

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**DENEYSEL PARSİYEL HEPATEKTOMİDE TAUROURSODEOXYCHOLIC
ACİD' İN KARACİĞER REJENERASYONU
ÜZERİNE ETKİLERİ**

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR.FİKRET EZBERCİ

DR.EYÜP PİRCANOĞLU
UZMANLIK TEZİ

KAHRAMANMARAŞ/2012

Bu araştırma K.S.Ü BAPKB tarafından 2011\2-7D ile desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimim süresince her zaman bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve kendime örnek olarak aldığım sevgili hocalarım Prof. Dr. İlhami Taner KALE'ye Prof. Dr. Fikret EZBERCİ'ye , Prof. Dr. Ertan BÜLBÜLOĞLU'na ve Doç. Dr. Mehmet Fatih YÜZBAŞIOĞLU'na teşekkürü bir borç bilirim.

Yine bu çalışmam sırasında emeklerini ve yardımlarını bir an olsun esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Hamide SAYAR'a, Doç. Dr. Metin KILINÇ'a, Doç. Dr.Hasan EKERBİÇER'e teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca bana destek olan asistan arkadaşlarım Dr.Serdar YORMAZ'a Dr. Mustafa GÖKSU'ya, Dr.Nazmi ÖZER'e ve Dr.Onur PEKER'e teşekkür ederim. Cerrahi ekibinde yer alan diğer tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire ve ameliyathane personeline teşekkür ederim.

Bu günleri görmemde en büyük emeği bulunan bana tecrübe ve öğütleri ile sürekli yol gösteren babam ve anneme, eğitimim süresinde bana her konuda destek olan sevgili eşime çok teşekkür ederim.

Dr. Eyüp PİRCANOĞLU

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLOLAR DİZİNİ.....	V
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
KISALTMA LİSTESİ.....	VII
ÖZET, ANAHTAR KELİMELER.....	IV
ABSTRACT, KEYWORDS.....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Karaciğerin Anatomisi	2
2.1.1. Vasküler anatomi.....	3
2.1.2. Karaciğerin embriyolojisi ve histolojisi	5
2.1.3. Sıçan karaciğeri ve sindirim sistemi özellikleri... ..	6
2.1.4. Safra üretimi ve salınımı.....	6
2.2. Karaciğer Rezeksiyonu	7
2.2.1. Karaciğer rezeksiyon endikasyonları	7
2.2.2. Karaciğer rezeksiyonlarının sınıflandırılması.....	7
2.2.3. Karaciğer rezeksiyonu komplikasyonları	8
2.3. Karaciğer Rejenerasyonu	10

2.4. Karaciğer rejenerasyonu ve KI67	13
2.5. Hepatosellüler zedelenmenin değerlendirilmesi.....	14
2.6. Tauroursodeoksikolik asit	15
3. MATERYAL METOD.....	18
3.1. Deney Hayvanları.....	18
3.2. Deneysel Model.....	19
3.2.1. Çalışma Grupları	19
3.2.2. Cerrahi İşlem.....	20
3.3. Parametreler.....	21
3.3.1. Morfolojik Parametreler	21
3.3.2. Biyokimyasal Parametreler.....	21
3.3.3. Histopatolojik Parametreler	21
3.4. İstatistik.....	22
4. BULGULAR.....	23
4.1. AST değerleri.....	23
4.2 ALT değerleri.....	24
4.3 Ki-67 değerleri.....	25
4.4 Rejenerasyon Oranları	26
4.5 Histopatolojik Bulgular	28

5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇ	39
7. KAYNAKLAR.....	40

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1: Deneklerin AST değerleri.....	23
Tablo 2: Deneklerin ALT değerleri	24
Tablo 3: Deneklerin Kİ 67 değerleri	26
Tablo 4: Deneklerin RO değerleri.....	27

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Karaciğerin Segmentleri	3
Şekil 2: Karaciğer Rezeksiyonları	9
Şekil 3: TUDCA'nın etki mekanizmaları.....	16
Şekil 4: TUDCA'nın Koleretik etkisi.....	17
Şekil 5: Rejenere Olan karaciğer Dokusu.....	20
Şekil 6: %70 hepatektomi ile çıkarılan doku	20
Şekil 7: %70 hepatektomi tekniği	20
Şekil 8: Rejenerasyon Oranı formülü.....	21
Şekil 9: Deneklerin AST Sonuçları Grafiği.....	23
Şekil 10: Deneklerin ALT Sonuçları Grafiği.....	25
Şekil 11: Deneklerin Kİ 67 Sonuçları Grafiği	26
Şekil 12: Deneklerin RO Sonuçları Grafiği	27
Şekil 13: Ki67 nükleer boyanma paterni Kontrol grubu 6.saat	28
Şekil 14: Ki67 nükleer boyanma paterni Çalışma grubu 6.saat.....	28
Şekil 15: Ki67 nükleer boyanma paterni Kontrol grubu 24.saat	28
Şekil 16: Ki67 nükleer boyanma paterni Çalışma grubu 24.saat.....	28
Şekil 17: Ki67 nükleer boyanma paterni Kontrol grubu 48.saat	28
Şekil 18: Ki67 nükleer boyanma paterni Çalışma grubu 48.saat.....	28
Şekil 19: Ki67 nükleer boyanma paterni Kontrol grubu 7.gün.....	29
Şekil 20: Ki67 nükleer boyanma paterni Çalışma grubu 7.gün.....	29
Şekil 21: Rat beslenme kateteri.....	32

KISALTMA LİSTESİ

- İFN: İnterferon
İL: İnterlökin
TNF: Tümör Nekroz Faktörü
ALT: Alanin aminotransferaz
ALP: Alkalen fosfataz
AP-1: Nuclear Adaptor Protein complex-1
AST: Aspartat aminotransferaz
IL-1: İnterlökin-1
IL-2: İnterlökin-2
IL-4: İnterlökin-4
IL-6: İnterlökin-6
IL-8: İnterlökin-8
IL-10: İnterlökin-10
MI: Mitotik indeks
NF-κB: B hücreleri kapa zinciri için nükleer faktör
PH: Parsiyel hepatektomi
RO: Rejenerasyon Oranı
TGF: Transforming büyüme faktörü
TNF-N: Tumor Necrosis Factor-alfa
C⁰: Santigrat derece
ml: Mililitre
mg: Miligram
kg: Kilogram
cm: Santimetre
rpm: Devir/dakika
l: Liter (litre)
Stat-3: Trandüksiyofaktörler beliteci
Mm: mikrometre (mikron), 10⁻⁶ metre
AP-1: Aktivatör protein- 1
RA: Rölatif ağırlık
UDCA: Ursodeoksikolik asit
TUDCA: Tauroursodeoksikolik asit

K: Kontrol grubu

VCI: Vena Cava İnferior

PBS: Fosfat tuzu tamponu

HRP AEC: Horse radish peroxidase ammoethyl carbazol

Sig: Significance

PCNA: Prolifere cell nucleer antıgen

I/B: İnhibitör kapa B

GSH: Glutasyon

Ark: Arkadaşları

cAPAF-1: Apopitoz Proteaz Aktive edici Faktör-1

HSS: Hepatosit uyarıcı madde

ÖZET

DENEYSEL PARSİYEL HEPATEKTOMİDE TAUROURSODEOXYCHOLIC ACİD' İN KARACİĞER REJENERASYONU ÜZERİNE ETKİLERİ

Amaç: Karaciğer rezeksiyonu öncesinde oral yolla verilen Tauroursodeoxycholic acid (TUDCA)'in karaciğer rejenerasyonu üzerine etkilerini araştırmayı planladık.

Materyal metod: Çalışmada toplam 64 adet Wistar Albino cinsi, ağırlığı 200- 250 gr olan ratlar kullanıldı. Çalışmada kullanılan olan ratların hepsi preoperatif ve postoperatif sabit sıcaklık ve nem ortamında tutuldu. Standart laboratuvar yemi ve su ile beslendi. Denekler 12 saatlik aydınlık, karanlık siklusler oluşturularak standard kafeslerde muhafaza edildi. Ratlar kontrol ve çalışma gruplarına ayrıldı. Çalışma grubu ve kontrol grubu kendi içerisinde karaciğer rejenerasyonunu net değerlendirmek amaçlı 6.saat, 24.saat ,48.saat, 7.gün olmak üzere 4 gruba ayrıldı ve her grupta 8 adet rat yereldi. Kontrol grubundaki ratlara 7 gün boyunca standart laboratuvar yemi verildi, çalışma grubundaki ratlara 7 gün boyunca günde iki kez olmak kaydı ile 15mg/kg/gün dozda TUDCA oral olarak standart yeme ek olarak verildi. Deneklere 7 gün sonunda %70 karaciğer rezeksiyonu yapıldı. Sonrasında 6-24-48 ve 7.günlerde opere edildi. Vena cava inferiordan AST ve ALT için kan örnekleri alındı. Karaciğer dokusu total olarak rezeke edilip patoloji inceleme (Ki67) için alındı. Rejenerasyon oranı hesaplamak için karaciğer rezeksiyonu sonrası karaciğer ağırlığı ve ikinci operasyon sonrası total karaciğer ağırlığı (gr) not edildi. Rejenerasyon oranları formülle hesaplandı.

Bulgular: Çalışma sonrasında kontrol grubu ile çalışma grubu arasında Tauroursodeoxycholic acid verilen grubda Ki-67 yüzdelerinde anlamlı artış olduğu görüldü. Rejenerasyon oranlarında kontrol grubuna göre daha fazla olduğu görüldü. AST ve ALT sonuçları karşılaştırıldığında ise Çalışma grubunda hem 48.saatte hemde 7.günde AST ve ALT değerlerinin kontrol grubuna göre daha düşük seviyede kaldığı ve karaciğeri daha iyi koruduğu tesbit edildi.

Sonuç: Ratlarda karaciğer rezeksiyonu öncesi oral olarak verilen TUDCA'ın karaciğer rejenerasyonunu anlamlı olarak artırdığı gözlenmiştir. Oral yolla TUDCA desteğinin major karaciğer rezeksiyonu sonrası klinik iyileşmeyi destekleyebilir.

Anahtar kelimeler: Karaciğer rejenerasyonu, Tauroursodeoxycholic acid (TUDCA), Ki-67, AST, ALT

ABSTRACT

THE EFFECTS OF TAUROURSODEOXYCOLIC ACIDE ON LİVER REGENERATION AFTER PARTIAL HEPATECTOMY IN RATS

Aim: We investigated that the effects of Tauroursodeoxycolic acide on hepatic regeneration after the partial hepatectomy in rats.

Method: The study was approved by the Animal Care Committee of Sütcü İmam University. Wistar rats weighing between 200 and 250gr were purchased (K.S.U, animal laboratory, Turkey) and habituated to the laboratory animal room for 1 week. All rats received humane care. They were kept in a climate-controlled room under 12-hour light and dark cycles with free access to food and tap water throughout the studies. The rats were randomized into two groups (n = 32 in each group): control and study (TUDCA) groups. Each group was divided into four subgroups (n = 8 in each subgroup) according to sample collection time (6th hour, 24th hour, 48th hour and 7th day) after hepatectomy. Standard rat chow diet and orally 15mg/kg/day Tauroursodeoxycolic acide were given twice a day for 7 days to study group rats. The abdomen of each rat was opened, and the median and left lobes of the liver were removed, using the standard Higgins and Anderson technique. Rats are reoperated after the 6th hour, 24th hour, 48th hour and 7th day. Blood samples were taken from vena cava inferior for calculating the biochemical parameters (AST, ALT). Then the liver tissue remained for the regeneration was removed completely, the extracted tissues were retained for pathological examination (Ki-67). We noted the remaining liver weight after hepatic resection and totally hepatic weight after second operation because of calculating the rate of hepatic regeneration. Regeneration rates were calculated by formula.

Results: Our Experimental study indicated that the percentage of Ki-67 were meaningful and significant in given Tauroursodeoxycolic acide group than control group. Particularly hepatic regeneration rate was higher in study groups than the control groups. We obtained that the AST, ALT values are lower and better protects the liver in study group at 48th hour and 7th day than the control group.

Conclusion: Oral supplements of Tauroursodeoxycolic acid enhanced liver regeneration after hepatectomy in rats, suggesting that an oral Tauroursodeoxycolic acid supplement can clinically improve recovery after a major liver resection.

Key Words: Hepatic regeneration, Tauroursodeoxycolic acid, Ki-67, AST, ALT

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer rezeksiyon operasyonları son yıllarda tedavi seçeneği olarak önem kazanan bir yöntemdir. Gelişen teknoloji ile birlikte postoperatif bakım şartlarının iyileştirilmesi sayesinde günümüzde daha güvenli şekilde yapılabilmektedir. Karaciğer insan vücudundaki en büyük organ olup beraberinde en çok tümör metastaz alan organdır. Akciğer, meme, pankreas, over, uterus, mide ve kolorektal kanser tanısı alan hastalarda %40 oranında karaciğer metastazı saptanmaktadır. Bu hastalar tedavi edilmezse ortalama yaşam 5-12 ay olmak üzere, fatal seyretmektedir (1).

Karaciğerin primer tümörlerinde, travma sonrasında ve karaciğere metastaz yapan tümörlerde hastalığın seyrini değiştirecek öneme sahip olan karaciğer rezeksiyon operasyonları mortalite ve morbiditenin yüksek olması nedeni ile halen sınırlı sayıda merkezde yapılabilmektedir. Karaciğer rezeksiyonu sonrası gelişebilecek karaciğer yetmezliği % 60-90 oranında ölümlerle sonuçlanmaktadır (2). Karaciğer rezeksiyon operasyonlarında rejenerasyonu artıracak, tedavi süresi ile tedavi maliyetlerini azaltacak ajanlar halen araştırılmaktadır. Rejenerasyon sürecinde denenen ve kullanılan birçok ajan olmasına karşın klinikte yaygın olarak kullanılan bir ajan yoktur.

Endojen safra asidi olan Tauroursodeoksikolik asit (TUDCA),yapılan çalışmalarda NK hücrelerini baskılayarak immunoaktiviteyi azalttıkları gösterilmiştir (3, 4). Geçmiş yıllarda yapılan çalışmalarda immunoaktivite ile karaciğer rejenerasyonu arasında ters bir orantı olduğu gösterilmiştir (5, 6).

Sonuç olarak endojen bir safra asidi olan TUDCA'nın immunoaktiviteyi azaltacağı ve karaciğer rejenerasyonu artıracığını düşünmekteyiz.

Bu çalışmada Cerrahi sonrasında karaciğerde gerçekleşen rejenerasyon üzerine etkili olduğunu düşündüğümüz Endojen bir safra asidi olan ve immunoaktivite üzerinden etki ederek karaciğer rejenerasyonunu düzenleyen Tauroursodeoksikolik asit (TUDCA) in karaciğer rejenerasyonu üzerine etkilerini araştırmayı planladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğerin Anatomisi

Karaciğer insan vücudundaki en büyük organ olup ortalama 1400 - 1700 gram ağırlığındadır. Karaciğer batın boşluğunda sağ üst kadranda yer almaktadır. Karaciğer süperiorunda diafragma, inferiorunda duodenum, transvers kolon, sağ sürrenal bez, sağ böbrek ile medialde ise özefagus ve mide ile komşulukları bulunmaktadır.

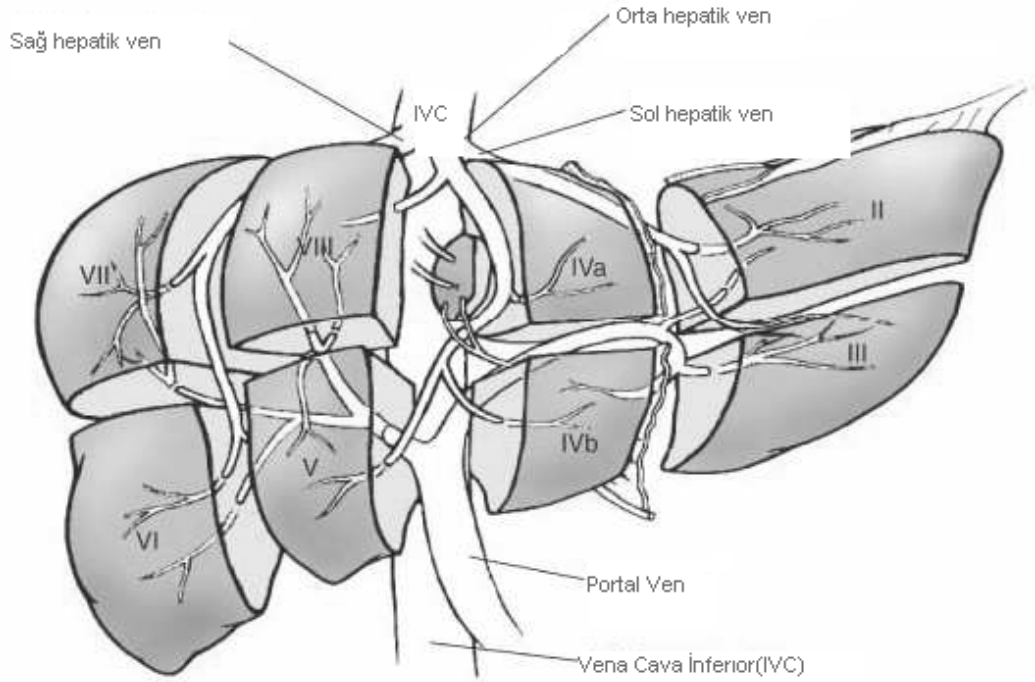
Karaciğerde diafragmatik yüz ve viseral yüzü bulunmaktadır. Viseral yüz sağdan sola kolonun hepatik flexurası, transvers kolonun sağ yarısı, safra kesesi, duodenum, solda mide ve özefagusla komşuluk gösterir. Sağda periton aracılığı ile sağ böbrek ve sağ sürrenal glandına komşudur. Sürrenal glandı ile karaciğer, peritonsuz kısımda yani çıplak alanda doğrudan temas pozisyonundadır. Tüm karaciğer Glisson kapsülü adı verilen peritonla örtülüdür. Glisson kapsülü yapısında fibroblastlar, küçük kan damarları, tip 1 ve tip 3 kollajen liflerden oluşmuştur(7, 8). Karaciğeri falsiform, yuvarlak ve koroner ligamentler ile batın boşluğunda yerini korumaktadır.

Glisson kapsülü iki yaprağa ayrılarak diafragama yapışır, yapışma yerleri arasında kalan kısım karaciğerin peritonsuz bölümüdür, bu yapraklar ‘anterior ve posterior koronar ligamentler’ olarak adlandırılır. Bu ligamanlar sağda ve solda ‘triangular’ligamanları oluşturur, önde birleşerek falsiform ligamanı meydana getirirler.

Karaciğer batın ön duvarına ve diafragama falsiform ligament, koronar ligamentler ve ligamentum teres hepatis(oblitere olan sol umbilikal ven) yardımı ile tutunur. Falsiform ve yuvarlak ligamanlar karaciğeri yüzeysel olarak sağ ve sol iki loba ayırır. Hepatogastrik ligament ise karaciğeri yerine tutan içerisinde vena porta, hepatik arter ve koledok bulunan diğer bir ligamandır. Karaciğeri sağ ve sol olmak üzere ikiye ayıran fissüre ‘Ana Portal Fissür’ adı verilmektedir. Sağ ve sol lob portal kan akımı, arterial kan akımı ve safra akımı olarak birbirlerinden bağımsızdırlar.

Karaciğer sağda 4 segmente solda 4 segmente ayrılmıştır. Karaciğerin segmental anatomisi rezeksiyon açısından ve fonksiyonel olarak önem arz etmekte olup portal pedinküllerin dağılımı ve bunların hepatik venlerle ilişkisi, safra yolları ve arteryel anatomi göz önüne alınarak karaciğer sekiz segmente ayrılmıştır. Sağ lobda sırası ile

5,6,7,8. segmentler, sol lobda 1, 2,3,4. segmentler vardır.



Şekil 1 Karaciğerin segmentleri (9).

2.1.1. Vasküler Anatomi

Karaciğer, total kalp debisinin %25-30 unu kullanmaktadır. Karaciğer hem portal sistemden hem santral sistemden beslenen bir organdır. Dolaşımının %75 'i vena porta ile %25 'i ise hepatik arterle sağlamaktadır. Karaciğerin oksijen ihtiyacının %50 'sini hepatik arter sağlar, vena portadaki oksijen saturasyonu yaklaşık %85 civarındadır.

Hepatik arter: Çölyak trunkus a.lienalis, a.gastrica sinistra ve a.hepatica communisden oluşmaktadır. A.hepatica communisin dalı olan hepatik arter omentum minus içerisinde seyrederek karaciğer hilusunda pedinküllere ayrılıp karaciğere girmektedir (10). Hepatik arter öncelikle karaciğer pedikülü içinde sağ ve sol sonrasında da karaciğerin segmentlerine göre dallara ayrılarak interlobüler arterleri oluşturur. İnterlobüler arterlerden bazıları portal yapıya akarken, bazıları da portal alanlardan farklı uzaklıklarda sinüzoidler içinde direkt olarak sonlanan arteriyollerini oluşturur. Bu sayede sinüzoidler içinde arteriyel ve portal venöz kan karışır. Hepatik arter varyasyon gösteren bir arterdir. Karaciğerin bir segmenti hepatik arterden beslenirken ek olarak aberan bir arterden de besleniyorsa aksesuar arterden bahsedilir (11, 12). Arteriyel

beslenme tümü ile aberan artere aitse 'replasman' bahis konusudur. Sağ hepatic arter %25 oranında superior mezenterik arterden dallanabilir ve bu durumda portal venin sağ yanında seyredebilir. Sol hepatic arter ise %25 oranında sol gastrik arterden köken alır.

Sol medial segment arteri %25 sıklıkta sağ hepatic arterden çıkabilir. Sağ hepatic arter safra yolunun önünde seyredebilir. A. Hepatica propria tümüyle superior mezenterik arterden de çıkabilir (13, 14).

Hepatic venler: Karaciğerin venöz drenajı üç ana hepatic venle sağlanır. Sol hepatic ven ikinci ve üçüncü segmentlerin kanını alır, orta hepatic venle birleşmek üzere yukarı yönde parankim içinde oldukça yüzeysel bir şekilde seyreder. Sağ lobun kanı ise sağ hepatic ven ile inferior vena kavaya boşalır. İnsanların %50 sinde üçüncü ve dördüncü segmentten kan alıp sol hepatic vene getiren ve "umbilikal fissür veni" adı verilen bir ven daha vardır. Bu ven orta hepatic venin bağlandığı fakat dördüncü segmentin rezeksiyon edilmediği durumlarda bu segmentin drenajını sağlar. Orta hepatic ven genellikle sol hepatic venle birleşip tek trunkus halinde inferior vena kavaya açılır. Ayrıca %25 oranında sağ karaciğerden doğrudan inferior vena kavaya ulaşan hepatic venler vardır. İzole segment rezeksiyonlarında bu hepatic venlerin varlığı rezeksiyonu kolaylaştırır (15, 16).

Portal Ven: Splenik ven ve superior mezenterik ven pankreas boynu hizasında birleşirler. Inferior mezenterik ven bu venlere katılır ve portal ven oluşur. İçerisinde valv sisteminin olmadığı portal venin ortalama çapı 1,2 cm uzunluğu 7cm dir. Portal ven; mide, ince ve kalın barsaklar, pankreas ve dalaktan gelen venöz kanı karaciğere taşır. Hepatoduodenal ligamentin içinde, duodenum birinci kısmının arkasından geçer, porta hepatis'e ulaşır ve orada sağ ve sol olmak üzere iki dala ayrılır. Portal ven, karaciğer hilusuna gelmeden sol gastrik veni (koronar ven) ve bazı küçük dalları alır. Sol portal ven dalı sağa göre daha uzun ve yataydır. Portal ven dalları karaciğer içinde segmentlere göre dağılım gösterir (17, 18). Portal ven dallanarak portal triadlara portal venüller verir. Bazen interlobüler dallar olarak da isimlendirilen portal venüller lobülün periferinde seyreden dağıtıcı venleri oluştururlar. Dağıtıcı venlerden çıkan küçük giriş venülleri sinüzoidlere açılır. Sinüzoidler lobülün merkezinde santral veni oluşturmak üzere birleşirler. Santral ven, lobül boyunca ilerledikçe daha fazla sinüzoid alır ve çapı giderek artar. Sonunda lobülü terkeder ve daha büyük olan sublobüler ven ile birleşir.

Sublobüler venler giderek birbirine yaklaşır ve kaynaşır. Böylece iki ya da daha fazla sayıdaki büyük hepatik venler oluşur. Bu venler de vena kava inferiora açılır (8).

2.1.2. Karaciğerin Embriyolojisi Ve Histolojisi:

Karaciğer, ön barsağın (foregut) endoderminden ve septum transversumun mezoderminden köken alır. Dört haftalık embriyoda ön barsağın, daha sonra duodenumun gelişeceği ventral bölgesinden bir divertikül meydana gelir. Divertikülün kaudal bölümü duktus sistikus ve safra kesesi şeklinde gelişir. Kranial bölümden ise karaciğer meydana gelir.

Hepatik parankim üç ana hücre grubundan oluşmuştur. Bunlar, biliyer epitel hücreleri, hepatositler, kupffer hücreleridir (19). Karaciğerin temel yapısal elemanı hepatositlerdir. Karaciğer 50.000-100.000 arasında değişen anatomik ünitelerden (lobül) oluşur. Karaciğer lobülü 0,7X2 mm boyutlarında olan bir poligonal doku kitlesidir. Bazı canlılarda lobüller birbirlerinden bir bağ dokusu ile ayrılmasına rağmen insanlarda böyle değildir. Lobüller birbirleriyle yakın ilişkide olduğu için kesin sınırlarla ayırım çok güçtür. Her lobül merkezindeki venin (santral ven) etrafında silindirik olarak sıralanmış hepatositlerden oluşur. Lobülün çevresinde dört ile beş portal yol yer almaktadır. Portal yollarda hepatik arteriyoller, portal venüller, safra kanalcıkları, lenfatikler ve sinirler vardır. Venül genelde bu yapıların en büyüğüdür, superior ve inferior mezenterik ve Splenik venlerden gelen kanı içerir. Arteriyoldeki kan abdominal aortanın çölyak dalından gelir. Kübik epitelle örtülü olan kanal hepatositlerden gelen safrayı taşır ve hepatik kanal içine boşalır. Lenf ise bir ya da fazla lenfatikle taşınır ve sonuçta kan dolaşımına geçer. Bu yapıların hepsi bir bağ doku kılıfı içindedir.

Hepatositler karaciğer lobülü içerisinde ışınal tarzda sıralanmışlardır. Hepatosit plaklarının arasındaki boşlukta kapillerler bulunur ve bu kapillerlere karaciğerin sinüzoidleri denir. Sinüzoidal kapillerler sadece kesintili bir pencereci endotel tabakasından oluşan düzensiz genişlemiş damarlardır. Pencereci eleğe benzer bir görüntü oluşturan kümeler halinde toplanmışlardır. Sinüzoidler lobülün periferinde görülmeye başlar ve portal venlerin terminal dalları olan giriş venülleri ve hepatik arteriyollerle beslenir, lobülün merkezine doğru seyrederek santral vene boşalır (20, 21). Sinüzoidlerin endotel tabakası ile hepatositler 'Disse aralığı' denilen subendotelial bir

boşlukla ayrılmışlardır ve bu kısımda karaciğerin lenf sıvısı oluşur. Yağ depolayıcı hücreler (ito hücreleri) disse aralığına yerleşmiş yıldızlı hücrelerdir. Bu hücreler dışarıdan verilen A vitaminini lipid damlaları içinde retinil esterler halinde biriktirme kapasitesine sahiptir. Endotel tabakası hücreleri arasında aktif fagositoz görevi olan kupffer hücreleri bulunur. Kupffer hücrelerinin başlıca görevleri arasında yaşlı eritrositleri metabolize etmek, hemoglobini sindirmek ve immunolojik olaylarla ilgili proteinleri salgılamaktır.

2.1.3. Sıçan Karaciğeri ve Sindirim Sisteminin Özellikleri

Sıçan karın boşluğunda kranial yerleşimli organ karaciğerdir. Sıçanda karaciğerin en önemli görevlerinden biri kan glukoz değerinin dengesinin sağlanmasıdır. Sıçan karaciğeri dört loptan oluşur. Sol lop mide fundusunun üzerini örter. Orta lop ile diyafram ve ksifoid proçes arasında falsiform ligament vardır. Orta lop üzerinde yer alan umbilikal fissürle ikiye ayrılır. Sağ lop inferior vena kavanın hemen sağında yer alır. Kaudat lopta parakaval ve spiegel lobu olmak üzere alt loplara ayrılır. Normal sıçan karaciğerinin histolojisine bakıldığında hegzagonal ve poligonal lobüller görülür. Bu lobüllerin ortasında santral ven ve periferinde hepatik triadlar vardır. Hepatositler santral venden ışınal tarzda trabeküller oluşturacak şekilde sıralanırlar. Bu hepatosit sıraları arasında kupffer hücreleri içeren sinüzoidler vardır. Karaciğerin diğer önemli fonksiyonu da safra üretimi ve sekresyonudur. Önemli diğer bir özellik de sıçanlarda safra kesesinin olmamasıdır (22, 23).

2.1.4 Safra üretimi ve salınımı:

Safra, başta bağlı bilirubin olmak üzere, safra asitlerinin bağlı tuzları, kolesterol, safra boyaları, az miktarda protein(özellikle albümin), fosfolipitler(temel olarak lesitin), inorganik elektrolitler, su ve birçok metabolitin karışımından meydana gelen karmaşık bir çözeltilidir. Osmolalitesi 300 mOsm/kg'dır. Günde 500-1500 ml kadar safra salgılanır. Karaciğer safra asitlerini kolesterolden sentez eder ve safra kolesterolün vücuttan atıldığı başlıca yoldur. Safranın hemen tamamı, başlıca distal ileumda olmak üzere, ince barsaklarda geri emilir ve günde altı-on kez olmak üzere enterohepatik dolaşıma girer. Sülfonamid, penisilin, ampisilin vb. birçok ilaç ile östrojen, kortizol, aldesteron gibi hormonlar ile kalsiyumun atılımı safra ile olmaktadır (19, 24).

2.2. Karaciğer Rezeksiyonu

Parsiyel karaciğer rezeksiyonu ilk defa 1716 yılında kendini bıçaklayan bir hastaya Berta tarafından yapılmıştır. 1886 yılında Louis karaciğer sol lobundan solid bir tümörü eksize etmiş fakat hasta 6 saat sonra kanama nedeni ile kaybedilmiştir.1990 yılında Amerikalı cerrah Tiffany tümör nedeni ile parsiyel karaciğer rezeksiyonu yapmıştır.1953 yılında Quattlebaum hepatoselüler karsinoma tanısı olan bir hastaya sağ lobektomi yapmış ve literatürde yerini almıştır. Karaciğer rezeksiyonlarındaki ana problem operasyon esnasındaki ve sonrasındaki kanamalar nedeni ile hastaların kaybedilmesidir (25).

Karaciğer rezeksiyonları anatomik ve non-anatomik olmak üzere ikiye ayrılır. Vasküler anatomiye esas alan rezeksiyon tipleri anatomik rezeksiyon olarak adlandırılır. u tip rezeksiyonlarda anatomik fissürlere uyulur, fonksiyonel ve anatomik olarak tanımlanmış karaciğer bölümleri çıkarılır. Anatomik rezeksiyonların amacı fonksiyonel bölünmelere uyarak daha kansız ameliyat yapmak, diğer bölümlerin kanlanmasını bozmamaktır. Anatomik rezeksiyonlar sağ ve sol hepatektomiler, sektörektomiler, segmentektomiler ve subsegmentektomilerdir (26).

2.2.1. Karaciğer Rezeksiyon Endikasyonları

I-Malign tümörler

- 1- Primer karaciğer tümörleri
- 2- Metastatik karaciğer tümörleri
- 3- Hepatobiliyer malignensiler (safra kesesi tümörü, kolanjiokarsinom vb.)

II- Benign hastalıklar:

- 1- Alveolar veya hidatik kist
- 2- Adenom
- 3- Hemanjiom
- 4- Abse

III- Travma

IV- Canlıdan yapılan karaciğer nakillerinde donör hepatektomi

2.2.2. Karaciğer Rezeksiyonlarının Sınıflandırılması:

Sağ hepatik lobektomi: Karaciğerin orta hepatik venin sağındaki plandan kesilerek sağ lobun tamamen çıkarılmasıdır.

Sol hepatik lobektomi: Karaciğerin orta hepatik venin solundaki plandan kesilerek sol lobun tamamen çıkarılmasıdır.

Sağ trisegmentektomi: Karaciğer falsiform ligamanının sağında kalan plandan kesilir.Sağ lobun tamamı ve sol lobun medial segmenti çıkarılır.

Sol trisegmentektomi: Sol lob ile birlikte sağ lobun anterior segmentinin çıkarılmasıdır.

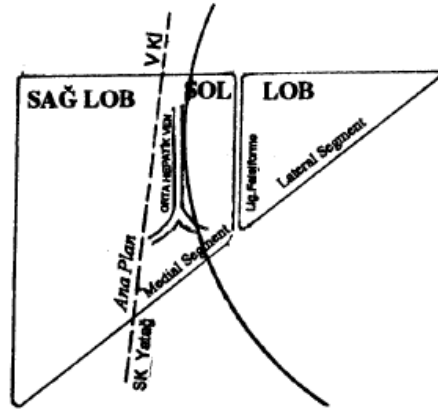
Sol lateral lateral segmentektomi: Karaciğer falsiform ligamanının solundan kesilerek sol lobun lateral segmentinin çıkartılmasıdır.

Kama (Wedge) rezeksiyon: Karaciğerin periferik kısımlarının v şeklinde çıkartılmasıdır.

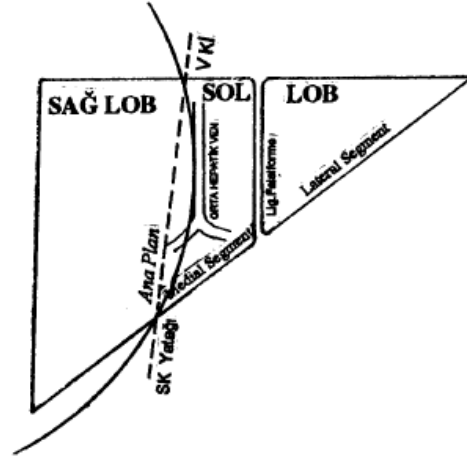
Orta kama (middle Wedge) rezeksiyon: Karaciğer hilusunun ön tarafından yapılan geniş kama şeklindeki rezeksiyondur. Sağ lobun anterior segmenti ve sol lobun medial segmentinin bir parçası çıkarılır.

2.2.3. Karaciğer Rezeksiyonu Komplikasyonlar

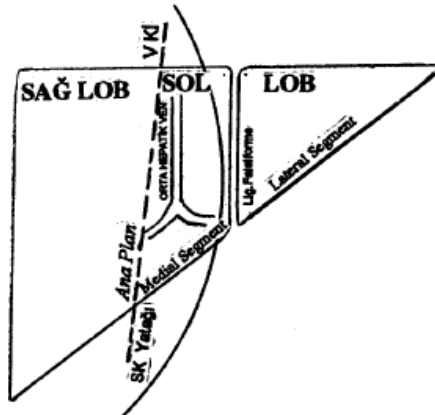
Postoperatif komplikasyonlar en sık safra drenajı ile ilgili olan komplikasyonlar olmakla birlikte ateş, pnomoni, yara enfeksiyonu, tromboflebit, sepsis batın içi ve subdiafragmatik apse gibi komplikasyonlar gelişmektedir. Özellikle siroz ve koagülopatisi olan hastalarda kanama önemli komplipasyonlar arasındadır (27).



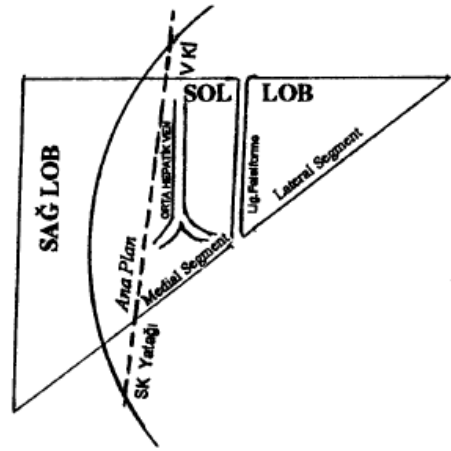
Şekil 2 Sağ hepatik lobektomi



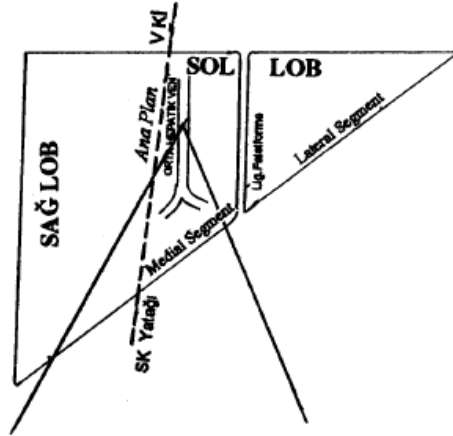
Şekil 3 Sol hepatik lobektomi



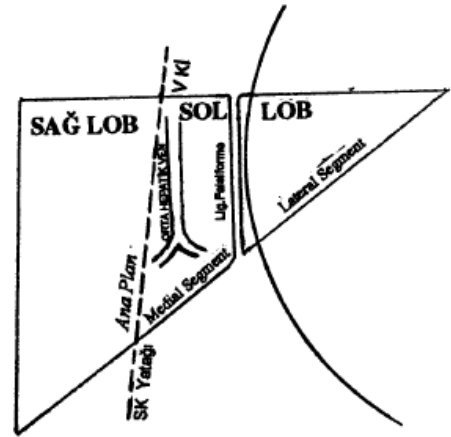
Şekil 4 Sağ trisegmentektomi



Şekil 5 Sol trisegmentektomi



Şekil 7. Orta kama rezeksiyonu (Middle wedge resec.)



Şekil 6 Sol lateral segmentektomi

Şekil 2 Karaciğer Rezeksiyonları (28).

2.3. Karaciğer Rejenerasyonu:

Yaralanma veya rezeksiyondan sonra karaciğerin kendini rejenere etme kabiliyeti uzun süredir araştırmacıları büyülemektedir. Karaciğerin rejeneratif kapasitesi ile ilgili ilk bilgilere Hesiodos' un 'Theogoni' sinde rastlanmaktadır. Bir Titan olan Prometheus ateşi çalarak insana verdiği ve insanı şımarttığı için Zeus tarafından cezalandırılır. Ceza olarak Kafkas Dağları' nın en yüksek tepesine zincirlenir. Karaciğerinin bir kısmı her gün bir kartal tarafından yenir ve her gece eski halini alır. Ancak gerçek anlamda karaciğer rejenerasyonu fikrini ilk kez 1833' te Cruveilhier ortaya atmıştır (29).

Karaciğer erişkin boyutlara ulaştığında büyümesi durur. Normal bir karaciğerin herhangi bir zamanda yapılan kesitlerde hepatosit popülasyonunun çok seyrek mitoz göstermesi bu durgunluğun bir ifadesidir (30).

Bununla beraber karaciğerde doku kaybı ile sonuçlanan yaralanmalar, hastalıklar (viral hepatit, siroz ve toksik olaylar) veya karaciğerin cerrahi olarak bir kısmının çıkartılması gibi olaylardan sonra hızla kompensatuvar bir büyüme görülür ve bu büyüme karaciğer erişkin boyutlarına ulaşıncaya kadar durur.

Geniş metabolik yüküne rağmen karaciğer en geniş hücre proliferasyon özelliğine sahip organdır. Hepatositlerin sadece % 0.0012 -% 0.01' i hayatın herhangi bir döneminde mitozu uğramaktadır (29, 31).

Sağlıklı karaciğerdeki bu düşük turnover toksik karaciğer hasarı veya cerrahi rezeksiyon durumunda değişmektedir. Karaciğerin 2/3 ' ünün kaybindan sonra iki hafta içinde fonksiyonel karaciğer iyileşmesi tamamlanmaktadır. Rejenerasyon cevabı tipik olarak kalan karaciğer dokusunun asiner yapısının proliferasyonuna bağlıdır. Rezeksiyon vakalarında bu, rezekte lobun restorasyonundan ziyade kalan karaciğer dokusunun hipertrofisine bağlıdır (32).

Karaciğer rezeksiyonu veya parsiyel hepatektomi karaciğer kütlesini azaltır fakat az da olsa geride hasarlı hücreler bırakır. 2/3 parsiyel hepatektomi modelinde, sol ve medial loblar ligate edilip eksize edilir. Böylece karaciğerin %65-70'i eksize edilmiş

olur (33). Parsiyel hepatektomi sonrası geride kalan hepatik segmentler artan portal kan akımı ve basıncının etkisi altında kalmasına rağmen, parsiyel hepatektominin halen hücrel hasarın eşlik etmediği pür karaciğer rejenerasyonu sağlayan en iyi yaklaşım olduğu in vivo rejeneratif cevap çalışmalarında gösterilmiştir.

Parsiyel hepatektomiden sonra 24 saat içinde aktif hücre replikasyonu başlar ve organın ilk ağırlığına erişinceye kadar devam eder. İlk 10 gün içinde önemli ölçüde rejenerasyon oluşur ve bu olay 4-5 haftada tamamlanır. Eksize edilen loblar aynen eski şekillerini almazlar. Rejenerasyon daha çok yeni lobüller oluşması ve artık lobüllerin genişlemesi şeklinde olur. Hepatik rejenerasyon için gerekli uyarılar pankreas diğer ekstrahepatik organlar ve rejeneren olan karaciğerin bizzat kendisinden kaynaklanan humoral faktörlerdir (34).

Günümüzde bilgisayarlı tomografi, anjiyografi, sintigrafi gibi yöntemlerle yapılan çalışmalarda, karaciğerin rezeksiyon sonrası erişkinlerde 3-6 ayda, çocuklarda 3 aydan daha kısa sürede eski boyutuna ulaştığı gösterilmiştir. Siroz varlığında bu süre 9-15 aya kadar çıkmaktadır (35).

Karaciğer rejenerasyonu günümüzde tamamen aydınlatılmamış bir konu olarak araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Rejenerasyonda birçok büyüme faktörü ve sitokinler rol almaktadır.

Karaciğer rejenerasyonunu artıran faktörler şunlardır.

1- Hepatosit büyüme faktörü (HGF): En çok karaciğer ito ve kupfer hücrelerinde olmak üzere birçok dokuda ve plazmada bulunan protein yapısında bir büyüme faktörüdür (36, 37). Hepatektomiyi takiben 5 dakika içinde ürokinaz aktive olur ve plazminojenin plazmine dönüşümünde rol alır. Plazmin matriks yıkıcı metaloproteinazları uyarır. Matriks yıkımı sonucu HGF salgılanır (36). Ratlarda hepatektomi sonrası bir saat içinde plazma HGF konsantrasyonu 20 katına çıkar (38).

2- Tümör Nekroz Faktörü- α ve İnterlökin-6 (TNF- α ve IL-6): Anti TNF- α antikor verildiğinde, TNF- α reseptör eksikliği ve IL-6 gen delesyonu olan koyunlarda karaciğer DNA sentezinin bozulduğu gösterilmiştir (36).

3-Epidermal büyüme faktörü (EGF): Hepatositlerde DNA sentezini uyardığı belirlenen ilk faktördür. Hepatosit kültürlerinde mitojen etkisi kanıtlanmıştır(24). Hepatektomi sonrası artan noradrenalin uyarısıyla submandibular bezlerden ve Brunner bezlerinden salınımı artmaktadır (39, 40).

4-Transforme edici büyüme faktörü alfa (TGF- α): Karaciğer rejenerasyonunun başlangıç safhasından sonra rol oynadığı düşünülmektedir. EGF ile aynı reseptör üzerine etki eder. Hepatosit kültürlerinde DNA sentezini arttırmaktadır (41).

5-Norepinefrin: α_1 - adrenerjik reseptörler yoluyla direkt, EGF' yi arttırarak indirekt yoldan karaciğer rejenerasyonunu arttırır. Sempatik denervasyon ve α_1 reseptör blokajı DNA sentezini azaltmaktadır (42).

6-İnsülin: Portosistemik şant sonucu gelişen karaciğer atrofisi insülin verilmesiyle engellenebilmektedir. Primer mitojen olmamasına karşın hücre kültürlerinde diğer büyüme faktörlerinin etkisini arttırmaktadır (42).

7-Hepatosit uyarıcı madde (HSS): 53 kilodalton ağırlığında bir proteindir. İnvitro ve invivo olarak hepatotrofik etkisi vardır (43).

8-Seks hormonları: Hepatektomi sonrası hepatositlerde östrojen reseptörleri artarken androjen reseptörleri azalmaktadır. Östrojenin hücre kültürlerinde hepatosit bölünmesini arttırıcı etkisi vardır. Antiöstrojen bir ajan olan tamoksifenin invitro ve invivo karaciğer rejenerasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Buna karşın antiandrojenlerin belirgin bir etkisi gösterilememiştir (44, 45).

9- Diğerleri: Fibroblast büyüme faktörü (FGF), vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), triiyodotironin (T₃), retinoik asit, bazı ilaçlar (barbütatlar, diazepam, hipolipidemik ajanlar, antiepileptik ajanlar), büyüme hormonu, PGE₂, siklosporin, FK506, vazopressin gibi faktörlerin karaciğer rejenerasyonuna olumlu katkıları olduğu bildirilmektedir (46,47).

Karaciğer rejenerasyonunu inhibe eden faktörler şunlardır.

1-Transforming büyüme faktörü- β 1 (TGF- β 1) : Karaciğer rejenerasyonunun en önemli inhibitörü olan TGF- β 1 ito hücreleri tarafından hepatektomi sonrası erken dönemde salgılanır. Rejenerasyon devam ettiği sürece α_2 makroglobuline bağlı inaktif formundadır. Zamanı geldiğinde aktive olarak rejenerasyonu sonlandırır. Bu zamanlamayı belirleyen faktörler bilinmemektedir (48).

2-İnterlökin-1 (IL-1) : Sentezinin kaynağı makrofajlar, B ve T hücreleri, NK hücreleri, endotelial hücreler, epitelyal hücreler, fibroblastlar, osteoblastlar ve dendritik hücrelerdir. TNF_{α} biyosentezini ve salınımını indükler. Bilinen iki proinflamatuvar türü vardır; IL-1 α ve IL-1 β . IL-1 α asıl olarak hücre zarı ile ilgilidir ve etkisini hücre sel temas aracılığıyla gösterir. Dolaşımda bulunan IL-1 β ; L-1 α 'ya göre daha fazla miktarlarda sentezlenir ve travmayı takiben oluşan karakteristik değişiklikleri indükler. IL-1' in etkileri TNF_{α} 'ya yakındır ve benzer fizyolojik ve metabolik değişikliklere neden olur. TNF_{α} ve IL-1'in proinflamatuvar etkileri sinerjistikdir. IL-1'in yarı ömrü altı dakika kadardır, bu nedenle akut travma veya hastalıkta kanda tespit edilebilme olasılığı TNF_{α} 'ya oranla daha düşüktür. Ayrıca IL-6 yapımında artışa neden olarak akut faz reaktanlarının yapımını artırır. IL-1 reseptör antagonistleri (IL-1ra) olarak bilinen non- agonist IL-1 türevleri de travma sırasında salınır. Bu molekül, reseptörlere bağlanmak için IL-1 ile kompetisyona girer, reseptöre bağlandığında ise belirgin bir etki görülmez. İnflamasyon ve travma sırasında tespit edilebilen IL-1 ra'nın görevi IL-1 aktivitesinin regülasyonudur (49).

2.4 Karaciğer rejenerasyonu ve Ki-67

İlk kez 1983' de Gerdes ve ark. tarafından hücre çekirdeğinde bulunan Ki-67 antijen ve buna karşı oluşan monoklonal antikor tariflenmiştir (49, 50). Ki-67 proteini tüm hücre sikluslarında tariflenmiştir. Hücre siklusu ilerledikçe antijen içeriği artar. G₂-M evresinde maksimal seviyeye erişir. Ki-67 antijenine karşı tanımlanan monoklonal antikor ise hücre siklusunun G₀ evresi hariç diğer tüm evrelerinde

gösterilmiştir. Bu antikorun prognostik olarak korelasyon gösterdiği durumlar arasında nonhodgkin lenfoma, yumuşak doku sarkomları, santral sinir sistemi tümörleri (glioma, oligodendrioglioma, pineoblastoma, primer sinir sistemi lenfoması ve nörofibroma), meme karsinomu sayılabilir. Ki-67' nin diğer kullanılan yöntem ve maddelerden farkı sadece S evresinden ziyade hücredeki siklusun tüm büyüme evrelerinin sınıflandırılabilmesidir. Bu sınıflandırma, hücresel proliferasyon aktivitesinin bir göstergesi olarak kullanılabilir (51, 52).

2.5 Hepatosellüler zedelenmenin değerlendirilmesi:

Transaminazlar, bir amino grubunun, alfa-amino asitin, alfa keto aside transferini katalize eden bir grup enzim topluluğudur. Bunlar mitokondrial enzimlerdir. Transaminazların bulunduğu dokular akut bir yaralanma veya parçalanmaya uğrarlarsa bu enzimler sistemik dolaşıma katılırlar ve bu durumlarda serum aktivitelerinde artma görülür. Transaminazların iki önemli tipi klinikte kullanılmaktadır. Bunlar, serum aspartat amino transferaz (AST) ve serum alanin amino transferazdır. (ALT). Bu enzimlerin değerleri Karmen ünitesi olarak ölçülmektedir. Enzimlerin normal değerleri 0-40 arasında olmalıdır. Bu enzimler bütün vücut dokularında bulunur. Kalp, karaciğer ve iskelet kasında daha fazla vardır. Karaciğerde daha çok ALT bulunmaktadır. Bu enzimler normal popülasyonun %2-6 oranında yüksek değerlere çıkabilmektedir. Yapılan birçok deneysel çalışmada serum enzim düzeyleri yüksekliği ile karaciğer yaralanması arasında paralellik saptanmıştır. Akut karaciğer hasarında serum enzim düzeyleri çok yüksek değerlere kadar çıkabilmektedir. Bilinmesi gereken diğer önemli bir indeks de ALT-AST oranıdır. Bu oranın ikiden yüksek olması hepatosellüler disfonksiyonu yansıtmaktadır. Akut karaciğer yaralanmasının olmadığı kronik karaciğer hastalıklarında ise, örneğin siroz olgularında bu enzimler normalin 1-1,5 misli yükseklebilmektedir. Tıkanma ve kolestatik sarılıklarda da ALT ve AST 200-300 üniteye kadar çıkmaktadır. Enzim düzeylerinin çok yüksek olması ile prognoz arasında bir ilişki saptanmamıştır. Fulminan hepatitlerde karaciğerde çok fazla hücre kaybı olmasına rağmen enzimler çok yüksek değildir, fakat prognoz çok kötüdür. Bu olgularda enzimlerin yükselmesine neden olacak parankim hücresi kalmamıştır. Akut viral hepatitte ALT, AST den, akut alkolik hepatitlerde ise AST, ALT den daha yüksektir (53).

Transaminazlar normal hücre döngüsünü yansıtacak şekilde dolaşımında az miktarda bulunur, transaminazlardan zengin dokularda zedelenme durumunda serum düzeyleri yükselir. Serum transaminazlarının hepatosit hasarını göstermede duyarlılığı çok yüksektir, etiyolojik faktörden bağımsız olarak karaciğer zedelenmesi sürdüğü tüm durumlarda serum seviyeleri yükselir. Sadece fulminan seyirli hepatitlerde artık nekroze olacak yeterli miktarda hepatosit kalmadığında düzeyleri normal hatta düşük olabilir ki; bu kötü prognoz belirtisidir (54).

2.6. Tauroursodeoksikolik asit (TUDCA)

Ursodeoksikolik asid (UDCA) Karaciğer hastalıkları için son yıllarda kullanılan bir endojen safra asididir. Uzak doğu ve Japonyada yüzyıllardır siyah ayıların safralarından elde edilerek kolestatik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Son yıllarda UDCA ve onun konjuge derivativesi olan Tauroursodeoksikolik asid (TUDCA)'ın hem hepatik hemde nonhepatik apoptotik olayların düzenlenmesinde temel rol oynadığı gösterilmiştir (55, 56). TUDCA mitokondrial membran depolarizasyonu, kanal formasyonu, reaktif oksijen bileşiklerinin yapımı, sitokrom c' nin salınımı, kaspaz aktivasyonu ve nukleer enzim (ADP riboz) polimerazı inhibe ederek mitokondrial membranı korur. Aynı zamanda mitojen ile aktive olan protein kinaz kurtulma yolunu düzenlerler. Hatta yapılan çalışmalarda iskemik ve hemorajik olaylarda noroprotektif etkisi gösterilmiştir. Kaspaz aktivasyonunu inhibe etmiş ve mitokondrial membran stabilitesini desteklediği gösterilmiştir (57, 58). Hidrofobik safra asidlerinin tersine TUDCA nontoksiktir ve antiapoptotik ajan olarak rol oynar. Bunlar direkt olarak reaktif oksijen ürünlerin yapımını, transmembran potansiyelinin kollapsını ve dış mitokondri zarının bozulmasını inhibe eder. TUDCA sitozolden mitokondriye kadar, Bax translokasyonunu inhibe ederek mitokondri dayanıksızlığını ve toksisitesini onlar. Membran stabilitesi sitokrom-c'nin salınımını engeller, buna bağlı olarak kaspaz-3 aktivasyonu engellenir. TUDCA kalsiyum aracılı apoptotik yolu bloke ederek endoplazmik retikulum stresi ile induklene hücre olumunu engelleyebilir. Ayrıca Bcl-2 ve Bcl-XL ekspresyonunu artıran NF-kB aktivasyonunu azaltarak, apoptozisi inhibe eder (59, 60).

TUDCA'nın etki mekanizmaları

1-Karaciğerde hidrofilik (zararsız) safra asidi havuzunu artırarak toksik olan hidrofobik safra asitlerini azaltır (61).

2-Hidrofobik safra asitlerinin ince barsaktan emilimini azaltır (61).

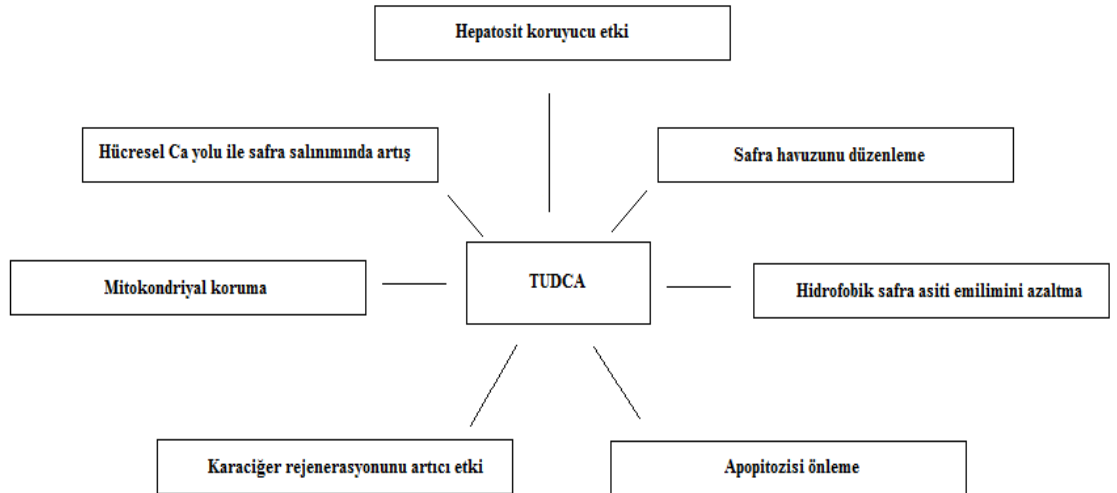
3-Hepatosit içindeki mitokondri membranı için zararlı olan, hücre membranında şişme ve nekroza neden olan hidrofobik safra asitlerini azaltarak koruyucu etki gösterir (62).

4-Hepatosit içindeki Ca bağımlı yolaktan etki ederek vezikülleri uyarır ve sonuçta hidrofobik safra asitlerinin salınımını artırır (62).

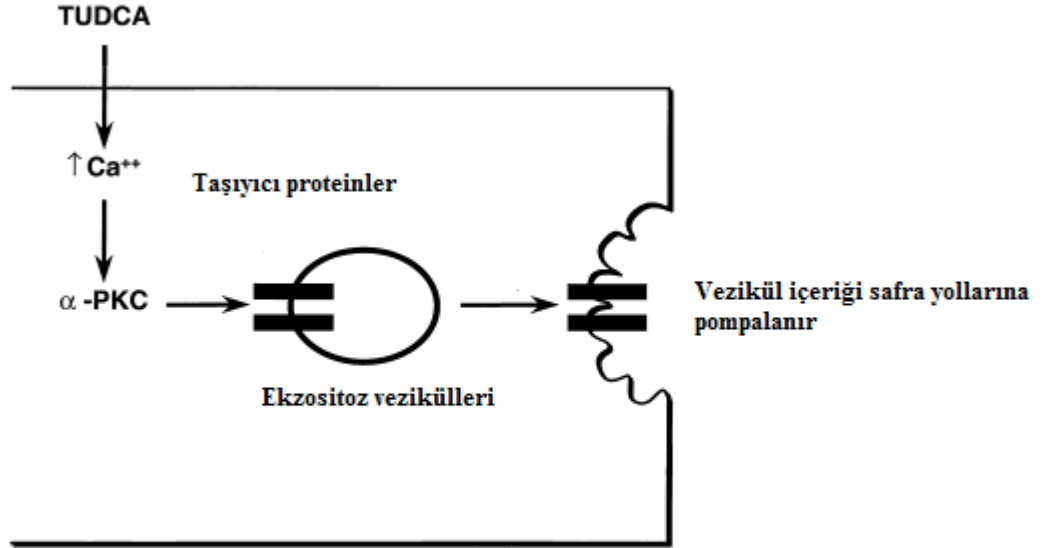
5-Mitokondride cAPAF-1 (Apopitoz Protez Aktive edici Faktör -1) inhibe ederek apopitozisi önler. Hepatosit üzerine koruyucu etki gösterir (63).

6- HLA klas 1 antijen ekspresyonunu inhibe ederek hepatosit yıkımını minimale indirdiği görülmüştür (64).

7- Ca ve proteinkinaz bağımlı yolaktan etki ederek karaciğerde hücre proliferasyonu ve hücre ölümü arasındaki dengeyi değiştirerek karaciğer rejenerasyonuna pozitif etki yapar (65).



Şekil 3:TUDCA'nın etki mekanizmaları.



Şekil 4 TUDCA'nın koleretik etkisini gösteren çizim (66).

TUDCA terminal ileumdan hidrofobik endojen safra asitlerinin emilimini azaltır. Toplam safra asitleri içerisindeki Hidrofilik safra asidinin oranını %40 a kadar artırır. Toksik safra asitlerinin birikimini ve hasarı azaltarak hepatosit için koruyucu özellik gösterir (hepatoprotektif etki).

TUDCA hepatositlerdeki mitokondriyal permeabilite değişikliğini engelleyerek ve mitokondrideki oksidatif fosforilasyonu düzelterek hücre ölümünün ilk basamağını yavaşlatır. Biliyer epitelden hızlı bir şekilde emilir ve karaciğere hızlı şekilde döner bu sayede hiperkolezise neden olur ayrıca biliyer epitelden Cl^- salgısını artırarak HCO_3^- den zengin safra akımına neden olur (koleretik etki). Koleretik etkisi sayesinde safra asit havuzunun değişmesine ve antipuritik etki yapar.

TUDCA'nın en önemli özelliği yapılan bir çok araştırma sonucunda da görüldüğü üzere immunmodilatör etkisidir. Normalde hepatositler HLA klas 1 ve 2 antijenleri eksprese etmezler. Kolestat varlığında HLA klas 1 antijen ekspresyonu ve sonrasında stotoksik t hücreli hepatosit yıkımı gerçekleşir. Yapılan in vivo çalışmalarda TUDCA'nın HLA klas 1 antijen ekspresyonunu inhibe ederek hepatosit yıkımını minime indirdiği görülmüştür.

Yapılan araştırmalarda TUDCA'nın Ca ve proteinkinaz bağımlı yoldan etki

ederek karaciğer rejenerasyonunda ve karaciğer nakilleri sonrasında meydana gelen hücre proliferasyonu ve hücre ölümü arasındaki dengeyi değiştirerek karaciğer rejenerasyonuna pozitif etki yaptığı kanıtlanmıştır.

Otonom sinir liflerinin karaciğer rejenerasyonu üzerindeki pozitif etkileri bilinmektedir. Karaciğer nakillerinde otonom sinirlerin pozitif etkisi olmadığından organ rejeksiyonunda artış olmaktadır. Vagotomi yapılan ratlarda oral yolla verilen TUDCA'nın bu etkiyi azaltarak karaciğer rejenerasyonunu artırmaktadır. Karaciğer nakillerinde organ rejeksiyonunu azaltmak için bu etkiden faydalanılmaktadır (65, 67).

TUDCA'nın yapılan araştırmalarda karaciğer rejenerasyonunda ve tıkanma sarılığı modellerinde artan apoptozisi azaltarak hepatoprotektif etki gösterdiği anlaşılmıştır (68).

3. MATERYAL METOD

3.1 Deney Hayvanları

Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulundan onayı alındıktan sonra KSÜ Tıp Fak. deney hayvanları ve araştırma laboratuvarında gerçekleştirildi. Denek olarak sağlıklı, erkek Wistar Albino cinsi, ağırlığı 200- 250 gr olan 64 adet rat kullanıldı. Çalışmada kullanılan ratların hepsi preoperatif ve postoperatif sabit sıcaklık ve nem ortamında tutuldu ve standart laboratuvar yemi ve su ile beslendi. Denekler 12 saatlik aydınlık ve karanlık siklusler oluşturulan standart kafeslerde 2 grup halinde 9 gün muhafaza edildi. Denekler gruplara randomize seçildi. Her bir grup 32 ratdan oluşan Kontrol ve Çalışma gruplarına ayrıldı. Çalışma grubu ve Kontrol grubu kendi içerisinde 8'er ratlık 4 gruba ayrıldı. Kontrol grubundaki ratlara 7 gün boyunca standart laboratuvar yemi verildi, çalışma grubundaki ratlara ise 7 gün boyunca günde iki kez olmak kaydı ile 15mg/kg/gün dozda TUDCA oral olarak verildi (69).

Tüm deneklere 7 gün sonunda karaciğer rezeksiyonu yapıldı. Ratlara operasyon öncesi gece sadece su verilerek ve 12 saat aç bırakıldı. Operasyonlar 08:00 - 12:00 saatleri arasında yapılmaya başlandı. Bu şekilde sonuçların diürenal değişikliklerden

etkilenmemesi sağlandı.

3.2 Deneysel Model

Deney yapılacak laboratuara getirilen hayvanlara sterilizasyon şartları göz önünde bulundurularak intramusküler yoldan verilen 50 mg/kg ketamin hydrochlorid ile genel anestezisi sağlandı. Anestezi yapılan hayvanlar supin pozisyonunda yatırıldı ve karın tüyleri cilde hasar vermemeye özen gösterilerek traş edildi. Her bir ratın karın bölgesi betadin ile temizlendikten sonra 15 numara bisturi kullanılarak 4 cm. uzunluğunda üst orta hat insizyonu ile laparotomi yapıldı. Çalışmamızda kullanılacak denek hayvanları her grupta 32 adet olacak şekilde 2 gruba ayrılacak ve hiç bir gruptaki hayvanlara antibiyotik uygulanmadı.

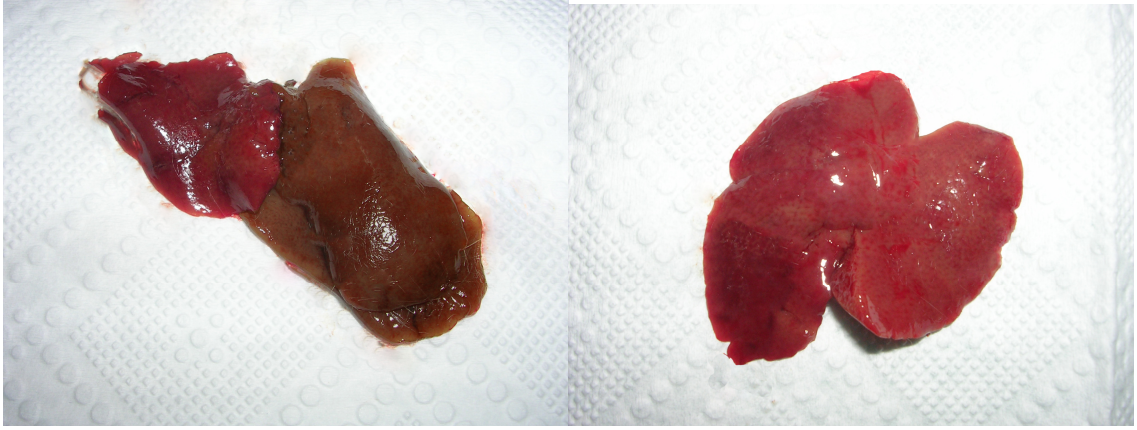
3.2.1. Çalışma Grupları :

Kontrol Grubu: 32 adet Ratdan oluşturuldu. Hayvanlara parsiyel hepatektomi uygulandıktan sonra kanama kontrolünü takiben batın kapatıldı.

Çalışma Grubu: 32 adet Ratdan oluşturuldu. Hayvanlara operasyon öncesi 7 gün günde iki kez 15mg/kg dozda oral TUDCA verildi 7 gün sonunda parsiyel hepatektomi uygulandıktan sonra kanama kontrolünü takiben batın kapatıldı.

Çalışma ve kontrol gruplarımızı kendi içerisinde. 6.saat, 24.saat,48.saat ve 7.gün olacak şekilde reoperasyon uygulandı, 4 gruba ayrılan deneklerden her gruptan 8 er adet denek steril şartlar sağlanarak, vena kava inferiordan hipovolemi oluşturulmak suretiyle (ölümden önce kanlar alınacak ve ivedilikle laboratuara analiz için gönderilecektir) sakrifiye edildi.

Sonrasında rejenerasyona bırakılan kalan karaciğer dokusu tümüyle çıkartılarak hassas terazide tartıldı, çıkarılan dokular patolojik inceleme için %10'luk nötral tamponlu formollü darası belli olan petri kaplarında saklandı ve tespit edildi.

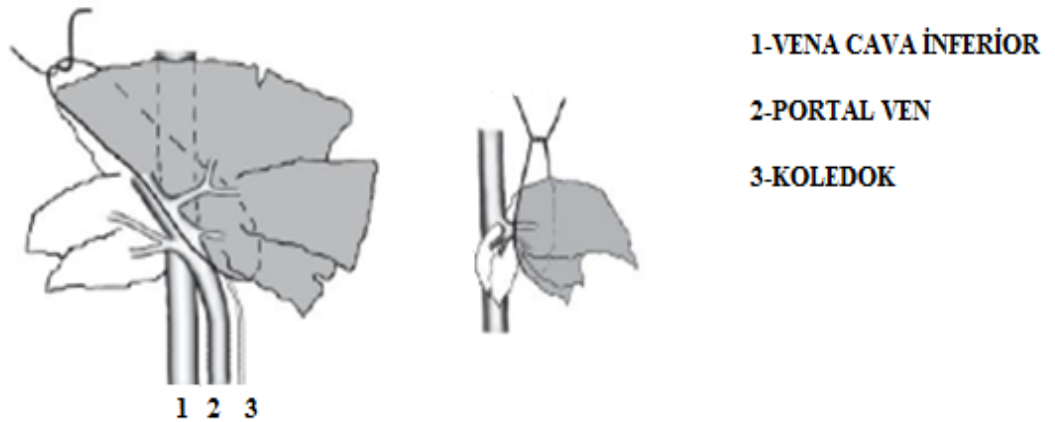


Şekil 5 Rejenere olan karaciğer dokusu

Şekil 6 %70 hepatektomi ile çıkarılan doku

3.2.2. Cerrahi İşlem

Laparotomi sonrasında karaciğerin sol lateral ve median lob pedinkülleri (ratta yaklaşık olarak %70 ini oluştururlar) vena kavaya birleşim yerinden Higgins ve Anderson' un tanımladığı şekilde (33), karaciğer yetmezliğinin gelişmediği kritik sınır olarak %70'lik karaciğer rezeksiyonu yapıldı ,pedinküller 3/0 ipekle bağlanarak sağ lob, kaudat lob bırakıldı, çıkarılan karaciğer dokuları tartılarak kaydedildi. Tüm deneklerin batın laparotomi insizyon hatları 4/0 ipekle çift sıra kontinu süturlerle kapatıldı ve batıcon'la temizlendi (ortalama operasyon süresi 15 dakika oldu). Postoperatif 24 saatten itibaren tüm deneklerin ihtiyaçları normal hayvan yemi ve su ile karşılandı. Sakrifiye edilirken alınan kanlar ependorf tüplere alındı, 1500 rpm de 10 dakika santrifüj edildi ve -80 C⁰'de çalışma gününe kadar saklandı. Çalışılacak olan gün çözünen serumlarda plazmaları ayrıldı ve AST, ALT parametreleri çalışıldı.



Şekil 7 : %70 parsiyel hepatektomi tekniği (70).

3.3. PARAMETRELER

3.3.1 Morfolojik Parametreler

Otopsideki rejenerasyon sonrası karaciğer'in total ağırlığından , parsiyel hepatektomi sonrası kalan karaciğer'in ağırlığı çıkartıldı ve bu değerin tüm karaciğer ağırlığına oranı hesaplandı. Elde edilen değer 100 ile çarpılarak karaciğer rejenerasyon oranı bulundu. Tüm karaciğer ağırlığı sıçan ağırlığının % 3,4'ü kabul edildi. Sonuçlar % şeklinde ifade edildi (71, 72).

$$\text{Rejenerasyon Oranı (RO)} = \frac{\text{Otopsi esnasında rejenerasyon sonrası oluşan karaciğerin total ağırlığı} - \text{Parsiyel hepatektomi sonrası kalan karaciğerin tahmini ağırlığı}}{\text{Hepatektomi esnasında alınan karaciğerin ağırlığı}} \times 100$$

Şekil 8 Rejenerasyon Oranı Formülü.

3.3.2. Biyokimyasal Parametreler

Biyokimyasal tetkikler Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim dalı laboratuvarlarında yapıldı. Hepatektomi sonrası 6., 24., 48.saat ve 7.günde venacava inferiordan alınan kanlar biyokimya tüplerine konularak laboratuara getirildi. Tüpler 1500 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Elde edilen plazmalar ependorf tüplere konularak çalışma gününe dek -80 C⁰ saklandı. AST ve ALT için Human marka ticari hazır rat kitler ile manuel olarak çalışıldı (54).

3.3.3.Histopatolojik Parametreler

Histopatolojik değerlendirmeler Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında yapıldı. Alman doku örnekleri histopatolojik inceleme için %10' luk tamponlanmış formalinde tespit edildi. Çalışmaya alınan olguda Ki-67 ekspresyonunu (Ki-67 ekspresyonu karaciğer rejenerasyonunun S fazını iyi gösterdiği için) belirlemek amacı ile parafin bloklardan 5 mikrometre kalınlığında hazırlanan kesitler "Poly- L-Lysine" li lamlara alındı (73, 74).

Ki-67(SP6) (Neomarkers, USA) kullanıma hazır rabbit-rat monoklonal antikoru ile immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulandı.

Alınacak olan kesitler bir gece 37 derecelik etüvde bekletildi. Bu kesitler ertesi gün 30 dakika 56 derecelik etüvde olan ksilolde 15 dakika oda sıcaklığındaki ksilolde deparafinize edildi, azalan oranlarda alkol serilerinde rehidrate edildi. Kesitler önceden hazırlanacak olan Ph 7,2 olacak olan PBS(phosphate-buffered-salin) solüsyonunda 5 dakika bekletildi. Endojen peroksidaz aktivitesini engellemek için kesitlere %3'lük hidrojen peroksit damlatılarak 5 dakika bekletildi. Antijenin açığa çıkartılması için kesitler 5 dakika PBS solüsyonunda yıkandı ve Ph 6,0 olan sitrat buffer solüsyonlu kaplara yerleştirilecek, mikrodalga fırında önce 750 watta 5 dakika, 500 watta 10 dakika inkübasyon işlemi yapıldı. Kaynatma sonrasında kesitler oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Kesitler distile su ile iki kez birer dakika yıkandı. Ki-67 monoklonal antikoru ile oda sıcaklığında 90 dakika inkübe edildi. PBS ile üç kez beşer dakika yıkandıktan sonra HRP AEC (Horse radish peroxidase amino ethyl carbazol) yöntemi ile rutin boyama işlemi tamamlandı (75).

Ki-67 boyanma paterninin değerlendirilmesi esnasında Wintzer ve arkadaşlarının tekniği alındı, Boyanacak olan kesitler ışık mikroskopunda(Olympus, BX 45, Tokyo, Japan) değerlendirildi ve en yoğun boyanma gösteren odaklar tespit edildi. Her örnek için 100 büyük büyütmede toplam boyanan hücre sayısı hesaplandı. Ki-67 ile nükleer boyanma gösteren hücrelerin sayısının toplam hücre sayısına oranı % olarak hesaplandı.

3.4. İSTATİSTİK

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15. 0 programı kullanıldı. Çalışma ve kontrol grublarının verileri minimum, ortanca ve maksimum değerleri ile ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı. Çalışma ve kontrol grubu verileri Mann Whitney U test kullanılarak karşılaştırıldı. Sonuçlar % 95' lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

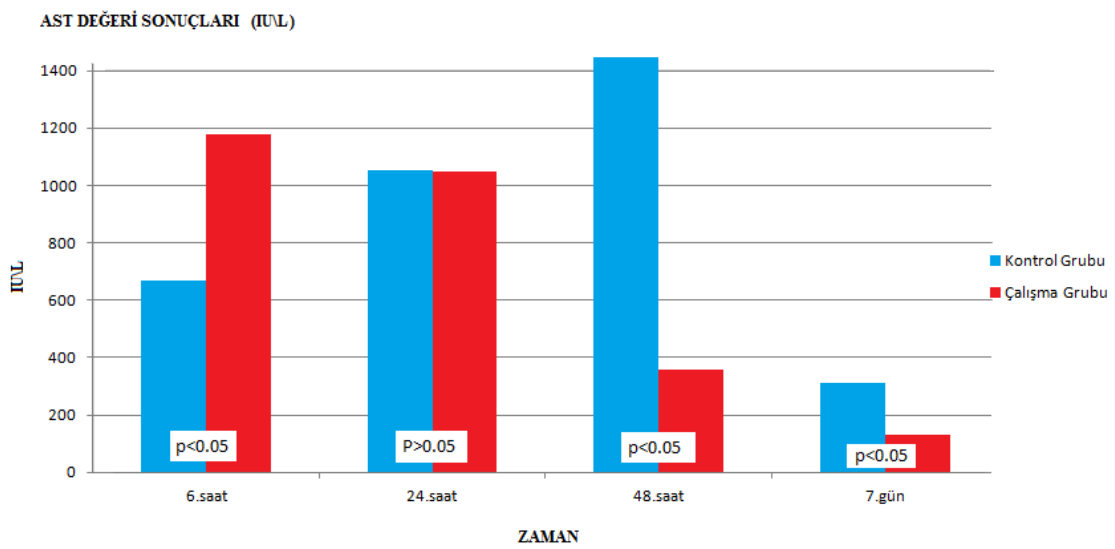
4-BULGULAR

4.1 AST değerleri (IU/L)

AST değerleri incelendiğinde Kontrol grubunda en düşük değer 316 U/L ile 7.güne ait deneklerde saptanmış olup en yüksek değer 1800 U/L ile 48.saate ait deneklerde saptanmıştır. Çalışma grubunda ise en düşük değer 120 U/L ile 7.güne ait deneklerde olup en yüksek değer ise 1300 U/L ile 6.saate ait deneklerde saptanmıştır. Karaciğer rejenerasyonunda hepatektomi ile oluşan hücresel hasar sonucu AST ve ALT değerleri artmaktadır. Rejenerasyonun giderek tamamlanması ile hücresel hasarda azalmakta, yükselen AST ve ALT değerleri düşmektedir.

	Kontrol Grubu (min-med-max) (Ortalama±sd)	Çalışma Grubu (min-med-max) (Ortalama±sd)	p değeri	
6. saat	506-680-835 671±10,138	990-1205-1300 1180± 98,544	0,001	p<0.05
24. saat	1031-1051-1100 1059 ± 26,498	972-1033-1255 1048± 89,380	0,161	P>0.05
48. saat	1216-1495-1800 1497± 258,051	249-342-494 360± 92,219	0,001	p<0.05
7. gün	316-446-560 441± 74,273	120-133-141 130± 8,052	0,001	p<0.05

Tablo 1 Deneklerin AST değerleri



Şekil 9 Deneklerin AST Sonuçları Grafiği

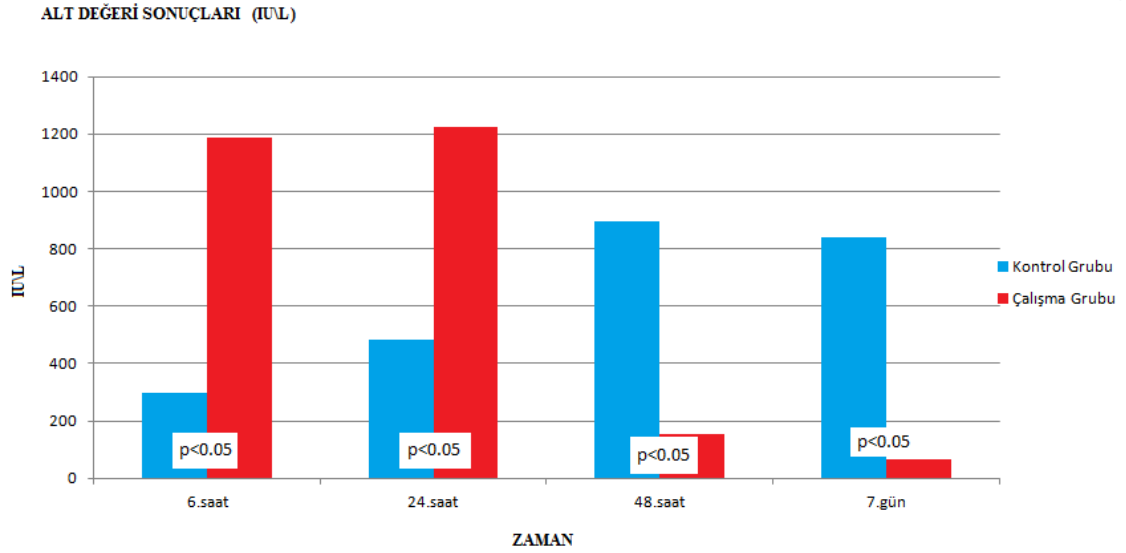
Çalışma ve Kontrol grubundaki maksimum değerlere bakıldığında en yüksek değer kontrol grubunda 1800 IU/L değerine ulaşırken çalışma grubunda en yüksek değer 1300 IU/L olarak ölçülmüştür. Ölçülen bu fark TUDCA'nın rejenerasyon sürecinde karaciğeri ilaç verilmeyen gruba nazaran daha iyi koruduğu anlaşılmıştır. Ayrıca rejenerasyonun tamamlandığını düşündüğümüz 7.günde Kontrol grubunda yüksek olan AST değerinin Çalışma grubunda düşük seyretmesi TUDCA'nın karaciğeri koruyucu etkisini göstermektedir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

4.2 ALT değerleri (IU/L)

ALT değerleri incelendiğinde Kontrol grubunda en düşük değer 286 U/L ile 6.saate ait deneklerde saptanmış olup en yüksek değer 1040 U/L ile 48.saate ait deneklerde saptanmıştır. Çalışma grubunda ise en düşük değer 60 U/L ile 7.güne ait deneklerde olup en yüksek değer ise 1480 U/L ile 7.güne ait deneklerde saptanmıştır.

	Kontrol Grubu (min-med-max) (Ortalama ± sd)	Çalışma Grubu (min-med-max) (Ortalama ± sd)	p değeri	
6. saat	286-293-325 298 ± 14,152	980-1227-1377 1189 ± 149,901	0,001	p<0.05
24. saat	395-477-580 484 ± 62,871	1013-1230-1480 1225 ± 173-118	0,001	p<0.05
48. saat	473-963-1040 894 ± 184,492	120-152-191 153 ± 25,359	0,001	p<0.05
7. gün	750-845-960 838 ± 68,479	60-67,5-75 68,5 ± 5,043	0,001	p<0.05

Tablo 2 Deneklerin ALT değerleri



Şekil 10 Deneklerin ALT Sonuçları Grafiği

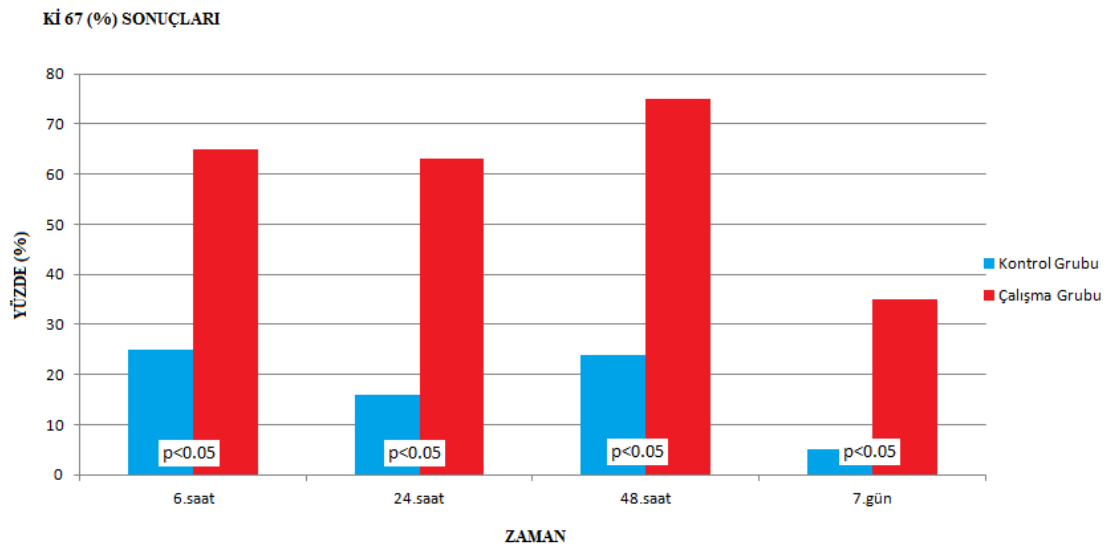
Tüm gruplar incelendiğinde Çalışma grubunda 24.saatte pik yapan ALT değeri rejenerasyonun azalması ile azalmakta olup 7.günde ortalama olarak 68.5 U/L seviyesinde tamamlamıştır. Kontrol grubunda nisbeten daha düşük seviyeden başlayan AST değerlerinin 48.saatte pik yaptığı ve 7.güne gelindiğinde Çalışma grubuna göre daha yüksek seviyede ortalama olarak 838 U/L düzeyinde tamamladığı görülmüştür. Bu grafiğe göre tüm gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Özet olarak Çalışma grubu Kontrol grubuna göre hem daha hızlı rejenerasyon sağlamakta olup hemde karaciğeri kontrol grubuna göre daha iyi koruduğu anlaşılmıştır.

4.3 Ki67 değerleri (%)

Karaciğerdeki rejenerasyonda oluşan hepatosit mitozunu gösteren Ki-67 düzeyleri karşılaştırıldığında en yüksek mitoz değeri Çalışma grubunda 48.saatte %75.6 iken en düşük rejenerasyon oranı %35 ile 7.günde görülmüştür. Kontrol grubunda ise en yüksek mitoz değeri % 25 ile 6.saatte görülmüş olup en düşük mitoz değeri ise %5.38 ile 7.günde görülmüştür.

	Kontrol Grubu (min-med-max) (Ortalama ± sd)	Çalışma Grubu (min-med-max) (Ortalama ± sd)	p değeri	
6. saat	20-20-40 25,00 ± 7,559	55-65-80 65,63 ± 8,210	0,001	p<0.05
24. saat	10-14,5-28 15,88 ± 6,424	50-62,50-70 63,13 ± 7,039	0,001	p<0.05
48. saat	20-25-30 24,5 ± 4,071	70-77,50-80 75,63 ± 4,955	0,001	p<0.05
7. gün	4-5-7 5,38 ± 0,916	30-35-40 35 ± 4,629	0,001	p<0.05

Tablo 3 Deneklerin Kİ 67 değerleri



Şekil 11 Deneklerin Kİ 67 Sonuçları Grafiği

Tüm gruplar incelendiğinde Çalışma grubunda 48.saatte en fazla mitoz görülmüş olup Kontrol grubunda ise en fazla olarak 6.saatte görülmüştür. Çalışma grubunun tüm zamanlarda Kontrol grubuna göre daha fazla mitoz gösterdiği ve bu farkın istatistiksel olarak tüm grublarda anlamlı olduğu görülmüştür.

4.3 Rejenerasyon Oranları değerleri (%)

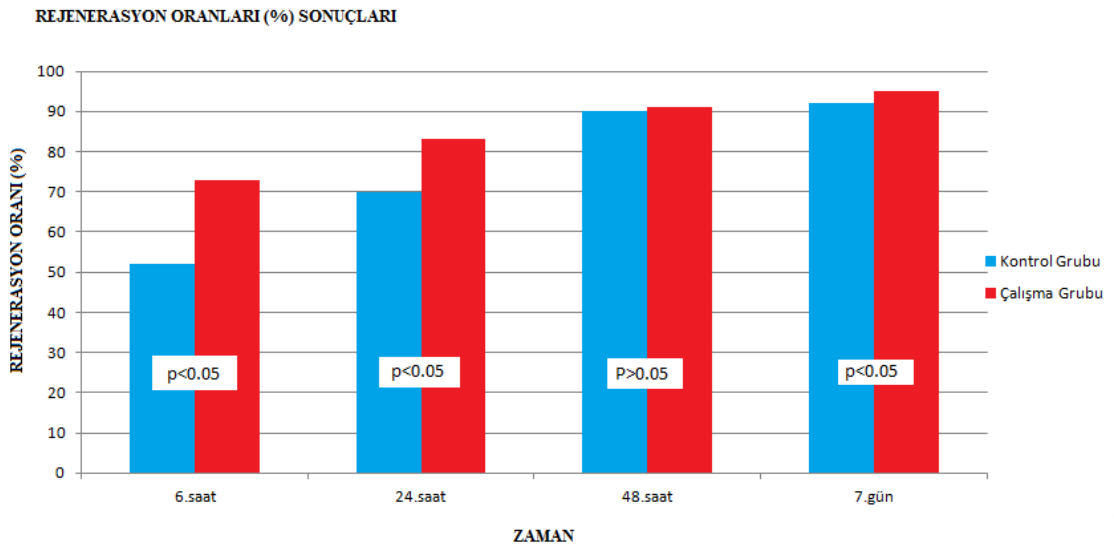
Karaciğerin kütleli olarak rejenerasyonunu gösteren RO değerlerinin hepatektomiye takiben başlaması ve rejenerasyonun tamamlandığı düşünülen 7.günde en yüksek değerleri bulması beklenmektedir.

Çalışma grubunda en yüksek RO değeri 7.günde % 95.7 iken en düşük %73 ile

6.saatte görülmüştür. Kontrol grubunda ise en yüksek değer %92.1 ile 7.günde iken en düşük %52.3 ile 6.saatte görülmüştür. Kontrol grubu 6.saatte çalışma grubuna göre daha az rejenerasyon gösterirken 24.saatte bu fark azalmaya başlamış ve 48.saatte nerdeyse eşit hale gelmiştir. Son grupta 7.günde gelindiğinde Çalışma grubu ile Kontrol grubu arasında %3 'lük bir fark kalmıştır. Çalışma grubu incelendiğinde ise rejenerasyon oranının hepatektomiye takiben Kontrol grubundan daha hızlı bir şekilde arttığı fakat 7.günde arada minmal bir fark kaldığı görülmüştür. Çalışma grubunda 6.saat, 24.saat ve 7.gündeki rejenerasyon oranlarının Kontrol grubuna göre daha fazla olduğu ve bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. 48.saatte ise anlamlı fark olmadığı görülmüştür.

	Kontrol Grubu (min-med-max) (Ortalama ± sd)	Çalışma Grubu (min-med-max) (Ortalama ± sd)	p değeri	
6. saat	38-53,2-64 52,3 ± 7,559	62-75,1-79 73,1 ± 79	0,001	p<0.05
24.saat	62-70,9-78 70,6 ± 6,783	83-85,8-89 85 ± 2,099	0,001	p<0.05
48.saat	83-92,8-95 90,8 ± 4,653	86-92,4-96 91,5 ± 4,255	0,574	P>0.05
7. gün	84-93-97 92,1 ± 4,486	92-95,8-99 95,7 ± 2,516	0,045	p<0.05

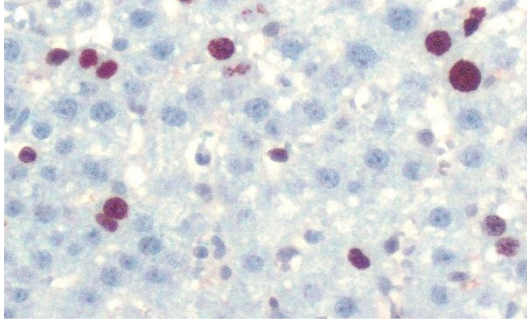
Tablo 4 Deneklerin RO değerleri



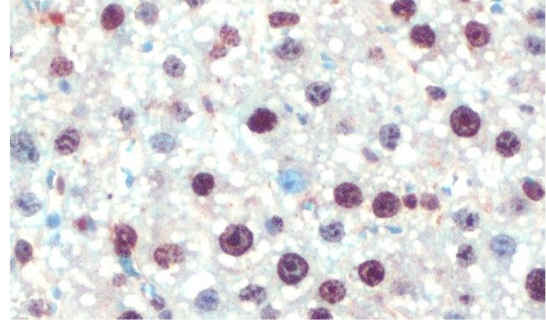
Şekil 12 Deneklerin RO Sonuçları Grafiği

4.5.Histopatolojik Bulgular

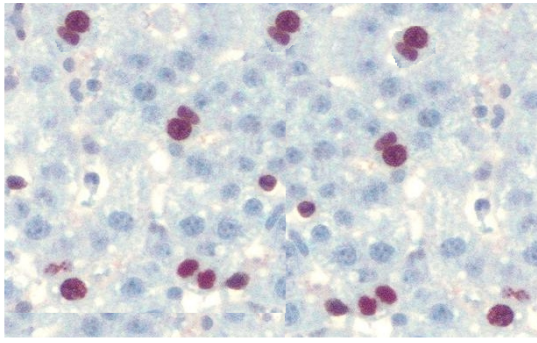
Preparatların KI67 ile nükler boyanmaları 6.saat, 24.saat, 48.saat ve 7.günde 100 kat büyütme ile şu şekildedir.



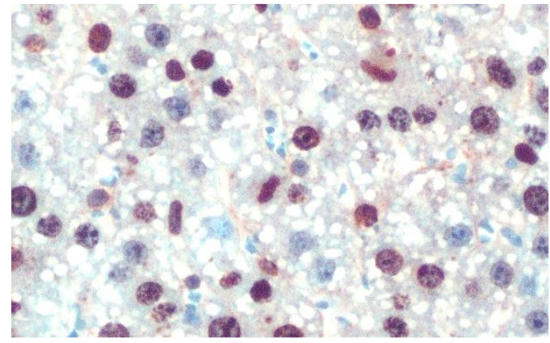
Şekil 13:Kontrol grubu 6.saat. Az yoğun Mitoz ve nükleer boyanma paterni.



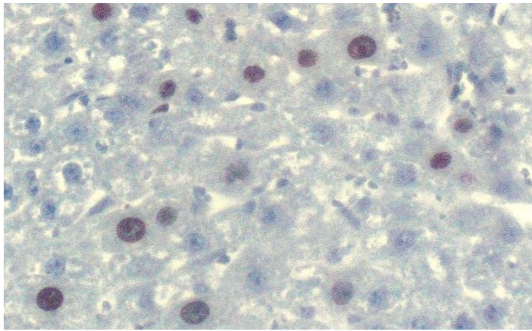
Şekil 14: Çalışma grubu 6.saat. Orta yoğun Mitoz ve nükleer boyanma paterni.



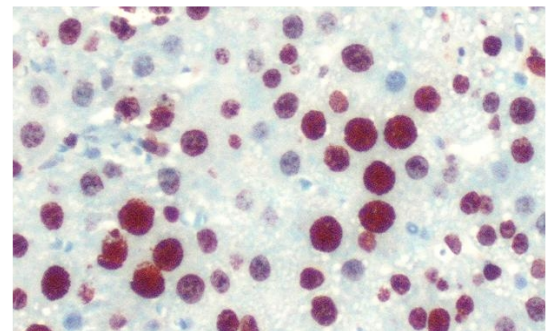
Şekil 15:Kontrol grubu 24.saat. Az yoğun Mitoz ve nükleer boyanma paterni.



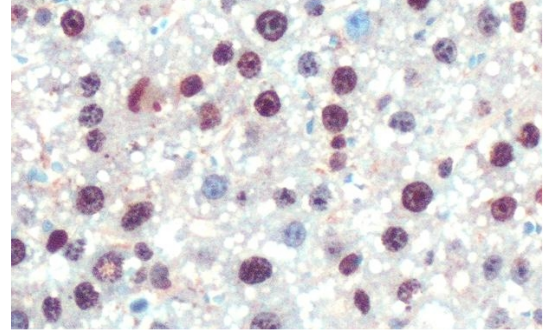
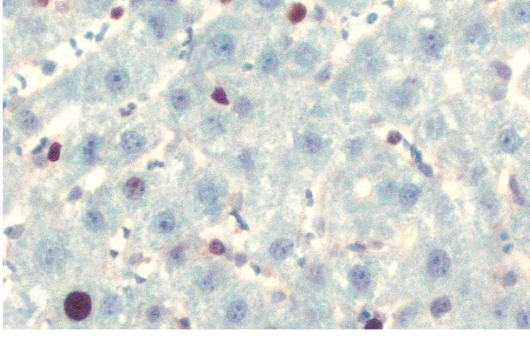
Şekil 16: Çalışma grubu 24.saat. Orta yoğun Mitoz ve nükleer boyanma paterni.



Şekil 17:Kontrol grubu 48.saat. Az yoğun Mitoz ve nükleer boyanma paterni.



Şekil 18: Çalışma grubu 48.saat. Yoğun Mitoz ve nükleer boyanma paterni.



Şekil 19:Kontrol grubu 48.saat. Az yoğun **Şekil 20:** Çalışma grubu 48.saat. Orta Yoğun Mitoz ve nükleer boyanma paterni. Mitoz ve nükleer boyanma paterni.

5- TARTIŞMA

Karaciğer rejenerasyonu, memelilerde görülen en süratli doku büyümesidir. Rejenerasyon, karaciğerin rezeksiyonundan sonra geride kalan lobların içerdiği, tüm hücrel elemanların hipertrofisi ve hiperplazisinden ibarettir. Rejeneratif cevabın şiddeti, çıkarılan karaciğer dokusunun miktarı ile orantılıdır. Karaciğer eski boyutlarına ulaştığında büyüme durur (33, 76).

Parsiyel hepatektomiden sonra gözlenen hiperplazi, fizyolojik hiperplazinin en sık rastlanılan formlarından biri olan kompensatuar hiperplaziye uymaktadır. Gerçekten hepatositlerdeki mitotik aktivite, parsiyel hepatektomiden sonra artar ve sonunda karaciğer normal ağırlığına ulaşır. Bu noktadan sonra daha fazla artmaz, bu nedenle gerçekleşen hiperplazi düzenlidir ve karaciğer boyutlarında anormal bir artış ile fonksiyonlarında bir anormallik oluşmadan, rejenerasyon olayı gerçekleşir. Hipertrofi ve hiperplazi iki ayrı hücrel aktivite olmalarına rağmen çoğunlukla birlikte görülürler ve aynı mekanizma ile harekete geçerler (77, 78).

Normal adult sıçan hepatositi yılda yaklaşık bir mitozluk (her bir hepatosit için) rejenerasyon hızına sahipken, maksimum stimuluslar altında bu oran çok fazla artar, %70'lik hepatektomiye takiben geride kalan karaciğer dokusu, 48 saat içinde iki katına çıkar ve rezeksiyon öncesi ağırlığına 7-15 günde ulaşır. Bu süre köpeklerde 4 hafta

olup, insanlar için ise 6 aya kadar uzamaktadır (79-81).

Ratlar, fareler ve insanlarda karaciğer rejenerasyonunu baslatan mekanizmalar benzer olmasına rağmen, türler arasında sürecin gerçekleşme zamanları arasında farklılıklar vardır. Rat ve farelerde orijinal karaciğer kitlesi 7-10 gün içinde yaklaşık %100 tamir edilir. İnsanlarda parsiyel karaciğer rezeksiyonu sonrasında ilk 7 gün boyunca karaciğer kütlesinde çok hızlı bir artış olurken, tam onarım yaklaşık 3 ay civarında gerçekleşir (82).

DNA sentezindeki artış, parsiyel hepatektomiden 15-18 saat sonra başlar ve yaklaşık 24 saat içinde maksimuma ulaşır. Karaciğer dokusunun ağırlık artışı ve mitotik aktivitedeki maksimum zirve 3. gün gerçekleşir, 7-14. günler arasında daha zayıf ikinci bir artış gözlenir. İlk 24 saat içinde maksimum proliferasyon, periportal sahada gelişir ve 36 saat içinde bu maksimum proliferasyon zonu, karaciğer lobulünün perivenöz bölgelerine doğru kayar (77, 83, 84).

Karaciğerde meydana gelen rejenerasyon, en azından iki sebepten dolayı bir dereceye kadar ekstrasellüler faktörlerce düzenlenmektedir. Bunlardan birincisi, hücre bölünmesi, basit yara iyileşmesinde olduğu gibi sadece yara kenarı civarında değil, tüm karaciğer bölgelerinde görülmektedir. İkincisi, karaciğer kitlesi önceden mevcut olan miktarına ulaştığında, rejenerasyon sona ermektedir (83, 85).

Çinde yüzyıllardır tıbbi tedavi amaçlı olarak kullanılan ve siyah ayıların safralarından elde edilen safra asitleri günümüz teknolojisi ile artık daha güvenli olarak kolestatik hastalıklarda kullanılmaktadır. Yaptığımız araştırmalar neticesinde bir safra asidi olan ursodeoksikolik asidin taurin ile konjuge edilerek elde edilen Tauroursodeoksikolik asit (TUDCA) karaciğer üzerine hepatosit koruyucu etkisi, koleretik etkisi, safra havuzunu düzenlemesi, hidrofobik safra emiliminde azalma, apoptozisi önlemesi, karaciğer rejenerasyonunu artırması, mitokondriyal koruma etkilerinden dolayı rejenerasyonu artıracığı düşüncesi ile bu çalışmayı yapmaya karar verdik (61-65). Litaratürde incelendiğinde safra asitleri ile yapılmış 3 çalışmaya rastladık.

Harada ve ark. rının yaptığı çalışmada dışarıdan verilen hidrofobik safra

asitelerinin hepatosit içerisinde Fas –Death Reseptörleri uyararak apoptozise neden olduklarını göstermişlerdir (86).

Rodrigues ve ark. ları hepatositte indüklenen apoptozisin dışarıdan verilen UDCA ile sonlandırdıklarını ispatlamışlardır (58).

Goulis ve arkadaşlarının yaptıkları randomize kontrollü çalışmada ise UDCA'nın primer biliyer sirozlu hastalarda plasebo ile aralarında fark olmadığını göstermişlerdir (87).

Bizim çalışmamızda karaciğer rejeneasyonu için en çok kullanılan 1969 yılında Higgins ve Anderson'un tariflediği %70 hepatektomi yöntemini kullandık (33). Çalışmada kullanılacak olan deneklerin hem maliyet hemde araştırmanın yürütülebilirliği açısından ratlarla yapmayı tercih ettik. Rat sayısı ve örnek büyüklüğü için 2005 yılında Jordan R. ve ark. larının yaptığı thioacetamide ve karaciğer rejenerasyonu konulu araştırmayı incelediğimizde karaciğer rejenerasyonu için hepatektomiyi takiben 6-12-24-48-60-72. saatlerde ratların karaciğerleri incelenmişti. Fakat bu çalışmada rejenerasyonun tamamlandığı 7.günde karaciğer incelenmemişti. Çalışmamıza Jordan ve ark. larının saatlerine 7.günü ekledik. Etik kurulun rat sayısını fazla bulması nedeni ile bu saatler 6.saat, 24.saat, 48.saat ve 7.gün olarak ayarlandı. Deneklere verilecek olan TUDCA'nın ne kadar dozda ve ne şekilde verileceği konusunda yaptığımız araştırmada Takeo ve ark. larının yaptığı gibi 15mg/kg/gün dozda ve suda eritilerek oral yolla verilmesi kararlaştırıldı (69).

TUDCA'nın aslında hidrofilik olması ve suda tamamen çözünmesi üzerine deneklere TUDCA'nın oral yolla ve suda çözündürerek verilmesi uygun görüldü. Bu amaçla, ortasına delik açılmış bir abeslan yardımı ile rat'ın midesine bir feeding kateter yerleştirildi. Daha önceden hazırladığımız TUDCA enjektör ile yavaş yavaş deneklere verildi.



Şekil 21:Rat beslenme kateteri

Litaratürü taradığımızda karşımıza TUDCA veya UDCA ile yapılmış benzer bir araştırmaya rastlamadık. Tudca ‘nın aslında kolestatik hastalıklarda tedavi özellikleri ve etkilerinin araştırıldığını gördük. 2002 yılında Takeo ve ark. larının yapmış olduğu bir çalışmada %66 hepatektomi öncesinden oral yolla verilen UDCA’nın vagatomi yapılan ratlarda karaciğer rejenerasyonuna olan etkilerini incelemişler ve sonuç olarak vagal stimulusların karaciğer rejenerasyonunu düzenlediği, vagatomi yapılan ratlarda rejenerasyonun azaldığı, oral yolla verilen UDCA’nın ise bu azalmayı nisbeten düzelttiği gösterilmiştir.

Yine 2010 yılında Ben Mosbah ve ark. larının yapmış oldukları bir araştırmada iskemi ve reperfüzyon altında yapılan hepatektomide oral yolla verilen TUDCA ‘nın enflamasyonu azalttığı, apoptozisi önlediği ve nekrozu önleyerek rejenerasyonu olumlu olarak artırdığı gösterilmiştir (88).

TUDCA’nın hepatektomiye olan rejeneratif etkisini değerlendirmek amacı ile (48.saatte en yüksek rejenerasyona ulaşip ulaşamayacağını. Yedinci günde

rejenerasyonunu tamamlayıp tamamlayamayacağını test etmek için) deneklerimizi 6.saat ,24.saat, 48.saat ve 7.gün olarak sınıflandırdık. Rejenerasyonun 7.günde ne aşamada olduğunu anlamak ve kontrol grubu ile karşılaştırmak için rejenerasyon oranı formülünü kullandık. Bu formül aslında bize karaciğerin fonksiyonel olarak değil kütleli olarak rejenerasyonu değerlendirmede yararlı oldu.

Karaciğer fonksiyonlarını değerlendirmek için klinikte sık kullandığımız ve kolay ulaşabileceğimiz AST ve ALT tetkiklerini kullandık. Rejenerasyonda Karaciğer fonksiyonlarının yaralanma ile (hepatektomi) artacağı rejenerasyon ilerledikçe azalacağını düşündük ve bu esnada oral yolla vereceğimiz TUDCA'nın gerçekte rejenerasyonda karaciğer fonksiyonlarını koruyup koruyamayacağını, koruyor ise daha önceden çalışılan maddeler ile aralarında nasıl bir ilişki olduğunu görmek istedik.

Rejenerasyon esnasında rejenerasyonu asıl gösteren marker'ın aslında mitoz olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda mitozun rejenerasyon dokudaki değeri ile aynı süredeki kütleli rejenerasyon değerleri arasında paralellik var mı anlamak için tüm sürelerde mitoz ve rejenerasyon oranları bakıldı. Mitozu değerlendirmek için klinikte kolay ulaşılabilen ve kullanıma hazır formları ticari olarak satılan Ki-67 kitlerini kullandık.

Karaciğerin fonksiyonlarının değerlendirildiği AST ve ALT sonuçlarımız ile literatür karşılaştırıldığında;

Araştırmamızda Çalışma grubu ile Kontrol grubunun 6.saatteki AST değerleri incelendiğinde Çalışma grubundaki AST düzeyinin daha yüksek olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. 24.saatteki AST değerleri incelendiğinde Kontrol grubu ile Çalışma grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. 48.saatte AST değerinin Kontrol grubunda yüksek olmasına karşın Çalışma grubunda düşük seyretmesi, Çalışma grubunda rejenerasyonun artık tamamlanarak hücreli hasarın azaldığı dönemi göstermesine karşın Kontrol grubunda bu hasarın halen artmakta olup en yüksek değere ulaştığı noktayı göstermektedir. Rejenerasyonun ratlarda en fazla 48.saatte görüldüğü düşünülürse Çalışma grubumuzdaki deneklerin karaciğer hasarından kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde korunduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir. 7.günde ise Kontrol grubundaki AST seviyelerinin ani bir düşüş gerçekleştirerek ortalama olarak

441 U\l gibi bir değerde kalmasına karşın rejenerasyonun artık tamamlandığını dūřındüğümüz bu sürede halen yüksek seyretmekte iken Kontrol grubunda daha yumuşak bir dūřuř ile ortalama olarak 130 U\l değerini aldığı gürülmüştür.

Yormaz'in yapmış olduğu karaciğer rejenerasyonunda propofol, vitamin E ve N-asetil sistein ,silybum etkilerinin araştırılması konulu deneysel bir çalışmada deneklere etken maddeler verilerek %70 hepatektomi yapılmıştır. Denekler 3.ve 7.gün sakrifiye edilerek karaciğer dokuları ve serum AST ve ALT değerleri incelenmiştir. Bu çalışmaya göre 7.gündeki AST değerleri ortalamaları en dūřuk düzeyde kontrol ve sham grubunda olup sırası ile 169 ve 174 IU\l olarak ölçülmüştür. Çalışma grublarında ise E vitamini 292IU\l, Propofol 302 IU\l, Silybum 525IU\l ve N-asetil sistein 272IU\l olarak ölçülmüştür. Bizim alışmamızda 7.günde yani rejenerasyonun tamamlandığı AST değerinin en dūřuk düzeyde beklediğimiz günde kontrol grubunda AST değeri ortalama 441IU\l iken çalışma grubunda ise 130IU\l olarak bulundu. Sonuç olarak TUDCA'nın yukarıdaki diğer ajanlara göre rejenerasyon sürecinde karaciğeri daha iyi koruduğu anlaşılmıştır (89).

Karacięer rejenerasyonunda propofol, vitamin E ve N-asetil sistein, silybum etkilerinin araştırılması konulu çalışmada 7.gündeki ALT değerleri ortalamaları en dūřuk düzeyde kontrol ve sham grubunda olup sırası ile 120 ve 111 IU\l olarak ölçülmüştür. Çalışma grublarında ise E vitamini 163,7IU\l, Propofol 163 IU\l, Silybum 302IU\l ve N-asetil sistein 154IU\l olarak ölçülmüştür. Bizim alışmamızda da 7.günde ölçülen ALT değerlerine bakıldığında Kontrol grubunda ortalama 838IU\l olarak ölçülen ALT değeri alışma Grubumuzda 68.5IU\l olarak bulundu. Bu Sonuçlara göre çalışma grubumuzdaki ALT değerleri daha yüksek olmasına karşın TUDCA karaciğeri anlamlı olarak korumuştur. Dięer ajanlarla karşılaştırıldığında ise TUDCA'nın koruyuculuğu açıkca gürülmektedir (89).

Hou ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada %70'lik parsiyel hepatektomi sonrasında 0. ve 3. günde sıçanların AST ve ALT serum seviyelerine bakılarak hepatositlerin fonksiyonel durumları tespit edilmiştir. Sonuçta, parsiyel hepatektomi yapılmış olan kontrol gruplarında AST ve ALT serum seviyeleri 0.günde 800 u/l, 600 u/l iken, 3. günde 260 u/l, 200 u/l değerlerine dūřtüęü ve karaciğerde %50 oranında rejenerasyon olduğu gürülmüştür. Bu alışma ile kendi çalışmamız karşılaştırıldığında

kontrol grublarındaki ASL ve ALT değerleri benzerlik göstermektedir (90).

Sıçanlarda %70 parsiyel hepatektomiyle beraber %50 pankreatektomi yapan Furuta ve ark. larının ise araştırmalarında postoperatif 0. günde 600 u/l olan AST ve 490 u/l olan ALT serum seviyelerinin, 3. günde 280 u/l ve 150 u/l olduğunu, 7. günde ise normal değerlere geldiğini göstermişlerdir. Yine kontrol grupları kendi çalışmamızla benzerlik göstermektedir (92).

Karaciğerin mitozunun değerlendirildiği Ki-67 değerlerinin önceki araştırmalar ile karşılaştırılmasında;

Başoğlu ve ark. larının growth hormon vererek 2000 yılında yaptıkları çalışmada ratlara yapılan sol hepatektomi sonrası 7.günde rejenerasyon oranlarını incelenmiştir. Sadece sol hepatektomi yapılan ratlarda %18 mitoz görülürken growth hormon(0.2mg/kg\7 gün)verilen grupta mitoz %33 olarak saptanmıştır. Bizim alışmamızda 7.gündeki mitoz yüzdeleri Kontrol grubunda %5,38, çalışma grubunda ise %35 olarak bulundu. Buna göre TUDCA ve GH benzer şekilde mitoz artışına neden olmuştur (92).

1997 yılında Sirotik ratlarda yapılan diğer bir çalışmada ise %65 hepatektomiden 24 saat sonra mitoz (%) bakılmıştır. Bu çalışmada normal karaciğere %65 hepatektomi yapıldıktan sonra 24.saatte mitoz yüzdesi %31.8, sirotik karaciğere %65 hepatektomi yapıldıktan sonra 24.saatte mitoz oranı ise %18.6 olarak bulunmuştur. Bu gruba alfa tokaferol verildiğinde bu oranın %18.6 dan %27.2 'e yükseldiği ve bu sonucun anlamlı olduğu grlmştr. Bizim çalışmamız ile karşılaştırıldığında bizim kontrol grubunda 24.saatte %15.8 ortalama mitoz görülürken, çalışma grubunda %63.13 mitoz grlmştr. Bizim alışmamızda sirotik ratlar kullanılmadığı için sadece Kontrol grupları 24.saatte karşılaştırıldığında bizim çalışmadaki mitoz yüzdesinin daha az olduğu grlmektedir (93).

Karaciğer rejenerasyonunda propofoli, vitamin E ve N-asetil sistein, silybum etkilerinin araştırılması konulu çalışmada 7.gündeki Ki-67 yüzdelerine bakıldığında kontrol grubunda %3, çalışma gruplarından E vitamini ile %85, Propofol ile %87, Silybum %96 ile en yüksek değere ulaşırken NAC'de ise bu değer %89 olarak bulunmuştur. Bizim alışmamızda 7.gündeki Ki-67 mitoz yüzdeleri çalışma grubunda

rejenerasyonun 48.saatinde literatür ile uyumlu olarak en yüksek değere ulaşmış (ortalama %75) rejenerasyonun tamamlandığı 7.günde ise düşüşe geçmiştir. Çalışma grupları karşılaştırıldığında çalışmamızda 7.günde %35 mitoz görülürken bu çalışmada %80-90 mitoz görülmektedir. Fakat kontrol grupları karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda %5.38 ortalama mitoz mevcutken bu çalışmada %3 mitoz oranı bulunmuş ve birbirleri ile uyumlu olarak görülmüştür (89).

Karaciğerin kütleli olarak rejenerasyonunu gösteren Rejenerasyon oranlarını literatür ile karşılaştırdığımızda;

RO değeri rejenerasyon sonrasında karaciğerin % olarak eski boyutuna ulaşma değerini ifade etmektedir. Karaciğer rejenerasyonunda propofol, vitamin E ve N-asetil sistein, silybum etkilerinin araştırılması konulu çalışmada 7.gündeki RO değerleri hesaplandığında ortalamala en yüksek değer silybum çalışma grubunda % 1.189 olarak hesaplanmıştır. Kontrol grubunda ise bu değer %0.9 olarak bulunmuştur. Kendi çalışmamız ile karşılaştırıldığında 7.günde kontrol grubumuzdaki rejenerasyon oranı %92.1 iken çalışma grubumuzda bu oran %95.7 olarak bulundu. Değerler kendi içerisinde ve bizim çalışmamızla karşılaştırılmasında KI67 yüzdeleri bizim çalışmamızdan yüksek seyretmesine karşın RO oranları bizim çalışmamızda daha düşük çıkmaktadır. Ayrıca bizim çalışmamızda Ki-67 ile RO değerleri paralellik göstermesine karşın bu çalışmada karşıtlık göstermektedir (89).

Sasanuma ve ark. yaptığı, parsiyel hepatektomi ile senkronize kolon rezeksiyonu sonrası karaciğer rejenerasyonu oranlarının karşılaştırılmasında deneyin son günü olan 7. günde rejenerasyon oranının kolektomi yapılan grupta %80 oranında olduğu ve kolektomi yapılmayan gruba göre olan farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Çalışmamızda 7. günde RO değeri %95.7 olarak bulundu. Bu değer literatür ile benzerlik göstermektedir (94).

Takeo ve ark. larının 2002 yılında 72 rat üzerinde yaptıkları çalışmada ratlara %66 hepatektomi, vagusun hepatik ve gastrik dallarını keserek 0.gün 2.gün ve 3.günlerde mitotik indeks bakmışlardır. Bu çalışmaya göre oral yolla verilen UDCA'nın vagatomi yapılan ratlarda karaciğer rejenerasyonuna olan etkilerini incelemişler ve sonuç olarak vagal stimulusların karaciğer rejenerasyonunu düzenlediği, vagatomi yapılan ratlarda rejenerasyonun azaldığını ortaya koymuşlardır. Bu çalışmada 48.saatte

kontrol grubunda %15 mitoz görülürken, en yüksek mitoz değeri %25 ile 48.saatte Hepatik dal vagatomi ve 25mg/kg dozda verilen UDCA grubunda görülmüştür. Çalışmamızda 2.gündeki mitoz oranları kontrol grubunda %24.5 ve çalışma grubunda %75.63 olarak bulundu. Buna göre 48.saatlerdeki mitoz oranları kontrol gruplarında bezerlik göstermesine karşın çalışma grupları arasında anlamlı farklılık mevcuttur. Bu fark Takeo ve ark. larının çalışmasında yer alan katı sıvı gıda ile deneklerin beslenmesi, farklı dozlarda UDCA verilmesi, denek sayısı ve hepatektomiye ek olarak yapılan vagatomi gibi farklılıklardan meydana geldiğini düşünmekteyiz (69).

Yine 1998 yılında Takashi ve ark. larının 40 rat ile yapmış oldukları bir çalışmada 3 saatlik iskemi ve reperfüzyon sonrasında karaciğerden safra ile atılan kalsiyum değerleri ve karaciğerde meydana gelen hasarı değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada ratlar kontrol, sham, safra asit, taurocholic asit, 10mg/kg dozda tauroursodeoxycholic asit olmak üzere 5 gruba ayrılmıştır. Sonuçta çalışma grubu olan Tauroursodeoxycholic grubunda hem safra çıkışında hemde kalsiyum atılımında diğer gruplara nazaran artış olduğu ve karaciğeri iskemi reperfüzyon hasarından diğer gruplara göre daha iyi koruduğu anlaşılmıştır (95).

2005 yılında 64 rat ile yapılan bir çalışmada %70 hepatektomi sonrası PPI 'nin karaciğer rejenerasyonu üzerine etkileri araştırılmış. Deneklere hepatektomi sonrası farklı dozlarda PPI verilmiş ve 3.gün ile 7.günde denekler sakrifiye edilerek AST, ALT ve Ki-67 değerleri incelenmiştir. Bu çalışmaya göre 7.günde en düşük AST değeri pantoprazol grubunda 204 IU/L bulunurken en düşük ALT değeri ise lansoprazol grubunda 61.2IU/L olarak bulunmuştur. Ki-67 değerlerine bakıldığında en yüksek Ki-67 değeri pantoprazol grubunda 7.günde en yüksek %12.39 ile yine pantoprazol grubunda yer almaktadır. Çalışmamızla karşılaştırıldığında 7.gün çalışma grubu AST değeri %130IU/L, ALT değeri 68.5IU/L ve Ki-67 değeri ise %35 olarak bulunmuştur. Buna göre TUDCA verilen çalışma grubumuz AST değerini daha düşük tutarak karaciğeri daha iyi korumakta ALT sonuçları benzerlik göstermekte ve Ki-67 yüzdesi TUDCA' da daha fazla mitoz göstermektedir (96).

Tüm bu çalışmalar göz önüne alındığında çalışmamızdaki Kontrol grupları literatür ile benzerlik göstermektedir. Karaciğere %70 hepatektomi ile verilen hasar önceden yapılmış araştırmalar ile benzerlik göstermektedir. Bu çalışma sonunda rejenerasyon aslında hepatektominin hemen sonrasında başladığını 48.saatte en yüksek değerine ulaştığını 7.günde ise %80-90 oranında tamamlandığı literatür ile uyumlu olarak bulundu. Çalışma grubumuzda kullanılan TUDCA'nın önceden çalışılmış birçok ajandan daha iyi olarak karaciğeri koruduğu ve bunu yaparken en az diğerleri kadar rejenerasyonu artırdığı görülmüştür.

6-SONUÇ

Deneyel Parsiyel Hepatektomi öncesinde ratlara oral yolla verilen TUDCA' nın karaciğer rejenerasyonunu artırdığı tespit edildi. Çalışma ve kontrol grupları aralarında karşılaştırıldığında TUDCA 'nın rejenerasyonu kontrol grubundan daha fazla ve daha hızlı sağladığı anlaşıldı. Rejenerasyon sürecinde çalışma grubundaki ratların karaciğer fonksiyonlarının Kontrol grubuna göre daha iyi korunduğu ve bu farkın anlamlı olduğu görüldü. Rejenerasyon evrelerinde Çalışma grubunun daha fazla mitoz gösterdiği ve karaciğerde kütleli olarak daha fazla büyüme sağladığı görüldü.

7-KAYNAKLAR

- 1- Şen M, Turan M. Karaciğer metastazı olan kolorektal kanserlerde cerrahi yaklaşım. Cumhuriyet Tıp Dergisi 2009;31:331-338.
- 2- Veteläinen R, Van Vliet AK, Van Gulik TM. Severe steatosis increases hepatocellular injury and impairs liver regeneration in rat model of partial hepatectomy Ann Surg 2007;245:44-50.
- 3- Calmus Y, Weill B, Ozier Y et al. Immunosuppressive properties of chenodeoxycholic and ursodeoxycholic acids in the mouse. Gastroenterology 1992;103: 617–621.
- 4- Yoshikawa M, Tsuji T, Matsumura K. et al. Immunomodulatory effects of ursodeoxycholic acid on immune responses. Hepatology 1992;16:358– 364.
- 5- Coughlin JP, Austen Jr WG, Donahoe PK. et al. Liver regeneration during immunosuppression. J. Pediatr. Surg. 1987;22:566–570.
- 6- Okamura N, Tsukada K, Sakaguchi T. et al. Enhanced liver regeneration by FK 506 can be blocked by interleukin-1 and interleukin-2. Transplant. Proc 1992;24:413–415.
- 7- Kuran O. Sistematik Anatomi. Filiz Kitabevi, İstanbul 1983;429–443.
- 8- Meyers WC, Jones RS. Anatomy. In Meyers WC, Jones RS (eds) Textbook of liver and biliary surgery, JB Lippincott Company, Philadelphia 1990;18-38.
- 9- Schwartz's Principles of Surgery (8.th ed) McGraw-Hill. Philadelphia 2005;1139-1142.
- 10- Townsend MC, Beauchamp RD, Evers BM. Liver. In: Meyers WC, Chan RS (Eds). Sabiston Textbook of Surgery 16 th. WB Saunders Company, Philadelphia 2001; 997–1059.
- 11- Meyers WC, Jones RS. Anatomy. In Meyers WC, Jones RS (eds) Textbook of liver and biliary surgery. JB Lippincott Company, Philadelphia 1990;18-38.

- 12- Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Basic histology 9th. Lange. Connecticut 1998;307–320.
- 13- Norton JA, Bollinger RR, Chang AE, et al. Liver. In: Hemming A, Gallinger S (Eds). Surgery. Basic Science and Clinical Evidence. Springer, San Francisco 2000; 585–616.
- 14- Huguet C, Addario-Chieco P, Gavelli A et al. Technique of hepatic vascular exclusion for extensive liver resection. Am J Surg 1992;163:602–605.
- 15- Skandalakis JE, Gray SW, Rowe JS. Anatomical complications in general surgery. McGraw-Hill Book Company, New York 1986;103–24.
- 16- Bismuth H. Surgical anatomy of the liver. In Bengmark S, Blumgart LH (eds) Liver surgery. Churchill Livingstone, Edinburgh 1986;1–7.
- 17- Delattre JF, Avisse C, Flament JB. Anatomic basis of hepatic surgery. Surg Clin North Am 2000;80:345–362.
- 18- Dominioni L, Chiappa A, Cuffari S. et al. Vascular occlusions during resection of the liver. In: Dionigi R, Madariaga J (eds). New technologies for liver resections. Karger Landes Systems Basel 1997;68–94.
- 19- Ratych RE, Smith GW. Anatomy and physiology of the liver. GD Zuidema.(Ed). Shackelfords Surgery Of The Alimentary Tract. Fourth ed. Philadelphia: Saunders 1996;3:357-73.
- 20- Gerbe MA, Swan NT. Histology of the liver. Am J Surg Pathol 1987;11:709-722.
- 21- Dominioni L, Chiappa A, Cuffari S, et al. Vascular occlusions during resection of the liver. In: Dionigi R, Madariaga J (eds). New technologies for liver resections. Karger Landes Systems Basel 1997;88-102.
- 22- Hebel R, Stromberg MW. Anatomy of the Laboratory rat. The Williams & Wilkins Company, Baltimore 1976;20-25.
- 23- Brzoska MM, Moniuszko-Jakoniuk J, Pilat-Marcinkiewicz B Et al. Liver and

kidney function and histology in rats exposed to cadmium and ethanol. *Alcohol Alcohol* 2003;38:2-10.

24- Guyton AC. Liver. In: Guyton AC (Ed.). *Textbook of medical physiology* (7th ed.). WB Saunders, Philadelphia 1986;1203-1208.

25- Maingot R. *Abdominal Operations Seventh Editin*, New york ACC 1980;275-351.

26- Emre A, Kalaycı G. Karaciğerin Cerrahi Anatomisi. *Genel Cerrahi Cilt 2* 2002;1083-1090.

27- Foster JH, Berman MM. Liver Resection. *Operative Technique In. Solid Liver tumors. Major Problems in Clinical Surgery*. Philadelphia WB saunders 1977;25-33.

28- Hasanoğlu A, Erbilen M, Şahin M, Karaciğer rezeksiyonları. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi* 1994;234-240.

29- Schaffner F. Structural and functional aspects of regeneration of human liver. *Dig Dis Sci* 1991;36:1282-1286.

30- Ethier C, Kestekian R, Christine B, et al. Vitamin D depletion retards the normal regeneration process after partial hepatectomy in the rat. *Endocrinology* 1990;126:2947-2959.

31- Diehl AM, Rai R. Review: regulation of liver regeneration by pro- inflammatory cytokines. *J Gastroenterol Hepatol* 1996;11:466-470.

32- Holt DR, Thiel DV, Edelstein S, et al. Hepatic resections. *Arch Surg* 2000;135:1353-1358.

33- Higgins GM, Anderson RM. Experimental pathology of the liver Restoration oh the liver of the white rat following surgical removal. *Arch Pathol* 1931;12:186-206.

34- Perek S, Kapan S, Ed: Değerli Ü, Bozfakıoğlu Y, *Cerrahi Gastroenteroloji. Nobel Tıp Kitabevleri*. İstanbul 2000;5:194-208.

35- Nagasue N, Yukaya H, Ogawa Y et al. Human liver regeneration after major hepatic

resection. *Ann Surg* 1987;206:309.

36- Michalopoulos GK, Zarnegar R. Hepatocyte growth factor. *Hepatology* 1992;15:149-55.

37- Lindroos PM, Zornegor R, Michalopoulos GK. Hepatocyte growth factor (Hepatopietin A) rapidly increases in plasma before DNA synthesis and liver regeneration stimulated by partial hepatectomy and carbon tetrachloride administration. *Hepatology* 1991;13:743-750.

38- Nishizaki T, Takenaka K, Yoshizumi T et al. Alteration in levels of human hepatocyte growth factor following hepatectomy. *J Am Coll Surg* 1995;181:6-10.

39- Noguchi S, Ohba Y, Oka T et al. Influence of epidermal growth factor on liver regeneration after partial hepatectomy in mice. *J Endocrinol* 1991;128:425-31.

40- Amfiregülin: Farelerde Karaciğer Rejenerasyonunun Erken Tetikleyicisi. *Gastroenterology. Türkçe baskı* 2005;43-51.

41- Hashimoto M, Kothary BC, Raper S. The effects of transforming growth factor alpha and somatostatin on regenerating hepatocytes in the rat. *Regulatory peptides* 1993;44:49-59.

42- Michalopoulos GK, DeFrances MC. Liver regeneration. *Science* 1997;60-66.

43- Francavilla A, Polimeno L, Barone M et al. Hepatic regeneration and growth factors. *J Surg Oncol* 1993,13:1-7.

44- Van Thiel DH, Stauber R, Gavalier JS et al. Hepatic regeneration, Effects of age, sex hormone status, prolactin and cyclosporine. *Dig Dis Sci* 1991;36:1309-12.

45- Svonos GW, Eagon PK, Elm M et al. Effect of antiandrogen flutamide on measures of hepatic regeneration in rats. *Dig Dsi Sci* 1989;34:1916-1923.

46- Ekberg S, Luther M, Nakamura T et al. Growth hormone promotes early initiation of hepatocyte growth factor gene expression in the liver of hypophysectomised rats after partial hepatectomy. *J Endocrinol* 1992;135:59-67.

- 47- Tsujii H, Okamoto Y, Kikuchi E. et al. Prostaglandin E2 and liver regeneration. *Gastroenterology* 1993;105:495-499.
- 48- Goss JA, Mangino MJ, Callery MP et al. Prostaglandin E2 down regulates kupffer cell production of IL-1 and IL-6 during hepatic regeneration. *Am J Physiol* 1993;601-608.
- 49- Hopf NJ, Brem J, Bohl J et al. Image analysis of proliferating cells in tumors of the human nervous system: an immunohistological study with the monoclonal antibody Ki-67. *Neurosurgery* 1994;35:917-923.
- 50- Dalquen P, Baschiera B, Chaffard R et al. MIB-1 (Ki-67) immunostaining cancer cells in cytologic smears. *Acta Cytol* 1997;41:229- 237.
- 51- Hopf NJ, Brem J, Bohl J et al. Image analysis of proliferating cells in tumors of the human nervous system: an immunohistological study with the monoclonal antibody Ki-67. *Neurosurgery* 1994;35:917-923.
- 52- Dalquen P, Baschiera B, Chaffard R et al. MIB-1 (Ki-67) immunostaining cancer cells in cytologic smears. *Acta Cytol* 1998;42:229-237.
- 53- Batman F, Arslan S Karaciğer fizyolojisi. Sayek İ.(ed). *Temel cerrahi* 1996;2:1205-1206.
- 54- Navarro-Gonzalves JA, Garcia-Benayas C, Arenas J Semiautomated measurement of nitrate in biological fluids. *Clin* 1998;44:679-681.
- 55- Angermuller BC, Otto SG. Effect of tauroursodeoxycholic acid on bile acid-induced apoptosis in primary human hepatocytes. Stiehl, A. *Eur. J. Clin. Invest* 2000;30:203-209.
- 56- Angermuller BC, Tox S. Effect of tauroursodeoxycholic acid on bile-acid-induced apoptosis and cytolysis in rat hepatocytes. *A.J. Hepatol* 1998;99-106.
- 57- Keene CD, Rodrigues CMP, Eich T et. al. Tauroursodeoxycholic acid, a bile acid, is neuroprotective in a transgenic animal model of Huntington's disease. *Proc Natl Acad. Sci (USA)* 2002;671-676.

- 58- Rodrigues CMP, Fan G, Wong PY et. al. Ursodeoxycholic acid may inhibit deoxycholic acid-induced apoptosis by modulating mitochondrial transmembrane potential and reactive oxygen species production. *Mol Med* 1998;4:165-178.
- 59- Mayne M, Ni W, Yan HJ et. al. *J.Stroke*. 2001;240-248.
- 60- Hickenbottom SL, Grotta JC, Strong R et al. *J. Stroke* 1999;30: 2472-2477.
- 61- Stiehl A, Benz C, Sauer P. Mechanism of hepatoprotective action of bile salts in liver disease. *Gastroenterol. Clin North Am* 1999;28:195-209.
- 62- Heuman DM, Mills AS, McGall J et al. Conjugates of ursodeoxycholate protect against cholestasis and hepatocellular necrosis caused by more hydrophobic bile salts. *Gastroenterology* 1991;100:203-211.
- 63- Harada K, Ozaki S, Gershwin ME et al. Enhanced apoptosis relates to bile duct loss in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1997;26:1399-1405.
- 64- Pageaux GP, Blanc P, Perrigault PF et al. Failure of ursodeoxycholic acid to prevent acute cellular rejection after liver transplantation. *J Hepatol* 1995;23:119-122.
- 65- Bioulac-Sage P, Lafon ME, Saric J, et al. Nerves and perisinusoidal cells in human liver. *J Hepatol* 1990;10:105-112.
- 66- Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD, Ursodeoxycholic acid` mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders. *J Hepatol* 2001;35-36.
- 67- Friman S, Persson H, Schersten T, et al. Adjuvant treatment with ursodeoxycholic acid reduces acute rejection after liver transplantation. *Transpl Int* 1992;5:187-189.
- 68- Beuers U, Nathanson MH, Isales CM, et al. Tauroursodeoxycholic acid stimulates hepatocellular exocytosis and mobilizes extracellular Ca²⁺ mechanisms defective in cholestasis. *J Clin Invest* 1993;92:2984-2993.
- 69- Sakaguchi T, Lili L. Hepatic branch vagotomy can block liver regeneration enhanced by ursodesoxycholic acid in 66% hepatectomized rats, *Autonomic Neuroscience. Basic and Clinical* 2002;99:54–57.

- 70- Tannuri AC, Tannuri U, Wakamatsu A et al. Effect of the immunosuppressants on hepatocyte proliferation and apoptosis in a young animal model of liver regeneration, an immunohistochemical study using tissue microarrays. *pediatric trasn* 2008;12:73-79.
- 71- Fan Y, Praet M, Huysse JV et al. Effects of portal vein arterialization on liver regeneration after partial hepatectomy in the rat, *Liver Transplantation* 2002;8:146-152.
- 72- Kagure K, Zhang YQ, Shibata H et al. Immediate onset of DNA synthesis in remnant rat liver after %90 hepatectomy by an administration of follistatin. *J Hepatol* 1998;28:977-984.
- 73- Gerdes J, Schwab U, Lemke H et al. Production of a Mouse monoclonal antibody reactive with a human antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer* 1983;31:13-20.
- 74- Navarro J, Garcia J, Arenas J et al. Semiautomated measurement of nitrate in biological fluids. *Clin. Chem* 1998;44:679-681.
- 75- Şaylı BS. Medikal Genetik. *Sodeman's Pathologic Physiology. Türkiye Klinikleri Yayınevi* 1991:73-77.
- 76- Mc Sween RNM. Anthony PP. Scheuer PJ. *Pathology of the liver.* Churchill Livingstone, Edinburgh, London, New York 1979;6-7.
- 77- Kissane JM. Anderson WAD. *Anderson's Pathology. Liver pathology.* W.B Saunders Company 1988;458-476.
- 78- Cotran R. Kumar V. Robbins SL. *Pathologic Basis of Disease. Cellular Pathology II.* W. B. Saunders Company 1999;31-49.
- 79- Madding GF. Kennedy PA. *Trauma to the liver.* W.B Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto 1971;94-96.
- 80- Boulton RA. Alison RM. Golding M Et al. Augmentation of the early phase of liver regeneration after 70% partial hepatectomy in rats following selective Kupffer cell depletion. *J Hepatol* 1998;29:271-280.

- 81- Assy N, Spira G, Paizi M et al. Effect of vascular endothelial growth factor on hepatic regenerative activity following partial hepatectomy in rats. *J Hepathol* 1999;30:911-915.
- 82- Marcos A, Fisher RA, Ham JM et al. Liver regeneration and function in donor and recipient after right lobe adult to adult living donor liver transplantation. *Transplantation* 2000;69:1375-1379.
- 83- Takeishi T, Hirano K, Kobayashi T et al. The role of kupffer cells in liver regeneration. *Arch Histol Cytol* 1999;5:413-422.
- 84- Kraizer Y, Mawasi N, Seagal J et al. Vascular endothelial growth factor and angiopoietin in liver regeneration. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;209-215.
- 85- Assy N, Spira G, Paizi M et al. Effect of vascular endothelial growth factor on hepatic regenerative activity following partial hepatectomy in rats. *J Hepathol* 1999;30:911-915.
- 86- Faubion WA, Guicciardi ME, Miyoski H et al. Toxic bile salts induce rodent hepatocyte apoptosis via direct activation of Fas. *J Clin Invest* 1999;103:137-145.
- 87- Goulis J, Leandro G, Burroughs AK. Randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. *Lancet* 1999;354:1053-1060.
- 88- Mosbah IB, Fernández A. Endoplasmic reticulum stress inhibition protects steatotic and non-steatotic livers in partial hepatectomy under ischemia– reperfusion: *Cell Death and Disease* 2010;10-11.
- 89- Yormaz S. Deneysel Parsiyel Hepatektomide N-asetil sistein, Propofol, E vitamini, Silybum Marianumun karaciğer Rejenerasyonu üzerine etkilerinin karşılaştırılması. Kahramanmaraş K.S.U de yayımlanmış yüksek lisans tezi 2010:64-74.
- 90- Aoki T, Murakami M, Niiya T et al. Capacity of hepatic regeneration following a second partial hepatectomy in rats. *Hepatology Research* 2001;21:228-241.
- 91- Furuta, K, Kakita A, Takahashi T et al. Experimental study on liver regeneration

after simultanous partial hepatectomy and pancreatectomy. Hepatology Research 2000;17:223-236.

92- Başoğlu İ, Balık M, Kavak A Et al. Effects of growth hormone on hepatic regeneration. T J M S 2000;529-534.

93- Andıran F. Deneysel karaciğer sirozu geliştirilmiş ratlarda parsiyel hepatektomi ve hepatotrofik faktörlerin karaciğer rejenerasyon potansiyeli üzerine etkileri. Ankara. HUN de yayımlanmış yüksek lisans tezi 1997;8-16.

94- Li Y, Wang HY, Cho CH et al. Effects of heparin on hepatic regeneration and function after partial hepatectomy in rats. World J Gastroenterol 1999;5:305-307.

95- Takashi O, Katsuyuki Imami MD. Tauroursedeoxycholic Acid Protects Cholestasis in rat reperfused livers. Digestive Disease and sciences 1998;3:2201-2210.

96- Akyol H. Omeprazol, Lansaprazol ve Pantoprazolun Karaciğer Rejenerasyonu uzerine etkilerinin karşılaştırılması. İstanbul. Dr.Lütfi Kırdar KEAH de yayımlanmış yüksek lisans tezi 2005;22-27.