kesitlerinde kontrakte arterial dallarını gösterdiler⁵¹. Daniel ve Prichard ise bunun refleks vasokonstrüksiyona bağlı olduğunu gösterdi⁷². Adkison ve arkadaşları vasokonstrüksiyona bağlı iskemi reperfüzyon hasarına bağlı oksijen radikallerinin ortaya çıkması nekroza neden olacağını bildirdiler⁷³.

Çalışmamızdan farklı olarak, Weinbren ve Tarsh ligate lobta mitotik aktivite bulmuşlar⁷⁴. Widmann ve Dariush-Fahimi, ligate lobtaki mitotik aktiviteyi gösteren DNA-SA' daki artışı nekroz rezorpsiyonu için aktive olmuş Kuppfer hücrelerinin toplanmalarına, extra abdominal ve hepatic orjinli faktörlerin etkileri tam olarak hariç tutulamamasına veya onarım cevabı bağlı mitotik aktivite olabileceğini belirtilmiştir⁷⁵. Eiseman ve Karran'ın görüşüne göre DNA sentezindeki artış hücrenin boyutunun artmasını ifade ediyor oysa mitoz hiperplazinin bir işareti olarak kabul edilmektedir⁷⁶. Rozga ve arkadaşları DNA sentezi muhtemelen mitozu teşvik edecek kadar gerekli kritik seviyeye ulaşmıyor yada bilinmeyen faktörler G₀ fazında hücreleri durdurabileceğini bildirdiler⁵¹.

Ligate lobta atrofi ile birlikte patogenezi henüz açıklanamayan bağ dokusu artışı ve safra kanalı proliferasyonu görülmektedir. Ligasyondan sonra erken dönemde doku hasarı ödem ve inflamasyon izler. Bu olay intestisiyel kompartmanda genişlemeye yol açar. Sonra bağ dokusu artışı görülür. Nekrotik dokularda önce granülasyon dokusu oluşur, sonra bağ dokusu artar. Safra kanalı proliferasyonu izah edilemeyen fakat kronik karaciğer hastalarında görülen dokunun yeniden modelleşmesi olabilir¹⁴.

Çalışmamızda AHK oluşturulan ratlarda mortalite görülmedi. Hepatektomilerde mortalite rezeksiyon miktarıyla ilişkilidir⁷⁰. Çalışmamıza benzer olarak Gaub ve Iverson,

destelenen rat modelinde geniş hepatektomiden 24 saat sonra sağ kalım oranı postoperatif glukoz verilerek % 80'e çıkarılmıştır⁷⁷. Saraç ve sax'ın çalışmasında %90 hepatektomi + glukoz verilen grupta %52 sağ kalım tesbit edilirken, 24 saat aç bırakılma + %90 hepatektomi + glukoz uygulanan grupta sağ kalım %95 tesbit edildi. Aç kalım enerji kullanımını yağ oksidasyonuna ve glukoneogeneze doğru çevirerek karaciğer yetmezliğini düzelttiği düşünülmekte⁷⁰. Rezeksiyon gruplarından G II mortalitesi en düşük gruptu. PVL ligate lobta rezeke edilecek miktarı rölatif olarak azalttığı ve karşı lobta hiperplazi oluşturarak enerji sarfına neden olduğu için mortalite daha düşük bulundu.

Sonuç olarak: Bu alışmada PVL uygulanarak AHK oluşturulmuş ratlarda rölatif olarak çıkarılan karaciğer dokusunun daha az ve bırakılan tarafta yeterli karaciğer rezervi sağlandığından major hepatektominin daha iyi daha iyi tolere edildiği, daha iyi fonksiyonel sonuçlar ve düşük mortalite oranı ile sonuçlandığı görölmüştür.

ÖZET

Bu çalışma İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Laboratuvarında yapıldı. Çalışma için Wistar türü, ağırlıkları 100-200 gr arasında değişen her iki cinsten 120 rat kullanıldı. Çalışmada kullanılan 120 rat, 30'lu dört eşit gruba ayrıldı (G I, G II, G III, G IV). Tüm gruplardaki ratlar 5 alt gruba ayrıldı. Alt gruplar *a, b, c, d, e* harfleri ile belirlendi (G I_a, G I_b... gibi).

G I' deki ratlara laparotomi + portal ven sol dal ligasyonu (PVL), G II' deki ratlara PVL'dan 21 gün sonra relaparotomi + % 70 hepatektomi yapıldı. G III'deki ratlara laparotomi + % 70 hepatektomi ve G IV'deki ratlara Sham ligasyondan 21 gün sonra relaparotomi + % 70 hepatektomi uygulandı .

Gruplardan ilk 6 saat içinde kaybedilen ratlar çalışma dışı bırakılarak yerlerine, yeni ratlar dahil edilerek aynı işlem uygulandı ve gruplar 30'ar rata tamamlandı

Operasyondan sonra takipte ağırlık, karaciğer fonksiyon testleri, rejenerasyon hızı, mitoz indeksi, mortalite parametreleri kullanıldı:

Gruplarda ortalama operasyon süresi G I'de 10 dk, G II'de 15 dk, G III'de 13 dk, G IV'de 13 dk idi. Çalışma grupları tamamlandıktan sonra G II, G III, G IV'de sırasıyla 1, 6, 7 rat ilk üç gün içinde kaybedildi.

Tüm gruplarda ağırlık 3.günde azaldı, 7. günde preoperatif değerlere ulaştı ve 28. günde en fazla artış oldu. Karaciğer rezeksiyonu uygulanan gruplar arasında ağırlık artışı yönünden farklılık mevcuttu. Çalışma öncesine göre 14. ve 28 günde ağırlık artışı farkları G II'de G'III ve G'IV göre anlamlı şekilde fazla idi. G III ve G IV arasında farklılık yoktu.

Postoperatif dönemde tüm gruplarda ALT yükseldi ve 7. günden itibaren normal değerlere düştü. ALT'deki yükselme G II'de G III ve G IV' e göre anlamlı olarak fazla idi. Tüm gruplarda total bilirubin seviyeleri postoperatif günlerde normaldi.

G I'de anterior lobta rejenerasyon hızı azalırken, posterior lobta arttı. Rejenerasyon hızında artma GII'de görülmedi. G III ve GIV'de rejenerasyon hızları arttı. Mitoz G I'de 14. güne kadar G III ve GIV'de 3. güne kadar görüldü. G II'de ise görülmedi.

G I'de PVL ile AHK oluşturuldu. AHK oluşturularak hepatektomi yapılan ratlarda rölatif olarak çıkarılan karaciğer dokusu daha az, bırakılan lobta yeterli karaciğer rezervi sağlandığından rejenerasyon hızında artma ve mitoz görülmedi. Yeterli karaciğer rezervi sağlandığından major hepatektominin daha iyi daha iyi tolere edildiği, daha iyi fonksiyonel sonuçlar ve düşük mortalite oranı ile sonuçlandığı görüldü.

KAYNAKLAR

- 1...Chijiwa K, Tanaka M. Carcinoma of the gallbladder: An appraisal of surgical resection. *Surgery* 1994; 115: 751 -6.
- 2...Langer JC, Langer B, Taylor BR. Carcinoma of the extrahepatic bile ducts: Results of an aggressive surgical approach. *Surgery* 1985; 98: 752-9.
- 3...Bismuth H, Nakache R, Diamond T. Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* 1992; 215: 31-8.
- 4...Way LW. The liver. In: Way LW, Ed. *Current Surgical Diagnosis & Treatment.* 7th ed. California: Lange Medical Publications / Los Altos, 1991:533-7.
- 5...Holbrook RF, Koo K, Ryan J. Resection of malignant primary liver tumors. *Am J Surg* 1996; 171: 453-5.
- 6...Nakeeb A, Pitt H, Sohn T, Coleman J, Abrams R, Piantadosi S, Hruban RH, Lillemoe KD, Yeo CJ, Cameron JL. Cholangiocarcinoma. *Ann of surg* 1996; 224: 463-75.
- 7...Pitt HA, Yeo JC, Dooley WC, Cameron JL. Malignancies of the biliary tree. In: Wells SA, Ed. *Current Problems in Surgery.* 6th ed. New York. Mosby A Times Mirror Company. 1995;32: 1-90.
- 8...Nagasue N, Yukaya H, Ogawa Y, Konho H, Makamura T. Human liver regeneration after major hepatic resection. *Ann Surg* 1987; 206:30-9.
- 9...Boerma EJ. Research into the results of resection of hilar bile duct cancer. *Surgery* 1990; 108:572-80
- 10.. Rozga J, Jeppsson B , Bengmark S. Hepatotrophic factors in liver growth and atrophy. *Br J Exp Path* 1985; 66: 669-78.
- 11.. Rozga J, Jeppsson B , Bengmark S. The effect of pancreatic and intestinal venous blood on hepatic atrophy and compensatory hyperplasia in the rat. *Acta Physiol Pol* 1988; 39: 5-6.

- 12..Kawasaki S, Makuuchi M, Miyagama S, Kakazu T. Radical operation after portal embolization for tumor of hilar bile duct. *J Am Coll Surg* 1994;178:480-86.
- 13..Nagino M, Nimura Y, Kamiya J. Portal vein embolization: utility for inducing left hepatic lobe hypertrophy before surgery. *Hepatology* 1995; 21: 434-9.
- 14..Schweizer W, Duda P, Tanner S, Balsiger D, Blumgart LH, Zimmermann A. Experimental atrophy/hypertrophy complex (ACH) of liver : Portal vein, but not bile duct obstruction, is the main driving force for the development of AHC in the rat. *J Hepatol* 1995; 23: 71-8.
- 15..Alison M.R, Ryan C.J, Lee C.A et al. Compensatory hyperplasia in rat liver as a result of cytoplasmic atrophy. *Br J Exp Path* 1986; 67: 901-8.
- 16..Rous P, Larimore LD. Relation of the portal blood to liver maintenance: A demonstration of liver atrophy conditional on compensation. *J Exp Med* 1920; 31. 609-32.
- 17..Honjo I, Suzuki T, Ozawa K, Takasan H. .Ligation of a branch of the portal vein for carcinoma of liver. *Am J Surg* 1975; 130: 296-02.
- 18..Emond JE, Renz JR. Surgical anatomy of the liver and its application to hepatobiliary surgery and transplantation. *Semin Liver Dis* 1994; 14 :158-63.
- 19..Meyers W C. The liver. In:Sablston DC, Ed.14th ed.Philadelphia: W.B. Saunders Company.1991:973-92.
- 20..Madding GF, Kennedy PA. Surgical anatomy of the liver and biliar tract. In: Nyhus LM, Baker RJ Ed s. *Mastery of Surgery*. 6th ed. Boston: Little Company. 1987; 1: 618-24.
- 21..Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. Surgical anatomy and technique. In: Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ Eds. *Liver and Extrahepatic Biliary Tract*. 1st ed. New York:Springer -Verlag. 1995: 471-548.
- 22..Schwartz SI, Liver. In: Shwartz SI, Ed. *Principles of Surgery*. 8th ed. New York: McGraw-Hill. 1994:1319-67.

- 23..Batman B, Bayraktar Y. Karaciğer anatomisi, karaciğer fonksiyon testleri. Hasan Teletar Ed. Gastroenteroji. 1. Baskı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği. 1993 ;2 :555-74.
- 24..Savage A. Surgical anatomy of liver and biliary tree. In: Morris PJ, Malt RA, Eds.1st ed. Oxford: Oxford Medical Publications. 1994:1171-4
- 25..Way LW. Biliary tract. In: Way LW, Ed. Current Surgical Diagnosis & Treatment. 7th ed. California: Lange Medical Publications / Los Altos, 1991:567-600.
- 26..Launois B, Jamieson GG. Modern operative techniques in liver surgery. In: Launois B, Jamieson GG Eds. 1th ed. Surgical Anatomy of the Liver and Associated Structures. Edinburgh: Churchill Livingstone. 1993: 3-22.
- 27..Zollinger R M. Atlas of Surgical Operations.8th ed. New York: McGraw-Hill.1993:432-50.
- 28..Sherlock S. Anatomy and function, assesment of liver function. In: Sherlock S, Ed. Diseases of the liver and Biliary System. Oxford. Blackwell Scientific Publications. 1985: 1-27.
- 29..Blumgart L.H. Liver resection- liver and biliary tumours. In: Blumgart LH, Ed.Surgery of the Liver and Biliary tract. Edinburg: Churchill Livingstone. 1994:1495-537.
- 30..Scheele J, Stangl R.Segment Orientated Anatomical Liver Resections. In: Blumgart LH, Ed. Surgery of the Liver and Biliary Tract. Edinburg: Churchill Livingstone.1994:1557-78.
- 31..Van Dongen J J, Remie R, Rensema JW. Brief anatomy of the rat. In: Huston J P, Ed . Manual of Microsurgery on the Laboratory Rat. 2 nd ed. Oxford: Elsevier,1991;35-60.
- 32..Göknur A, Pekgöz E, Gökhan İH. Karaciğer; Yapısı, Metabolik Fonksiyonları, Fizyopatolojisi, Patobiyokimyası. İstanbul: Tertip Matbaası. 1992 :1-42.
- 33..Iber FL, Latham PS. Liver. In: Sodeman's Pathologic Physiology Mechanisms of Disease. Sodeman W.A, Sodeman T.M, Eds. W.B. Saunders Company. 7th. Ed. Philadelphia 1985; 2 954-91.

- 34..Chamuleau R A F M, Bosman D K. Liver regeneration. Hepato-gastroenterol 1988; 35:309-12.
- 35..Kwon A H, Inada Y, Uetsuji S. Response of fibronectin to liver regeneration after hepatectomy. Hepatology 1990;11:593-7.
- 36..Nagusue N, Yukaha H, Ogawa Y, Kohno H, Nakamura T. Human liver regeneration after major hepatic resection. Ann Surg 1987; 30: 206-301.
- 37..Ratych R, Smith G. Anatomy and physiology of liver. In: Turcotte JG, Ed. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract. 3rd ed. Philadelphia: W.B.Saunders Company 1991; 3: 282-310.
- 38..Tanaka Y, Mak K, Lieber CS. Immunohistochemical detection of proliferating lipocytes in regenerating rat liver. J Pathology. 1990 ;160:129-34.
- 39..Schultze B, Genhard H, Maurer W. A quantitative model of liver regeneration in the mouse after CCl₄ intoxication. In: Lesch R, Reutter W Eds. Liver Regeneration After Experimental Injury. Freiburg. New York: Grune Stratton. 1975: 330-9.
- 40..Fabrikant JI. The kinetics of cellular proliferation in regenerating liver. J Cell Biol. 1968; 35: 551-65.
- 41..Schultze- Hermann R. Induction of liver growth by xenobiotic compounds and other stimuli. Crit Rev Toxicol 1974; 3: 97-158.
- 42..Zimmermann HJ, West M. Serum enzyme levels in the diagnosis of hepatic disease. Am J Gastroenterol 1963; 12: 387-04.
- 43..Blumgart LH, Leach KG, Karran SJ. Observations on liver regeneration after right hepatic lobectomy Gut. 1971; 12: 922-8.
- 44..Tekuzman G, Özışık Y. Kanser tedavisinde kullanılan antineoplastik ilaçlar. Sayek İ, ed. Temel cerrahi. 2.baskı. İstanbul: Güneş yayınevi. 1993; 1:315-39

- 45..Fausto N, Mead JE. Biology of disease.Laboratory invesigation. 1969; 66: 4-11
- 46..Rozga J, Jeppsson B , Bengmark S. Hepatotrophic factors in liver growth and atrophy. Br J Exp Path 1985; 66: 669-78.
- 47..Alison MR. Regulation of hepatic growth. Physiol Rev 1986; 66: 499-541.
- 48..Sekas G, Owen WG, Cook RT. Fractionation and preliminary characterization of a low molecular weight bovine hepatic inhibitor of DNA synthesis in regenerating rat liver. Exp Cell Res 1979;122:47-54.
- 49..McMahon JB, Farrely JG, Iype PT. Purification and properties of a rat liver protein that specifically inhibits the proliferation of nonmalignant epithelial cells from rat liver. Proc Natl Acad Sci 1984;79: 456-90.
- 50..Um S, Nishida O, Tokubayashi M, Kimura F, Takimoto Y, Yoshioka H, Inque R, Kita T. Hemodynamic changes after ligation of a major branch of the portal vein in rats. Comparison rats with portal vein constriction. Hepatology 1994; 19 :202-9
- 51..Rozga J, Jeppsson B, Bengmark S. The effect of pancreatic and intestinal venous blood on hepatic atrophy and compensatory hyperplasia in the rat. Acta Physiol Pol 1988; 39: 5-6
- 52..Trautwein C, Rakemann T, Niehof M, Rose-John S, Manns MP. Acute-phase response factor, increased binding, and target gene transcription during liver regeneration Gastroenterology 1996; 110:1854-62 .
- 53..Paloheimo M, Linkola M, Lempinen M, Folke M. Time-courses of hepatocellular hyperpolarization and cyclic adenosine 3',5'- monophosphate accumulation after partial hepatectomy in the rat. Effect of fasting for 48 hours intravenous injection of glucose. Gastroenterology 1984; 87: 639-46
- 54..İpek T, Kapan M, Şad A, Göksel S, Durgun AV. Eksperimantal hepatektomi sonrası karaciğer rejenerasyonuna aprotinin'in etkisi. Çağdaş cerrahi dergisi 1995; 9: 131-6.

- 55..Hollenberg M.D, Gregory H. Human urogastrone and mouse epidermal growth factor share a common receptor site in cultured human fibroblasts. *Life Sci* 1976; 20: 267-74
- 56..Weinbren K, Hadjis N.S: Compensatory hyperplasia of the liver. In: Blumgart LH, Ed. *Surgery of the Liver and Biliary Tract*. Edinburgh: Churchill Livingstone 1994 : 49-65.
- 57..Rozga J, Jeppsson B, Bengmark S Hepatotrophic effect of portal blood during hepatic arterial recirculation. *Eur. Surg Res* 1986; 18: 302-11.
- 58..Birkhahn. RH, Awad S, Klaunig JE, Thomford NR. Interaction of ketosis and liver regeneration in the rat. *J Surg Res* 1989;47: 427-32 .
- 59..Kwon AH, Uetsuji S, Yamamura M, Hioki K, Yamamoto M. Effect of administration of fibronectin or aprotinin on liver regeneration after experimental hepatectomy. *Ann Surg* 1990;211:295-300.
- 60..Nakamura T, Teranato M, Ichihara A. Purification and characterization of a growth factor from rat mature parenchymal hepatocytes in primary cultures. *Proc Natl Acad Sci* 1986; 80: 6489-93.
- 61..MacMohann JBP. Type: Specific inhibition of proliferation of non- malignant rat hepatic cells by a factor from the rat liver. *Cancer Res* 1980;40:1249-54
- 62..Tomikawa M, Hashizume M, Higashi H, Ohta M, Sugimachi K. The role of the spleen, platelets, and plasma hepatocyte growth factor activity on hepatic regeneration in rats. *Am Coll Surg* 1996; 182:12-16.
- 63..Onda H, Yashikowa L. Presence of hepatocyte specific mitotic inhibitor in normal rat plasma. *Gann* 1973;64:139-45.
- 64..Gohda E, Tsubouchi H, Nakayama H , Hirono S, Sakiyama O, Takahashi K, Miyazaki H, Hashimoto S, Daikuhara Y. Purification and partial characterization of hepatocyte growth factor from plasma of a patient with fulminant hepatic failure. *J Clin Invest* 1988; 82:414-19.

- 65..Ohira M, Uneyama K, Taniura M, Yamashita T, Morisawa S. An experimental study of splenic inhibitory factor influencing hepatic regenerasyon. *Obstet Gynecol* 1987; 164: 438-44
- 66..Miyata S, Kihara H. Selective inhibition of DNA- synthesis by a protein released from spleen cells. *J Cell Physiol.* 1982 ;110:315-17.
- 67..Higgins GM, Anderson RM. Experimental pathology of the liver. *Arch Pathol* 1931;12:186-202
- 68..Sakai A, Taha M, Kashiwabara H, Pfeffermann R, Kountz SL. On the origin of the regeneration factor. *Surgery.* 1977; 145:889-94 .
- 69..Frederick L, Moolten N L, Bucher R. Regeneration of rat liver: Transfer of humoral agent by cross circulation. *Science* 1967; 10: 272-4.
- 70..Saraç TP, Sax HC, Doerr R, Yüksel Ü, Pulli R, Caruana J. Preoperative fasting improves survival after %90 hepatectomy. *Arch Surg* 1994, 129: 729-30.
- 71..Chijiwa K, Kameoka N, Saeki S, Komura M, Yamaguchi K, Kuroki S, Tanaka M. Functional contribution of preoperative portal vein occlusion to hepatectomy. *Arch Surg* 1996;131:779-84.
- 72..Daniel PM, Prichard NML. Variations in the circulation of the portal venous blood within the liver. *J. Physiol* 1951;114:521-37.
- 73..Adkison D, Höllwarth ME, Benoit JN, Parks DA, McCord JM, Granger DN. Role of radicals in ischemia- reperfusion injury to the liver. *Acta Physiol Scand (Suppl)* 1986;548.101-7.
- 74..Weinbren K, Tarsh E. The mitosis response in the rat liver after different regenerative stimuli. *Br J Exp Path.* 1964; 45: 475-80.
- 75..Widman JJ, Dariush- Fahimi H, Proliferation of mononuclear phagocytes and endothelial cells in regenerating liver. A light and electron microscopic cytochemical study. *Am J Pathol.* 1975;75:349-66.

76..Eiseman B, Karran MB. Measuring liver growth. World J Surg. 1979;3:781-2.

77..Gaub J, Iverson J. Rat liver regeneration after %90 partial hepatectomy. Hepatology
1984,4:902-4.