

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

**DENEYSEL PARSİYEL HEPATEKTOMİDE N ASETİL SİSTEİN, PROPOFOL,
E VİTAMİNİ, SİLYBUM MARIANUMUN KARACİĞER REJENERASYONU
ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. ERTAN BÜLBÜLOĞLU

DR. SERDAR YORMAZ
UZMANLIK TEZİ

KAHRAMANMARAŞ/2010

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince her zaman bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve sıkıntıya düştüğüm durumlarda yardımlarını esirgemeyen sevgili hocalarım , sayın üstadlarım Prof. Dr. İlhami Taner KALE'ye , Prof. Dr. Fikret EZBERCİ'ye , Doç. Dr. Ertan BÜLBÜLOĞLU'na ve Doç. Dr. Mehmet Fatih YÜZBAŞIOĞLU'na teşekkürü bir borç bilirim.

Araştırma çalışmam boyunca bana destek ve özverisini esirgemeyen değerli hocam, tez danışmanım Doç.Dr. Ertan BÜLBÜLOĞLU'na teşekkürü bir borç bilirim.

Yine bu çalışmam sırasında emeklerini ve yardımlarını bir an olsun esirgemeyen Doç. Dr. Harun ÇIRALIK'a, Doç. Dr. Ergül Belge KURUTAS'a, Yenişehir Devlet Hastanesi Biyokimya uzmanları Dr. Ahmet Alpay KÖYLÜ ve Dr. Behçet Kemal SÖNMEZ'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca iyi ve kötü günlerimizde birbirimize destek olup sırt verdiğimiz genel cerrahi ekibinin göz ardı edilemez bir parçası olan servis ve ameliyathane hemşire ve personeline de teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca çalışmalarım ve uzmanlık eğitimim süresi boyunca beraber çalıştığımız genel cerrahi asistan grubuma ve Dr. Çağlayan DENİZ'e teşekkür ederim.

Karanlık ve sıkıntılı günlerin ardından aydınlık ve güzel şafakların geleceğini, ülkemizin yarınlarındaki karanlıkları aydınlatan bir sağlık neferi olmamı hayatı boyunca tavsiye ve temenni eden, bugünleri görmesini çok istediğim babam merhum Dr. İbrahim YORMAZ' a ve sevgili Anneme, kardeşim Serkan'a ayrıca bana her türlü sıkıntıda sırt verip zor günlerimde sığınak olan sevgili eşim Dr. Burcu YORMAZ' a ve biricik oğlum İbrahim Efe' ye teşekkür ederim.

Dr. Serdar Yormaz

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLOLAR DİZİNİ.....	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
KISALTMA LİSTESİ	IX
ÖZET, ANAHTAR KELİMELER	XI
ABSTRACT, KEYWORDS.....	XIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Karaciğerin anatomisi	3
2.1.1. Vasküler anatomi	7
2.1.2. Karaciğerin Embriyolojisi ve histolojisi	9
2.1.3. Sıçan karaciğeri ve sindirim sistemi özellikleri... ..	11
2.1.4. Karaciğerin Fonksiyonları.....	11
2.2. Karaciğer Rejenerasyonu	15
2.2.1. Parsiyel Hepatektomi Sonrası Hücresel Mekanizmalar.....	19
2.2.2. Hepatik Rejenerasyonda Moleküler Mekanizmalar.....	21
2.2.3. Parsiyel hepatektomi sonrası gen aktivasyonu.....	23

2.2.4. Acil-Erken Genler	23
2.2.5. Transkripsiyon Faktör Aktivasyonu.....	24
2.2.6. Gecikmiş Erken Genler ve Hücre Döngüsü Genleri.....	30
2.2.7. Karaciğer rejenerasyonunun başlatıcıları ve aktivatörleri	31
2.2.7.1. Karaciğer Rejenerasyonunu Aktive Eden Faktörler.....	32
2.2.7.2. Karaciğer Rejenerasyonunu İnhibe Eden Faktörler	36
2.3. Hepatosellüler zedelenmenin değerlendirilmesi	38
2.4. N Asetil Sistein	38
2.5. Propofol	40
2.6. E Vitamini.....	45
2.7. Silybum Marinaum	50
3. MATERYAL METOD	55
3.1. Deney Hayvanları	55
3.2. Deneysel Model	55
3.2.1. Çalışma Grupları	57
3.2.2. Cerrahi İşlem.....	58
3.3. Parametreler	59
3.3.1. Morfolojik Parametreler.....	59
3.3.2. Biyokimyasal Parametreler	59
3.3.3. Histopatolojik Parametreler	60

3.3.3.1. İmmunohistokimyasal Uygulamalar	60
3.4. İstatistik.....	61
3.4.1. İstatiksel Araştırmanın Metodu.....	61
3.4.1.1. Student T Testi	62
3.4.1.2. Anova (Varyans analiz).....	62
3.4.1.3. Mann Whitney U Testi.....	63
3.4.1.4. Kruskall-Wallis Testi	63
3.4.1.5. İstatiksel Araştırmanın Analizi.....	64
4. BULGULAR.....	64
4.1. Biyokimya Analiz Sonuçları.....	64
4.1.1. AST değerleri.....	64
4.1.1.1. Üçüncü Gün.....	64
4.1.1.2. Yedinci Gün	65
4.1.2. ALT Değerleri.....	67
4.1.2.1. Üçüncü Gün.....	67
4.1.2.2. Yedinci Gün	68
4.1.3. Rejenerasyon Oranları.....	68
4.1.3.1. Üçüncü Gün.....	70
4.1.3.2. Yedinci Gün	71

4.1.4. Ki-67 değerleri	72
4.1.4.1. Üçüncü Gün.....	72
4.1.4.2. Yedinci Gün	73
4.2. Histopatolojik Bulgular.....	74
5. TARTIŞMA.....	77
6. SONUÇ	87
KAYNAKLAR	89

TABLULAR DİZİNİ

Tablo I: Deneklerin 3. günde AST değerleri64
Tablo II: Deneklerin 7. günde AST değerleri67
Tablo III:Deneklerin 3. günde ALT değerleri.....	.71
Tablo IV: Deneklerin 7. günde ALT değerleri72
Tablo V : Deneklerin 3. günde Ro değerleri.....	.73
TabloVI : Deneklerin 7. günde Ro değerleri74
TabloVII : Deneklerin 3. günde Ki-67 değerleri75
TabloVIII : Deneklerin 7. günde Ki-67 değerleri.....	.76

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Karaciğer Rezeksiyonunda Cerrahi Modeller	3
Şekil 2: Karaciğerin Koroner Ligamanları	4
Şekil 3: Karaciğerin Ve Ligamanlarının Diyaframla İlişkisi.....	5
Şekil 4: Karaciğerin Segmentleri.....	7
Şekil 5: Karaciğerin Histolojisi	9
Şekil 6: Karaciğerin Embriyolojisi.....	10
Şekil 7: Hepatik Lobülün 3 Boyutlu Polihedral Görünümü	12
Şekil 8: Kafkaslara Zincirlenen Prometheus	15
Şekil 9: Parsiyel Hepatektomi Sonrası Karaciğer Rejenerasyonu	17
Şekil 10: Parsiyel Hepatektomi Sonrası Rejenerasyon.....	18
Şekil 11: Karaciğer Rejenerasyonunda Meydana Gelen Hücresel Olaylar	20
Şekil 12: Karaciğer Rejenerasyonundaki Hücrelerin Soyağacındaki İlişkileri	22
Şekil 13: Parsiyel Hepatektomi Sonrasındaki Karaciğerde Gen Aktivasyon Dizini	23
Şekil 14: Karaciğer Renerasyonundaki Hücre Döngüleri.....	24
Şekil 15: Transkripsiyon Faktör Aktivasyonuna Ve DNA Sentezine Yol Açan Olaylar ...	25
Şekil 16: Karaciğer Rejenerasyonunda Hücresel Sinyalizasyon Sistemi 1	28
Şekil 17: Karaciğer Rejenerasyonunda Hücresel Sinyalizasyon Sistemi 2	29
Şekil 18: Hepatik Rejenerasyon Esnasında Büyüme Etkileyen Faktörler.....	32
Şekil 19: Propofolün Kimyasal Yapısı	40
Şekil 20: E Vitamini Formülü Ve Formları	45
Şekil 21: E Vitamini Formları	45
Şekil 22: Meryem Ana Dikeni 1	49
Şekil 23: Meryem Ana Dikeni 2	56
Şekil 24: İnsizyon Alanı	56
Şekil 25: %70 Parsiyel Hepatektomi Yapılması.....	56

Şekil 26: İnferyor Vena Cavadan Kan Alınması.....	56
Şekil 27: Parsiyel hepatektomi sonrasında kalan doku.....	56
Şekil 28: Parsiyel Hepatektomi Tekniği.....	59
Şekil 29 :Grupların 3. Gün AST Değerleri.....	65
Şekil 30: Grupların 7. Gün AST Değerleri.....	66
Şekil 31: Grupların 3. Gün ALT Değerleri.....	68
Şekil 32: Grupların 7. Gün ALT Değerleri.....	69
Şekil 33: Grupların 3. Gün Ro Değerleri.....	70
Şekil 34: Grupların 7. Gün Ro Değerleri.....	71
Şekil 35: Grupların 3. Gün Ki-67 Değerleri.....	73
Şekil 36: Grupların 7. Gün Ki-67 Değerleri.....	74
Şekil 37: Kontrol Grubu 3.Gün.....	75
Şekil 38: Kontrol Grubu 7.Gün.....	75
Şekil 39: Sham Grubu 3.Gün.....	75
Şekil 40: Sham Grubu 7.Gün.....	75
Şekil 41: NAC Grubu 3.Gün.....	75
Şekil 42: NAC Grubu 7.Gün.....	75
Şekil 43: Propofol Grubu 3. Gün.....	76
Şekil 44: Propofol Grubu 7. Gün.....	76
Şekil 46: Silybum Grubu 3.Gün.....	76
Şekil 47: Silybum Grubu 7.Gün.....	76
Şekil 48: Vitamin E Grubu 3.Gün.....	76
Şekil 49: Vitamin E Grubu 7.Gün.....	76

KISALTMA LİSTESİ

- İFN: İnterferon
İL: İnterlökin
NAC: N-Asetil Sistein
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: Tümör nekroze edici faktör
TNF-N: Tumor Necrosis Factor-alfa
C, Celcius degree: Santigrat derece
ML: Mililitre
mg: Miligram
Kg: Kilogram
cm: Cantimeter (santimetre)
rpm: Revolution per minute (devir/dakika)
L: Liter (litre)
Stat-3: Trandüksiyofaktörler beliteci
micrometer (mikrometre=mikron): 10⁻⁶ metre
AP-1:aktivatör protein- 1
RA: Rölatif ağırlık

Sh: Sham grubu
K: Kontrol grubu
Si: Silybum Marinaum grubu
A:N Asetil sistein grubu
P:Propofol grubu
E: E Vitamini grubu
VCI: Vena Cava İnferior
PBS: Phosphate buffered salin(fosfat tuzu tamponu)
HRP AEC: Horse radısh peroxıdase aminoethyl carbazol
Sig: Significance
RO: Rejenerasyon oranı
PCNA: Prolifere cell nucleer antıgen
PH:Parsiyel Hepatektomi
I/B: İnhibitör kapa B
Gsh:Glutatyon
Ark.:Arkadaşları

ÖZET

DENEYSEL PARSİYEL HEPATEKTOMİDE ASETİL SİSTEİN, PROPOFOL, E VİTAMİNİ, SİLYBUM MARIANUMUN KARACİĞER REJENERASYONU ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Karaciğer rezeksiyonu son 10 yılda preoperatif tanı yöntemlerinin gelişmesi, cerrahi tekniklerde gelişme ve iyileşme, postoperatif bakımın gelişimi ile daha güvenli yapılabilir hale gelmiştir. Karaciğer rezeksiyonunda postoperatif mortalite direkt olarak preoperatif karaciğer fonksiyonları ve rezeke edilen karaciğer volümüne bağlıdır. Normal parankimli kalan karaciğer dokusundaki rejenerasyon, doku yaralanmaları ve hepatosellüler nekroz sonrası fonksiyonel hepatik kitlenin kısa sürede yerine konulması için çok önemli bir destek mekanizmadır. Rejenerasyonun normal olarak gerçekleşebilmesi için hepatositler, karaciğer parankim dışı hücreleri ve çeşitli sistemik faktörlerin karşılıklı uyum içerisinde etkileşimleri gereklidir. Bu etkileşimler arasında lokal ve parakrin mekanizmalar, hücreler arası moleküler kontrol mekanizmaları belirleyici rol oynamaktadır. Majör karaciğer rezeksiyonlarından sonra rejenerasyon üzerine etkili olabilecek birçok ajan kullanılmasına rağmen hala ameliyat sonrası mortalite ve morbidite hala yüksek seyretmekte olup, bu konuda çalışmalar hız kesmeden devam etmektedir.

Biz de bu çalışmada Cerrahide en büyük problem oluşturan karaciğer rezeksiyonu sonrası bütünlüğü bozulan hepatik dokunun rejenerasyonla en az maddi kayba yol açacak şekilde fonksiyonelliğini kazandıracak rejenerasyon üzerine etkili olduğunu düşündüğümüz N Asetil sistein, Propofol, E vitamini, Silybum Marianumun karaciğer rejenerasyonu üzerine etkilerini karşılaştırmalı olarak incelemeyi planladık.

Çalışmamızda aynı yaş ve ağırlıkta her grupta 8'er hayvan bulunan toplam 48 adet yetişkin wistar cinsi rat kullanıldı. Hayvanlara parsiyel hepatektomi uygulandıktan sonra kanama kontrolünü takiben sham grubunda batın kapatıldı. Laparotomi sonrasında kontrol grubunda serum fizyolojik, çalışma grubunda Propofol 25 mg/kg, N-asetil sistein 20 mg/kg, E vitamini 400 mg/kg, Silybum Marianum 100 mg/kg intraperitoneal olarak verildi. Hiç bir gruptaki hayvanlara antibiyotik uygulanmadı. Çalışmanın postoperatif 3. günde farelerin yarısı, 7.gününde de kalan yarısına reoperasyon

uygulandı ve vena kava inferiorından kan alınmak suretiyle sakrifiye edildi. Rezeke edilen karaciğer dokusunun yaş ağırlıkları tartılarak kaydedildi. Alınan kan örneklerinden aspartat amino transferaz(AST), alanin aminotransferaz(ALT) ölçümleri yapıldı. Histopatolojik parametre için Ki-67 proliferasyon indeksi kullanıldı.

Değerlendirme sonucunda 3. ve 7. günlerdeki AST, ALT değerleri Ki-67 değerleri, rejenerasyon oranları kontrol ve sham grubuna göre daha yüksek olup, istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p<0,05$). Çalışma grubundan Silybum kullanılan gruptaki AST, ALT Ki-67, Ro değerleri diğer çalışma gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Sonuç olarak; çalışma grubunda kullanılan Silybum Marinaum, E vitamini, N Asetil sistein, Propofol'un hepatik rejenerasyonu üzerine olumlu etkileri olduğu özellikle de silybum uyguladığımız gruptaki rejenerasyonun değerli ve önemli olduğu kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Parsiyel hepatektomi, Silybum marinaum, Karaciğer, rejenerasyon

ABSTRACT

THE COMPARISON OF THE EFFECTS OF HEPATIC REGENERATION AFTER PARTIAL HEPATECTOMY, SILYBUM MARINAUM, PROPOFOL, N ACETYL CYSTEIN AND VITAMIN E ON LIVER.

Liver resection have started to be implemented through more secure way in the last ten years via the help of the improvements in preoperative diagnosis methods, the developments in operation techniques and with the positive increase in postoperative care. Postoperative mortalite is directly related to preoperative liver functions and the volume of the reseceted liver.

The regeneration in the liver with normal parancime rate is a very significant supportive factor for the renewal of the functional hepatic part after tissue damages and hepatocellular necrosis. For the normal occurance of regeneration the mutual interact on of the hepatocytes, liver parancime outer cells and various systemic factors is necessary. During these interactions local and paracrin mechanisms, moleculer control mechanisms among cells are determining elements. Despite the usage of lots of agents which might be influential on regeneration after major liver resections the rate of mortalite and morbidity is still high and the studies carried out on this issue is going on without losing any speed in this study.

The researcher aimed out depicting the effects of N acetyl cystein ,Propofol, Vitamin E ,Silybum Marinaum in acomparative manner on the regeneration of the hepatic tissue after the liver resections with the least loss which is the biggest problem in operation world. In our study 48 rats, 8 in each group, rats whose ages and weights are the same wil be utulised. After the administration of partial hepatectomy on the rats following the bleeding control aside from the sham group, control ,all groups were given agents in intraperitoneal way for the control group serum physiologic, 25 mg /kg for propofol, 20 mg/kg for N acetyl cystein, 400 mg/kg for vitamin E ,10 mg/kg for silybum group. None of these groups were provided with antitibotic. On the third day of the study half of the rats and on the seventh of the study rest of the rats were reoperated and sacrificed by taking blood from vena cava inferior . Resected wet liver weights were recorded by measuring, AST, ALT were measured with the blood samples Ki-67 proliferation index was used for histopatologic parameters. A statistically meaningful difference was detected in Silybum, Vitamin E ,N Acetyl cystein, and propofol groups

fort he AST,ALT levels when cmpared to control and regeneration sham groups ($p<0,05$), Ki-67 and regeneration levels in all groups which were given agents on the third and seventh days were statistcally different when compared to control and sham groups ($p<0,05$). During the evaluation among groups AST,ALT,Ki-67,Ro levels of silybum group were statistically different when compared to the other groups ($p<0,05$).

As a result hepatic regeneration in groups where we made use of Silybum marinaum, Vitamin E, N acetyl cystein, Propofol and especially in the group where we implemented silybum was observed as meaningful and significant as an outcome of our study.

Key Words: Partialhepatectomy, Silybummarinaum, Liver, Regeneration

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer insan vücudunun en büyük iç organı olup metabolik fonksiyonların düzenlenmesinde ve immün sistemde önemli rollere sahiptir. Safra asit sentez ve sekresyonu, plazma lipoprotein, lipit ve protein sentezi, kan glikoz dengesi, vitamin depolanması (A, D, E, K ve B₁₂), egzojen ve endojen bileşiklerin biyotransformasyonu, detoksifikasyonu ve ekskresyonu gibi birçok temel ve fizyolojik olaylarda ana merkez olarak rol oynamaktadır.

Karaciğer rezeksiyonu geçtiğimiz son 10 yılda preoperatif tanı yöntemlerinin gelişmesi, cerrahi tekniklerde gelişme ve iyileşme, postoperatif bakımın gelişimi ile daha güvenli yapılabilir hale gelmiştir. Karaciğer rezeksiyon ve travmatik hasar sonrasında kendini hızlıca doku rejenerasyonuna götüren tek organdır. Karaciğer rezeksiyonu sonrası karaciğer mevcut fonksiyonlarının süregelmesi için rezeksiyon öncesi ve esnasında hepatik iskemi süresi ve etkisinin mümkün olduğunca azaltılması gerekmektedir. Bunun yanı sıra rezeksiyon sonrası hepatik kan akımının artırılması ve inflamatuvar olayların azaltılması günümüzde giderek artan öneme sahip olmaktadır.

Karaciğer rezeksiyonunda postoperatif mortalite direkt olarak preoperatif karaciğer fonksiyonları ve rezeke edilen karaciğer volümüne bağlıdır. Normal parankimli kalan karaciğer dokusundaki rejenerasyon, doku yaralanmaları ve hepatosellüler nekroz sonrası fonksiyonel hepatik kitlenin kısa sürede yerine konulması için çok önemli bir destek mekanizmadır. Hepatositlerde mitoz çok nadirdir, lakin parsiyel hepatektomi sonrası 24 saat içinde aktif hücre replikasyonu başlar ve organın ilk ağırlığına erişinceye kadar devam eder. Rejenerasyon daha çok rezidüel lobüllerin büyümesi ve daha çok yeni lobüllerin oluşması şeklinde olur.

Rejenerasyonun normal olarak gerçekleşebilmesi için hepatositler, karaciğer parankim dışı hücreleri ve çeşitli sistemik faktörlerin karşılıklı uyum içerisinde etkileşimleri gereklidir. Bu etkileşimler arasında lokal ve parakrin mekanizmalar, hücreler arası moleküler kontrol mekanizmaları belirleyici rol oynamaktadır(1). Günümüzde yapılan anjiyografi, bilgisayarlı tomografi ve sintigrafi gibi yöntemlerle yapılan çalışmalarda karaciğer rezeksiyonu sonrası çocuklarda üç aydan kısa sürede, erişkinde üç ile altı ay arasında sürelerde karaciğerin kendini yenilediği ve eski boyutuna ulaştığı gösterilmiştir (2-3). İnsan karaciğerinin %85'lere varan rezeksiyonları bile tolere edebildiği bildirilmektedir (4). Hepatik rejenerasyon için gerekli uyaranlar

ekstrahepatik organlar, pankreas, rejenere olan karaciğerin kendisinden kaynaklanan humoral faktörlerdir (5,6).

Majör karaciğer rezeksiyonlarından sonra rejenerasyon üzerine etkili olabilecek birçok ajan kullanılmasına rağmen hala ameliyat sonrası mortalite ve morbidite hala yüksek seyretmekte olup, bu konuda çalışmalar hız kesmeden devam etmektedir. 21. yüzyılda karaciğer rejenerasyonu üzerine yapılan çalışmalarda rejenerasyon mekanizması daha iyi anlaşılmasına rağmen; karaciğer rejenerasyonunda kullanılan çeşitli kimyasal, fiziksel ve biyolojik ajanlardan hiçbiri yaygın olarak klinik uygulamaya girmemiştir.

İntravenöz bir anestezi ajanı olan propofol hayvan parsiyel hepatektomi modelinde karaciğer rejenerasyonu sırasında lipid peroksidasyonunu azaltmakta, doku antioksidan savunma sistemlerini kuvvetlendirip oksidatif hasara karşı koruyucu etki göstermektedir. Parsiyel hepatektomi sonrası karaciğer rejenerasyonu sırasında açığa çıkan serbest oksijen radikallerinin anormal artışı, mitokondrial antioksidan enzimler tarafından karşılanmakta ve bu enzimler kullanıma bağlı azalmaktadır (7,8). N Asetil sistein; akciğer ve karaciğerde glutatyon sentezine sistein verici olarak katılır ve glutatyon sentezini artırır. Bununla beraber serbest oksijen radikallerini bağlar, böylece hücre hasarını önleyerek koruyucu görev yapar (9,10). Bir vitamin olarak doğada en yaygın şekilde dağılmış halde bulunan ve en büyük biyolojik aktiviteye sahip olan tokoferol α -tokoferoldur. α - tokoferol(E vitamini) potent bir antioksidandır ve özellikle membran lipid peroksidasyonuna etkidir. Monositlerde ve/veya kupfer hücrelerinde tümör nekrosis faktör- α , interlökin -I, interlökin 6, interlökin 8 üretimini baskılamakta ve karaciğerde kollajen α 1 gen ekspresyonunu inhibe etmektedir (11). Silybum Marinaum bitkisinin bileşiminde bulunan flavonolignandan meydana gelen silymarin, toxifilin, quarcetrin, albümin, müsilaj gibi maddeler karaciğeri koruyucu özellik göstermektedir. Ayrıca bu bitkinin %70-80 silymarin içermesinden dolayı antioksidan etki göstererek karaciğeri serbest radikallerin zararlarından korur. Aynı zamanda karaciğer hormonlarının, ilaçların ve kimyasalların detoksifikasyonundan sorumludur (12).

Rejenerasyon için yeni tedavi stratejilerine günümüzde halen ihtiyaç duyulmaktadır, bu nedenle biz de karaciğere etkilerinden dolayı deneysel parsiyel hepatektomide rejenerasyon üzerine etkili olduğunu düşündüğümüz N Asetil sistein, propofol, E vitamini (α tokoferol) ve silybum marianumun karaciğere rejenerasyonu üzerine etkilerini karşılaştırmalı olarak etkilerinin araştırma amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

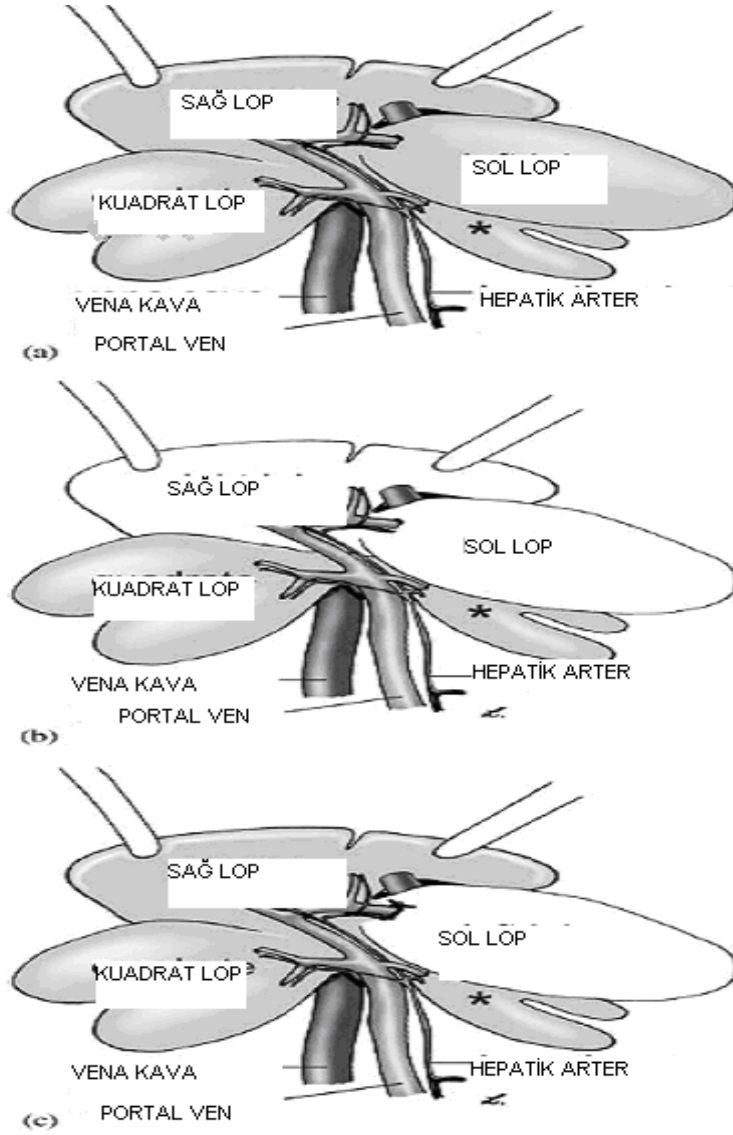
2.1 KARACİĞER

2.1.1 Karaciğerin Anatomisi

Karaciğer insan vücudundaki deriden sonraki en büyük organı olup ortalama 1400-1700 gram arasında ağırlığı değişmektedir, yeni doğanda toplam vücut ağırlığının yaklaşık olarak %5' i kadar iken yetişkinde bu oran % 2' dir. Karaciğer inferiorunda duodenum, transvers kolon, sağ sürrenal bez, sağ böbrek ile medialde ise özefagus ve mide ile komşudur.

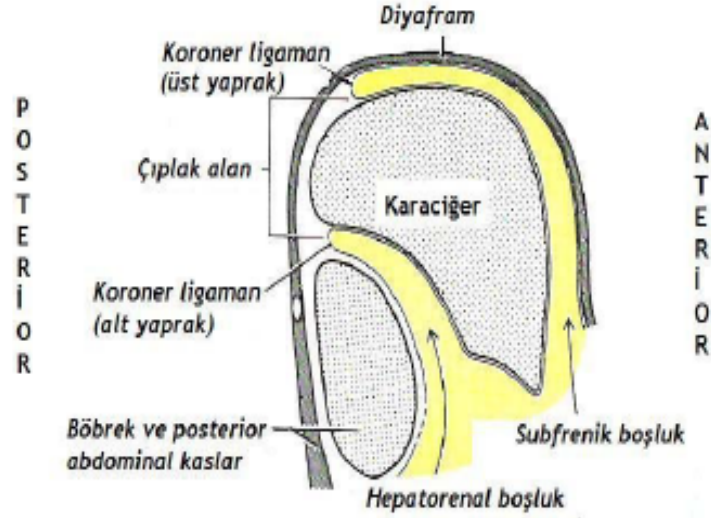
Karaciğer sağ 4. ve 6. İnterkostal aralıktan midklaviküler hat boyunca kostal arka kadar uzanım göstermektedir. Karaciğer diafragma altında ve diafragmaya bağlı olarak bulunur. Karaciğerin diafragmatik ve viseral olmak üzere iki yüzü vardır, diafragmatik yüzü üstte diafragma aracılığı ile sağdan sola sağ plevra, sağ akciğer, perikard ve kalp, sol plevra ve sol akciğer ile komşudur. Karaciğerin arka bölümü diafragma ve alt kostalar ile komşu olup inferior vena kava sulkusu ve çıplak alan bu bölgededir. Önde diafragma, sternum ksifoidi ve ön karın duvarına komşuluk gösterir.

Diafragmatik yüz viseral yüzden keskin bir kenarla ayrılır. Muayene sırasında ele gelen karaciğer kısmı burasıdır. 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, bu periton karaciğerin sadece arka-alt bölümünde inferior vena kava ve hepatik venlere yakın bir bölümünü örtmez, buraya 'çıplak alan' adı verilir. Glisson kapsülü içerik olarak fibroblastlar, küçük kan damarları, tip 1 ve tip 3 kollajen liflerden oluşmuştur(13-15).



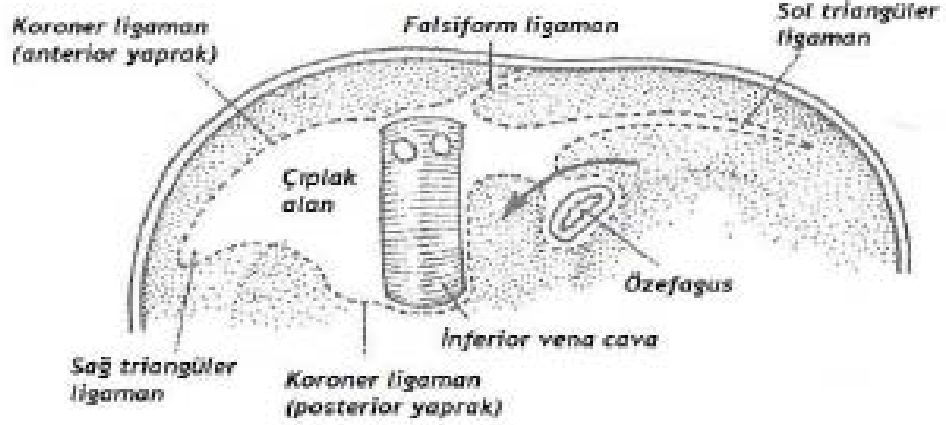
Şekil 1 Karaciğer rezeksiyonunda cerrahi modeller (a) rat anatomisi,(b) 2/3 parsiyel hepatektomi,(c)portal dal ligasyonu, gri alanlar=karaciğerin kalan fonksiyonel kütlesi, beyaz alanlar=non fonksiyone kütlesi D.Palmes, H.-U Spiegel Biomaterials 25(2004) 1601-1611 den alınmıştır.

Karaciğeri örten periton yani Glisson kapsülü iki yaprağa ayrılarak diafragma 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 (Şekil 1).



Şekil 2 Karaciğerin koroner ligamanları (lateral görüntü), Erdem Kınacı, Karaciğer parankim kanamasında kalsiyum alginat etkinliği; deneysel çalışmasından, 2007 den alınmıştır.

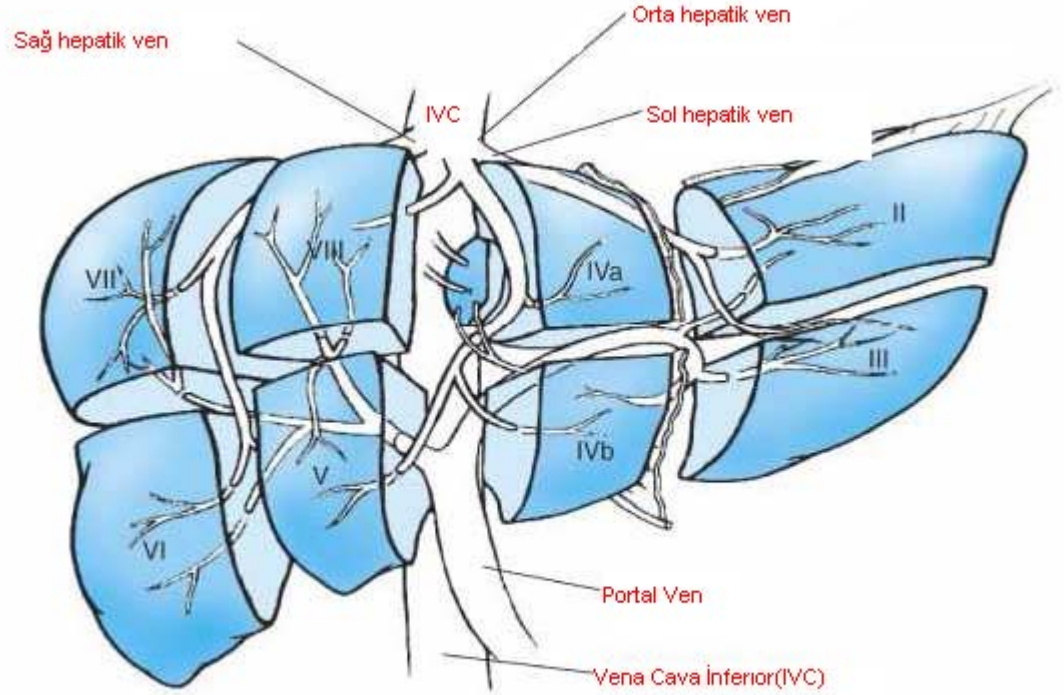
Falsiform ligament karaciğeri karın ön duvarına asar. Karaciğerin en alt kısmında oblitere olan sol umbilikal venin oluşturduğu ligamentum teres hepatis yer alır. Karaciğeri falsiform ligament, koronar ligamentler ve ligamentum teres hepatis (yuvarlak ligaman) karın ön duvarına ve diafragmağa bağlar, hepatogastrik ligamentte karaciğeri yerine tutan ligamentlerden biridir. Falsiform ve yuvarlak ligamanlar karaciğeri yüzeysel olarak sağ ve sol iki loba ayırır. Hepatoduodenal ligamentin içinde vena porta, hepatik arter ve koledok bulunur. Önde safra kesesinin sol yanından, arkada vena kava inferiorun sol yanına uzanan çizgiye ‘Ana Portal Fissür’ adı verilir. Bunu ilk olarak 1898 yılında Cantlie ileri sürmüştür, bu çizgiye ‘Cantlie çizgisi’ de denmektedir. Ana portal fissür karaciğeri iki yarı karaciğere böler, iki karaciğer bölümü yani yarı karaciğerler portal ve arteryel damarlanma ve bilier drenaj açısından birbirinden bağımsızdırlar. Sağ karaciğer yarımı da içinde sağ hepatik venin bulunduğu varsayılan sağ portal fissürle iki sektöre ayrılır (anterior veya anteromedial ve posterior veya posterolateral). Sağ portal fissür karaciğerin sağ köşesinden safra kesesi yatağının sağına çekilen çizginin ortasından inferior vena kavaya çekilen çizgiye uyar (Şekil 2).



Şekil 3 Karaciğerin ve ligamanlarının diyaframla ilişkisi(Karaciğer yerinden çıkarıldıktan sonraki görüntü). Surgical Anatomy and Technique, second edition J. Skandalakis, 2001 kitabından, pp 507 den alınmıştır.

Başka bir tanımlama ile karaciğerin sağ kenarına 5-6 cm mesafede paralel seyreden bir çizgi olarak kabul edilmiştir. Bu sektörlerin her birine bir portal ven dalı girer bu nedenle bu portal ven dallarının bulunduğu varsayılan çizgiler hepatik fissür adını alır.

Karaciğerin segmental anatomisi rezeksiyon açısından ve fonksiyonel olarak önem arzetye olup portal pedinküllerin dağılımı ve bunların hepatik venlerle ilişkisi, safra yolları ve arteriyel anatomi göz önüne alınarak karaciğer sekiz segmente ayrılmıştır. Buna göre sağ lobda 5,6,7,8. segmentler, sol lobda 2,3,4. segmentler vardır. Segment 2,3 ligamentum falsiformenin solunda segment 4 ise sağında yer almaktadır. Kaudat lob farklı bir segment olarak değerlendirilip segment 1 olarak isimlendirilmektedir. Segmenter anatomi rezeksiyon karakterini belirlemede ve vasküler ve bilier devamlılığı sağlamada önem arzetye (16) (Şekil 3,4).



Şekil 4 Karaciğerin segmentleri, „Schwartz’s Principles of Surgery,(8.th ed) McGraw-Hill, Philadelphia 2005: pp1139-1142.Kitabından alınmıştır.

2.1.1.1 Vasküler Anatomi

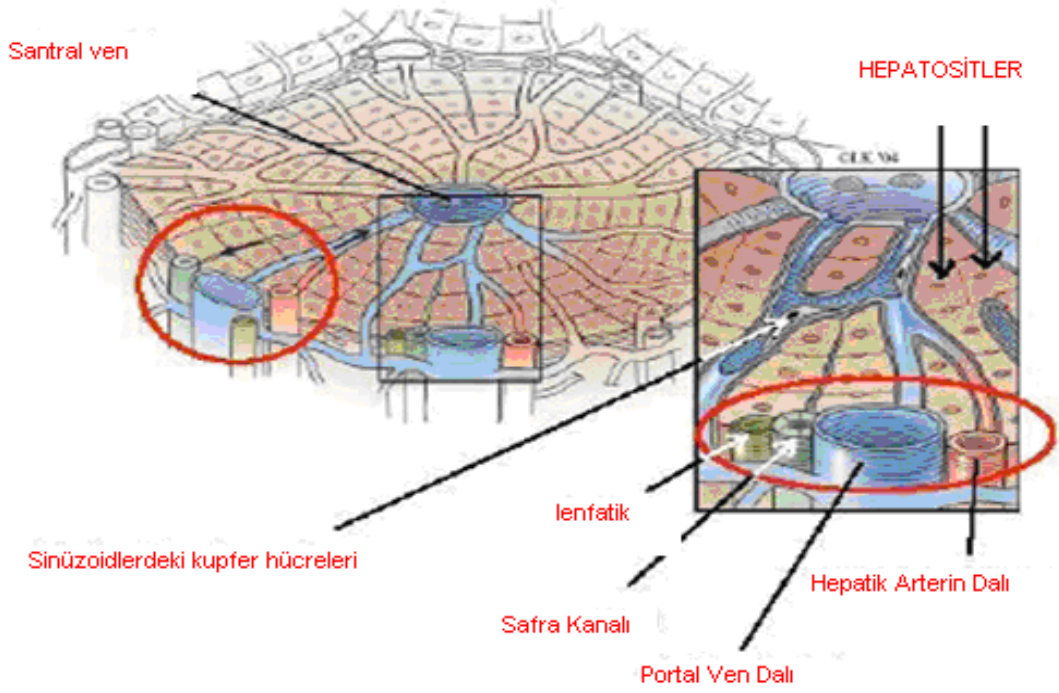
İnsanda hepatic kan akımı, erişkinde yaklaşık olarak 1600 ml kadar olup,%75 ‘i vena porta ile %25 ‘i ise hepatic arterle gelir. Karaciğerin oksijen ihtiyacının %50 ‘sini hepatic arter sağlar, vena portadaki oksijen saturasyonu yaklaşık %85 civarındadır. Total kan akımı kalp debisinin %25-30 unu oluşturmaktadır.

Hepatic arter: Hepatic arter (A. hepatica propria) , A. hepatica communis’in dalı olup arteria gastrica sinistra ve a. lienalis ile birlikte çöliak trunkustan çıkan ve omentum minus içerisinde, koledogun solunda, vena portanın önünde seyrederek karaciğere girer (17). Hepatic arter öncelikle karaciğer pedikülü içinde sağ ve sol sonrasında da karaciğerin segmentlerine göre dallara ayrılarak interlobüler arterleri oluşturur. Bu arterlerden bazıları portal yapılara akarken, bazıları da portal alanlardan farklı uzaklıklarda sinüzoidler içinde direkt olarak sonlanan arteriyollerini oluşturur. Bu sayede sinüzoidler içinde arteriyel ve portal venöz kan karışır. Hepatic arter çoklu varyasyon göstermektedir. Eğer karaciğerin bir segmenti normal hepatic arterden aldığı kana ek olarak aberan bir arterden de kan alıyorsa aksesuar arterden bahsedilir (18-20).

Eğer tüm kan bu aberan arterden geliyorsa 'replasman' bahis konusudur. Sağ hepatic arter %25 oranında superior mezenterik arterden çıkabilir ve portal venin sağ yanında seyrederek. Sol hepatic arter %25 oranında sol gastrik arterden çıkabilir. 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 (21-23).

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 seyrederek. 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 (22-24) .

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 7 cm 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 yatayıdır. Portal ven dalları karaciğer içinde segmentlere göre dağılım gösterir (25,26). 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 hepatic venler oluşur. Bu venler de vena kava inferiora açılır (18-20,27) (Şekil 5,7).



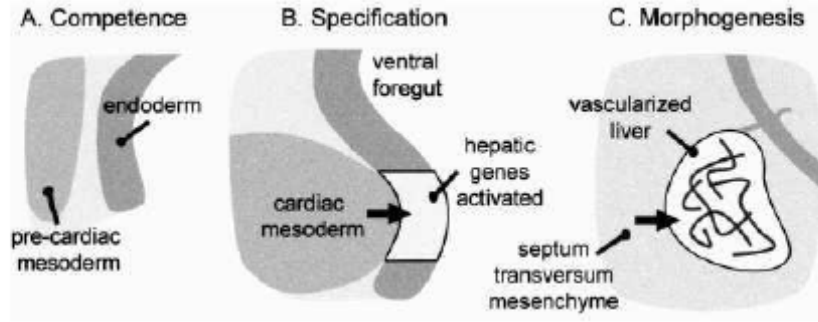
Şekil 5 Karaciğerin Histolojisi; Ökten A. Karaciğerin Fonksiyonel Anatomisi. Ökten A, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. 2001:311-314 den alınmıştır.

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 (28). Karaciğerin temel yapısal elemanı hepatositlerdir. Karaciğer 50.000-100.000 arasında değişen anatomik ünitelerden (lobül) oluşur. Karaciğer lobülü 0,7 *2 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 kan 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 (Şekil 6).



Şekil 6 Karaciğerin Embriyolojisi, (Zaret, 2000)kitabından alınmıştır.

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 (27,20-30). Sinüzoidlerin endotel tabakası ile hepatositler ‘Disse aralığı’ denilen subendotelyal bir boşlukla ayrılmışlardır ve bu kısımda karaciğerin lenf sıvısı oluşur. Yağ depolayıcı hücreler (ito hücreleri) disse aralığına yerleşmiş yıldız 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.

2.1.2. 1 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

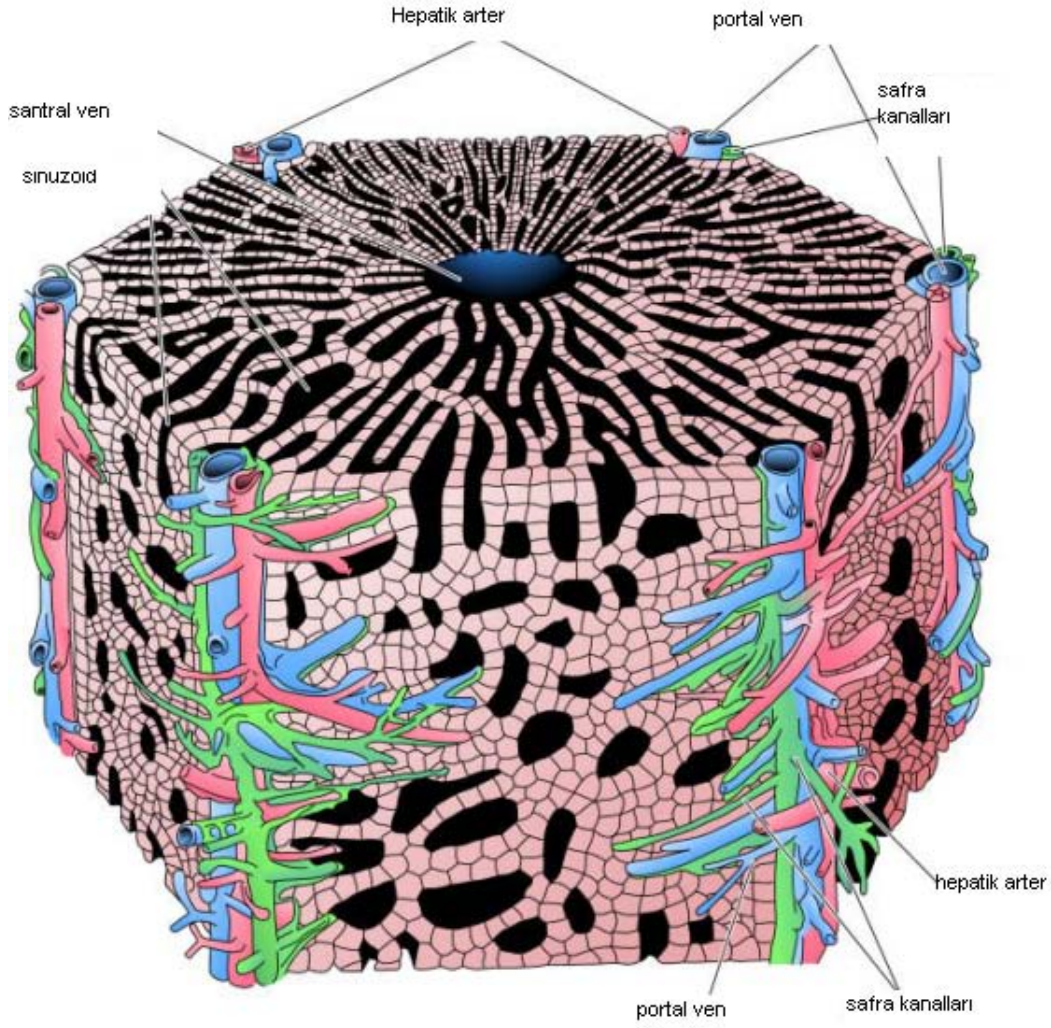
lop üzerinde yer alan umblikal fissürle ikiye ayrılır. Sağ lop inferior vena kavanın hemen sağında yer alır. Kaudat lopta parakaval ve spiegel lobu olmak üzere alt loplara ayrılır. Normal sıçan karaciğerinin histolojisine bakıldığında hegzagonal ve poligonal lobüller görülür. Bu lobüllerin ortasında santral ven ve periferinde hepatik triadlar vardır. Hepatositler santral venden ışınal tarzda trabeküller oluşturacak şekilde sıralanırlar. Bu hepatosit sıraları arasında kuppfer hücreleri içeren sinüzoidler vardır. Karaciğerin diğer önemli fonksiyonu da safra üretimi ve sekresyonudur. Önemli diğer bir özellik de sıçanlarda safra kesesinin olmamasıdır. Sıçan midesi uzun ve kıvrımlı yapıdadır. İnce bağırsaklar pilor ile mideye bağımlıdır. İnce bağırsağın ilk bölümü duodenumdur ve uzunluğu yaklaşık 10 cm kadardır. Jejunum duodenumdan sonra gelir ve bağırsağın en uzun bölümüdür, uzunluğu 9-14 cm kadardır. İleum ince bağırsağın son kısmıdır ve uzunluğu 2,5-3,5 cm kadardır. Kalın bağırsak çekum, kolon ve rektumdan oluşur. İleum ile çekum arasında ileoçekal plika vardır (31-33) .

2.1.3 Karaciğerin Fonksiyonları

Karaciğerin başlıca ve yaşamın idamesi açısından temel fonksiyonları arasında öncelikle vücut için gerekli maddelerin üretimi, bağırsaklardan dönen kanın depolanması ve filtrasyonu, vücudun metabolik sisteminin büyük kısmının regülasyonu ve koordinasyonu, vücuda zararlı maddelerin yıkımı ve atılımı, safra sekresyonunun sindirim sistemine ulaştırılması özet noktalar olarak sayılabilir.

2.1.3.1 Karbonhidrat metabolizması:

Karaciğerin karbonhidrat metabolizmasındaki öncelikli olan işlevleri arasında glikoneogenez ve karbonhidrat metabolizmasının ara ürünlerinden birçok önemli kimyasal maddenin oluşturulması, glikojen depolama, galaktoz ve fruktozu glukozla çevirme gibi birçok önemli fonksiyonları bulunmaktadır (34,35,36). Kanda normal glukoz konsantrasyonunun devamı için karaciğer çok önemli bir organdır. Örneğin, karaciğer glukozun fazlasını kandan alıp glikojen olarak depo eder ve glukoz konsantrasyonu düşmeye başladığı zaman da tekrar kana verir (karaciğerin glukoz tamponlama fonksiyonu) (17). Glukoneogenez de, kanda glukozun normal düzeyde kalmasına yardımcı olur. Karaciğerdeki bu fonksiyonlar sinüzoidlerdeki glukoz konsantrasyonu ile bağlantılı olarak insülin, glukagon ve -adrenerjik reseptör uyarılarının kontrolünde gerçekleşmektedir.



Şekil 7 Hepatik Lobülün 3 boyutlu polihedral görünümü, Ross MH, Reith EJ, Romrell LJ: The liver. In Ross RH, Reith EJ, Romrell LJ: Histology: A Text and Atlas. Baltimore, Williams & Wilkins, 1989, pp 471–478) den alınmıştır.

2.1.3.2 Protein metabolizması:

Karaciğer hücresi, öncelikle kendi varlığı için gerekli proteinlerin senteziyle beraber çeşitli plazma proteinlerinin de sentezine katılır. Karaciğerin protein metabolizmasındaki görevleri; plazma proteinlerinin sentezi, vücut sıvılarından amonyağın temizlenerek üre oluşumu, aminoasitlerin deaminasyonu ve değişik aminoasitlerin sentez ve birbirine dönüşümüdür. Karaciğerin sentezlediği plazma proteinleri arasında ise bağlayıcı ve taşıyıcı proteinler(transferrin, seruloplazmin, albümin, haptoglobulin), hemostaz elemanları(protofibrin, fibrinojen vb.), proteaz inhibitörleri(anti-trombin-3, alfa-1 antitripsin) ve doku inflamasyonunda rol oynayan immünglobülinler ve C-reaktif protein bulunmaktadır. Bu fonksiyonların sadece karaciğer tarafından yürütülmesi ve başka organların bu fonksiyonları geçici veya kalıcı

olarak yerine getirememesi, karaciğeri protein metabolizması açısından alternatifsiz tek seçenek olarak yapar (34,17).

2.1.3.3 Lipid metabolizması :

Yağ asitleri ve nötral yağların sentez ve katabolizasyonu açısından karaciğer önem arzeden bir organdır. Karaciğer kolesterol sentez ve esterleşmesini de esas olarak yapan organdır. Karaciğerin lipid metabolizmasındaki temel fonksiyonları şöyle sıralanabilir: kolesterol ve fosfolipid sentezi, yağ asitlerinin büyük bir hızla beta oksidasyonu ve asetoasetik asit oluşumu, başta şilomikronlar olmak üzere HDL, VLDL ve LDL gibi lipoproteinlerin yapımı ve karbonhidrat ve proteinlerin yağlara dönüştürülmesidir (34).

2.1.3.4 Vitamin metabolizması:

A, D, E, K ve B₁₂ vitaminlerinin ana deposu karaciğerdir (17,37).

2.1.3.5 Demir metabolizması:

Vücuttaki hemoglobinin hem molekülünde bulunan demirin haricindeki geriye kalan demirin büyük bir kısmı karaciğerde ferritin olarak depolanmaktadır. Ayrıca karaciğer hücrelerinde bulunan ve demir ile birleşebilen apoferritin adlı protein kan demirinin tampon işlevini yürütür(17,34).

2.1.3.6 Detoksifikasyon fonksiyonu:

Karaciğer başta kalsiyum olmak üzere elektrolitlerin, vücutta salgılanan birçok hormonun (örneğin; östrojen, kortizol, tiroksin) yıkım ve atılım fonksiyonunu yürütür. Elektrolitlerin, hormonların yanı sıra sefalosporinler ve eritromisin gibi antibiyotikler dâhil çeşitli ilaç grupları da safra yoluyla karaciğerden atılır (17). Karaciğer bu detoksifikasyon fonksiyonunu, oksidasyon, metilasyon, asetilasyon, esterifikasyon ve konjugasyon gibi işlemlerle yapar (34).

2.1.3.7 İmmunolojik fonksiyonu:

Karaciğer, retikuloendotelial sistemdeki Kupffer hücreleri aracılığı ile bakterilerin, boya maddelerinin ve diğer artıkların fagositoz yoluyla kandan temizlendikleri büyük bir filtre görevi görür. Karaciğerdeki Kupffer hücreleri, RES hücrelerinin % 60'ını oluşturur (17,25).

2.1.3.8 Hematolojik fonksiyonlar:

Karaciğer öncelikle kan pıhtılaşmasında rol oynayan proteinlerin çoğunun sentezinde görev alır. Bu arada fibrinojen, protrombin ve V, VII, VIII, IX, X, XI ve XII faktörlerin sentezi karaciğerde yapılır. Protrombin ile VII, IX ve X'uncu faktörlerin yapımı için K vitamini gereklidir. Karaciğer kandaki plazminojen aktivatörlerini

uzaklaştırarak kontrolsüz fibrinolizis olayına da engel olur. Karaciğer embriyolojik yaşamda hematopoetik sistemin temel hücreleri olan miyelositlerin, megakaryositlerin, eritrosit ve eritroblastların üretim yeridir. Normal şartlarda doğumdan sonra duran bu fonksiyon, kemik iliğinin görevini yapamadığı durumlarda tekrar aktif hale gelir (31,37).

2.1.3.9 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. Safranin 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(34,37).

2.2. Karaciğer Rejenerasyonu:

Karaciğerde parsiyel hepatektomi sonrası meydana gelen rejenerasyon; kaybolan fonksiyonel kitlenin yeniden yerine konulması amacıyla oluşan hücre proliferasyonunun bir sonucu olarak, kalan loblarda kompensatuar bir hiperplazi ile karaciğer boyutundaki artış demektir (38).

Karaciğerin yüksek rejenerasyon yeteneği, rezeksiyon veya zedelenme sonrası karaciğer kitlesini korumaya yönelik eşsiz bir reaksiyondur. Rejenerasyon süreci bir takım sitokin ve büyüme faktörlerinin tetiklediği sinyallerle gerçekleşir. Rejenerasyon doku kaybı ya da harabiyetine karşı gelişen tamamlayıcı hipertrofik ve/veya hiperplazik bir yanıttır. Karaciğer dokusunun herhangi bir nedenle kaybı sonrasında kayıp öncesindeki karaciğer kütle ve fonksiyonlarının yeniden kazanılması süreci karaciğer rejenerasyonudur (38-42).



Şekil 8: Kafkaslara Zincirlenen Prometheus un Kartal tarafından Karaciğerinden yaralanması, Asyklos Zincire vurulmuş prometheus, Sabahattin eyüpoğlu,2000,sf 70'den alınmıştır.

Karaciğerin rejeneratif kapasitesi ile ilgili ilk bilgilere Hesiodosun Theogonisinde rastlanmaktadır. Bir Titan olan Prometheus ateşi çalarak insana verdiği ve insanı şımarttığı için Zeus tarafından cezalandırılır. Ceza olarak Kafkas dağlarının 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 Cruelhier ortaya atmıştır (43). Bilimsel çalışmalar 1900'lü yıllarda Amerikalı Higgins ve Anderson adlı bilim adamları tarafından sıçanlarda eter anestezisi altında subtotal lobektomiyle (%70-80) orta ve sol lobu çıkartmışlardır, %75 lik karaciğer ağırlığının kaybının bir ayda giderildiğini gözlemişlerdir. Deneysel hayvan rezeksiyon modelinde rejenerasyon cevabı karaciğerin 2/3'ü rezekte edildiğinde maksimumdur. Daha küçük miktarda parankim çıkarıldığı zaman restorasyon daha yavaş ilerler, 2/3'ü aşan rezeksiyonlarda DNA sentezi ve mitotik aktivite de bozulma olur, sıçanlarda subtotal (% 90) hepatektomi rejenerasyon olmaksızın ölüme yol açar.

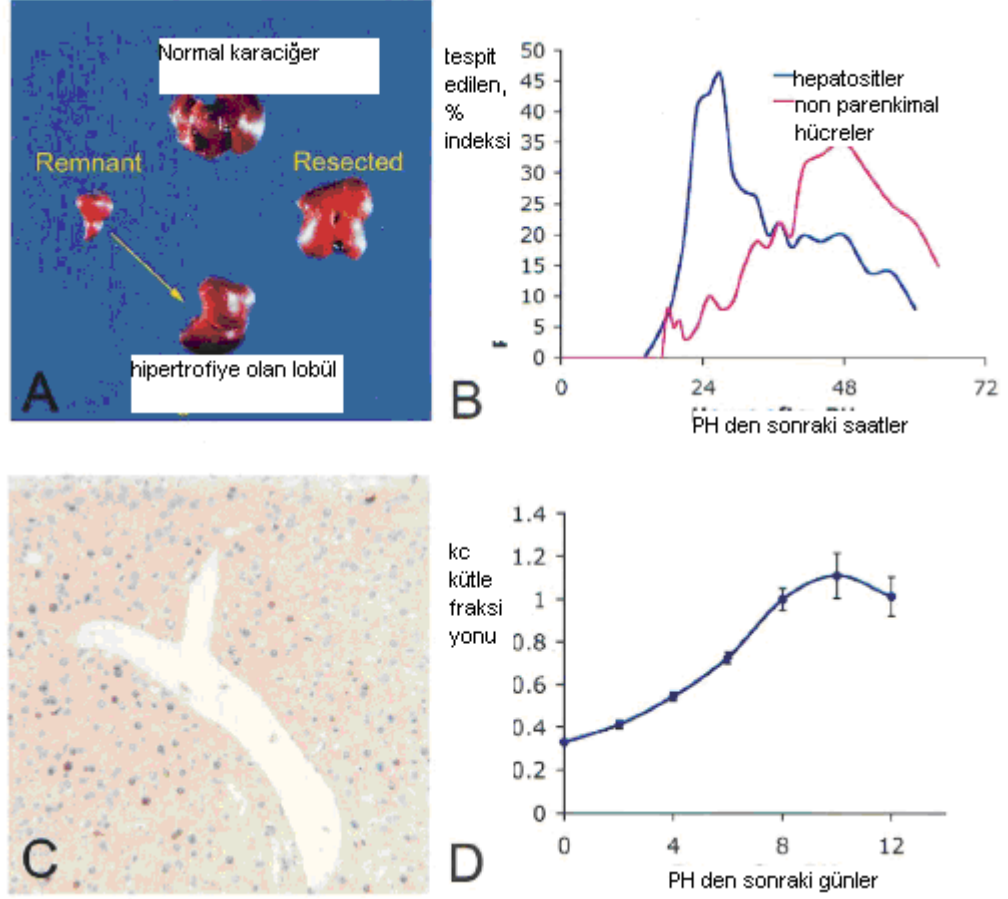
Segmental veya lobar rezeksiyonlar ise insanlarda tümör cerrahisi yada canlı donörlerden transplantasyon amacıyla sıklıkla uygulanmaktadır(44-50). Bununla beraber karaciğerde doku kaybı ile sonuçlanan yaralanmalar, hastalıklar (viral hepatit, siroz ve toksik olaylar) veya karaciğerin cerrahi olarak bir kısmının çıkartılması gibi olaylardan sonra hızla kompensatuvar bir büyüme görülür ve bu büyüme karaciğer erişkin boyutlarına ulaştığında durur. Hepatik rejenerasyon için kabul gören genel görüş organizmadan çıkan sinyallerin düzenleyici etkisi ile karaciğer optimum boyuta ulaşana kadar devam eden son derece mükemmel organize olmuş bir olaylar zinciridir. Normal bir karaciğerin herhangi bir zamanda yapılan kesitlerinde hepatosit popülasyonunun çok seyrek mitoz göstermesi bu durgunluğun bir ifadesidir (51) (Şekil 8,9).

Karaciğer en geniş hücre proliferasyon özelliğine sahip organdır. Hepatositlerin sadece %0.0012-%0.01'i hayatın herhangi bir döneminde mitozu uğramaktadır(52-54). Sağlıklı karaciğerdeki bu düşük turnover toksik karaciğer hasarı veya cerrahi rezeksiyon durumunda %3 veya daha yüksektir (44,45,46). Karaciğerin 2/3'nin kaybından sonra iki hafta içinde fonksiyonel karaciğer iyileşmesi tamamlanmaktadır. Rejenerasyon cevabı tipik olarak kalan karaciğer dokusunun asiner yapısının proliferasyonuna bağlıdır. Rezeksiyon vakalarında bu sonuç, rezeksiyon edilen lobun restorasyonundan ziyade kalan karaciğer dokusunun hipertrofisine bağlıdır. Karaciğer rezeksiyonu veya parsiyel hepatektomi karaciğer kütlelerini 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 (2). Parsiyel hepatektomi sonrası geride kalan hepatik segmentler artan portal kan akımı ve basıncının etkisi altında kalmasına rağmen, parsiyel hepatektominin halen hücresel 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 dört, beş haftada tamamlanır . Eksize edilen loblar aynen eski şekillerini almazlar. Rejenerasyon daha çok yeni lobüller oluşması ve artık lobüllerin genişlemesi şeklinde olur (38). Rezidü hepatositlerde DNA sentezi sıçanlarda ilk 24 saat içerisinde pik yapar ve dokudaki mitotik aktivite artar. Hepatik rejenerasyon için gerekli uyaranlar, pankreas diğer ekstrahepatik organlar ve rejenerasyon olan karaciğerin bizzat kendisinden kaynaklanan humoral faktörlerdir (3).

Anjiyografi, sintigrafi, bilgisayarlı tomografi, gibi ileri yöntemlerle günümüzde yapılan çalışmalarda, karaciğerin rezeksiyon sonrası erişkinlerde üç ile altı ayda, çocuklarda üç aydan daha kısa sürede eski boyutuna ulaştığı gösterilmiştir. Siroz varlığında ise bu süre 9-15 aya kadar çıkmaktadır (6,55).



Şekil 9 Parsiyel Hepatektomi Sonrası Karaciğer rejenerasyonu, Marcos A, Fisher RA, Ham JM et all. Liver regeneration and function in donor and recipient after right lobe adult to adult living donor liver transplantation. Transplantation 2000; 69:1375-1379 den alınmıştır.



Şekil 10 : Parsiyel hepatektomi sonrası rejenerasyon, (a)kalan ve rezekte edilen dokular, (b)PH den sonraki saatlerdeki proliferasyon indeksi, (c)proliferasyonun patolojik görülmesi (d)PH den sonraki günlerde karaciğer kütle artış oranı, J Am Coll Surg, Leonidas G Koniaris, MD, FACS, Iain H McKillop, PhD, Seymour I Schwartz, MD, FACS, Teresa A Zimmers, PhD, vol 197, no:4, October 2003 den alınmıştır.

2.2.1. Parsiyel Hepatektomi Sonrası Hücresel Mekanizmalar:

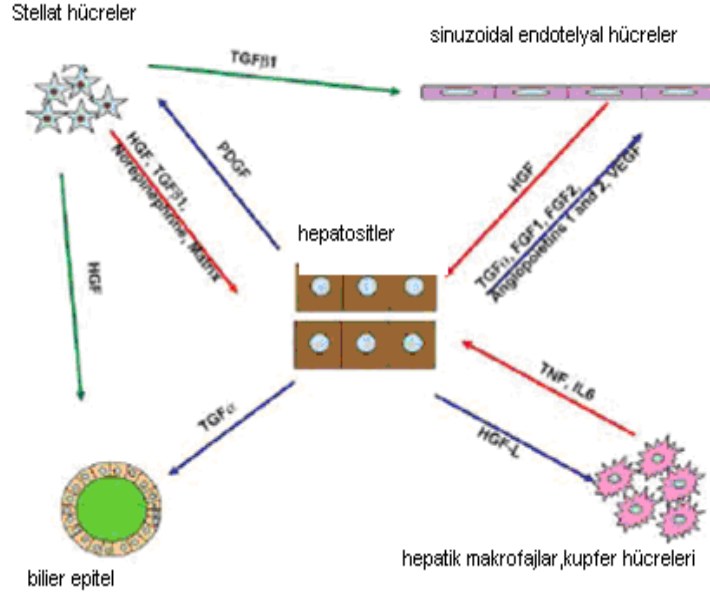
Parsiyel hepatektomi sonrası karaciğer rejenerasyonunda büyümeden sorumlu iki dizi hücre grubu olup bunlar hepatositler ve oval hücreler olarak bilinen progenitör(kök) hücrelerdir (56). Oval hücreler (prekürsörü hücreler) rezerv kompartmanı olarak görev yaparken karaciğerde yaralanma veya rezeksiyon durumunda ilk olarak ayrılmış hücreler olan hepatositler devreye girer. Hepatositler Karaciğerin kütle olarak %80'ini, hücre sayısı olarak da %60'ını oluştururlar, hücre siklusuna en hızlı başlayan hücrelerdir. Bu hücrelerdeki DNA sentezi gibi değişiklikler 24 saat içinde hızla meydana gelmektedir (57,58). Parsiyel hepatektomi sonrası hepatic dokunun onarımı amacıyla hepatositleri sırasıyla duktus epitel hücreleri, kupffer hücreleri, stellat hücreler ve sinüzoidal endotel hücreleri

izlemektedir. Normal şartlarda uykuda olan hepatositler rejeneratif bir uyarı alması durumunda ise çok yüksek bir proliferatif kapasiteye sahiptir. Bu iskelet kasları gibi diğer dokulardan farklıdır. Örneğin myositler çoğalamazlar ancak bir yaralanma durumunda prekürsör hücreler olan satellit hücrelerin proliferasyonu yoluyla rejenerasyon oluşabilir.

Bu durum seri hepatosit transplantasyonu yapılan farelerde bu hücrelerin 70 döngüden fazla replikasyon yapabildikleri gösterilerek kanıtlanmıştır. Hepatosit proliferasyonunun inhibe olduğu durumlarda rezerv kompartmandaki oval hücreler aktive olurlar. Akut karaciğer yetmezliği sonrasında alınan seri biopsilerde bu progenitör hücrelerin hepatositlerin rejenerasyonundan büyük ölçüde sorumlu oldukları gösterilmiştir. α -Fetoprotein, karaciğerde kök hücreler tarafından üretildiğinden, karaciğer yaralanmasında ortaya çıkan α serum -fetoprotein miktarı karaciğerdeki progenitör hücre proliferasyonunun düzeyini gösterir. Geç dönem sirozlarda kök hücre proliferasyonunun önemi anlaşılamamıştır. Bunlarda hücre fonksiyonlarında bir düzelme görülmediğinden, kök hücre proliferasyonu, muhtemelen hepatositlerin proliferatif kapasitesinin tükenmesinin bir sonucudur ve bu durum malign transformasyon riskini de artırabilir (59-62) (Şekil 10).

Transplante karaciğerde, hepatosit üretiminde kemik iliği kaynaklı hücrelerin rol aldığı konusu tartışmalıdır. Çünkü transplante insan karaciğerlerinde kemik iliği kaynaklı hepatositler, total hepatosit popülasyonunun %1'ini nadiren geçmektedir bu da sıklıkla Belirlenememektedir. Bunun yanı sıra rodentlerde de parsiyel hepatektomi sonrası karaciğer rejenerasyonunda kemik iliği kaynaklı hepatositlerin varlığına dair bir kanıt bulunamamıştır (63). Ancak yapılan hayvan deneylerinde, transplante karaciğerde veya parsiyel hepatektomi sonrasında hepatositlerin tersine kemik iliği kaynaklı endotelyal hücreler, tüm endotelyal hücrelerin %20 veya daha fazlasını oluşturur (64).

Karaciğer rejenerasyonunda hepatosit ve kök hücrelerden başka parankim dışı hücrelerde önemli rol oynarlar. Hepatositler kadar parankim dışı hücrelerin replikasyon zamanı da göreceli olarak iyi ayarlanmıştır. Hepatositlerin replikasyon pikinden birkaç saat sonra parankim dışı hücrelerin pik replikasyonu gerçekleşir. Fonksiyonel olarak Kupffer hücreleri, endotelyal hücreler, stellat hücreleri normal hepatosit proliferasyonunda önemlidir. Çünkü bu hücreler hepatosit replikasyonu için gerekli olan hemen hemen tüm sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin kaynağıdır (65).



Şekil 11 : Karaciğer Rejenerasyonunda Meydana Gelen Hüresel Olaylar ,George K.Michalopoulos-2007 den alınmıştır.

2.2.2. Hepatik Rejenerasyonda Moleküler Mekanizmalar :

Karaciğerde normalde hepatosit replikasyonu yok denecek kadar azdır. Kemirgen hayvanlarda karaciğerin yaklaşık %70'inin çıkarıldığı standart bir parsiyel hepatektomi sonrasında genç hayvanlarda rejenerasyon boyunca hepatositlerin yaklaşık olarak %95'i bölünür. Yaşlı hayvanlarda ise karaciğer onarımının belirgin olarak daha yavaş olması sebebiyle bu oran yaklaşık % 70'e düşer.

Parsiyel hepatektomi sonrasında replikasyon ratlarda yaklaşık 12 saat, farelerde ise yaklaşık 32 saat sonra başlamaktadır. Hepatositlerin replikasyon göstermediği bu sessiz dönemi G_0 fazı olarak adlandırılır. Bu dönemde hücreler henüz siklusa girmemiştir. Siklus hepatositlerin hücre siklusuna girdiği G_1 fazı, DNA replikasyonunun gerçekleştiği S fazı ve mitozun gerçekleştiği M fazlarından oluşur. Parsiyel hepatektomi sonrasında hepatosit replikasyonunda türler arasındaki başlangıç ve pik zamanlarındaki farklılıklar(ratlarda 24 saat, farelerde 42 saat) G_1 fazı süresindeki değişiklikleri yansıtır.

Deneysel çalışmalarda gösterilmiştir ki, rat hepatositleri fare karaciğerine transplante edildiğinde aynı doku ortamında olmasına rağmen her bir türün hepatositleri kendi türünün replikasyon saatlerine uygun olarak hücre siklusunu

sürdürmektedir. Yani replikasyon zamanları hücre otonomisinin kontrolündedir(65,66).

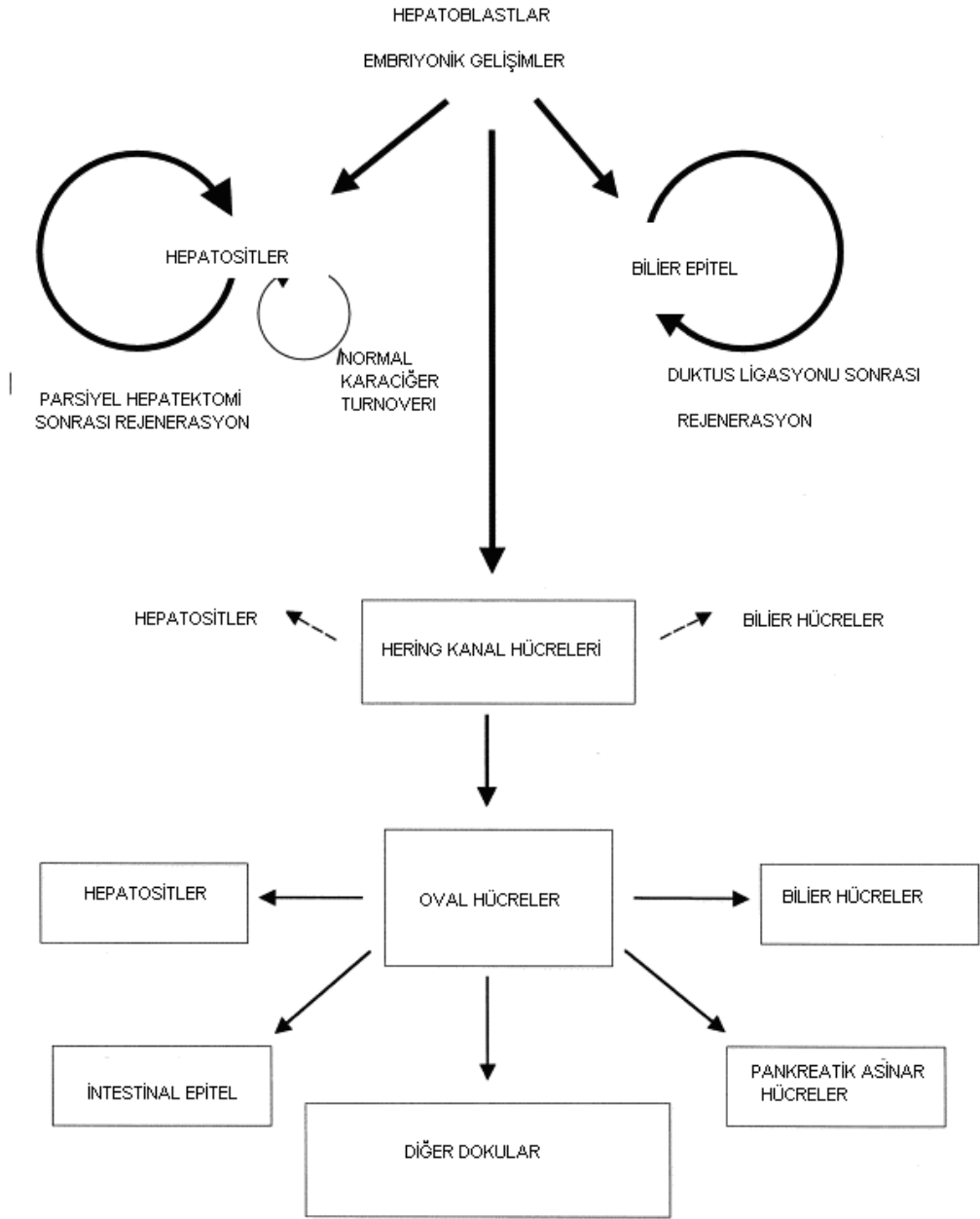
İnsan hepatositlerinden yapılan hücre kültür çalışmalarında bunlarda da hepatosit replikasyon zamanlarının rat ve fareninkilere benzediği gösterilmiştir. Ancak insanlarda parsiyel karaciğer transplantasyonu veya hepatik rezeksiyon sonrasında hepatositlerin replikasyon zamanları hakkında bir bilgi yoktur. Aynı zamanda insan hepatositlerinin yaşla birlikte replikatif kapasitelerinin ne kadar azaldığı konusunda da bir bilgi yoktur (Şekil 14).

Karaciğer rejenerasyonunda devreye giren en az 3 yol belirlenmiştir. Bunlar:

a) **Sitokin yolu:** Bu yol sessiz hepatositlerin hücre siklusuna girişinden sorumludur. (G_0 fazından G_1 fazına geçiş)

b) **Büyüme faktörü yolu:** Hücre siklusunun G_1 ve S fazları boyunca ilerlemesini sağlar.

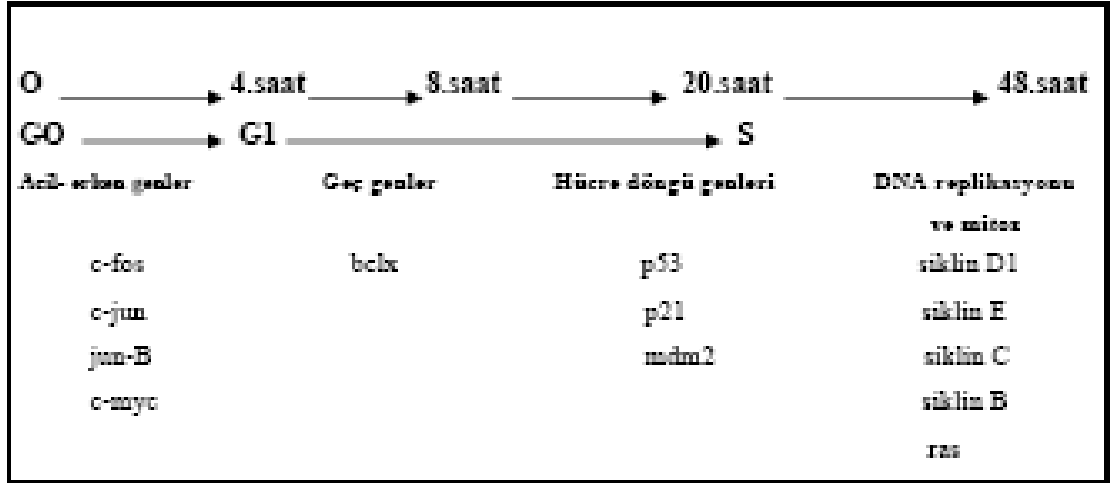
c) **Metabolik sinyal yolu:** Ribozom sentezi ve DNA sentezi gerçekleşir. Rejenerasyon için bu yolların her biri önemli olmasına rağmen hiç biri tek başına yeterli değildir. Rejeneratif büyüme için her bir yolun birbiri ile etkileşimi önemlidir (67).



Şekil 12 : Parsiyel hepatektomi sonrası Karaciğer rejenerasyonundaki hücrelerin soyağacındaki ilişkileri, The role of hepatocytes and oval cells in liver regeneration and repopulation, N.Fausto, S.Campbell,2002 den alınmıştır.

2.2.3. Parsiyel hepatektomi sonrası gen aktivasyonu :

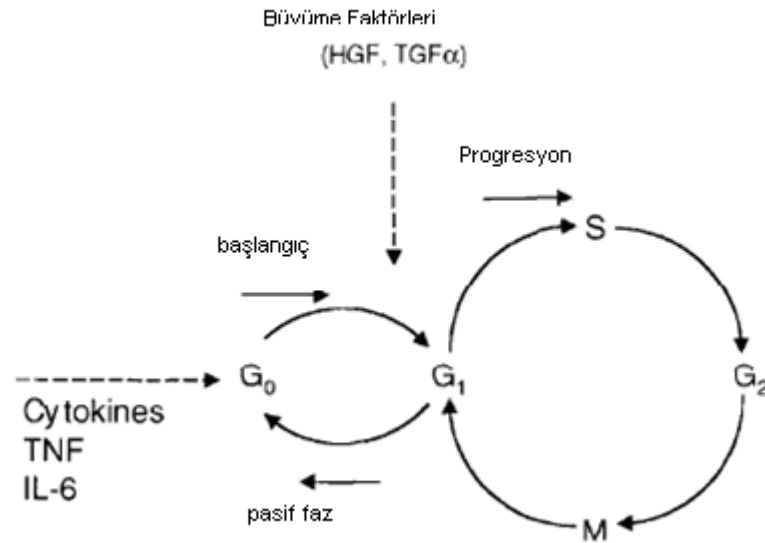
Parsiyel hepatektomi sonrası çok sayıda gen ya yeni olarak ortaya çıkmakta veya üretimi(ekspresyonu) artmaktadır. Karaciğer rejenerasyonundaki moleküler olayların anlaşılmasını kolaylaştırmak için bu genlerin üretim paternleri de görülmektedir (38).



Şekil 13 : Parsiyel hepatektomi sonrasındaki karaciğerde gen aktivasyon dizini, Alcorn J, Feitelberg MJ, Brenner D. Transient induction of c-jun during hepatic regeneration. Hepatology 1990; 11: 909-915.den alınmıştır.

2.2.4. Acil-Erken Genler :

Parsiyel hepatektomi sonrası gen üretiminin ilk fazı acil erken faz olarak adlandırılmakta ve operasyon sonrası hemen başlayıp yaklaşık 4. saatte sonlanmaktadır. Bu grupta c-fos, c-jun ve c-myc protoonkogenleri ilk tanımlananlardır . Takiben yapılan çalışmalarda parsiyel hepatektomi sonrası acil erken fazda en azından 70 genin rol oynadığı gösterilmiştir. Zor ve önemli olan nokta, hepatosit replikasyonunda esas rolü oynayan ya da oynayanların bu genler arasında hangilerinin olduğunu saptanmasıdır (44, 68, 69) (Şekil 13).

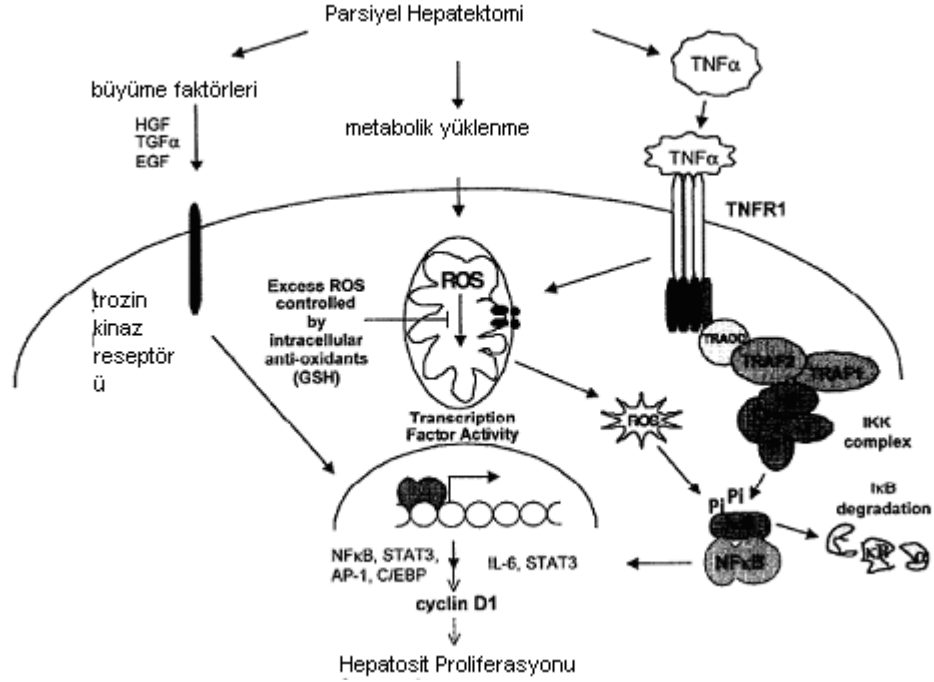


Şekil 14 : Karaciğer Renerasyonundaki Hücre Döngüleri , Fausto N. Liver regeneration: Journal of Hepatology 2000; 32 supply 1 :19-32 den alınmıştır .

2.2.5.Parsiyel Hepatektomi Sonrası Transkripsiyon Faktör Aktivasyonu

Normal şartlar altında hepatositler hücre döngüsünün G_0 fazındadırlar. Herhangi bir nedenden ötürü karaciğer dokusunun kaybı G_0 fazındaki hücrelerin döngüye girerek bölünmesine yol açan olayları başlatır. DNA sentezi için gereken proteinlerin yapım dönemi pre-replikatif G_1 fazında tamamlanır. Daha sonra hücre DNA replikasyonunu gerçekleştirir (S fazı). Bu fazı BrdU, proliferating cell nuclear antigen(PCNA) ve Ki-67 gibi artan S fazı proteinlerinin ekspresyonlarını göstererek tanımlamak mümkündür. Replikasyon sonrası hücre bölünmesi için gereken moleküllerin sentezi G_2 fazında tamamlanır. Daha sonra mitoz gerçekleşerek yeni hücreler ortaya çıkar (40,70,71). Parsiyel hepatektomi (PH) sonrası hücrelerin G_0 fazından G_1 fazına geçmesine sebep olan olaylar "priming" daha sonra hücre döngüsünün tamamlanması ise "progresyon" olarak adlandırılmaktadır. "Priming" ve "progresyon" fazlarındaki olaylar ve birbirleriyle olan ilişkileri, transkripsiyon faktörleri, gen yanıtları, büyüme faktörleri, sitokin etkileri, kinaz kaskadları sadeleştirilmiş haliyle (Şekil 11,12'de) gösterilmiştir.

Nükleer faktör kapp B (NF- κ B), sinyal transdusörü ve transkripsiyon aktivatörü 3(STAT3), Aktivatör protein (AP-1) ve CCAAT/enhancer-bağlayıcı proteinler(C/EBP) transkripsiyon faktörleridir. Transkripsiyon faktörleri genler üzerinde spesifik bağlanma noktaları olan ve onların aktivasyonuna neden olan proteinlerdir. Karaciğer rejenerasyonunun anlaşılmasında önemli bir gelişme parsiyel hepatektomi sonrası B hücreleri kapp zinciri için nükleer faktör (NF κ B), CCAAT enhancer binding protein - β (C/EBP- β) ve transkripsiyon aktivatörleri ve transduksiyon belirteci(STAT3) gibi transkripsiyon faktörlerinin aktive olduğunun saptanmasıdır. Bu faktörlerin aktivasyonu protein sentezi için gerekli değildir ancak hepatosit replikasyonu için sitokin sinyalinde NF κ B ve STAT 3 özellikle önemli rol oynamaktadır (Şekil 15).



Şekil 15 : Transkripsiyon faktör aktivasyonuna ve DNA sentezine yol açan olaylar, Fausto N. Liver regeneration: Journal of Hepatology 2000; 32 supply 1 :19-32 den alınmıştır.

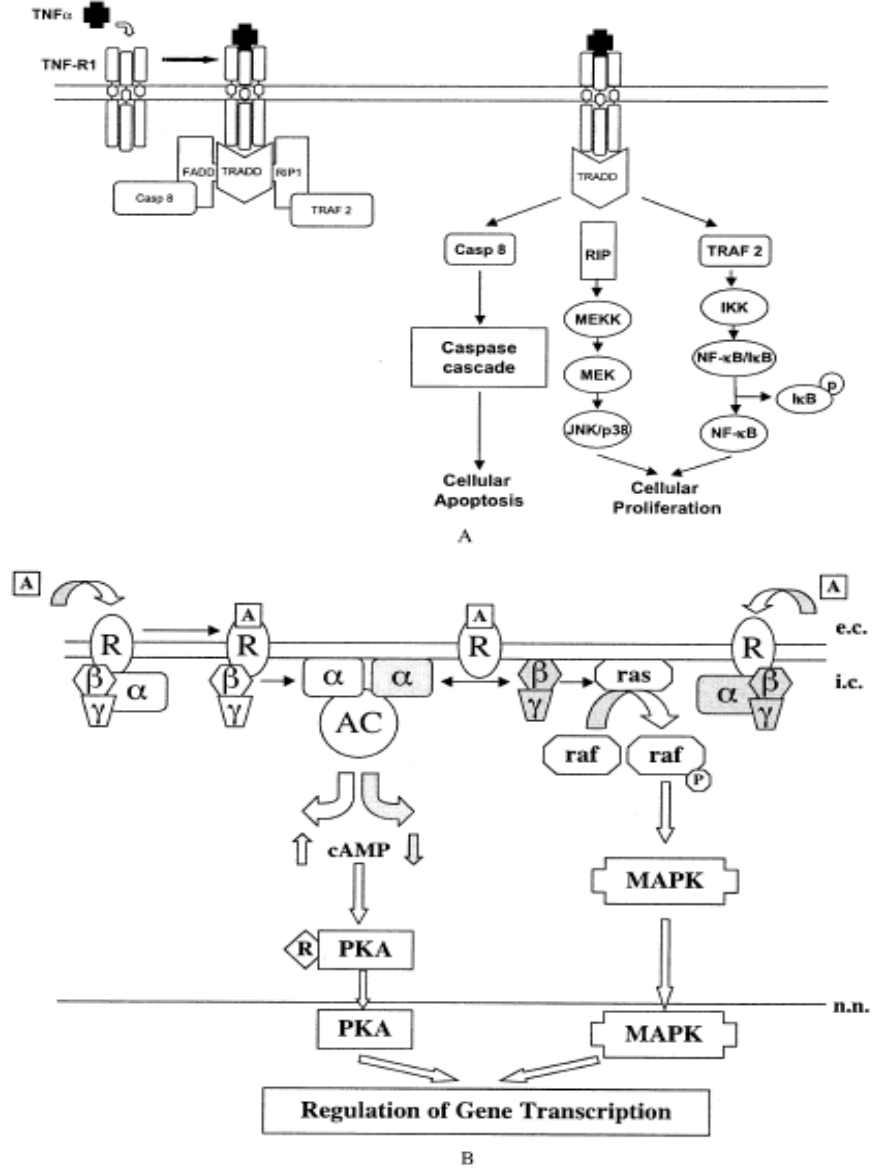
Bir diğer transkripsiyon faktörü STAT 3' de parsiyel hepatektomi sonrası aktive olmaktadır ancak bu aktivasyon NFκB'den daha yavaş ve farklı mekanizmalarla olmaktadır. STAT 3, parsiyel hepatektomi sonrası karaciğerde 1-2 saat içinde saptanmakta ve bu aktivasyon 4-6 saatte sonlanmaktadır. STAT 3; "Signal Transduction and Activators of Transcription" olarak bilinen transkripsiyon ailesinin bir üyesidir. Bir dizi olay sonucunda fosforile ve transloke olan STAT 3 inflamasyon, akut faz yanıtı ve proliferasyona katılan çok sayıda genin üretimini regüle etmektedir. NFκB karaciğer rejenerasyonunda öncü bir kopyalama faktörüdür. NFκB aktivasyonu proteinlerin DNA tercümesi sonrası aktivasyonunu sağlar. NFκB aktivasyonu endotoksinler(lipopolisakkarit),TNF-α,interlokin-1(IL-1), interlokin-2(IL-2), ultraviyole ışığı ve oksidanlar gibi birçok uyarı tarafından sağlanır. Acil erken genlerin çoğu promotor bölgelerinde NFκB'ye cevap veren bölgeler içerirler. NFκB, normalde karaciğerde inaktif formda bulunur. Parsiyel hepatektomi sonrası NFκB hızla, yaklaşık olarak 30 dakika içinde aktive olmaktadır. Bu aktivasyon geçici olup 4-5 saatten daha uzun sürmemektedir ve rejeneratif cevabın önemli bir parçasıdır (68-69,72).

Bu transkripsiyon faktörleri inflamasyon, hücre adezyonu, proliferasyon ve apoptozda (rejenerasyon sırasında meydana gelen olaylar) rol alan 70' den fazla genin aktivasyonuna yol açmaktadır. Bu transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu için PH sonrasında artan metabolik yük ve henüz ayrıntıları tam olarak bilinmeyen yollarla karaciğerde dakikalar içinde tespit edilebilen değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Bu olaylar sonuçta reaktif oksijenlerin üretimi, proinflamatuvar sitokinler, tümör nekrozis faktör alfa(TNF_{α}) ve interlekin 6'nın(IL-6) artışı, mitojen, co-mitojen ve inhibitörlerin artışına ve birbirleriyle karmaşık ilişkilerinin devamına yol açmaktadır. Bu süreçteki karmaşık ilişki yumağının herhangi bir adımının etkilenmesi potansiyel olarak karaciğer rejenerasyon sürecini etkileyebilir.

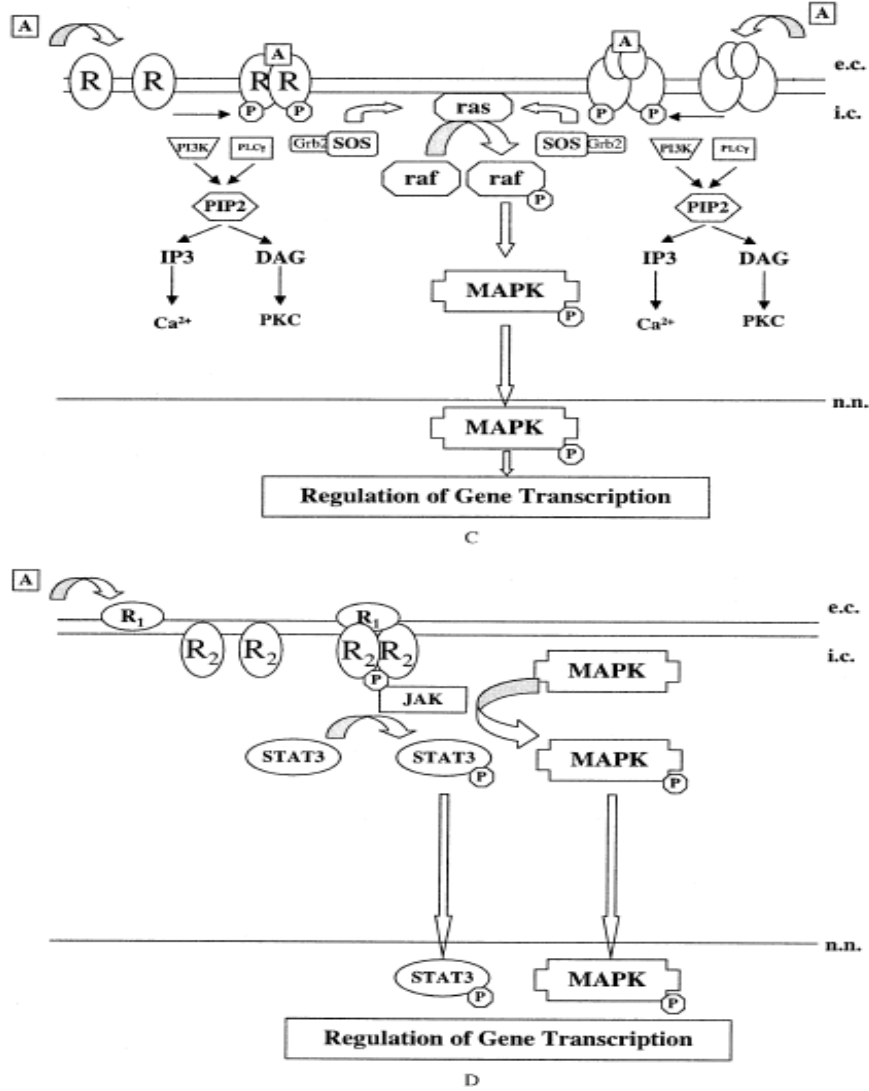
Karaciğer rejenerasyon uyarısı gelmeden önce hepatositlerin hemen hemen hepsi G_0 fazında bulunurlar. Hücre döngüsünün, uyarının gelmesinden sonra ilerleme fazından çok, başlama fazının büyüme faktörlerine gereksinimi vardır. Transkripsiyon faktörü olan Nuclear Factor- κ B(NF- κ B), STAT-3, Nuclear adaptör protein complex-1(AP-1) ve sitokin düzenleyici olabileceği düşünülen enhancer binding protein(C/EBP) karaciğer rejenerasyonunun başlamasında önemli rol oynarlar. Bu moleküller başlangıçta TNF_{α} tarafından uyarılırlar. Bu nedenle deneysel olarak TNF_{α} ve bu sitokinin uyardığı IL-6 miktarının biyokimyasal yöntemler ile belirlenmesi, parsiyel hepatektomi sonrasında rejenerasyon durumu ile ilgili bilgi verir. Parsiyel hepatektomi ya da kimyasal maddeler ile oluşturulan karaciğer hasarından sonra kupffer ve endotel hücreleri tarafından TNF_{α} ve IL-6 üretimi başlatılır. IL-6 üretimi TNF_{α} tarafından uyarılmaktadır. IL-6 ve özellikle TNF_{α} ile birlikte karaciğerden (HGF) ve çevre organlardan gelen büyüme faktörlerinin (pankreas > HGF; duodenum > EGF; adrenal bez > norepinefrin) etkisiyle SOR üretimi sağlanır. Birçok hücre tipinde bulunduğu gibi hepatositlerde de bulunan ve p65-p50 protein alt nitelerinden oluşmuş NF- κ B molekülü normalde inaktiftir.

Bu durum molekülün p65 ünitesine bağlı I κ B inhibitöründen kaynaklanmaktadır. SOR aracılığıyla IKK enzim kompleksi tetiklenerek I κ B molekülünü katalizlemesi ve NF- κ Bden kopması sağlanır. Böylece, hepatosit sitoplazmasında fosforilasyondan sonra aktivite kazanan NF- κ B hücre çekirdeğine göç eder. Molekülün çekirdeğe geçişi engellendiğinde karaciğerde apoptozis başlar.

Parsiyel hepatektomiden sonra öncelikle transkripsiyon faktörlerinden NF- κ B, AP-1, C/EBP ve bunların hemen arkasından da STAT₃'ün DNA ya bağlanmalarında artış olur. NF- κ B operasyondan 10-15 dakika sonra ölçülebilir ve bir, iki saat içinde de normal seviyeye düşer. STAT₃ ise operasyondan sonraki bir, iki saat içinde belirlenebilir ve aktivasyonunu dört, altı saat kadar sürdürebilir (38,73-79)(Şekil16,17).



Şekil 16: Karaciğer rejenerasyonunda hücresel sinyalizasyon sistemi 1 ,Liver regeneration ,Collective review,LeonidasG Koniaris et al, A.C.of surgeons october 2003,vol.197 no 4'den alınmıştır.



Şekil 17: Karaciğer rejenerasyonunda hüresel sinyalizasyon sistemi 2, Liver regeneration ,Collective review, Leonidas G Koniaris et al, A.C.of surgeons october 2003, vol.197 no 4'den alınmıştır.

2.2.6. Gecikmiş Erken Genler ve Hücre Döngüsü Genleri :

Gecikmiş erken genler, parsiyel hepatektomi sonrası birkaç saat içerisinde tetiklenir ve G₀'dan G₁ fazına geçiş sürecinde (progresyon fazı) eksprese olurlar fakat protein sentezine bağımlıdırlar. Bunlar, hepatosit rejenerasyonunun kritik düzenleyicileri olup Bcl-2, p53, H-ras ve K-ras genlerini içerir. Bu genler, rejenere olan karaciğerde G₁ fazı sırasında geç erken gen yapımını düzenlerler. Bu genlerden en iyi bilineni Bcl-XL'dir. Karaciğerdeki esas anti-apoptotik gen olup(Bcl-2) sadece biliyer hücrelerde eksprese olmaktadır. Bcl-XL'nin karaciğer rejenerasyonunda, erken dönemde, hepatositleri apoptozdan koruduğu gösterilmiştir. Bcl-XL'nin bir diğer olası

görevi ise mitokondri tarafından üretilen reaktif oksijen radikallerinden kaynaklanan hasara karşı hücreleri korumaktır

Hücre döngüsü genleri p53, mdm 2, p21, siklinler ve siklin bağımlı kinazlardan oluşmakta ve parsiyel hepatektomi sonrası aktive olmaktadır. Bunlardan siklin D1'in hücre siklusunda hepatosit progresyonu için en güvenli marker olduğu hem *invivo* hem de *in vitro* çalışmalarla gösterilmiştir. Gerçekten de siklin D1'in aşırı üretimi primer hepatositlerde DNA replikasyonunu büyüme faktörlerinin yokluğunda bile sağlayabilmektedir .

Bir diğer hücre siklus geni olan p21 ise siklin D1 tarafından stimüle edilmektedir. Hücre siklusu için inhibitör olan bu siklus geninin düzeyinde başlangıçta paradoks olarak bir artış görülmektedir. Bu durum parsiyel hepatektomi sonrası karaciğer rejenerasyonunun karakteristik bir özelliği olup rezeksiyon sonrası sadece aktivatörler değil supresörler de aktive olmaktadır.

Parsiyel hepatektomi sonrası aktive olan hücre siklus supresörlerine TGF- β , aktivin, p21 ve p53 örnek verilebilir. Belkide bu stimülan ve supresörlerin ikili aktivasyonu karaciğer rejenerasyonunun ve büyümenin önceden belirlenen bir noktada durmasını sağlamaktadır (69,80-82) .

2.2.7. Karaciğer Rejenerasyonunun Başlatıcıları Ve Aktivatörleri:

Hepatik rejenerasyonu hangi faktörün nasıl ve ne şekilde başlattığı yapılan birçok çalışmaya karşın günümüzde hala tam olarak ortaya konulamamıştır. Karaciğer rejenerasyonunun bir takım stimülatör ve inhibitör maddelerin karşılıklı ve kompleks ilişkileri sonucu regüle edildiği kabul edilmektedir. Sitokinler ve büyüme faktörleri hepatik rejenerasyon ile ilişkili olan biyolojik maddeler olup, hepatik rejenerasyonu uyarıp tetikleyenler ve durduranlar olarak gruplandırılırlar. Sitokinler karaciğer rejenerasyonunun erken fazında rol alarak istirahat halindeki hepatositlerin (G_0) hücre siklusuna girmesini (G_1) sağlarlar. Bundan sonra döngünün devam etmesinde, geç G_1 fazının bir noktasında devreye giren büyüme faktörleri etkilidir. G_1 fazından S fazına geçiş ribozom fosforilasyonu ile gerçekleşir. Bu dönemde Rb aile üyelerinden p107, siklin D, E ve A ekspresyonunda artış, cdk4/cyclin D ve cdk2/cyclin E komplekslerinin oluşumu gözlenir (80,81) (Şekil 14).

Yetişkin insan veya hayvanlarda normal şartlar altında hepatositler nadiren bölünür. Yetişkin karaciğerinde herhangi bir anda 1.000 hücreden birinde mitoz görülür. Sıçanlarda % 70 parsiyel hepatektomi sonrası mitoz oranı 24-48. saatlerde, köpeklerde 4.gün pik yapar . Histopatolojik olarak mitozun en fazla olduğu 30 sahadaki mitotik

hepatositlerin her 1.000 hücreye oranı olarak ifade edilen mitotik indeks rejenerasyon parametresi olarak kullanılmaktadır. Normal koşullarda insan karaciğeri 3 gün içinde rejenerasyona başlar ve 6 ay içinde önceki boyutuna ulaşır. Sıçanlarda yapılan parsiyel hepatektomi sonrası rejenerasyon süreci saatler içinde başlar ve 7-10 gün içinde tamamlanır. Okano ve arkadaşları preoperatif ve postoperatif karaciğer volümü ve ağırlığı ile bunların oranının rejenerasyon parametresi olarak kullanıldığı bildirmektedirler(40,82-86).

Kısaca, büyüme yanıtının başlaması hepatositler ve non-parankimal hücreler, ekstra-sellüler matriks, endokrin, otokrin, parakrin ve nöroregülatuar faktörler, serbest oksijen radikalleri, metabolitler ve besinler arasındaki karmaşık etkileşimler sonucu olmaktadır. Başlatıcı sinyaller EGF, TNF, IL-6, insülin ve matriks değişiklikleri; iletici sinyaller ise HGF, TGF, EGF, insülin olarak görülmektedir. Karaciğer kitlesinin yeniden oluşumunu ve büyümeyi sonlandıran mekanizmalar son yıllarda apoptozise doğru yönlenebilmektedir(87).

<u>Mitojenler</u>	<u>Yardımcı mitojenler</u>
Hepatosit growth faktör	Insülin
Transforming growth faktör- α	Glukagon
Epidermal growth faktör	Anjiotensin
Insülin-like growth faktör	Nonopressin
TNF	Vazopressin
Asidik fibroblast growth faktör	Parathormon
	Tiroid hormonları
	Adrenal kortikal hormonlar

<u>Inhibitör faktörler</u>
Transforming growth faktör- β
IL-1
Actinin
Inhibin

Şekil 18: Hepatik rejenerasyon esnasında büyümeyi etkileyen faktörler, Michoulopulos,1997 den alınmıştır.

2.2.7.1. Karaciğer Rejenerasyonunu Aktive Eden Faktörler:

1- Hepatosit büyüme faktörü (HGF): HGF karaciğer rejenerasyonunun kontrol ve düzenlenmesinde yüksek düzeyde mitojenik etki ile önemli rol oynar. HGF mezenkimal hücreler tarafından üretilir ve hepatositler üzerine endokrin ve parakrin etki gösterir. En çok karaciğer ito ve kupffer hücrelerinde olmak üzere akciğer, dalak, plasenta, beyin gibi birçok dokuda ve plazmada bulunan protein yapısında bir büyüme faktörüdür. Ayrıca sistemik olarak enjekte edilen HGF ün karaciğer tarafından diğer organlara göre daha fazla tutulduğu görülmüş. Bu molekül hem in vitro hem de in vivo şartlarda büyüme faktörü olma özelliğini devam ettirir. Borowiak ve arkadaşları fare hepatositlerinde, HGF reseptör geni olan c-met delesyonu ile yaptıkları rejenerasyon çalışmalarında, parsiyel hepatektomi sonrasında HGF/c-met sinyalinin ekstraselüler signal-regulated kinase 1/2 (ERK1/2) aktivasyonunu sağlayarak hücre siklusuna girişte önemli olduğunu göstermişlerdir. Rekombinant HGF, primer kültürde sıçan ve insan hepatositleri için potansiyel bir mitojendir. HGF, parsiyel hepatektomi yapılan, kimyasal hasarlı ve akut hepatitli sıçanlarda daha fazla hasarın oluşmasına engel olmak için karaciğer rejenerasyonunu uyarır(74-75). %30 parsiyel hepatektomi yapılmış hayvanlarda, karaciğere infüzyon ile çok az miktarlarda HGF ve TGF α verildiğinde DNA sentezinde büyük artışlar olmaktadır. Fakat aynı uygulama hiç hasara uğratılmamış karaciğerde bu sonuca neden olmaz(88-92) (Şekil 18).

Hepatektomiyi takiben beş dakika içinde ürokinaz aktive olur ve plazminojenin plazmine dönüşümünde rol alır. Plazmin matriks yıkıcı metalloproteinazları uyarır. Matriks yıkımı sonucu HGF salgılanır. Ratlarda hepatektomi sonrası bir saat içinde plazma HGF konsantrasyonu 20 katına çıkar. insanlarda karaciğer rezeksiyonunu takiben 1. ve 3. günler arasında plazma HGF seviyesi maksimuma ulaşır. Portal veni bağlanmamış sıçanlarda hepatektomi sonrası verilen HGF'ün hem hepatosit kitlesini hemde DNA sentezini arttırdığı, portal veni bağlanmış kontrol grubunda hipertrofi olmaksızın DNA sentezinin arttığı belirlenmiştir (93-95). Huh ve arkadaşları ise hepatositlerinde c-met delesyonlu farelerin parsiyel hepatektomi sonrasında masif mortalite gösterdikleri ve bu yüzden de bu büyüme faktörlerinin rolünü karaciğerin başka injüri modellerinde araştırdıklarını belirtmişlerdir . Onlar HGF/c-met sinyalinin, hepatositleri apoptozisten koruduğu ve

CCI 4 uygulamasından sonra iyileşmeyi kolaylaştırdığı sonucunu bulmuşlardır. Bu konuda ek veriler elde edilene kadar HGF/c-met sinyalinin primer olarak mitogenezde, hepatosit homeostazisinin sürdürülmesinde veya hücre replikasyonunun kolaylaştırılmasında mı rol aldığına karar vermek güçtür (76,99). HGF gibi bazı büyüme faktörlerinin en önemli kaynağı pankreasın ekzokrin kısmı olduğu için, HGF parakrin mekanizmayla hepatositler üzerine etkilidir. Pankreatektomi ile birlikte parsiyel hepatektomi uygulanmış deneklerin karaciğerlerinin rejenerasyonu ve iyileşmesinde gerileme olmaktadır. HGF'ün mitojen etkisi sadece hepatositler ile sınırlı olmayıp farklı hücre tipleri üzerine de benzer etkiler yapar (96,97,98).

2- TNF: TNF α ve TNF β olmak üzere iki formu vardır. TNF α başlıca makrofajlardan salınan klasik formdur ve kaşektin olarak bilinir. TNF β ise lenfosit kaynaklıdır. Lenfotoksin- α olarak anılır. Reseptörleri (TNFR I ve TNFR II) ve etki mekanizmaları aynıdır. Birçok doku ve hücre üzerinde farklı etkilerinin olduğu bilinen bir proteindir. TNF, doğal ve kazanılmış bağışıklık, hücre regülasyonu, farklılaşma ve apoptozis süreçlerinde önemli rollere sahip, polipeptid yapıda bir sitokindir. Başta makrofaj ve lenfositler olmak üzere çeşitli immün ve somatik hücrelerde sentezlenir. TNF'ün ilk tarifi 1975'te Carswell tarafından yapılmıştır. Prohormon şeklinde membrana entegre halde bulunur. Uyarılara yanıt olarak membranöz TNF(m- TNF), TNF dönüştürücü enzim(TACE) tarafından yıkılır ve matür ve solubl form(s-TNF) oluşur. Oluşan bu moleküllerin üçü bir araya gelerek aktif olan homotrimer yapıyı oluşturur. TNF ekspresyonu uyarı sonucu yarım saat içinde başlar, 90-120 dk arasında pik yapar. Daha sonra salınan IL-1 ve IL-6 TNF ekspresyonunu inhibe eder. Dört saat içinde TNF düzeyi sıfıra düşer. TNF koşullara bağlı olarak NF- κ B (nuclear factor kappa binding) tarafından aktivasyonları düzenlenen hücreler üzerinde promitojenik etkiye sahiptir. Genetik olarak TNF I reseptör defektli sıçanların parsiyel hepatektomiye yanıtlarının yavaş ve eksik olduğu görülmüş. TNF aynı zamanda iNOS un regülasyonunda rol oynar, iNOS defektli bulunan sıçanların karaciğer rejenerasyonlarında defektlidir. TNF hepatositler için direkt mitojen değildir. HGF gibi direkt mitojenlerin mitojenik etkilerini artırır. Hepatektomi sonrası TNF plazma düzeyleri artar (100-102).

3- IL-6 : Kaynağı T ve B hücreleri, makrofajlar, endotelial hücreler, fibroblastlar, hepatositlerdir. Akut travma ve stres sırasında kan düzeyi

yükseldiğinden dolayı genellikle sistemik inflamatuvar yanıt veya postoperatif morbidite indikatörü olarak kullanılır. Salgılanmasında major etkiyi IL-1 ve TNF α sağlar, IL-4, IL-10 ve IL-13 tarafından baskılanır (103,104). Travmadan sonra 60 dakika içinde dolaşımdaki düzeyi ölçülebilir, dört ile altı saatte pik yapar ve dolaşımda kalma süresi 10 güne kadar uzayabilir. Ulaştığı kan düzeyi direkt doku hasarı ile bağlantılıdır. IL-1 ve IL-6, travma sırasındaki hepatik akut faz protein yanıtının önemli mediatörleridir ve C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, haptoglobulin, α_1 -antitripsin ve kompleman yapımını da artırır. Sağlıklı bireylerde serum IL-6 düzeyleri saptanmazken inflamatuvar olaylarda serum seviyeleri artar. IL-6 sıçanlarda parsiyel hepatektomiden sonra karaciğer rejenerasyonunu uyaran önemli bir mitojen ve anti-apoptotik faktördür (38,105). Rejenerasyon uyarısına cevap verirken, TNF α aktivasyonu ile etkinlik kazanan IL-6, farklı hedef hücre tipleri üzerine çok yönlü biyolojik aktiviteler gösteren pleiotropik bir sitokindir. Bu sitokin, hemapoietik sistem düzenlenmesinde, lenfosit fonksiyonlarında ve hücre farklılaşmasında görev alan önemli bir mediatördür.

Sıçanlarda parsiyel hepatektomiden sonraki 24-48. saatler arasında IL-6'nın serum konsantrasyon seviyesi artar (75,98,106). IL-6'nın fizyolojik miktarı rejenerasyon için gereklidir ancak, fazla IL-6 büyüme durdurucu onkogenleri uyarak rejenerasyonun bozulmasına neden olabilir (107-109). İnflamatör sitokinlerin önemli kaynağı kupffer hücreleri ve sinusoidlerdeki endoteldir. Ayrıca, TNF α , IL-6 ve HGF ile heparine bağlı EGF'nin temel kaynağı, karaciğerdeki parankimal olmayan hücreler de olabilmektedir. IL-6 sitokininin hepatosit büyümesi üzerine etkisi otokrin mekanizma ile olabilir. Ayrıca IL-6'nın karaciğeri toksik hasarlardan korumada da önemli rolü vardır.

4- Epidermal büyüme faktörü (EGF) : Hepatositlerde DNA sentezini uyardığı belirlenen ilk faktördür. Hepatosit kültürlerinde mitojen etkisi kanıtlanmıştır. Hepatektomi sonrası artan noradrenalin uyarısıyla submandibular bezlerden ve Brunner bezlerinden salınımı artmaktadır. Amfiregülin epidermal growth faktör ailesinin bir üyesi olup hepatektomi yapılan ratlarda karaciğer rejenerasyonunun erken fazına etkili bir erken-yanıt büyüme faktörü olduğu görülmüştür (97,110,111).

5-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 (112).

6- Norepinefrin: α_1 -adrenerjik reseptörler yoluyla direkt EGF'yi artırarak indirekt yoldan karaciğer rejenerasyonunu artırır. Sempatik denervasyon ve α_1 reseptör blokajı DNA sentezini azaltmaktadır (97) .

7- İnsülin : Porto sistemik şant sonucu gelişen karaciğer atrofisi insülin verilmesiyle engellenebilmektedir. Primer mitojen olmamasına karşın hücre kültürlerinde diğer büyüme faktörlerinin etkisini arttırmaktadır (97).

8- Hepatosit uyarıcı madde(HSS): 53 kilodalton ağırlığında bir proteindir. İnvitro ve invivo olarak hepatotrofik etkisi vardır (113).

9- Seks hormonları: Hepatektomi sonrası hepatositlerde östrojen reseptörleri artarken androjen reseptörleri azalmaktadır. Östrojenin hücre kültürlerinde hepatosit bölünmesini artırıcı etkisi vardır tamoksifenin karaciğer rejenerasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Buna karşın antiandrojenlerin belirgin bir etkisi gösterilememiştir (114,115).

10- GM-CSF: Granülosit makrofaj koloni stimulan faktör'ün(GM-CSF), deneysel çalışmalarda hepatic rejenerasyonu arttırdığı, kupffer hücrelerinin diferansiyasyon ve proliferasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (116).

11- Diğerleri : Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) , triiyodotironin (T₃), Fibroblast büyüme faktör(FGF), retinoik asit, bazı ilaçlar(barbitüratlar, diazepam, hipolipidemik ajanlar, antiepileptik ajanlar), büyüme hormonu, PGE₂, siklosporin, FK506, vazopressin gibi faktörlerin karaciğer rejenerasyonuna olumlu katkıları olduğu bildirilmektedir (117-119).

2.2.7.2. Karaciğer Rejenerasyonunu İnhibe Eden Faktörler :

TGF- β 1: Bilinen en önemli rejenerasyon inhibitörüdür. İto hücreleri tarafından hepatektomi sonrası erken dönemde salgılanır. Rejenerasyon devam ettiği sürece α_2 makroglobuline bağlı inaktif formdadır, zamanı geldiğinde rejenerasyonu sonlandırır, bu zamanlamayı etkileyen faktörler bilinmemektedir.

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 proinflatuvar türü vardır; $IL-1_{\alpha}$ ve $IL-1_{\beta}$. $IL-1_{\alpha}$ asıl olarak hücre zarı ile ilgilidir ve etkisini hücrel temas aracılığıyla gösterir. Dolaşımda bulunan $IL-1_{\beta}$; $L-1_{\alpha}$ '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 proinflatuvar 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 $IL-1ra$ 'nın görevi $IL-1$ aktivitesinin regülasyonudur (120).

Rejenerasyon hücre düzeyinde başlar. Hücre siklusunun basamakları G_0 , G_1 (gap 1- ara 1), S (sentez), G_2 (gap 2- ara 2), M(mitoz) dur. G_0 evresi, hücrenin stabil ve DNA/RNA sentezinin olmadığı evredir. DNA sentezi, G_1 evresiyle birlikte başlar. Özellikle S evresinde olmak üzere M evresine kadar sürer. Parsiyel hepatektomi veya diğer karaciğer hasarlarından sonraki erken dönemde, kalan hepatositler hücre siklusunun G_0 döneminden çıkarlar ve G_1 safhasına girerler. Yapılan çalışmalarda rejenerasyon kriterlerinin tanımlanması için DNA sentezi ve mitoz sayısı, karaciğer volümü, hücre proliferasyonu ve mitokondrial aktivite gibi birçok marker kullanılmıştır. Ayrıca rejenerasyon kriterlerinin tanımlanması ve tespitinde bazı maddeler kullanılmıştır. Bunlar PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen), DNA timidin içeriği, 5-bromo-2'-deoksiüridin, plazma fibronectin seviyesi, stimulator substans gibi maddelerdir (Şekil 14) (113,114,116-119).

Bu maddelerden başka ilk kez 1983'de Gerdes ve ark. tarafından hücre çekirdeğinde bulunan Ki-67 antijen ve buna karşı oluşan monoklonal antikor tariflenmiştir. Ki-67 proteini tüm hücre sikluslarında tariflenmiştir(121). Hücre siklusu ilerledikçe antijen içeriği artar. G_2 -M evresinde maksimal seviyeye erişir. Ki-67 antijenine karşı tanımlanan monoklonal antikor ise hücre siklusunun G_0 evresi hariç diğer tüm evrelerinde gösterilmiştir. Bu antikorun prognostik olarak korelasyon gösterdiği durumlar arasında meme ca, santral sinir sistemi tümörleri (glioma, oligodendrioglioma, primer sinir sistemi lenfoması ve

nörofibroma, non hodgkin lenfoma, yumuşak doku sarkomları)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 (124-125).

2.3 Hepatosellüler zedelenmenin değerlendirilmesi:

Hepatosellüler zedelenmeyle ilişkili testler serum transaminazları veya aminotransferazları olarak adlandırılan, aspartat aminotransferaz(AST, serum glutamik-oksaloasetatik asit transferaz [SGOT]), alanin aminotransferaz(ALT, serum glutamik-piruvik transaminaz [SGPT]) enzimleridir. AST karaciğer dışında, iskelet ve kalp kaslarında, böbrekler, beyin, pankreas, akciğerler, lökositler ve eritrositlerde bulunurken ALT esas olarak karaciğerde bulunur. ALT sitozolde, AST ise hem sitozolde hem de mitokondride yer alır.

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 (126).

2.4. N Asetil Sistein (NAC):

NAC, bir tiol molekülü olup L-sistein ve indirgenmiş glutatyonun prekürsörüdür. Hücrelerde sülfidril gruplarının kaynağı olup, OH- gibi serbest oksijen radikalleriyle etkileşerek serbest radikalleri temizler. Asetil sistein mukolitik bir ajan ve sistein proglutasyon yapısında olan serbest radikal tutucu endojen bir antioksidandır. Thiol içeren maddelerle enzimatik olmayan mekanizmayla etkileşerek serbest radikaller ve reaktif elektrofilleri detoksifiye eder. NAC beyaz kristalin toz halinde olup 104-110°C'de erir. Molekül ağırlığı 163.2 olup molekül formülü C₅H₉NO₃S'dür. İntravenöz alımı takiben yarı ömrü 5.58 saattir. Majör atılım ürünü inorganik fosfat şeklindedir. N-asetil sistein hücrelerde sülfidril gruplarının kaynağı olup, -OH gibi reaktif oksijen radikalleriyle etkileşerek, konjugasyon veya redüksiyon yoluyla serbest radikalleri temizler.

Oksidatif strese glutasyon havuzunu bir glutasyon prekürsörü olarak besler, glutasyon redoks siklusu, endoteli korumada iyi bir defans sistemi sağlar. N Asetil sistein, akciğer ve karaciğerde glutasyon sentezine sistein verici olarak katılır ve glutasyon sentezini artırır, bununla beraber serbest oksijen radikallerini bağlar muhtemel hücre hasarını önleyerek, koruyucu görev yapar.

Sıçanlarda NAC 'in oral veya intramuskuler yoldan verilmesi, intravenöz yolla verilmesine kıyasla plazmada daha uzun süre kalmasına yol açar. NAC verilmesinin plazma glutasyon seviyesini artırdığını belirten çalışmalar mevcuttur. NAC apopitozisi önleyebilmekte ve hücre sağ kalımını uzatmaktadır. N Asetil sistein(NAC) sıçanlarda toksik kadmiyum ile verildiğinde lipid peroksidasyonunu önleyerek karaciğer toksitesini azaltmaktadır. Karaciğer transplantasyonunda reperfüzyon ile gelişen oksidan hasar NAC ile anlamlı derecede azalmaktadır. NAC asetaminofen ve alkol toksisitesinde 10-18 saat içinde verildiğinde karaciğeri hasardan koruyup mortaliteyi azaltmaktadır (127,128).

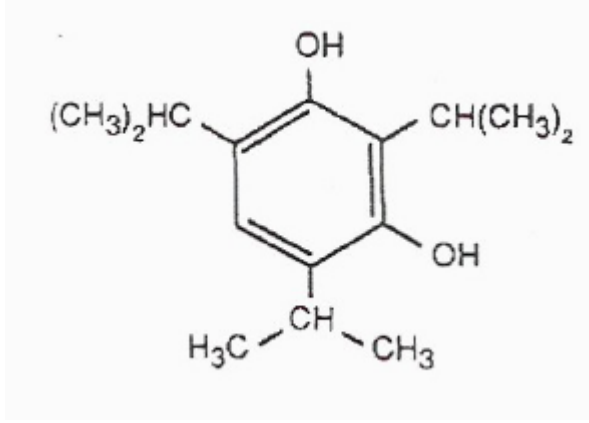
Antitoksitesindeki olası mekanizmalar GSH artışına neden olması ve serbest radikallerini temizlemesi sayılabilir. Hidroksil radikalleri yüksek derecede reaktiftir ve lipid peroksidlerinin oluşumuna neden olabilir. Özellikle indirgenmiş GSH gibi sülfidril içeren bileşikler hücrelerin hidrojen peroksit zararından korunmasında çok önemlidir. GSH aynı zamanda oksidatifler tarafından salınan serbest radikalleri de temizler. Bu yüzden GSH'nin sitoprotektif ve antioksidan ajan olarak kullanılabileceğini öneren pek çok çalışma vardır. GSH'nin kendisi hücreler tarafından hızlıca alınmaz, bu yüzden GSH'nin metil ve etil esterleri tanımlanmış ve bunların hücre zarını kolay geçtiği bildirilmiştir. Her ne kadar GSH esterlerinin toksitesi hakkında birkaç yayın olsa da; bu muhtemelen bileşiklerin hazırlanması esnasındaki kontaminasyona bağlıdır. Ayrıca, NAC, muhtemelen konağın hücrelerine girip, sistine hidrolize olup GSH sentezini stimüle ederek antioksidan etki gösterir (129-131).

Deneysel modellerde sepsisten önce veya sonra oksijen radikal süpürücülerinin verilmesinin sağ kalım artırdığı gösterilmiştir. NAC sülfidril donörü olan bir antioksidandır ve EDRF ve GLN rejenerasyonunu destekler. Pek çok çalışma NAC'nin mikrosirküler kan akımında ve doku oksijenasyonunda önemli olduğunu göstermektedir.

NAC serbest radikallerin biyokimyasını çalışırken invivo ve invitro bir ajan olarak kullanılmıştır. Hidroksil radikali ile hızlıca reaksiyona girerken hidrojen peroksit ile yavaş girer ve süperoksid radikalleri ile hiç girmez. Koyun ve domuz modeli

kullanılarak endotoksin ile indüklenen ARDS oluşturulduğunda pek çok değişik hematolojik ve patofizyolojik anormalliğin ciddiyetini azalttığı ve sağ kalımı desteklediği gösterilmiştir (131,132).

2.5. PROPOFOL (2,6 di-izopropil fenol)



Şekil 19 : Propofolün kimyasal yapısı, Tıbbi Farmakoloji Rasyonel Tedavi Yönünden Cilt 1 , S.Oğuz Kayaalp ,2001 den alınmıştır.

Propofol, klinik pratiğe giren en son intravenöz anesteziiktir. 1970 yılında, fenol derivelerinin hipnotik etkileri ile yapılan çalışmalarda 2-6 izopropofol geliştirildi. Suda çözünmemesi nedeniyle, başlangıçta Cremophor EL solüsyonu içinde hazırlandı. İlk kez 1977'de klinikte kullanılmıştır. Cremophor EL solüsyonu, allerjik reaksiyonlara ve enjeksiyon ağrısına neden olduğu için, 1983 yılında %10 soya yağı içindeki %1'lik emülsiyonu hazırlanmıştır. Propofolün yeni formülü “Diprivan” adı ile 1986'da İngiltere'de ve 1988'de ABD'de kullanılmaya başlanmıştır. Propofol; günümüzde erişkin ve çocukların anestezi indüksiyonunda, idamesinde ve sedasyonda yaygın olarak kullanılmaktadır (7,8,133,134).

Kimyasal yapısı: 2,6-diizopropilfenol olup hayvanlarda hipnotik özelliğe sahip alkilfenol grubuna dahildir. Alkilfenoller, oda ısısında yağ halindedir ve suda çözünmez fakat yağda yüksek oranda çözünür. Yani fiziksel niteliği bakımından bir sıvı yağdır ve %1'lik emülsiyon şeklinde anestezide kullanılır. Propofol, suda az eridiği için %10 soya yağı + %1 yumurta fosfatı + gliserol içeren emülsiyon halinde kullanılır. Lipid çözünürlüğünün fazla olması dolayısıyla intravenöz barbitürlara benzer hızda anestezi indüksiyonu oluşturur ancak uyanma çok daha hızlıdır ve kümülatif etkilere neden olmaz. Bu özellikleri nedeniyle propofol dengeli anestezi komponenti olarak ve kısa

sürekli cerrahi girişimlerde tercih edilen bir anestezi ajanıdır. Hem induksiyon hem de anestezinin idamesinde kullanılmaktadır (7,8).

Propofolün etkisi hızlı başlar, kısa sürede karaciğerde konjugasyonla inaktif glukuronit ve sülfatlara metabolize olur. Eliminasyon yarılanma ömrü tiyopentalinkinden kısadır. Metabolitleri suda çözünebilir ve idrarla atılır. Propofolün %1'i değişmeden idrarla, %2'si feçesle atılır. Propofolün klerens hızı(1.5-2.2 lt/dk) karaciğer kan akımından yüksek olması, ilacın klerensinde ekstra hepatik yolu, eliminasyonunda ekstra renal yolu düşündürmektedir. Ekstra hepatik metabolizmada akciğerlerin etkili olmadığı, insan ince bağırsak ve böbrekleri ile yapılan in vitro çalışmalarda bu dokulardaki mikrozomların propofol glukouronidde etkili olduğu gösterilmiştir. Propofol konsantrasyona bağlı olarak, sitokrom P-450 inhibisyonu yapar ve buna bağlı olarak metabolizması değişebilir. Bu özellikle karaciğer transplantasyonu sırasında hepatik fazda önemlidir (133).

Propofolün farmakokinetiği, cinsiyet, hastalık, ağırlık, yaş ve kullanılan ilaçlara bağlı olarak değişebilir. Kadınlarda dağılım volümü ve klerens yüksektir fakat eliminasyon yarı ömrü erkek ve kadınlarda benzerdir. Yaşlılar azalmış klerense sahiptir fakat santral kompartıman volümü daha azdır. Karaciğer hastalarında santral dağılım volümü artmıştır, klerens değişmez fakat eliminasyon süresi uzar. Propofol kinetiği, renal hastalarda değişmez (134). Propofol; kısa prosedürlerde ve ayaktan yapılacak girişimlerde etkisinin hızlı başlaması ve uyanmanın çabuk olması, psikomotor fonksiyonlarının tiyopental ve metoheksitale göre daha kısa sürede olması, bulantı, kusma, baş ağrısı, huzursuzluk gibi postoperatif yan etkilerinin az olması nedeniyle anestezi induksiyonu ve idamesinde tercih edilir. Tiyopental gibi antianaljezik etkisi olmayışı, aksine postoperatif dönemde hafif analjezik etki göstermesi de önemli bir üstünlüktür (135).

2.5.1. ETKİ MEKANİZMASI

Propofol; primer olarak hipnotik etkilidir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, barbitüratlar gibi GABA'nın reseptörden ayrılmasını azaltarak etki ettiği düşünülmektedir. Klor kanallarının aktivasyonu ile GABA subuniti olan $\alpha 1$ fonksiyonunu ve inhibitör sinaptik aktivasyonu artırdığı ileri sürülmektedir. Propofolün ayrıca, fenol deriveleri ve lokal anestezi ajanları gibi sodyum kanal bloğu yaptığı ve potasyum kanal bloğu etkisi ile vazodilatasyona neden olabileceği bildirilmektedir. Propofolle oluşan uyku süresinin $\alpha 1$ antagonistlerle kaldığı, $\alpha 2$ agonistlerle ise

uzadığı belirtilmekte ve propofol ile oluşan uykuda, santral sinir sisteminde nöroepinefrojenik nöronal aktivitenin sorumlu olabileceği belirtilmektedir (136,138).

İntravenöz bir anestezi ajanı olan propofol hayvan parsiyel hepatektomi modelinde karaciğer rejenerasyonu sırasında lipid peroksidasyonunu azaltmakta, doku antioksidan savunma sistemlerini kuvvetlendirip oksidatif hasara karşı koruyucu etki göstermektedir. Parsiyel hepatektomi sonrası karaciğer rejenerasyonu sırasında açığa çıkan serbest oksijen radikallerinin anormal artışı, mitokondrial antioksidan enzimler tarafından karşılanmakta ve bu enzimler kullanıma bağlı azalmaktadır.

Propofolun potansiyel antioksidan özelliği endojen antioksidan vitamin E' ye benzemektedir. Noroprotektif etkisi de propofolun fenol halka yapısının antioksidan özelliği ile bağlantılı olabilir. Propofol lipid peroksil radikalleri ile etkilesir ve nisbeten daha stabil olan propofolfenoksi radikalleri olusturarak, lipid peroksidasyonunu inhibe eder. Ayrıca propofol lipid peroksidasyonu başlamasında oldukça güçlü reaktif metabolit olan peroksinitriti temizler. Peroksinitrit bakterisidal olduğundan dolayı, propofolun peroksinitrit temizleyici etkisi, muhtemelen bu ilaca fagositoz suprese edici özellik kazandırıyor. Akut akciğer hasarı gibi peroksinitrit oluşumunun önemli olduğu hastalıklarda yaralı olabileceği gösterilmiştir (138).

2.5.2. SANTRAL SİNİR SİSTEMİNE ETKİSİ

Propofol, tiyopentalin aksine, antianaljezik etkili değildir ve subhipnotik dozlarda nöropatik ağrıda etkisi yoktur, santral ağrının tanı ve tedavisinde yardımcı olabilir. Propofol anestezi indüksiyonunda etkin bir intravenöz ajandır. İndüksiyon dozu 2 mg/kg'dır. Kan seviyesi, hızlı metabolizasyonuna bağlı olarak çok hızlı dūřer. İnkranial basıncı dūřürür. Beyin metabolizma hızını azaltır. İstem dışı kas hareketlerine neden olabilir (139,140).

2.5.3. SOLUNUM SİSTEMİNE ETKİLERİ

Propofol, solunum sistemini barbitüratlara benzer şekilde etkiler. Tidal volümde azalma, daha sonra da 30 saniyeyi geçmeyen apne gelişebilir. Laringeal refleksleri deprese eder. Laringospazm, öksürük, hıçkırık görölmez, air-way iyi tolere edilir. Propofol, halotan (inhalasyon anesteziği) kadar bronkodilatasyon yapmasa da, kronik obstrüktif akciğer hastalığında bronkodilatasyona neden olur(134).

2.5.4. KARDİYOVASKÜLER SİSTEME ETKİLERİ

Propofol, anestezi indüksiyonu ve idamesinde tiyopentale oranla daha fazla kardiyovasküler sistemi deprese eder. Kardiyak hastalıktan bağımsız olarak, doğrudan

miyokardiyal depresan ve vazodilatasyon etkisiyle kan basıncı düşer. Bu etkiler propofolün dozuna ve serum konsantrasyonuna bağlıdır.

Propofol indüksiyonundan sonra kalp hızı etkilenmez, baroreseptör cevabı inhibe edilir ve hipotansiyonda taşikardi olmaz. Propofolün sinoatriyal veya normal atriyoventriküler ve aksesör yollar üzerinde doğrudan etkisi yoktur. Koroner arter cerrahisi sonrası sedasyonda, propofol ile midazolam karşılaştırıldığında; propofolün %17 daha az taşikardi, %28 daha düşük hipertansiyona yol açtığı, bununla beraber %17 oranında daha fazla hipotansiyona neden olduğu bildirilmiştir (134).

2.5.5. DİĞER ETKİLERİ

Propofol, tiyopental gibi depolarizan ve nondepolarizan kas gevşetici etkisini potansiyalize etmez. Uyarılmış elektromyogram veya seğirme üzerine etki etmez. Bununla birlikte tek propofol ile iyi entübasyon koşulları rapor edilmiştir. Propofol, tek doz veya uzun süreli kullanımında, kortikosteroid sentezini ve/veya ACTH sentezine normal cevabı değiştirmez. Karaciğer, böbrek veya hematolojik parametrelere olumsuz etki görülmemiştir. Bununla birlikte lipid emülsiyon invitro şartlarda trombosit agregasyonunu azaltır. Propofol, etomidat ve diazepam gibi içeriğindeki çözücüye bağlı olarak, invitro şartlarda polimorfonükleer hücre fonksiyonunu azaltır.

Propofol, polimorfonükleer hücrelerin kemotaksisini azaltır, fakat fagositoz ve öldürme yetenekleri üzerine etkisi yoktur. Bununla birlikte, Staphlacoccus aerus ve Escherichia coli fagositozunu ve öldürülmesini inhibe eder. Bu özellikle hayatı tehdit eden enfeksiyonlarla birlikte propofol kullanımında önemlidir. Propofolün, enfeksiyonlarda koruyucu rol oynayan makrofajlar üzerinde koruyucu etkiye sahip olduğu ve nitrik oksite bağlı hücre ölümünü azalttığı belirtilmektedir (141,142).

Propofolün şimdiki formülü, histamin salınımına neden olmaz. Bununla birlikte anafaktik reaksiyonlar rapor edilmiştir. Burun mukozasında triptaz (+) mast hücre artışına neden olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle propofol, multipl ilaç alerjisi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (143,144).

UYGULAMA

Propofol tek doz bolus olarak verildiğinde, anestezinin başlaması hem doza hem de enjeksiyonun yapılış hızına bağlıdır. Yapılan bir çalışmada propofol 2mg/kg dozda 60 saniyenin üzerinde verildiğinde ortalama indüksiyon zamanı 50.5 saniye bulunmuştur. Ancak ilacın veriliş süresi 5 saniyeye düşürüldüğünde, indüksiyon zamanı 21.5 saniye olarak tesbit edilmiştir (145).

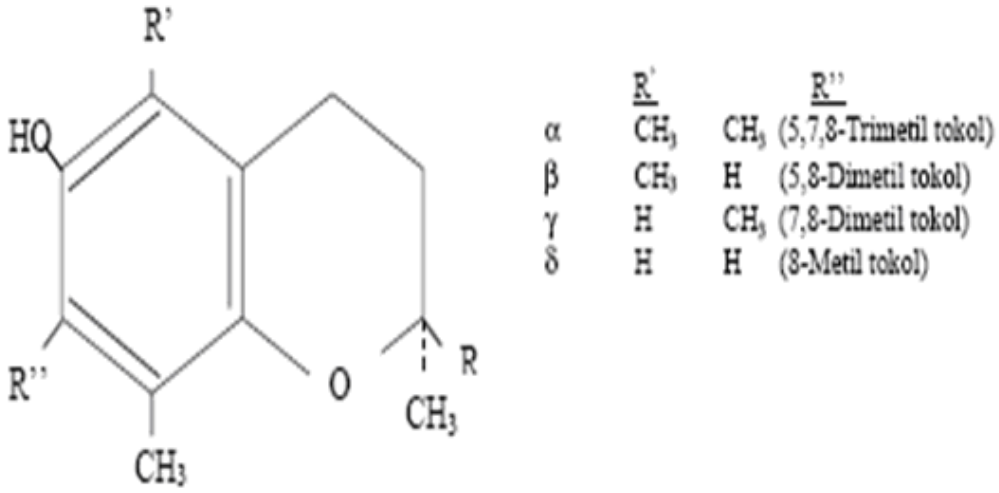
Yaş ile propofolün indüksiyon dozu arasında belirgin bir ilişki vardır. Propofolün erişkinlerde indüksiyon için en az 2,25 mg/kg bolus dozu gerekiyken, yaşlılarda propofole hassasiyet arttığından 1.25-1.75 mg/kg'lık dozlar yeterli olmaktadır. Çocuklarda yapılan çalışmalarda ise 2-2.5 mg/kg'lık propofol dozlarının yetersiz kaldığı görülmüştür(31). Bir yayında 5 mg/kg propofol bolus dozu kullanıldığı ve bu dozda istemsiz kas hareketlerinin gözlenmediği, indüksiyonun ise yeterli olduğu bildirilmiştir (146).

El sırtından verildiğinde %58'e varan oranda ağrıya yol açar. Antekübital fossadan verildiğinde bu oran azalır. İntravenöz enjeksiyondan sonra tromboz veya flebit görülme sıklığı oldukça düşüktür. Arter içine verildiğinde fonksiyon kaybına veya bir sekele yol açmadan geçici hiperemi ve ağrıya neden olur. Propofol, ideal intravenöz indüksiyon ajanı özelliklerine sahip olduğu için bolus ve infüzyon şeklinde, oksijen azotprotoksit ve opioidlerle birlikte kombine edilerek genel anestezide, sedasyon amacıyla yoğun bakım ünitelerinde kullanılır(147).

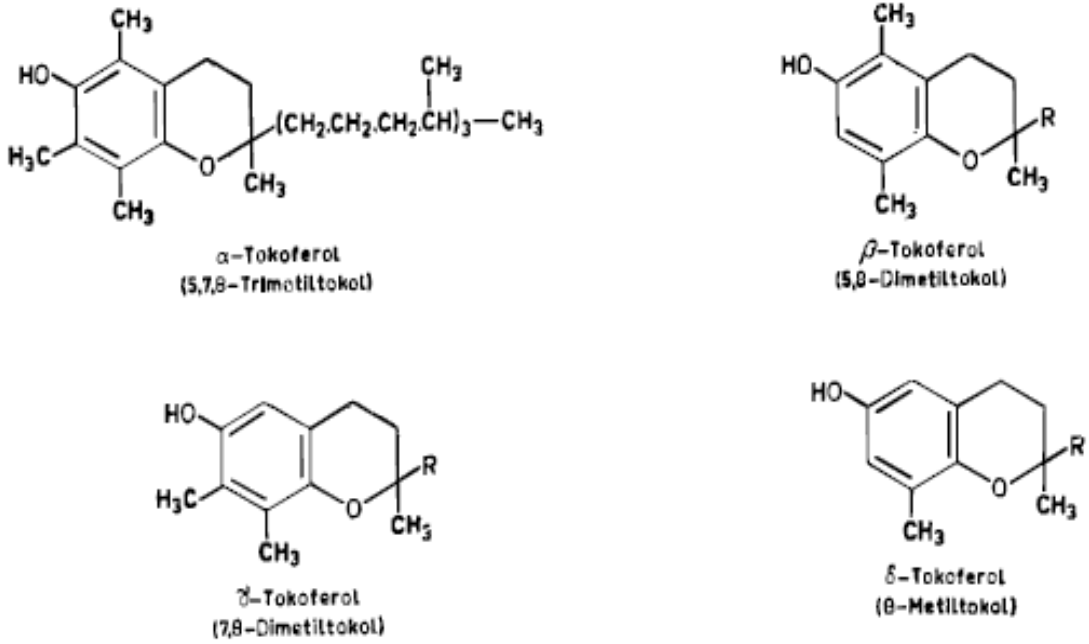
2.5.6. YAN ETKİLERİ

Propofol ile indüksiyonda enjeksiyon yerinde ağrı, myoklonik kasılma, apne, arteriyel kan basıncında azalma ve nadiren enjeksiyon yerinde tromboflebit olabilir. En önemli yan etkisi, enjeksiyon yerinde ağrıdır. Özellikle el sırtındaki küçük venlerden verildiğinde enjeksiyon yerinde ağrı oluşur. Enjeksiyon ağrısı, etomidat ve metoheksital ile eşittir, tiyopentalden azdır (136). Myoklonik hareketler, pentotalden fazladır, etomidat ve metoheksitalden daha az görülür. Apne, propofol indüksiyonu sonrası yaygındır ve insidansı tiyopental ve etomidatla aynıdır fakat 30 saniyeden daha uzun sürer. Propofol ile indüksiyonda, hipotansiyon da önemli yan etkilerden biridir. Buna karşılık, entübasyona bağlı ortalama arter basıncı, kalp hızı ve sistemik vasküler direnç yükselmesi tiyopentalden daha azdır (138).

2.6.E-VİTAMİNİ (α -Tokoferol) :



Şekil 20: E Vitamini Formülü Ve Formları Katzung Bg. 7 th Ed. Connecticut, Appleton & Lange, 1998 den alınmıştır.



Şekil 21: E vitamini formları Katzung Bg. 7 th Ed. Connecticut, Appleton & Lange, 1998 den alınmıştır

1922 yılında Evans ve Bishop tarafından keşfedilen bu maddeye 1924 yılında Sure tarafından “E vitamini” ismi verilmiştir. E vitamini terimi, yapısal olarak birbiriyle bağlantılı bir grup bileşiği kapsar. Bunlar temelde 2-metil-6-kroman çekirdeği içerirler ve 2. karbona bağlı 16 karbonlu fitil yan zincir kapsarlar. Vitamin E benzeri bileşikler iki grupta toplanırlar. Birinci grup tokoferoller, ikinci grup tokotrienoller olarak adlandırılır. Tokoferollerdeki yan zincir doymuş, tokotrienollerdeki ise doymamıştır (148-150).

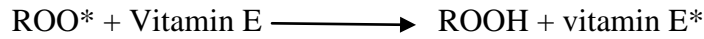
Vitamin E ‘nin biyolojik aktif formuna tokoferol denir. Bu doğal olarak oluşan yedi tokoferolü ifade eden jenerik bir isimdir. Tokoferoller, tokol çekirdeğinden türemişlerdir; bunlardan en aktif olanı α -tokoferoldür. α -tokoferol plazmadaki E vitamininin % 80-90’ını oluşturmaktadır ve dokudaki major E vitamini formudur. Bunun sebebi α -tokoferolün LDL içinde öncelikle reinkorporasyonuna tokoferol bağlayıcı protein(TBP) yoluyla γ ve δ -tokoferolün karaciğerde çabuk yıkılmasına bağlıdır. Bu yüzden α -tokoferol üstüne daha çok odaklanılmıştır ve E vitamini suplemantasyonun major formudur. α -tokoferol kanda γ -tokoferolden 4-10 kat fazladır (149).

Tokoferoller hepsi aynı biyolojik aktivite ve aynı antioksidan etkide olmakla birlikte, tesir kuvveti bakımından birbirinden farklıdır; mesela biyolojik aktivite yönünden $\alpha > \beta > \gamma > \delta$ sırasında olmaktadırken antioksidan etki yönünden $\delta < \gamma < \beta < \alpha$ sırasını takip eder (151). Aralarındaki farklılık, tokol çekirdeğinin farklı yerlerine farklı sayıda metil grubu eklenmiş olmasından ileri gelmektedir. Tokoferoller sarımsı yağlardır; suda çözünmezler, yağda çözünürler; oksitlenmeye karşı duyarlıdırlar; oksijensiz ısıya 200°C ’ye kadar dayanırlar; UV ışıktta harap olurlar. Çeşitli tokoferollerin biyolojik etkinlikleri arasında farklar vardır. Bir vitamin olarak doğada en yaygın şekilde dağılmış bulunan ve en büyük biyolojik aktiviteye sahip olan tokoferol, α -tokoferoldür.

E vitamininin önemli bir özelliği; antioksidan etkinliğinin olması nedeniyle peroksitleri ve oksijen radikallerini nötralize etmesidir. Yani oksijeni bağlayarak, oksijen etkisi ile oluşabilecek istenmeyen etkilerin önüne geçer. Hücrelerde doymamış yağ asitleri(linoleik asit ve araşidonik asit gibi) kendiliğinden veya oksidan metabolitlerin etkisi sonucu kolayca oksitlenebilirler. Böylece lipit peroksidasyonuna veya protein ve yağlara kovalent bağlanarak membran hasarına neden olurlar. -

tokoferol potent bir antioksidandır ve özellikle membran lipid peroksidasyonuna etkilidir. Monositlerde ve/veya Kuppfer hücrelerinde tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), interlökin-1(IL-1), IL-6 ve IL-8 üretimini baskılamakta ve karaciğerde kollajen α 1 gen ekspresyonunu inhibe etmektedir. α -tokoferol, bitkilerde olasılıkla mevalonik asit üzerinden sentez edilir; özellikle çimlenmekte olan tahıl tohumu tokoferol bakımından zengindir(11,151).

Serbest oksijen radikalleri oluşmasının eşlik ettiği bu olay zincirini membranda önleyen ve oluştuğunda nötralize eden en güçlü antioksidan E vitamindir. Diğer antioksidan sistemleri (C vitamini, glutasyon, peroksidaz ve beta karoten gibi) E vitamini kadar etkili değildir. Bütün hücre membranlarının lipitleri serbest radikaller tarafından oksidasyona maruz kalarak yıkılırlar. Alfa tokoferol bu yıkım reaksiyon zincirini engeller ve serbest radikalleri durdurur. E vitamini, hücre ve organellerin membran lipitleri üzerindeki bu etkisi nedeniyle membranları oksidatif zedelenmeye karşı korur. Böylece genel olarak membran stabilitesini sağlar (9,55). E vitamini lipit peroksil radikallerini etkisiz hale getirmek için, kendisinin bir fenolik hidrojen atomunu peroksil radikaline (ROO*) transfer etmek suretiyle aşağıdaki şekilde, gerçekleştirir (55).



E vitamini radikali nispeten stabil: reaktivitesi az olan bir radikaldır. Serbest radikallerle birleşen tokoferol kinona dönüşen α -tokoferol bu şekilde radikal temizleyici işlevini gerçekleştirmektedir (149,154).

Tokoferoller, yağda çözünen vitaminler olarak lipidlerle birlikte dışarıdan besinlerle alınırlar. E-vitamini bağırsaklardan önce lenf sistemine sonra da kan yoluyla karaciğere gelir. α -tokoferol ince bağırsaktan kolayca emilir; olasılıkla şilomikronlar içinde karaciğere ve buradan periferik dokulara lipoproteinler içinde taşınır. Mitokondri fosfolipidleri, endoplazmik retikulum ve plazma membranı α -tokoferole karşı spesifik affiniteye sahiptir; vitamin E, buralarda konsantre olarak depolanır. Depo edilebilen kısmın çoğu yağ dokusu ve karaciğerdedir. Daha az miktarda da kalp, kas dokusu, testis, rahim, böbrek üstü bezi, beyin ve kanda depo edilir. Ayrıca deriden de emilebilme özelliği vardır. Kullanılmayan miktarın fazlası genellikle dışkı ile atılır (153).

Vitamin E'nin en az iki metabolik rolü vardır; doğanın en güçlü yağda çözünen antioksidanı olarak hareket etmek ve selenyum metabolizmasında spesifik fakat tam olarak anlaşılmamış bir rol oynamak. Vitamin E, vitamin A'yı, karotenleri, doymamış yağ asitlerini ve tiyol gruplarını oksitlenmeye karşı korur. Vitamin E, sellüler ve subsellüler membran fosfolipidlerinde bulunan poliansatüre yağ asitlerinin peroksidasyonuna karşı ilk savunma hattını oluşturuyor gibi gözükmemektedir; tokoferoller, fenolik bir hidrojeni, peroksidasyona uğramış bir poliansatüre yağ asitlerindeki serbest peroksit radikaline aktarabilmelerinin sonucu olarak serbest radikal zincir reaksiyonlarını kırarak antioksidan bir davranış ortaya koymaktadırlar:

Yeterli miktarda vitamin E varlığında bile oluşan peroksitler, selenyum gerektiren glutatyon peroksidaz tarafından yok edilirler: Vitamin E, en azından deney hayvanlarında selenyumun vücuttan kaybını önleyerek veya onu aktif bir şekilde tutarak selenyum ihtiyacını azaltır. Selenyum; normal pankreas fonksiyonu ve dolayısıyla vitamin E dahil lipidlerin sindirilmesi ve emilimi için gereklidir. Ayrıca glutatyon peroksidazın bir komponenti olarak peroksitlerin yokedilmesine yardım eder ve dolayısıyla lipid membranların poliansatüre yağ asitlerinin peroksidasyonunu azaltır. Selenyum bilinmeyen bir yolla vitamin E'nin plazma lipoproteinleri içinde tutulmasına yardım eder.

Vitamin E, kocabaş hayvanlar ve kümes hayvanları gibi yüksek düzeyde gelişmiş hayvanlarda doğurganlık için gereklidir; ancak insanlarda doğurganlık için gerekli olduğuna dair güvenilir delil yoktur.

Günlük vitamin E gereksinimi vücut ağırlığının kg'ı başına yetişkinler için 0,1-0,2 mg ve süt emen çocuklar için 0,5 mg kadardır. İnsanlarda vitamin E eksikliğinin belirtileri, kreatinüri, kas güçsüzlüğü ve dayanıksız eritrositlerdir. Bütün hayvanlar, günde yedikleri yemin kuru maddesinin kilosu başına 20-30 mg vitamin E'ye ihtiyaç gösterirler. Taze ve kurutulmuş tırfıl, çayır otu önemli vitamin E kaynaklarıdır (150).

Laboratuvar hayvanlarında vitamin E eksikliği belirtileri oldukça değişiklik gösterir. Vitamin E eksikliğinin sığınlarda görülen klasik belirtisi infertilitedir. Protein ve vitamin E'den yoksun doymamış yağ asidinden zengin diyetle beslenen sığınlarda akut karaciğer nekrozu meydana gelir. Vitamin E eksikliği sığınlarda arka bacakların ilerleyen felci, kas kreatin konsantrasyonunda düşme, kreatinüri, kreatinin atılmasında hafif azalma ile birlikte seyreden muskuler distrofi meydana getirir.

Tavşan ve kobay gibi ot yiyen hayvanlar vitamin E eksikliğine karşı daha hassastırlar; bu türlerde distrofi çok çabuk oluşur ve hayvanlar birkaç haftada ölebilirler. Benzeri gözlemler, danalarda, kuzularda ve ördek yavrularında gözlenmiştir. Vitamin E eksikliği, maymunlarda hemolitik anemi meydana getirir(152).

2.7. Meryemana Dikeni (Silybum marianum-Carduus marianus- St. Mary'thistle):

Bu bitki Almanya'da Meryem Ana'yı andıran dinsel bir sembol olarak görüldüğü için ona bu isim verilmiştir. Kızılderililer ise bu bitkiye deve dikeni, kutsal diken olarak adlandırmışlardır.



Şekil 22: Meryem ana dikeni, Şifalı bitkiler ve Alternatif Tıp Kitabı, yıl 2008 1.baskı, pp 570-574 den alınmıştır.

Meryemana dikenini bilim adamlarının yaklaşık 2000 yıldır ilgisini çekmektedir, karaciğer hastalıkları ilgili olarak kullanılan bir bitkidir, bununla ilgili çalışmalar ilk olarak 1958 yılında başlamıştır. On yıllık çalışmanın sonunda ise H.Wagner ve ekibi tarafından yapılan çalışmada silymarin olarak bilinen bileşiği tohumlarından ayırmayı başarmışlardır.

Meryemana Dikeni tohumları %4–6 oranında silymarin içermesine rağmen günümüzde Amerika’da üretilen yoğunlaştırılmış Meryemana Dikeni ekstreleri %70–80 oranında Silymarin içermektedir (155).

MORFOLOJİK ÖZELLİKLERİ:

Bitki 1–1.5m yüksekliğinde gövdesi köşeli seyrek tüylü 1-2- yıllık otsu bir bitkidir. Çiçekleri; baş şeklinde olup bir arada toplu görünümündedir. Meyveleri ise 7mm kadar uzunlukta esmer renkli uç kısımlarında 15mm kadar uzunlukta düşücü ve beyaz renkli bir tüy demeti bulunur. Rozet yapraklar kalsiyum karbonat birikmesinden dolayı beyaz renklidir. Tohumu ise; koyu renkli oval farklı yüzeylerden oluşmuştur ve 6mm uzunluğundadır.

Bu bitki her türlü toprağa uyum sağlar fakat istenilen boya gelmesi amaçlanırsa zengin humusa. gereksinim duyduğunun bilinmesi gerekmektedir. Bitkinin çoğaltılması için; tohumu ilkbahar sonunda veya sonbaharda şaşırılmak üzere saksıya ekilmesi gerekmektedir.

Kimyasal Özellikleri :

Bu bitkinin bileşiminde karaciğeri koruyucu etken maddeler ve kendine has diğer maddeler bulunmaktadır. Bunlar flavonolignandan meydana gelen silymarin, taxifolin, quarcetrin, albumin, müsilajı sabit yağ ve acı maddelerdir. Meryemana Dikeni ekstreleri %70–80 silymarin içermesinden dolayı antioksidan etki göstererek karaciğerin serbest radikallerinin zararlarından korur. Aynı zamanda karaciğer hormonlarının ilaçların ve kimyasalların detoksifikasyonundan sorumludur. Tohumları; %25–30 sabit yağ, nişasta, tanen, silymarinler ki bunlar: Silybin, silydianin ve silychristin içermektedir.



Şekil 23: Meryem ana dikenini, Şifalı Bitkiler ve Alternatif Tıp Kitabı, yıl 2008 1.baskı, pp 570-574 den alınmıştır.

Silymarin bileşiklerinin karaciğer hücrelerinde ribozomal RNA moleküllerini stimüle ederek protein sentezini arttırdığı sanılmaktadır. Aynı preparatlar mantar zehirlenmelerinde amonitin ve pholloidin alkaloidlerinin karaciğerde zehir etkisini önleyici olarak da kullanılmaktadır (155). Bu bitki üzerinde yapılan klinik araştırmalar ve deneyler sonucu içerisindeki kimyasalların karaciğerin hastalık ve problemlerinde tedavi edici ve karaciğeri kuvvetlendirici amaçlı kullanılabileceğini ortaya koymuştur. Önceleri sadece Almanya'da sonrasında ise bir çok Avrupa ülkesinde yapılan araştırmalarda, kronik hepatit, kolanjit, siroz ve birçok karaciğer hastalığında bu bitkide bulunan maddelerin kullanıldığı ortaya konmuştur.

Karaciğer vücudumuzun kimyasal fabrikası gibi çalışarak sağlığımızın sürdürülmesinde önemli rol oynar. Yağların yakımı ve parçalanması için gerekli safrayı üretir. Kanımızdaki nikotin, alkol ve karbonmonoksit gibi zehirleri zararsız hale getirir. Karaciğer aynı zamanda A, D, E ve K vitaminlerin de depolandığı yerdir. Meryemana Dikeni tüm karaciğer fonksiyonlarını destekler ve yeni karaciğer hücrelerinin oluşmasında yardımcı olur. Bu bitkinin içeriğindeki silibin maddesi aynı zamanda kuvvetli bir antioksidan olup sigara, alkol ve kirli hava ile alınmış olan zehirli maddeleri oksidatif zarar sonucu üretilen serbest radikalleri etkisiz hale getirir.

Tohumların karaciğer koruyucu aktivitesi içerdikleri silymarin, kısmen silykristin ve silydianin'den gelir. Bu bileşikler karaciğer hücrelerinin dış membranında toksin girişini ve bağlanmasını bloke eder (155,156). Silibinin, süperoksit anyon radikalleri ve nitrik oksit üretimini azaltır, Kupffer hücrelerinin lökotrien formasyonunu inhibe eder (Dehmlow 1996). Silymarin karaciğer, bağırsak ve midede glutatyon üretimini artırır. Glutatyon karaciğerde hücrelerin detoksifikasyonu için kullanılır (157). Silibinin demir fazlasına bağlı hepatik ve mitokondrial glutatyon oksidasyonunu azaltır (156).

KoruyucuEtkiler:

Tohumlar silymarininin lökotrien üretimini azaltması sayesinde antiinflamatuvar etkinlik gösterir(156). Bir çalışmada drog, asetaminofen, cisplatin ve vinkristin harabiyeti görülen böbrek hücrelerinde koruyucu etkinlik göstermiştir (157). Silibinin ve silykristin böbrek hücrelerinde laktat dehidrogenaz enzimi aktivitesi, proliferasyon oranı ve protein biyosentezi üzerine dikkate değer stimüle edici etkinlik göstermiştir. Silibinin prostat spesifik antijenin(PSA) intraselüler ve salınmış formlarını azaltır, prostat karsinomlarında hücre büyümesini inhibe eder (158). Silibin tarafından uyarılmış G1(hepatositlerin hücre siklusuna girdiği faz) tutulması siklin-bağımlı kinaz (CDK'ler) aktivitesini azaltır ve antikarsinojenik etkinlik sağlar (158).

Silymarin aynı zamanda iyi bir kan temizleyici olup psöriasis yani; sedef hastalığı içinde faydalıdır. Karaciğerin temel görevlerinde olan infiltrasyon (filtre etme) özelliğinden dolayı sedef hastalığı ile ilişkisi vardır(kc filtre etme özelliği sayesinde vücuda zararlı maddeler süzülüp ciltte oluşabilecek immünolojik ve alerjik olaylar en aza indirgenir). Sedef hastalığının diğer bir nedeni de leukotrienelerin fazla hücre oluşumunu engellemesidir. Silymarin karaciğer hormonlarının, ilaçların ve kimyasallarının süzülüp temizlenmesinden sorumlu glutathione maddesinin oranını %35'in üzerine çıkarmaktadır. Silymarin karaciğere zarar veren leukotrieneler için kuvvetli bir engelleyici olduğu gibi karaciğere karşı koruyucu etkisi birçok deneysel ve klinik çalışmalarla ispatlanmıştır.

İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda silymarinin siroz, kronik hepatit, karaciğerin yağ infiltrasyonu, hamilelikte safra akımının kesilmesi, cholangitis yani; safra kanalları iltihabı ve pericolangitis (safra kanalları çevresindeki doku ve oluşumlarının iltihabı) gibi birçok karaciğer hastalığı üzerinde pozitif etkisi olduğu da gösterilmiştir (157,158). Ayrıca silymarin maddesi karaciğer zehirlenmelerinde özellikle amonitha phalloides ile olan mantar zehirlenmelerinde çok etkilidir. Etken bileşik silymarin karaciğerin hücre çekirdeğinde polimeraz A'nın aktivitesini stimüle eder ve karaciğer rejenerasyon (yenileme) kabiliyetini artırır. Bu bitki drogunun antihepatitoksik etkisi yanında kologog (safra akımını artırıcı) etkisi de vardır. Bunların yanında antidepresan (sakinleştirici) etkisi de görülmektedir.

3. MATERYAL METOD

3.1 Deney Hayvanları

Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından onayı alındıktan sonra, deney hayvanları araştırma laboratuvarında gerçekleştirildi. Denek olarak sağlıklı, erkek Wistar Albino cinsi, ağırlığı 200- 250 gr olan ratlar kullanıldı. Çalışmada kullanılan tüm sıçanlar preoperatif ve postoperatif sabit sıcaklık (24,5°C) sağlanan ortamda tutuldu, hayvanlar standart ticari laboratuvar yemi ve su ile beslendiler (Deneylerde toplam olarak 48 adet erkek Wistar albino sıçan kullanıldı). Denekler 12 saatlik aydınlık, karanlık siklusler oluşturularak standard kafeslerde 6 grup halinde 7 gün muhafaza edildiler (Parsiyel hepatektomi sonrası 7.günde rejenerasyon %75 oranında tamamlandığı için bugün seçildi). Denekler gruplara randomizasyon ile seçilerek 6 gruptan her bir grup 8 sıçandan oluşan gruplara ayrıldı. Operasyonlar 08.00–12.00 saatleri arasında yapıldı. Bu şekilde sonuçların diüurnal değişikliklerden etkilenmemesi sağlandı. Sıçanlar operasyon öncesi 12 saat aç bırakıldılar.

3.2 Deneysel Model

Deney yapılacak laboratuara getirilen hayvanlara intramusküler yoldan verilen 50 mg/kg ketamin hydrochlorid (Ketalar® , Eczacıbaşı, Türkiye) ile anestezi sağlandı. Anestezi yapılan hayvanlar supin pozisyonunda yatırıldı ve karın tüyleri cilde hasar vermemeye özen gösterilerek traş edildi. Her bir ratın karın bölgesi povidon iyot ile temizlendikten sonra 15 numara bisturi kullanılarak kullanılarak 4 cm. uzunluğunda üst orta hat insizyonu ile laparotomi yapıldı. Çalışmamızda kullanılacak denek hayvanları her grupta 8 adet olacak şekilde 6 gruba ayrıldı. Hiç bir hayvana antibiyotik uygulanmadı.

3.2.1. Çalışma Grupları :

1. **GRUP(Sham):** Hayvanlara parsiyel hepatektomi uygulandıktan sonra kanama kontrolü yapıp batın kapatıldı.

2. **GRUP(Kontrol):** Hayvanlara parsiyel hepatektomi uygulandıktan sonra kanama kontrolü yapıldı, intraperitoneal serum fizyolojik uygulandıktan sonra batın kapatıldı .

3. **GRUP:** Hayvanlara parsiyel hepatektomi uygulandıktan sonra kanama kontrolü yapıldı, intraperitoneal 25 mg/kg propofol uygulandıktan sonra batın kapatıldı.

4. **GRUP:** Hayvanlara parsiyel hepatektomi uygulandıktan sonra kanama kontrolü yapıldı, intraperitoneal 20 mg/kg N Asetil sistein uygulandıktan sonra batın kapatıldı.

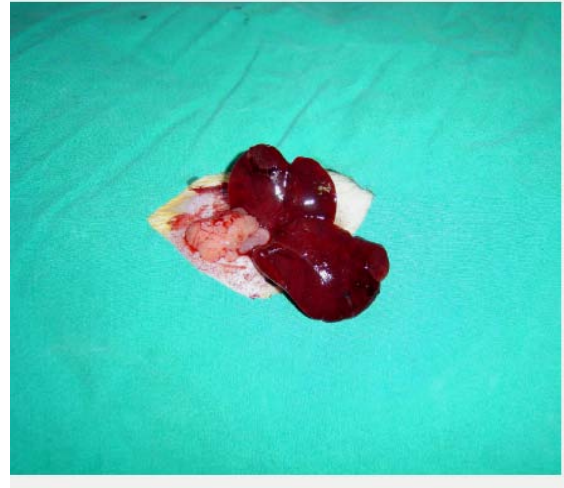
5. **GRUP:** Hayvanlara parsiyel hepatektomi uygulandıktan sonra kanama kontrolü yapıldı, intraperitoneal 400 mg/kg E vitamini uygulandıktan sonra batın kapatıldı .

6. **GRUP:** Hayvanlara parsiyel hepatektomi uygulandıktan sonra kanama kontrolü yapıldı , intraperitoneal 100 mg/kg Silybum Marianum uygulandıktan sonra batın kapatıldı..

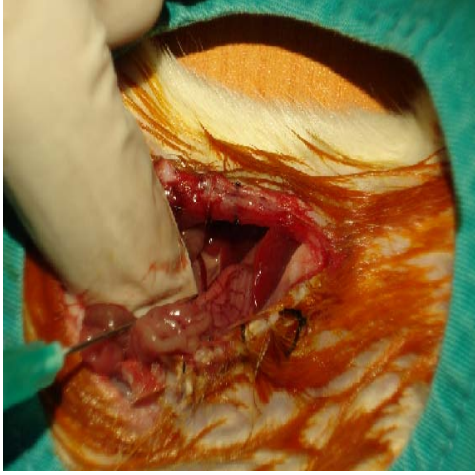
Bütün gruplardaki deneklerin yarısı 3.günde kalan yarısı da 7.günde steril şartlar sağlanarak, vena kava inferiordan hipovolemi oluşturulmak suretiyle (ölümden önce alınan kanlar ependorf tüplere alınıp santrifüj edildi ve -80°c de çalışma gününe kadar saklandı) sakrifiye edildi. Sonrasında rejenerasyona bırakılan karaciğer dokusu tümüyle çıkartılarak hassas terazide tartıldı, çıkarılan dokular patolojik inceleme için %10'luk nötral tamponlu formollü petri kaplarında saklandı ve parafin'le tespit edildi (Şekil 24-27).



Şekil 24: İnsizyon alanı



Şekil 25 : %70 parsiyel hepatektomi



Şekil 26:İnferior Vena Cavadan Kan alınması

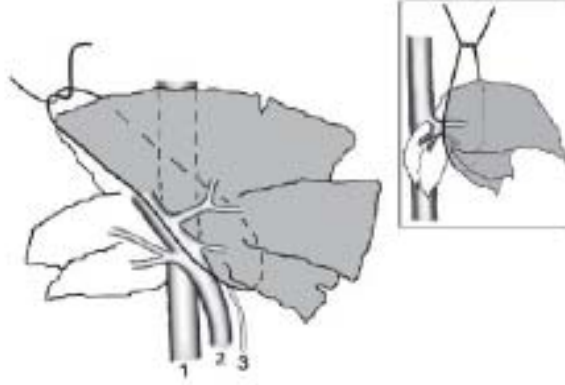


Şekil 27:Parsiyel hepatektomi sonrası rejenere olan doku

3.2.2. Cerrahi İşlem

Laparotomi sonrasında Higgins ve Anderson' un tanımladığı şekilde karaciğerin sol lateral ve median lob pedinkülleri (ratta yaklaşık olarak %70 ini oluştururlar) vena kavaya birleşim yerinden rezekt edildi , pedinküller 3/0 ipekle bağlandı , çıkarılan karaciğer dokuları tartılarak kaydedildi (44). Tüm deneklerin batın laparotomi insizyon hatları 4/0 ipekle çift sıra kontinü suturelerle kapatıldı ve baticon'la temizlendi (ortalama operasyon süresi yaklaşık 15 dakika oldu). Postoperatif tüm deneklerin ihtiyaçları normal hayvan yemi ve su ile karşılandı. Parsiyel hepatektomi sonrası karaciğer rejenerasyonunun %50'si ve %75'i, postoperatif 3. ve 7. günlerde olduğu için bugünlerde her gruptan 4'er adet denek steril şartlar sağlanarak, vena kava inferiordan hipovolemi oluşturularak sakrifiye edildi. Sonrasında geriye kalan rejenerasyona

birakılan karaciğer dokusu tümüyle çıkartılarak hassas terazide tartıldı, çıkarılan dokular patolojik inceleme için %10'luk nötral tamponlu formollü petri kaplarında saklanarak tespit edildi. Denekler sakrifiye edilirken alınan kanlar ependorf tüplere alındı, 1500 rpm de 10 dakika santrifüj edildi ve -80 derecede çalışma gününe kadar saklandı. Çalışılacak olan gün çözünen serumlarda plazmaları ayrıldı ve AST, ALT parametreleri çalışıldı (Şekil 28).



Şekil 28 : %70 parsiyel hepatektomi tekniği, Tannuri ACA, 2007 den alınmıştır.

3.3. Parametreler

3.3.1 Morfolojik Parametreler Otopsideki karaciğer ağırlığından, rezeksiyon sonrası kalan karaciğer ağırlığı (tahmini olarak % 30) çıkarılıp, rezeksiyonda alınan karaciğerin ağırlığına bölünerek hesaplandı (112). Elde edilen değer 100 ile çarpılarak rejenerasyon oranı bulundu. Tüm karaciğer ağırlığı sıçan ağırlığının % 3,4'ü kabul edildi (1,159–161).

$$\text{Rejenerasyon Oranı (RO)} = \frac{\text{Otopsideki Karaciğerin ağırlığı}}{\text{Rezeksiyon sonrası kalan Karaciğer ağırlığı}} \times 100$$

3.3.2. Biyokimyasal Parametreler

Karaciğer Fonksiyon testleri:

Biyokimyasal değerlendirmeler Kahramanmaraş Yenişehir Devlet Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında yapıldı. Karaciğer hücre harabiyetinde özellikle serum ALT aktivitesi artar. Hücre harabiyeti mitokondrilere kadar ilerlediğinde serum AST aktivitesi de artar. Alınan kan örnekleri 1500 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Elde edilen plazmalardan ROCHE marka COBAS İNTEGRA 800 model biyokimya otoanalizöründe AST ve ALT parametreleri (IU/LT olarak birimlendirilmiştir) ROCHE marka ticari hayvan kitleriyle çalışılmıştır (Referans aralığı AST: 10-88 u/l, ALT: 15-84 u/l olarak alınmıştır) (126).

3.3.3.Histopatolojik Parametreler

3.3.3.1. İmmunohistokimyasal Uygulamalar

Histopatolojik değerlendirmeler Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında yapıldı. Alınan 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 (121,124,125). Ki-67 (SP6) (Neomarkers, USA) kullanıma hazır rabbit-rat monoklonal antikoruna 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 ve Ph 7,2 olacak olan Phosphate-Buffered-Salin (PBS) 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 Horse Radish Peroxidase Amino Ethyl Carbazol (HRP AEC) yöntemi ile rutin boyama işlemi tamamlandı (122).

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 edilip olup her örnek için 100 büyük büyütmede toplam 10 sahada boyanan hücre sayısı hesaplandı , Ki-67 ile nükleer boyanma gösteren hücrelerin sayısının toplam hücre sayısına oranı % olarak hesaplandı.

3.4 İstatistik

İstatistiksel analizin yapılmasında bilgisayar programı olarak (SPSS Inc. 18 00, Chicago, IL; USA) kullanıldı. Sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma şeklinde sunuldu. Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi sırasında gruplar arasındaki farkların incelenmesinde; değişkenler arasındaki farklılıklar incelenirken , iki gruplu karşılaştırmalar için T testi kullanılmıştır. İki den fazla gruplu karşılaştırmalar için Anova (Tek Yönlü Varyans Analizi) kullanılmış ve p değeri $<0,05$ altında olduğu durumlarda aradaki fark anlamlı kabul edilmiştir. Hangi grubun diğerlerinden farklı olduğunu belirlemek için, Scheffe (homojen varyanslılar için) ve Tamhane's T2 (heterojen varyanslılar için) testleri kullanılmıştır.

3.4.1 İstatistiksel Araştırmanın Metodu

3.4.1.1 Student T Testi

Bir veya iki kantitatif anakütle ortalamasının analiz eden testlerden biridir. İncelenen bir değişken açısından bir gruba ait ortalama değerinden önceden belirlenen (öngörülen) değerden farklı olup olmadığı “tek grup t testi (one-sample t-test)” ile. Bağımsız iki grup arasında anlamlı farkın olup olmadığı “bağımsız iki-grup arası farkların t testi (independent samples t-test)” ile , herhangi bir grubun farklı şartlar (dürtüler) altındaki tepkileri arasında anlamlı farklılığın olup olmadığı “eşleştirilmiş-iki-grup arasındaki farklılıkların t testi (paired samples t-test)” ile yapılır. Bu testler için sıfır hipotezi “ana kütle ortalaması ile öngörülen değer arasında fark yoktur veya grup ortalamaları arasında fark yoktur” biçimindedir. İki anakütle ortalaması arasındaki farkın testinde, test istatistiği hesaplanırken standart hata hesabında ortak varyans kullanılır (162).

3.4.1.2 Tek Faktörlü Varyans Analizi (Anova) :

İkiden fazla grubun bir anda karşılaştırılmalarını sağlamak için geliştirilen testler arasında en çok bilineni ve en yaygın olarak kullanılanı "tek yönlü varyans analizi"dir. Varyans analizinde bağımsız değişken kategorik yapılıdır ve faktör adı verilir. Bağımlı değişken metrik yapılıdır. Varyans analizinde bağımsız değişkenin, bağımlı değişken üzerindeki etkisi araştırılır. Tek yönlü varyans analizinde; sıfır hipotezi, örnek veya grup ortalamaları arasında görülen farklılığın rastlantısal sebeplerden ileri geldiği şeklinde kurulur. Yani, teste tabi tutulacak k örnek için sıfır hipotezi $H_0: \mu_1 = \mu_2 = \dots = \mu_k$ şeklindedir. Alternatif hipotez ise, bu örneklerin alındığı k anakütle ortalamasından en az birinin diğerlerinden farklı olduğu şeklindedir. Varyans analizinin ön koşullarından birisi her bir grubun normal dağılım sergileyen bir ana kitleden rasgele seçilmiş örnekler olmasıdır. Ayrıca her bir grubun eşit varyansa sahip olması da istenmektedir. Varyansların homojen olmaması durumunda (equal variances not assumed) ise Tamhane's T2, Dunnett's T3, Games-Howell, and Dunnett's C çoklu karşılaştırma testleri kullanılır (163). Bu çalışmada, çoklu karşılaştırma testleri içinde yaygın kullanılan ve yorumu en kolay olan Scheffe ve Tamhane's T2 testleri kullanılmıştır.

3.4.1.3 Mann- Whitney U Testi:

"Mann Whitney U" testini T testinin parametrik olmayan karşılığı olarak kabul etmek mümkündür. Bu test için verinin dağılımı konusunda bir koşul öne sürülmez. Ancak verinin rasgele toplanmış olması gereklidir. "Mann Whitney U" testi ile bağımsız iki grubun aynı dağılıma sahip ana kütlelerden geldiği hipotezi test edilir, "t" testi için koşulların uygun olmadığı durumlarda bu test uygulanmalıdır. Mann-Whitney U testinin yapılabilmesi için verilerin en azından ordinal (sıralama) ölçekte olması gerekir. Eğer veriler bir aralık ölçekte ifade ediliyorsa ve anaküteller normal dağılım gösteriyorsa, bu durumda ortalamaların farkı için t testi yapılır (163). Çünkü "t" testi daha güçlüdür. Mann Whitney –U testinde: Bağımsız değişkene ait veriler sayısal karakterler ile ifade edilmeli, örneklem birbirinden bağımsız olarak rastgele seçilmeli. Bağımlı değişkene ilişkin ölçümler, sıralama, aralık veya oran ölçeğinde olmalıdır.

3.4.1.4 Kruskal-Wallis Testi:

Kruskal-Wallis H testi, birbirinden bağımsız iki yada daha fazla grubun (örneklem) bağımlı bir değişkene ilişkin ölçümlerinin karşılaştırılarak iki dağılım arasında anlamlı bir fark olup olmadığını test etmek amacı ile kullanılır. “İkiden fazla bağımsız örneğin aynı ana kütlelerden çekilmiş olduğunu” iddia eden sıfır hipotezinin testinde en çok kullanılan ve tek yönlü varyans analizine iyi bir alternatif olan testtir. Alternatif hipotez ise “En az bir ana kütlelerin medyanı diğer ana kütlelerinden farklıdır” biçiminde olur (164).

Bu testte ve parametrik olmayan diğer testlerde, gruplara ait ölçümlerin karşılaştırılmasında aritmetik ortalama yerine ortanca (medyan) değer esas alınır. Ortanca (medyan), büyükten küçüğe yada küçükten büyüğe doğru sıralanan bir serinin orta değeridir. Kruskal-Wallis H testi iki grup için Mann-Whitney U testi ile aynı sonucu verir. Bu sebeple üç ve daha fazla gruba ilişkin dağılımın karşılaştırılması sonucu gruplar arasında anlamlı bir fark bulunması durumunda farklılığın kaynağını tespit etmek için gruplar, ikili olarak Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılabilir.

Kruskal-Wallis H testi, parametrik testlerin kullanımına ilişkin şartların sağlanmaması durumunda bağımsız örneklem için tek-faktörlü varyans analizi yerine kullanılır.

Kruskal-Wallis H testinde, bağımsız değişkene ait veriler; Sayısal karakterler ile ifade edilmelidir. Birbirinden bağımsız rasgele örneklem üzerinden elde edilmelidir. Bağımlı değişkene ilişkin ölçümler aralık veya oran ölçeğindedir (165).

3.4.1.5 İstatiksel Araştırmanın Analizi

Analizler %5 anlamlılık düzeyine göre yapılmıştır. Bu sebeple değerlendirmeler, significance (sig) değeri 0,05'ten küçükse istatiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Anova testi ile gruplar arasındaki farklılıklar belirlenmiştir. Hangi grubun diğerlerinden farklı olduğu, one-way anova testi ile belirlenmiştir. One-way anovada, varyansların homojenliği durumunda (equal variances assumed) Scheffe testi, homojen olmaması durumunda (equal variances not assumed) ise Tamhane's T2 testi kullanılmıştır. (Test of Homogeneity of Variances'de sig>0,05 ise Scheffe, sig<0,05 ise Tamhane's T2)

4. BULGULAR

4.1 Biyokimya Analiz Sonuçları

4.1.1 AST Değerleri

4.1.1.1. Üçüncü Gün

Ratlardan üçüncü günde alınan kanda tespit edilen AST değerleri incelendiğinde 236,5211 IU/L ile 948,3485 IU/L arasında değişen değerler elde edilmiştir. Significance (Sig) değeri 0,05'ten küçük çıktığı için gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmiştir (sig=0,000< 0,05). Ortalama AST değerleri hesaplandığında en düşük AST değerinin kontrol (K) grubunda (258,5000±10,3762 IU/L) olduğu en yüksek değer ise Silybum (Si) grubunda (906,5000±26,2995 IU/L) olduğu saptanmıştır (Tablo I, Şekil 29).

Tablo I. Deneklerin 3. gündeki AST değerleri

	Kontrol	Sham	E vitamini	Propofol	Silybum	N-Asetil sistein
1	244,792	241,989	504,139	494,348	892,437	480,453
2	248,108	275,011	497,362	482,044	948,348	447,547
3	236,521	263,126	524,638	502,652	864,651	521,709
4	294,478	269,834	475,861	516,455	920,564	406,290
Ortalama±sd	258,50±10,376 **	265,50±18,211 **	500,25±15,326 ***, #	499,25±10,812 ***, #	906,50±26,299 *	464,00±36,267 ***, #

** : Kontrol grubuyla, sham grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p>0,05).

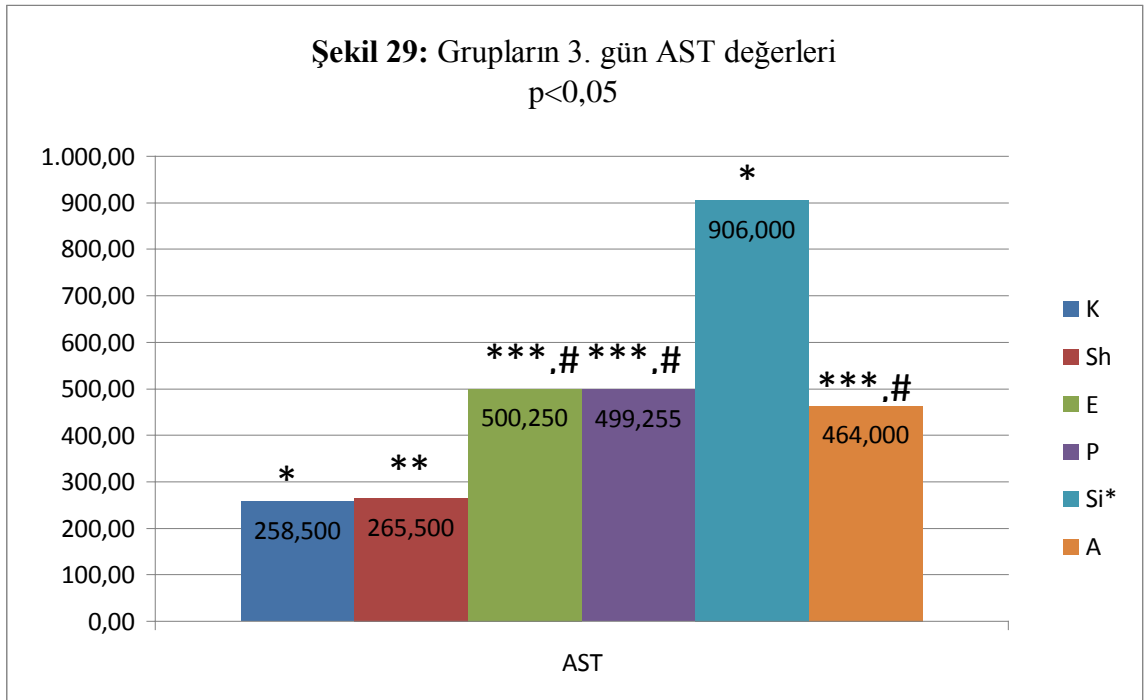
***: Kontrol grubuyla arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p<0,05).

: Vitamin E, Propofol, NAC gruplarının kendi aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p>0,05).

* : Kontrol, Sham, Vitamin E, Propofol, NAC 'le arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p<0,05).

Varyans analizi (Anova) sonucunda sig değeri 0,05'ten küçük çıktığı için gruplar arasında fark anlamlı bulunmamıştır (sig=0,000>0,05). Varyansların homojenliği testinin sonucunda sig değerleri 0,05'ten büyük çıktığı için Scheffe testi kullanılmıştır.

Gruplar arasındaki fark karşılıklı olarak Scheffe testi ile incelendiğinde kontrol grubu ile sham grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p > 0,05$). Vitamin E, Propofol, NAC grupları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0,05$). Vitamin E, Propofol, NAC gruplarının kendi aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Silybum grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p < 0,05$). Vitamin E, Propofol, NAC, Silybum gruplarında AST değerleri kontrol ve sham grubuna göre yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). En yüksek AST değeri ise Silybum Marinaum grubunda tespit edilmiştir.



4.1.1.2. Yedinci Gün

Ratlardan yedinci günde alınan kanlarda AST değerleri incelendiğinde 138,2934 IU/L ile 663,0250 IU/L arasında değişen değerler elde edilmiştir. Significance değeri 0,05'ten küçük çıktığı için gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmiştir (sig=0,000 < 0,05). Ortalama AST değerleri hesaplandığında en düşük AST değerinin kontrol grubunda (169,7500 ± 10,1447 IU/L) olduğu en yüksek değer ise Silybum grubunda (525,5000 ± 86,4272 IU/L) olduğu saptanmıştır (Tablo 2, Şekil 30).

Tablo II. Deneklerin 7. gündeki AST değerleri

	Kontrol	Sham	E vitamini	Propofol	Silybum	N-Asetil sistein
1	146,519	168,687	250,022	348,663	387,975	211,930
2	185,892	138,293	406,878	322,486	650,064	263,190
3	153,607	211,206	478,569	256,336	663,025	333,569
4	174,393	181,814	334,477	283,664	399,936	284,211
Ortalama±sd	169,75±10,144 *	174,75±22,911 *	292,25±26,537 **, #	302,50±29,011 **, #	525,50±86,427 ***	272,75±38,221 **, #

*: Kontrol grubuyla, sham grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p>0,05).

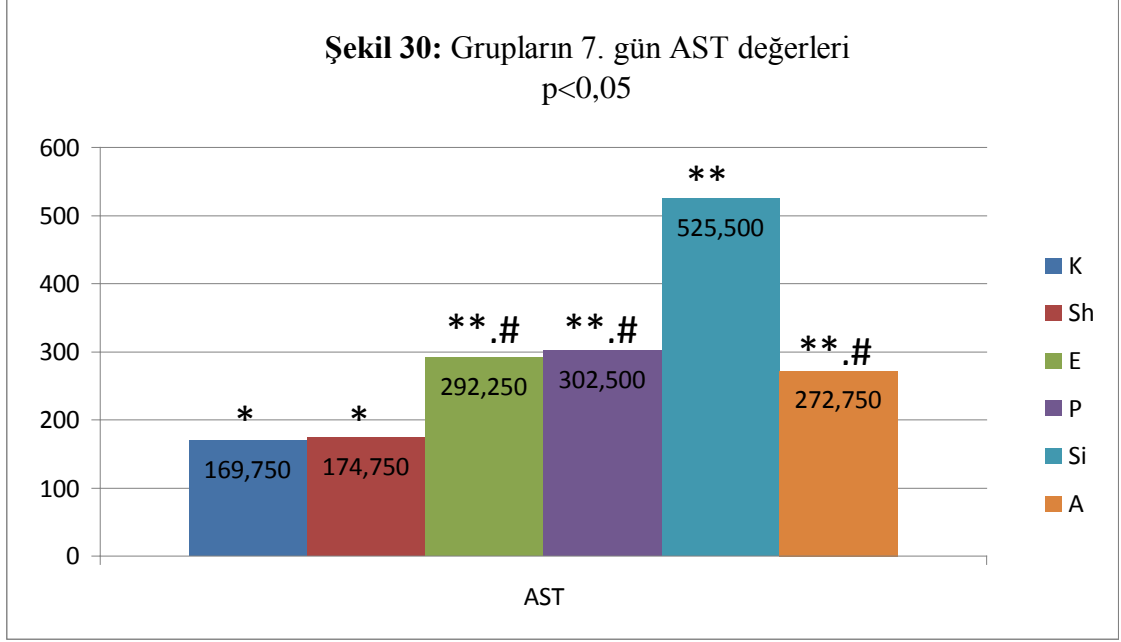
**: Kontrol grubuyla arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p<0,05).

#: Vitamin E, Propofol, NAC gruplarının kendi aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p>0,05).

***: Kontrol, Sham, Vitamin E, Propofol, NAC'le arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p<0,05).

Varyans analizi (Anova) sonucunda significance değeri 0,05'ten küçük çıktığı için gruplar arasında fark anlamlı bulunmuştur (sig=0,000<0,05). Gruplar arasındaki fark karşılıklı olarak Scheffe testi ile incelendiğinde kontrol grubu ile sham grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken (p>0,05). Vitamin E, Propofol, NAC gruplarıyla kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı

bulunmuştur ($p<0.05$). Vitamin E, Propofol, NAC gruplarının kendi aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Silybum Marinaum grubu ile Kontrol, Sham, Vitamin E, Propofol, NAC grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir ($p<0.05$). En yüksek AST değerinin ise Silybum Marinaum grubunda olduğu görülmüştür.



Sonuç olarak grupların parsiyel hepatektomi sonrası 3. ve 7. günlerde saptanan AST değerleri kendi aralarında Wilcoxon testi ile karşılaştırıldığında: Kontrol ve Sham gruplarından her birinin 3. ve 7.gündeki AST değerleri arasında sayısal fark olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlam ifade etmemektedir ($p>0,05$). Vitamin E, Propofol, NAC gruplarının her birinin 3. ve 7. gündeki ölçüm değerleri arasında sayısal bir fark olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Silybum grubundaki AST değerlerinin ise 3. günden 7. güne doğru %43 düşme gösterdiği ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).

4.1.2. ALT Değerleri

4.1.2.1.Üçüncü .Gün:

Ratlardan üçüncü günde alınan kanda tespit edilen ALT değerleri incelendiğinde ise 116,1970 IU/L ile 544,2117 IU/L arasında değişen değerler elde edilmiştir. Significance değeri 0,05'ten küçük çıktığı için gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmiştir (sig=0,000< 0,05). Ortalama ALT değerleri hesaplandığında en düşük ALT değerinin Kontrol grubunda (127,2500 ± 6,9462 IU/L) olduğu en yüksek değerinin ise Silybum grubunda (496,0000±30,2985 IU/L) olduğu saptanmıştır (Tablo III, Şekil 31).

Tablo III. Deneklerin 3. gündeki ALT değerleri

	Kontrol	Sham	E vitamini	Propofol	Silybum	N-Asetil sistein
1	138,303	154,788	235,759	285,911	447,788	175,214
2	143,649	160,287	210,044	193,588	582,338	257,673
3	116,197	136,773	244,455	255,089	544,211	204,828
4	112,851	128,212	209,472	223,412	410,661	285,285
Ortalama±sd	127,25±6,946 *	144,25±10,078 *	227,25±10,812 **,#	239,75±29,01 **,#	496,00±30,298 ***	230,25±34,586 **,#

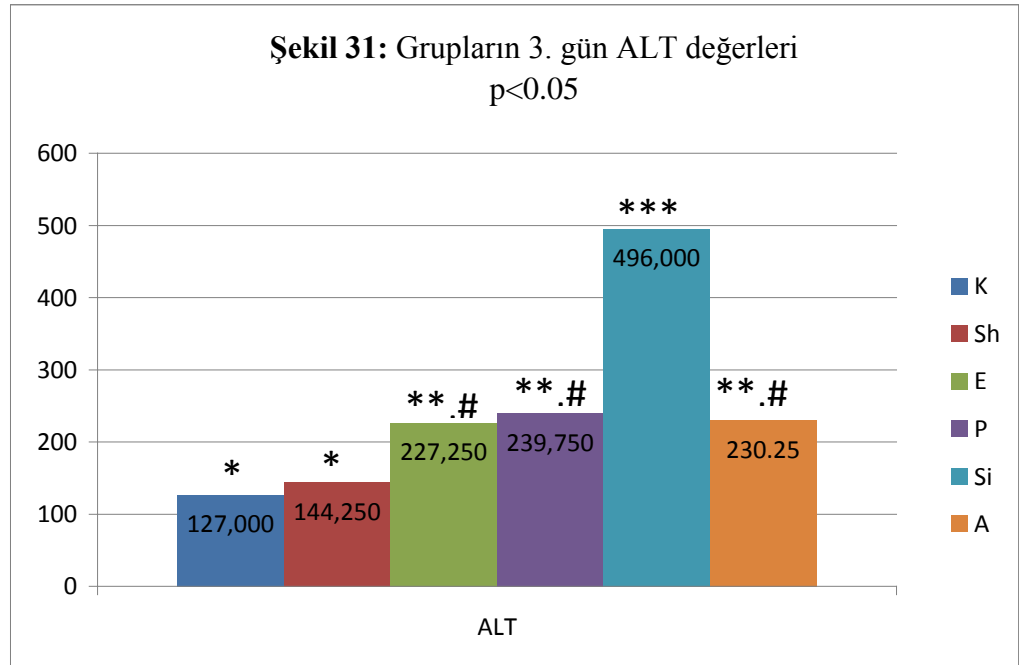
* : Kontrol ,Sham gruplarının kendi aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p>0,05).

** : Kontrol grubuyla arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p<0,05).

: Vitamin E , Propofol, NAC 'nin kendi aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p>0,05) .

*** : Kontrol, Sham, Vitamin E, Propofol, NAC gruplarıyla arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p<0,05).

Varyans analizi (Anova) sonucunda sig değeri 0,05'ten küçük çıktığı için gruplar arasında fark anlamlı olarak bulunmuştur (sig=0,000<0,05). Gruplar arasındaki fark karşılıklı olarak Scheffe testi ile incelendiğinde kontrol grubu ile sham grubunun arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değilken ($p>0,05$). Vitamin E , Propofol ve NAC gruplarının her biriyle kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Vitamin E, Propofol ve NAC gruplarının kendi aralarındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Bunun yanı sıra Kontrol, Sham, Vitamin E, Propofol ve NAC gruplarıyla Silybum uyguladığımız grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Alanin aminotransferaz değerleri Silybum grubunda diğer tüm gruplara oranla yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).



4.1.2.2.Yedinci Gün

Ratlardan yedinci günde alınan kanlarda ALT değerleri incelendiğinde 89,0530 IU/L ile 330,9031 IU/L arasında değişen değerler elde edilmiştir. Significance değeri 0,05'ten küçük çıktığı için gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmiştir (sig=0,000 < 0,05) . Ortalama ALT değerleri hesaplandığında en düşük ALT değerinin kontrol grubunda (111,5000±14,1067 IU/L) olduğu en yüksek değer ise Silybum grubunda (302,2500± 18,0069 IU/L) olduğu saptanmıştır (Tablo IV, Şekil 32).

Tablo IV. Deneklerin 7. gündeki ALT değerleri

	Kontrol	Sham	E vitamini	Propofol	Silybum	N-Asetil sistein
1	103,617	89,053	190,514	139,291	273,596	138,371
2	103,248	128,274	174,461	168,498	318,725	147,614
3	136,382	133,947	136,985	186,708	330,903	170,129
4	102,753	131,726	150,140	141,502	302,681	157,885
Ortalama±sd	111,50±14,106 *	120,00±10,295 *	163,75±16,820 **,#	163,00±14,899 **,#	302,25±18,006 ***	154,25±9,979 **,#

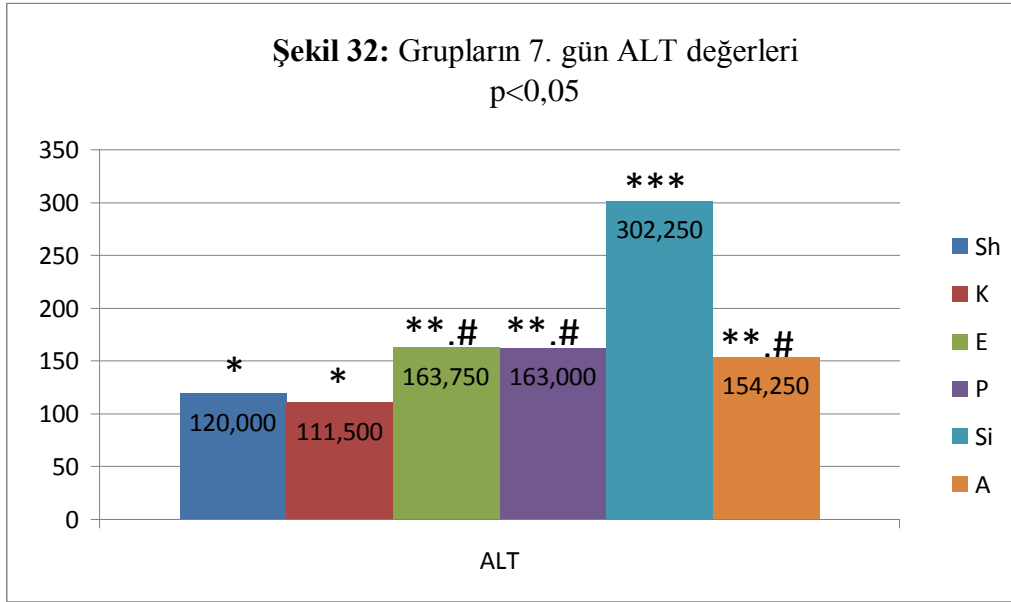
* : Kontrol ve Sham gruplarının kendi aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p>0,05).

** : Kontrol grubuyla arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p<0,05).

: Vitamin E , Propofol, NAC 'nin kendi aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p>0,05) .

*** : Kontrol, Sham, Vitamin E, Propofol, NAC gruplarıyla arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p<0,05).

Varyans analizi (Anova) sonucunda sig değeri 0,05'ten küçük çıktığı için gruplar arasında fark anlamlı bulunmuştur (sig=0,000<0,05). Gruplar arasındaki fark karşılıklı olarak Scheffe testi ile incelendiğinde kontrol ile sham grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0,05). Vitamin E, Propofol ve NAC gruplarının her biriyle kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05). Vitamin E, Propofol ve NAC gruplarının kendi aralarındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0,05). Aynı zamanda Kontrol, Sham, Vitamin E, Propofol ve NAC gruplarıyla Silybum uyguladığımız grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05). Alanin aminotransferaz değerleri en yüksek Silybum grubunda bulunmuştur.



Sonuç olarak grupların parsiyel hepatektomi sonrası 3. ve 7. günlerde saptanan ALT değerleri Wilcoxon testi ile karşılaştırıldığında: Kontrol ve Sham grubunun her birinin 3. ve 7. gündeki değerleri arasında sayısal olarak fark olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0,05). NAC, Propofol, Vitamin E gruplarının her birinin 3. ve 7.gündeki ALT değerleri arasında tespit edilen sayısal farkın ise istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p<0,05). Ayrıca Silybum grubunun 3. gündeki ALT değerlerinin 7.güne doğru % 40 oranında düştüğü görülmüş ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p<0,05).

4.1.3. Rejenerasyon Oranları (RO)

4.1.3.1 Üçüncü Gün

Ratların üçüncü gündeki rejenerasyon oranları incelendiğinde 0,8685 ile 1,2249 arasında değişen değerler elde edilmiştir . Significance değeri 0,05'ten küçük çıktığı için gruplar arasındaki farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir (sig=0,000 < 0,05). Ortalama RO değerleri hesaplandığında gruplar arasında en düşük RO değerinin kontrol grubunda (0,9352 ± 0,0418) olduğu en yüksek değer ise Silybum grubunda (1,1570± 0,04264) olduğu saptanmıştır (Tablo V, Şekil 33).

Tablo V. Deneklerin 3. gündeki RO değerleri

	Kontrol	Sham	E vitamini	Propofol	Silybum	N-Asetil sistein
1	0,868	0,972	1,058	1,068	1,089	0,989
2	0,987	0,984	1,035	1,087	1,211	1,091
3	1,031	1,004	1,057	1,044	1,224	1,057
4	0,974	0,992	1,072	1,121	1,117	1,065
Ortalama±sd	0,9652±0,0418 *	0,9885±0,0574 *	1,0537±0,0152 **,#	1,0824±0,0174 **,#	1,1570±0,0426 ***	1,0623±0,0212 **,#

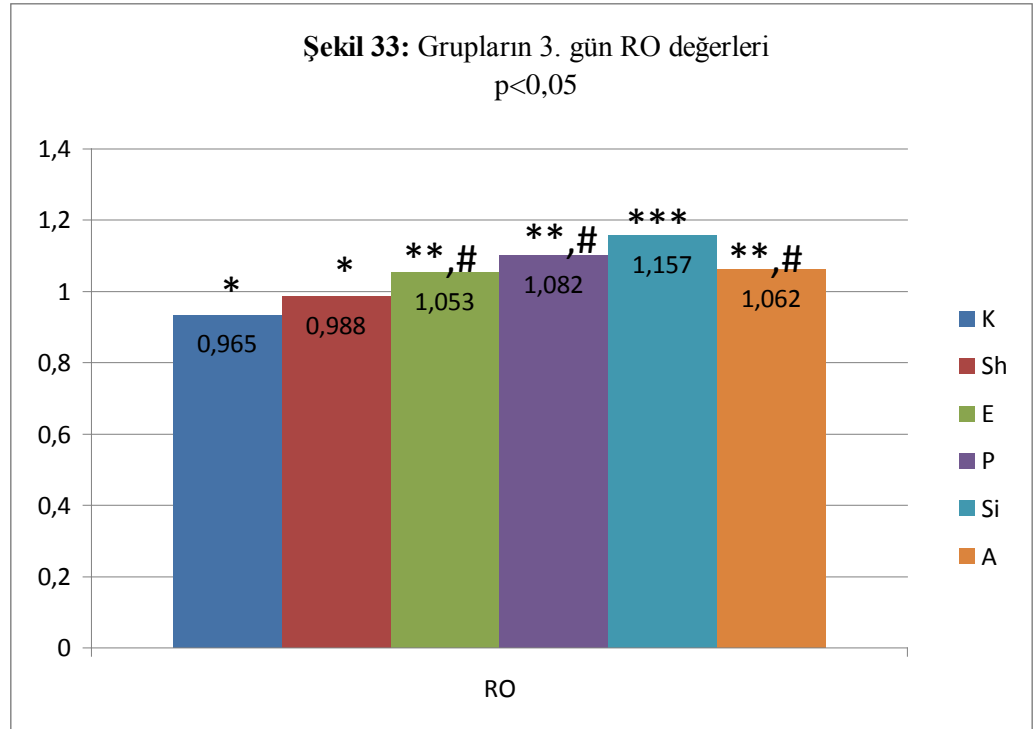
* : Kontrol ve Sham gruplarının kendi aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0,05).

** : Kontrol grubuyla arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p<0,05).

: Vitamin E , Propofol, NAC 'nin kendi aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p>0,05)

*** : Kontrol, Sham, NAC , Propofol , Vitamin E gruplarıyla arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p<0,05).

Varyans analizi (Anova) sonucunda sig değeri 0,05'ten küçük çıktığı için gruplar arasında fark anlamlı bulunmuştur (sig=0,000<0,05). Scheffe testine göre kontrol ile sham grubunun kendi aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0,05). Ayrıca Vitamin E, NAC, Propofol gruplarının kendi aralarındaki farkın da istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p>0,05). Vitamin E, NAC, Propofol grupları ile kontrol grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır (p<0,05). Buna ek olarak Silybum Marinaum grubu ile diğer tüm gruplar arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05). Rejenerasyon oranlarına bakacak olursak tüm gruplar arasında yüksek değerlere sahip olan, diğer gruplarla arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olan grup Silybum uyguladığımız gruptur (p<0,05).



4.1.3.2. Yedinci Gün

Ratların yedinci gündeki rejenerasyon oranları incelendiğinde 0,975575 ile 1,252714 arasında değişen değerler elde edilmiştir. Significance değeri 0,05'ten küçük çıktığı için gruplar arasındaki farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($\text{sig}=0,000 < 0,05$). Ortalama RO değerleri hesaplandığında en düşük RO değerinin kontrol grubunda ($0,9920 \pm 0,0103$) olduğu en yüksek değer ise Silybum grubunda ($1,1888 \pm 0,0401$) olduğu saptanmıştır (Tablo 6, Şekil 34).

Tablo VI. Deneklerin 7. gündeki RO değerleri

	Kontrol	Sham	E vitamini	Propofol	Silybum	N-Asetil sistein
1	1,006	1,020	1,119	1,120	1,112	1,040
2	0,975	0,992	1,130	1,051	1,249	1,158
3	1,004	1,000	1,097	1,114	1,252	1,022
4	0,983	1,012	1,084	1,242	1,139	1,149
Ortalama±sd	$0,9920 \pm 0,0103$ *	$1,006 \pm 0,0040$ *	$1,1083 \pm 0,0067$ **,#	$1,1331 \pm 0,0114$ **,#	$1,1898 \pm 0,0401$ ***	$1,0901 \pm 0,0427$ **,#

* : Kontrol ve Sham grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p > 0,05$)

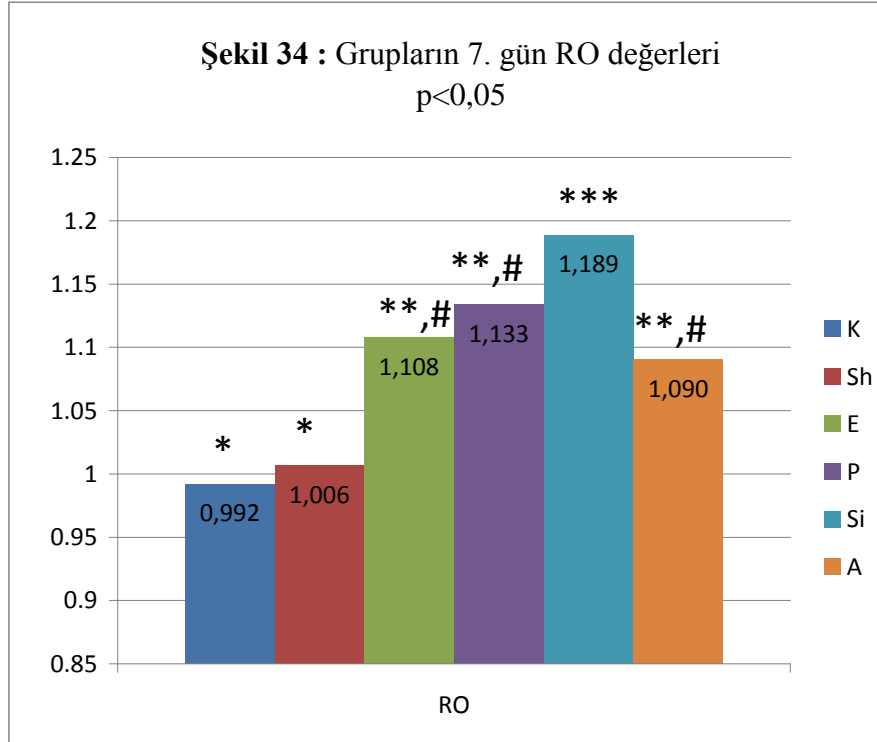
** : NAC, Propofol, Vitamin E gruplarının kendi aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p > 0,05$).

*** : Kontrol, Sham, NAC, Propofol, Vitamin E gruplarıyla arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p < 0,05$).

: Kontrol grubuyla arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p < 0,05$).

Varyans analizi (Anova) sonucunda sig değeri 0,05'ten küçük çıktığı için gruplar arasındaki fark anlamlı olarak bulunmuştur ($\text{sig}=0,000 < 0,05$). Gruplar arasındaki fark karşılıklı olarak Tamhane T2 testi ile incelendiğinde kontrol grubu ile sham grubunun kendi arasındaki ve Vitamin E, N Asetil Sistein, Propofol gruplarının kendi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$).

Vitamin E, NAC, Propofol grupları ile kontrol grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Kontrol, Sham, NAC, Vitamin E ve Propofol gruplarıyla Silybum grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Rejenerasyon oranları gruplar arasından en yüksek olarak Silybum grubunda bulunmuştur ($p<0,05$).



Sonuç olarak grupların parsiyel hepatektomi sonrası 3. ve 7. günlerde saptanan rejenerasyon oranları Wilcoxon testi ile karşılaştırıldığında kontrol ve sham gruplarının her birinin 3. ve 7. gün RO değerleri arasında sayısal olarak fark vardır ama bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Vitamin E, NAC, Propofol gruplarından her bir grubun kendi içindeki 3. ve 7. gün değerleri sayısal olarak farklı olup bu fark da istatistiksel olarak anlamlıdır ($p>0,05$). Bununla beraber Silybum grubunda da 3. ve 7. gün değerleri sayısal olarak farklı olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır, aynı zamanda en yüksek RO değeri Silybum grubunda gözlenmiştir ($p<0,05$).

4.1.4. Ki-67 değerleri

4.1.4.1 Üçüncü Gün

Ratların üçüncü gündeki Ki-67 oranları incelendiğinde 0,4544 ile 11,9052 arasında değişen değerler elde edilmiştir. Significance değeri 0,05'ten küçük çıktığı için gruplar arasındaki farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($\text{sig}=0,000 < 0,05$). Ortalama Ki-67 değerleri hesaplandığında en düşük Ki-67 değerinin kontrol ve sham gruplarında ($1,2500 \pm 0,5000$) olduğu en yüksek değer ise Silybum grubunda ($9,0000 \pm 1,8257$) olduğu saptanmıştır (TabloVII , Şekil 35).

Tablo VII. Deneklerin 3. gündeki Ki-67 % değerleri

	Kontrol	Sham	E vitamini	Propofol	Silybum	N-Asetil sistein
1	0,454	1,072	4,754	5,720	9,986	3,842
2	1,024	0,454	2,645	5,986	11,905	4,158
3	1,255	1,438	5,246	6,273	6,094	1,792
4	2,045	2,045	5,554	3,226	8,964	11,294
Ortalama±sd	1,250±0,500 *	1,250±0,500 *	4,500±1,290 **,#	4,750±0,957 **,#	9,000±1,825 ***	4,750±4,112 **,#

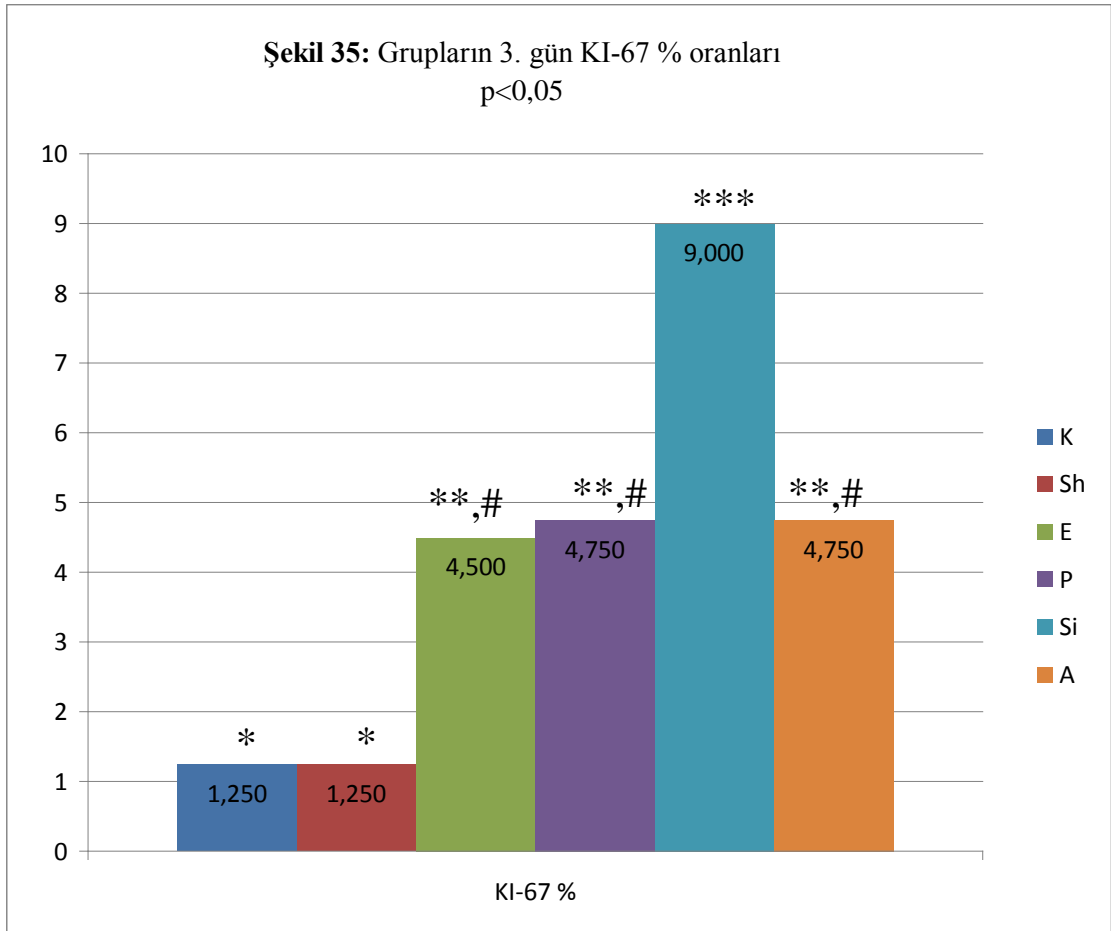
* : Kontrol ve Sham grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p>0,05$).

** : NAC, Propofol, Vitamin E gruplarının kendi aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p>0,05$).

*** : Kontrol, Sham, NAC, Propofol, Vitamin E gruplarıyla arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p<0,05$).

: Kontrol grubuyla arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p<0,05$).

Varyans analizi (Anova) sonucunda significance değeri 0,05'ten küçük çıktığı için gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Scheffe testine göre ise kontrol ile sham grubunun aralarında sayısal olarak fark yoktur ve istatistiksel olarak da bu durum anlamlı değildir ($p > 0,05$). Ayrıca NAC, Propofol gruplarının sayısal değerlerinin aynı olduğu (% 4,75) , Vitamin E değerlerinin de bu gruplara sayısal olarak yakın (% 4,50) olduğu görülmüştür. Grupların bu değerleri kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$). Vitamin E, NAC, Propofol grupları ile kontrol grubu arasında ise hem sayısal hem de istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p < 0,05$). Silybum Marinaum grubu ile Kontrol, Sham, Vitamin E, NAC, Propofol grupları arasında sayısal değerlerin farklı olduğu görülmüş ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$). Ki-67 % değeri gruplar arasında en yüksek Silybum Marinaum grubunda bulunmuştur.



4.1.4.2. Yedinci Gün

Ratların yedinci gündeki Ki-67 değerleri incelendiğinde 0,0948 ile 103,8674 arasında değişen değerler elde edilmiştir. Significance değeri 0,05'ten küçük çıktığı için gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmiştir (sig=0,000 < 0,05). Ortalama Ki-67 değerleri hesaplandığında en düşük Ki-67 değerinin sham grubunda ($1,7500 \pm 0,9574$) olduğu en yüksek değer ise Silybum grubunda ($96,2500 \pm 4,7871$) olduğu saptanmıştır (Tablo VIII, Şekil 36).

Tablo VIII. Deneklerin 7. gündeki Ki-67 % değerleri

	Kontrol	Sham	E vitamini	Propofol	Silybum	N-Asetil sistein
1	0,948	3,023	91,007	63,655	88,632	87,906
2	5,905	0,976	82,992	100,844	103,867	97,093
3	2,824	1,618	86,492	95,672	101,843	92,612
4	2,523	1,462	85,508	90,020	92,157	90,378
Ortalama±sd	$3,000 \pm 1,8250$ *	$1,750 \pm 0,957$ *	$85,000 \pm 8,164$ **,#	$87,250 \pm 17,969$ **,#	$96,250 \pm 4,787$ ***	$89,500 \pm 2,886$ **,#

* : Kontrol ve Sham grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p > 0,05$).

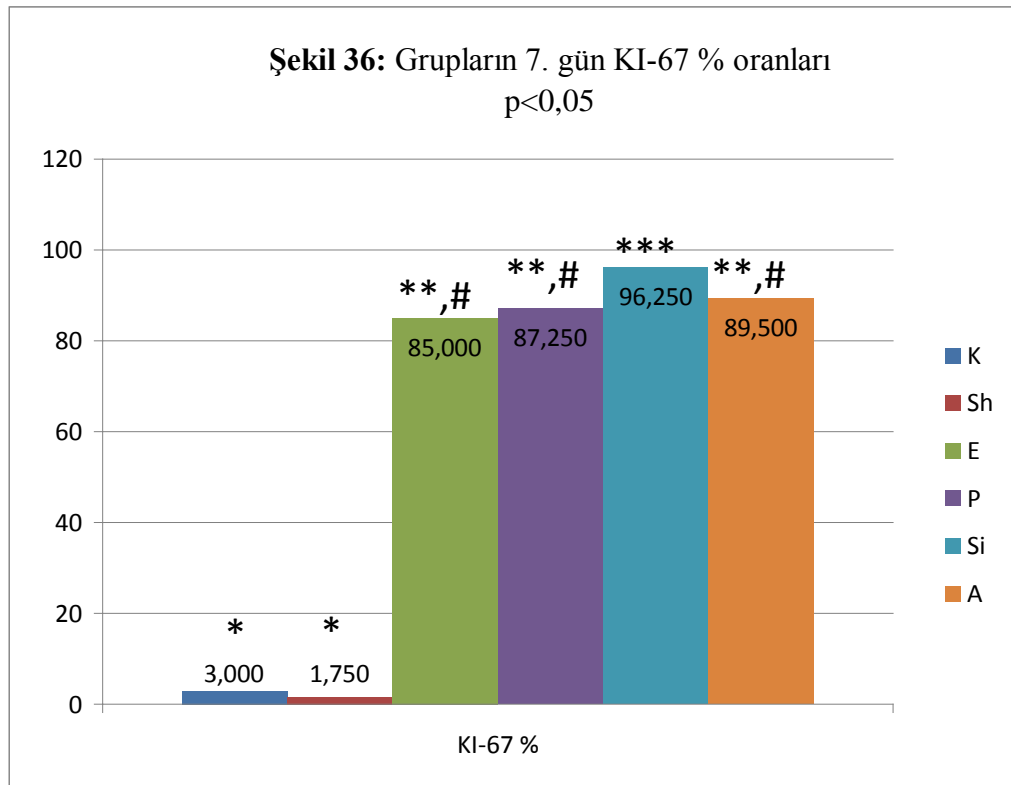
** : NAC, Propofol, Vitamin E gruplarının kendi aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p > 0,05$).

*** : Kontrol, Sham, NAC, Propofol, Vitamin E gruplarıyla arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p < 0,05$).

: Kontrol grubuyla arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p < 0,05$).

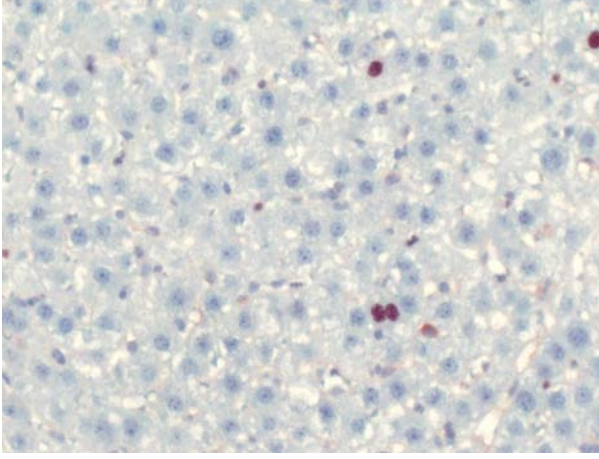
Varyans analizi (Anova) sonucunda significance değeri 0,05'ten küçük çıktığı için gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sig=0,000<0,05). Scheffe testine göre ise kontrol ile sham grubunun aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$).

Yine Scheff testine göre Vitamin E, NAC, Propofol grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Vitamin E, NAC, Propofol gruplarının her biri ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,05$). Buna ek olarak Silybum grubuyla diğer gruplar arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

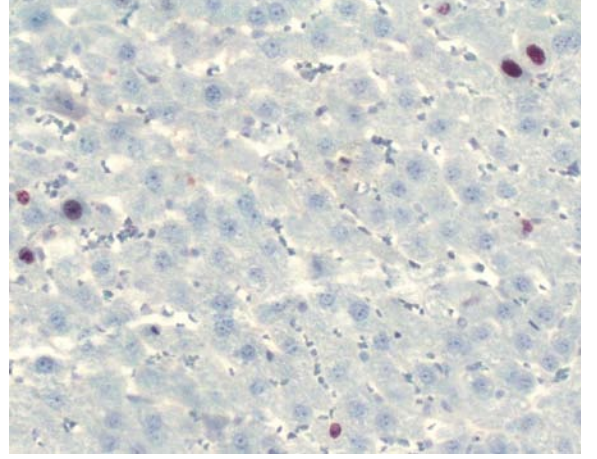


Sonuç olarak grupların parsiyel hepatektomi sonrası 3. ve 7. günlerde saptanan Ki-67 değerleri Wilcoxon testi ile analiz edildiğinde, Kontrol ve Sham gruplarının 3.ve 7.gündeki Ki-67 indeks değerleri sayısal olarak farklı olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). NAC, Propofol, Vitamin E gruplarının her birinin 3. ve 7. gündeki değerleri sayısal olarak farklı olup, bu fark da istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Silybum grubunun da 3. ve 7. gündeki değerleri arasında % 87,25 fark olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Gruplar arasında en yüksek indeks değeri de yine Silybum grubuna aittir.

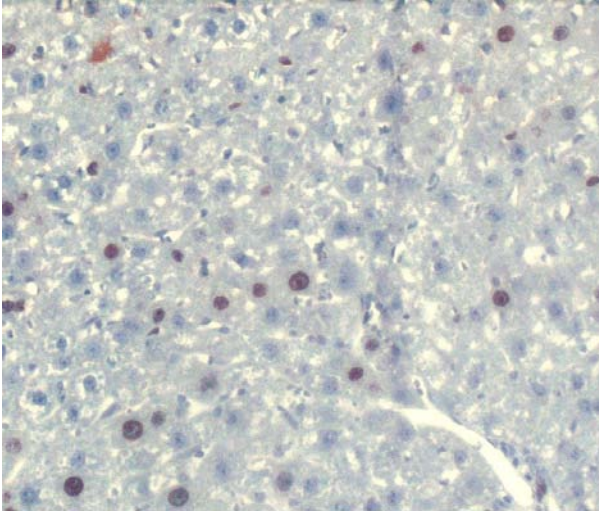
4.2.Histopatolojik Bulgular (Ki-67 Boyanma Paterni) :



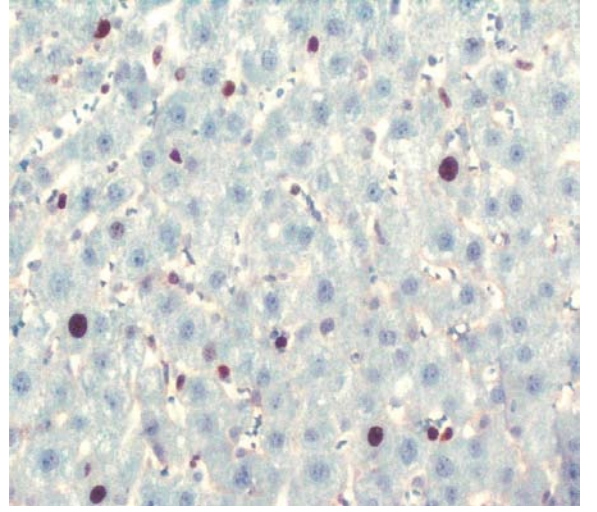
Şekil 37:Kontrol Grubu 3.gün, x 100 büyütme nükleer boyanan hücre yüzdesi hafif derecede artmış



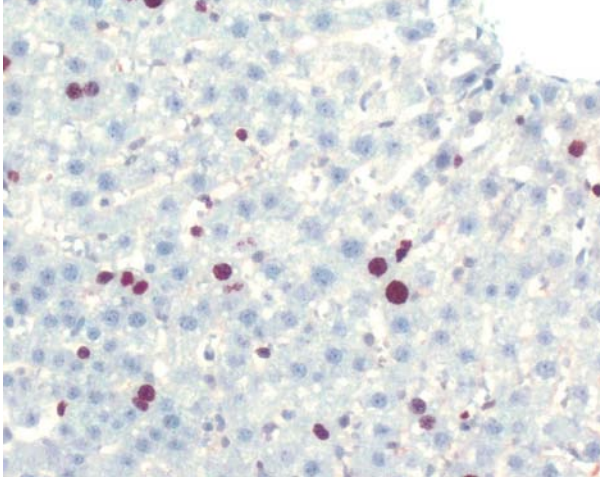
Şekil38:Kontrol Grubu 7.gün,x100 büyütme nükleer boyanan hücre yüzdesi hafif derecede artmış



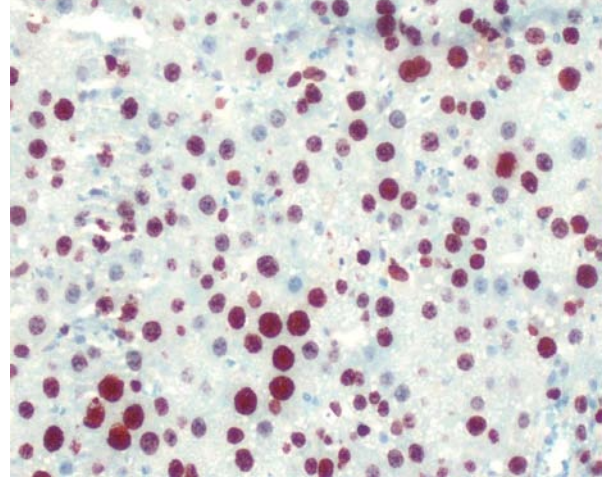
Şekil 39:Sham grubu 3.gün, x 100 büyütme nükleer boyanan hücre yüzdesi hafif derecede artmış



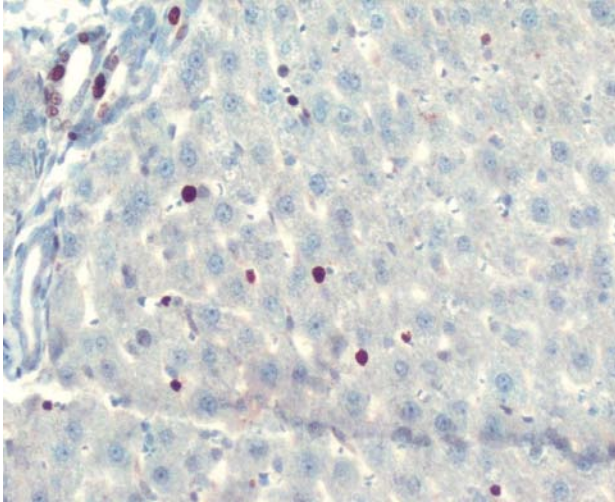
Şekil 40:Sham grubu 7.gün, x 100 büyütme, nükleer boyanan hücre yüzdesi hafif derecede artmış



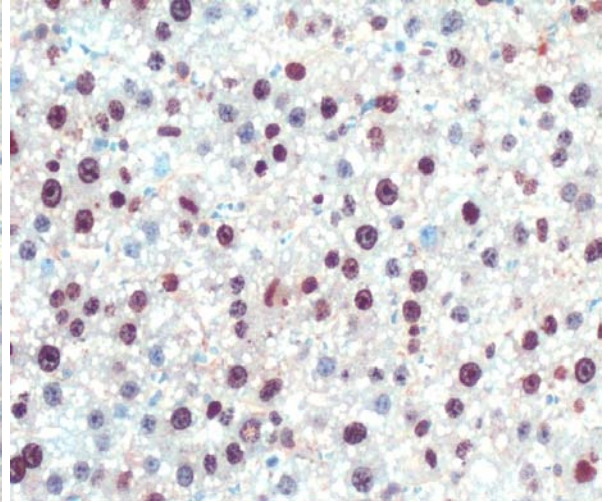
Şekil 41:N Asetil sistein grubu 3.gün, x 100 büyütme, nükleer boyaan hücre yüzdesi hafif derecede artmış



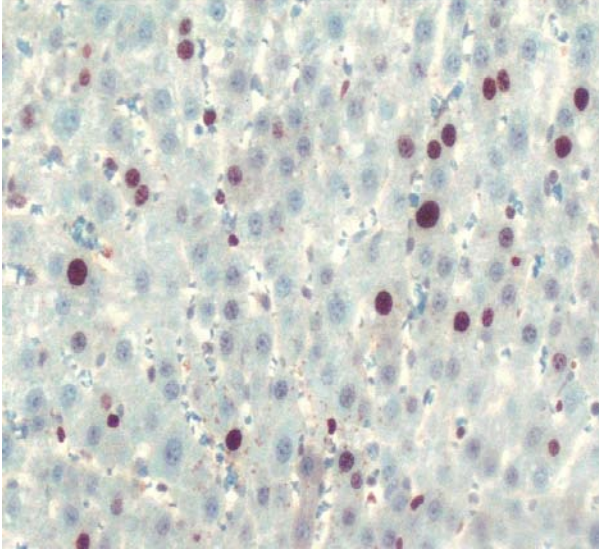
Şekil 42:N Asetil sistein grubu 7.gün, x 100 büyütme, nükleer boyaan hücre yüzdesi orta derecede artmış



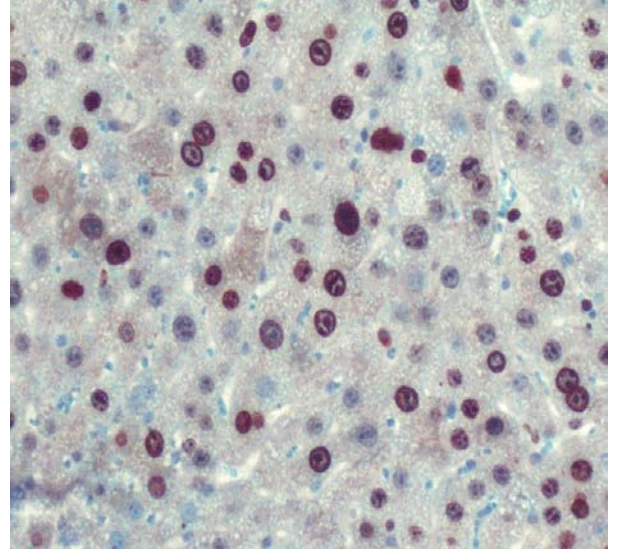
Şekil 43: Propofol grubu 3.gün, x 100 büyütme nükleer boyaan hücre yüzdesi hafif derecede artmış



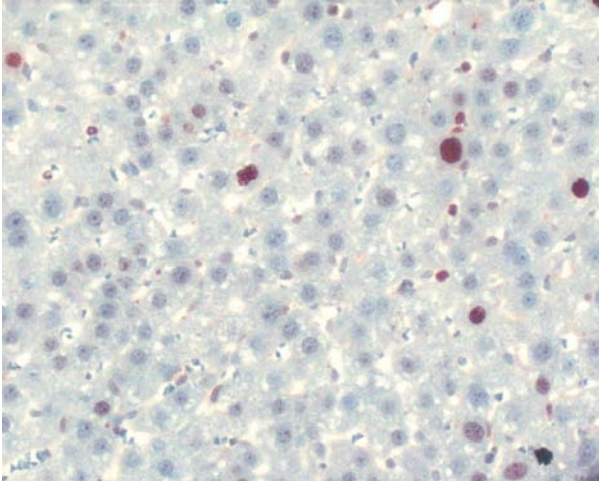
Şekil 44:Propofol grubu 7.gün, x 100 büyütme, nükleer boyaan hücre yüzdesi orta derecede artmış



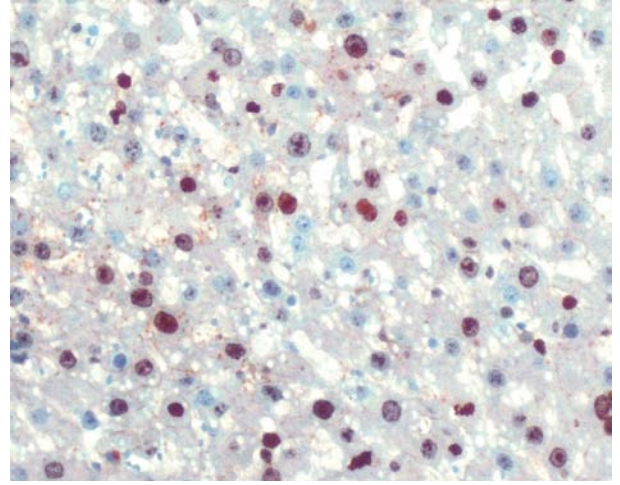
Şekil 45 :Silybum grubu 3.gün, x 100 büyütme, nükleer boyanan hücre orta derecede artmış



Şekil 46:Silybum grubu 7.gün x100 büyütme, nükleer boyanan hücreyüksek derecede artmış



Şekil 47 : E Vitamini grubu 3.gün, x 100 büyütme, nükleer boyanan hücre hafif derecede artmış



Şekil 48 :E Vitamini grubu 7.gün x 100 büyütme, nükleer boyanan hücre orta derecede artmış

5. TARTIŞMA

Günümüz şartlarında karaciğer halen tam ve net olarak çözümlenememiş biyotransformasyon, metabolik fonksiyonların düzenlenmesi, immünolojik olaylar gibi birçok temel mekanizmanın gizemini içinde bulunduran, insan vücudunun tüm sistemlerini ilgilendiren önemli ve hayati fonksiyonlara sahip bir organdır (17,37).

Karaciğer rezeksiyonları günümüze değin süregelen ve sıklıkla uygulanan cerrahi prosedürlerdir. En sık uygulama alanları primer karaciğer tümörleri, travma, gastrointestinal tümörlerin karaciğer metastazları ve karaciğer transplantasyonlarıdır (167) .

Karaciğer rezeksiyonu özellikle son çeyrek yüzyılda tanı yöntemlerinin gelişmesi, cerrahi tekniklerde gelişme ve iyileşme, postoperatif bakımın gelişimi ile daha güvenli yapılabilir hale gelmiştir (18). Karaciğer rezeksiyonunda postoperatif mortalite ve morbidite direkt olarak preoperatif karaciğer fonksiyonları ve postoperatif rezeksiyon sonrası kalan karaciğerin, fonksiyonel ve rejeneratif kapasitesine bağlıdır. Normal parankimli kalan karaciğer dokusundaki rejenerasyon, doku yaralanmaları ve hepatosellüler nekroz sonrası fonksiyonel hepatik kitlenin kısa sürede yerine konulması için çok önemli bir destek mekanizmadır. Parsiyel hepatektomi sonrası 24 saat içinde aktif hücre replikasyonu başlar ve organ ilk ağırlığına erişinceye kadar bu replikasyon devam eder (3).

Karaciğer rezeksiyonunda operasyon sonrasında normal parankimli kalan karaciğer dokusundaki rejenerasyonu hepatik fonksiyonel kütlenin en kısa zamanda kendini tamir ve yenilemesi için önemli bir destek mekanizmadır. Karaciğer rezeksiyonundaki postoperatif mortalite ve morbidite direkt olarak rezeke edilen karaciğer kütesine bağlıdır. Operasyon sonrasında hastanın mevcut tablosuna karaciğer yetmezliği gibi olası negatif değerler eklendiği zaman hayat süresi ciddi oranda azalmaktadır (38,40).

Rejenerasyonun normal olarak gerçekleşebilmesi için hepatositler, karaciğer parankim dışı hücreleri ve çeşitli sistemik faktörlerin karşılıklı uyum içerisinde etkileşimleri gereklidir. Bu etkileşimler arasında lokal ve parakrin mekanizmalar,

hücreler arası moleküler kontrol mekanizmaları, proinflamatuvar sitokinler, oksidatif stres, transkripsiyon faktörleri belirleyici rol oynamaktadır (167,1).

Rejenere olan organ veya dokulardaki (kemik iliği, deri gibi) rejenerasyon kök hücre ve progenitörlere bağımlıdır (17,25). Karaciğer rejenerasyonu ise bunlardan farklı olarak ekstrasellüler matriks, çok sayıda hücre grubu ve büyüme faktörünün etkileşimi ile olmaktadır (38,98,166). Rezeksiyon sonrası karaciğerin rejenerasyon kapasitesi ve hızı hayatın başlangıcında fazla iken yaşamın ileri safhalarında azalma ve yavaşlama göstermektedir.

Majör karaciğer rezeksiyonlarından sonra rejenerasyon üzerine etkili olabilecek birçok ajan kullanılmasına rağmen hala ameliyat sonrası mortalite ve morbidite hala yüksek seyretmekte olup, bu konuda çalışmalar hız kesmeden devam etmektedir. 21. yüzyılda karaciğer rejenerasyonu üzerine yapılan çalışmalarda rejenerasyon mekanizması daha iyi anlaşılmasına rağmen; karaciğer rejenerasyonunda deneysel olarak kullanılan çeşitli kimyasal, fiziksel ve biyolojik ajanlardan hiçbiri günümüzde yaygın olarak klinik uygulamaya girmemiştir (168-170).

Karaciğer rejenerasyonundaki esas amaç rezeksiyon sonrası kayba uğrayan dokuların en kısa zamanda onarım ve rejenerasyonunu yapıp, karaciğerin normal işlevlerine tam olarak dönebilmesini sağlamaktır (6,55). Karaciğer rejenerasyonu için en ideal modelin parsiyel hepatektomi olduğu, çünkü hepatik toksinlerin veya virüslerin kullanıldığı yöntemlerdeki doku hasarının inflamasyonu her zaman yeterince başlatamayabileceği deneysel çalışmalarda belirtilmiştir (97).

Parsiyel hepatektomi gibi karaciğer dokusunun tahribi veya bir kısmının kaybının olduğu durumlarda öncelikle hepatositlerin kompensatuar hiperplazisi hızla ortaya çıkar ve karaciğer eski büyüklüğüne ulaşana dek devam eder (171). Karaciğerin kompensatuar hiperplazisi, memelilerdeki bilinen en hızlı doku büyümesidir (38,98). Parsiyel hepatik rezeksiyondan sonra kalan karaciğer dokusundaki tüm majör hücresel yapılarda hipertrofi ve hiperplazi gelişir. Kompensatuar hiperplazideki karaciğer hücre proliferasyonu somatik büyüme ya da adaptif hücre büyümesinden farklıdır. Somatik büyüme genetik olarak programlanmıştır ve embriyonik dönemde organogenezisten

sonra başlayarak, türden türe değişmekle birlikte, kısıtlı bir zaman sürecinde devam eder (166).

Karaciğer rejenerasyonu ile ilgili ilk bilimsel çalışmalar 1900'lü yıllarda Higgins ve Anderson tarafından yapılmıştır. Higgins ve Anderson sıçanlarda karaciğerin orta ve sol lobunu (%70-%80) çıkarmışlar ve parsiyel hepatektomi çalışmalarında kullanılan modeli açıklamışlardır (77). Kolay uygulanması ve kalan karaciğer dokusunun hasarsız olması bu modelin önemli avantajlarından (2). Bundan sonraki çalışmalar da bu modeli örnek olarak yapılmıştır.

Karaciğerde rezeksiyon sonrası olan rejenerasyon : hücre bazda proliferasyon sonucunda, operasyon sonrası kalan dokularda kompensatuar hiperplazinin ve hipertrofinin meydana gelmesi ve karaciğerin boyutunun artmasıdır (38). Rejenerasyon esnasındaki mekanizmaları halen tam olarak bilmemekteyiz. Fakat net olarak bildiğimiz karaciğerin rejenerasyona ne zaman başlayacağını ve duracağını bildiğidir (40,44,166).

Karaciğerin rezeksiyon sonrası rejenerasyona destek mekanizmalarından biri de antioksidan savunma sistemleridir. Bu sistemler etkilerini serbest radikallerin oluşumunu engelleyerek veya yaptıkları zararlı etkileri önleyerek göstermektedir. Bu maddeler oksijen radikallerinin zararlı etkilerini enzimatik olan veya olmayan yollarla engelleyerek gösterirler. Deneysel çalışmamızda kullandığımız ajanların antioksidan ve hücre koruyucu özelliklerine kısaca değinecek olursak; N Asetil Sistein sülfidril donörü olan bir antioksidandır, glutatyon sentezini artırır ve serbest oksijen radikallerini bağlayıp hücreyi hasardan korur. Propofol ise hücre hasarını artıran ve lipid peroksidasyonunu tetikleyen peroksinitriti ortamdan temizlemesi ile antioksidan özelliğini gösterir. Diğer bir ajan olan E vitamini ise peroksidasyona uğrayan yağ asitlerine hidrojen atomu katarak antioksidan ve hücre koruyucu etki gösterir. Günümüzde oldukça yeni bir ajan olan Silybum ise içindeki silymarin maddesi ile karaciğer hücre çekirdeğindeki polimeraz A aktivitesini ve glutatyon sentezini artırarak hücre koruyucu ve antioksidan özelliği gösterir.

Süregelen çalışmalarda çok çeşitli maddeler karaciğer rejenerasyonundaki fonksiyonları ve faydalarını denemek amacıyla kullanılmıştır. Araştırmamızda bizde karaciğer rezeksiyonu sonrası bütünlüğü bozulan karaciğer dokusunun rejenerasyonla en az maddi kayba yol açıp, en kısa zamanda fonksiyonelliğini kazandıracak hepatik rejenerasyon üzerinde etkili olduğunu düşündüğümüz N Asetil sistein, Propofol, E vitamini ve Silybum Marinaum'un parsiyel hepatektomi sonrası karaciğer rejenerasyonuna etkilerini değerlendirmeyi planladık. Bu ajanları seçmemizdeki amacımız ajanların içeriklerindeki maddelerin daha önce deneysel çalışmalarda antioksidan, hücre koruyucu olarak kullanılmış olması ve literatürde çok az verinin olduğu Silybum Marinaum'un bu ajanlarla kıyaslanmasıdır.

Kullandığımız ajanlara ve özelliklerine değinecek olursak NAC bir tiol molekülü olup, bunu içeren maddelerle etkileşip serbest radikaller ve elektrofilleri detoksifiye eder, oksidatif streste glutasyon prekürsörü olarak çalışır. Karaciğerde glutasyon sentezine sistein verici olarak katılır ve sentezi artırır. NAC asetaminofen ve alkol toksisitesinde 10–18 saat içinde verilirse mortaliteyi azaltmaktadır (131). Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda hepatektomi sonrasında rejenerasyonu desteklediği gösterilmiştir. Çalışmamızda NAC kullanmadaki amacımız parsiyel hepatektomi sonrasında rejenerasyon üzerine etkilerini diğer ajanlarla kıyaslamaktır (132).

Diğer bir kullandığımız ajan ise intravenöz bir anestezi madde olan Propofol idi. Propofol alkilfenol grubundan olup sıvı yağdır, induksiyon ve idame anestezisinde kullanılmaktadır (7,8). Antioksidan özelliği endojen bir antioksidan olan Vitamin E 'ye benzer, lipid peroksidasyonunda güçlü bir metabolit olan peroksinitriti temizler (138). Antioksidan bir ajan olan Vitamin E'de kullanılan diğer bir maddedir. Vitamin E peroksitleri ve oksijen radikallerini nötralize eder, membranları zedelenmeye karşı korur ve stabilitesini sağlar (11,9,55). Uzun yıllardır halk arasında karaciğere faydalı olarak bilinip kullanılan deneysel ajanlarımızdan biri de Silybum marinaumdur, içeriğinde %80 oranında silymarin bulunur. Bu maddenin antioksidan ve karaciğeri serbest radikallerden koruma özelliği mevcuttur, karaciğerde glutasyon üretimini artırır (hücrelerin detoksifikasyonu ile sorumlu bir maddedir), karaciğer hücre çekirdeğindeki polimeraz A aktivitesini stimüle ederek karaciğerdeki rejenerasyonu artırır.

Kırımlıoğlu ve arkadaşlarının yaptığı parsiyel hepatektomi sonrası zeytinyağı, balık yağı, E vitamini'nin hücrel proliferasyonla ilgili çalışmalarında E vitamini ve balık yağı'nın rejenerasyona daha fazla etkili olduğu bildirilmiş olup, araştırmamızla E vitamininin rejenerasyona olumlu etkileri yönünden örtüşmektedir (177).

Kostopanagiotou ve arkadaşlarının yaptığı asetaminofen ile hasarlanmış rat karaciğeriyle ilgili çalışmada propofolün rejenerasyon oranını tetikleme etkisi istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (178). Deneysel çalışmamızda ise hepatektomi sonrasında propofol'ün rejenerasyona olumlu katkıda bulunduğu tespit edilmiş olup bu sonuç Kostopanagiotou çalışmasıyla tezat düşmektedir.

Uzun ve arkadaşları'nın çalışmasında nonalkolik yağlı karaciğerde yapılan parsiyel hepatektomi sonrası N Asetil sisteinin rejenerasyona etkileri incelenmiş ve rejenerasyona olumlu etkide bulunduğu bildirilmiştir (179).

Das ve arkadaşlarının yaptığı etanolla hasarlanmış karaciğerde rejenerasyon'a silybum ve askorbik asidin karşılaştırmalı etkileri araştırılmış ve askorbik asid verilen ratlarda rejenerasyonun silybum verilen gruba göre % 30 daha yüksek olduğu ve bu sayısal farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir (180).

Yapılmış olan çalışmalardan görüş ayrılığına düştüğümüz: Das'ın çalışmasında kullandığı etanolla hasarlanmış karaciğerde Silybum'un rejenerasyondaki sonuçları ile Kostopanagiotou ve arkadaşlarının yaptığı asetaminofen ile hasarlanmış rat karaciğeriyle ilgili çalışmasında kullandığı propofolün rejenerasyondaki sonuçlarının istatistiksel olarak anlamsız olarak kabul edilmesininin sebebini karaciğere uygulanan toksisiteye bağlamaktayız.

Çalışmamızda deney hayvanı olarak Wistar cinsi 170-250 gr ağırlığındaki erkek ratları kullandık. Ratları seçme sebebimiz literatürlerde sıkça karşılaştırılması yanında kolay ulaşılabilirliği, uysal olmaları, maliyetinin az olması ve çalışma kolaylığı sağlamasıdır. Uygulanacak parsiyel hepatektomi modeli için operasyona dayanıklılıkları ve travmaya rejeneratif yanıtın iyi olmaları da tercih nedenleri arasındadır. Ayrıca uzun zamanlardan beri ratlar üzerinde yapılan araştırmalardan elde edilen geniş bilgi tabanının bulunması da tercih nedenlerimizdendir. Çalışmamızda 6 grupta 8'er hayvan

bulunan toplam 48 adet yetişkin wistar cinsi erkek rat kullanıldı. Hayvanlara parsiyel hepatektomi uygulandıktan sonra ajanlar batın içine intraperitoneal olarak verildi. Çalışmanın postoperatif 3. gününde denek farelerin yarısı, 7.gününde de kalan yarısına reoperasyon uygulandı (Parsiyel hepatektomi sonrası rejenerasyonun %50 'si 3. günde olduğu ve 7. ci günde rejenerasyonun %75'i tamamlandığı için bugünler seçildi) ve vena kava inferiordan kan alınarak hipovolemi oluşturmak suretiyle denekler sakrifiye edildi.

Hepatosellüler zedelenmeyle ilişkili testler serum transaminazları veya aminotransferazları olarak adlandırılan, Aspartat aminotransferaz (AST, serum glutamik-oksaloasetatik asit transferaz [SGOT]), Alanin Aminotransferaz (ALT, serum glutamik-piruvik transaminaz [SGPT]) enzimleridir. AST karaciğer dışında, iskelet ve kalp kaslarında, böbrekler, beyin, pankreas, akciğerler, lökositler ve eritrositlerde bulunurken ALT esas olarak karaciğerde bulunur. ALT sitozolde, AST ise hem sitozolde hem de mitokondride yer alır (126) .

Serum transaminazlarının hepatosit hasarını göstermede duyarlılığı çok yüksektir, transaminazlardan zengin dokularda zedelenme durumunda serum düzeyleri yükselir, Transaminazlar normal hücre döngüsünü yansıtacak şekilde dolaşımda az miktarda bulunur, karaciğer zedelenmesi olan tüm durumlarda serum seviyeleri yükselir. Sadece fulminan seyirli hepatitlerde (artık nekroze olacak yeterli miktarda hepatosit kalmadığında) transaminaz düzeyleri normal hatta düşük olabilir ki; bu kötü prognoz belirtisidir (126).

Rejenerasyon hücre düzeyinde başlar. Hücre siklusunun basamakları G₀, G₁ (gap 1- ara 1), S (sentez), G₂ (gap 2- ara 2), M(mitoz) dur. G₀ evresi, hücrenin stabil ve DNA/RNA sentezinin olmadığı evredir. DNA sentezi, G₁ evresiyle birlikte başlar. Özellikle S evresinde olmak üzere M evresine kadar sürer. Parsiyel hepatektomi veya diğer karaciğer hasarlarından sonraki erken dönemde, kalan hepatositler hücre siklusunun G₀ döneminden çıkarlar ve G₁ safhasına girerler. Yapılan çalışmalarda rejenerasyon kriterlerinin tanımlanması için DNA sentezi ve mitoz sayısı, karaciğer volümü, hücre proliferasyonu ve mitokondrial aktivite gibi birçok marker kullanılmıştır. Ayrıca rejenerasyon kriterlerinin tanımlanması ve tespitinde bazı maddeler kullanılmıştır. Bunlar Prolifering Cell Nuclear Antigen (PCNA) , DNA

timidin içeriği, 5-bromo-2'-deoksiüridin, plazma fibronectin seviyesi, stimulator substans gibi maddelerdir (113, 114, 116-119).

Bu maddelerden başka ilk kez 1983'de Gerdes ve ark. tarafından hücre çekirdeğinde bulunan Ki-67 antijen ve buna karşı oluşan monoklonal antikor tariflenmiştir. Ki-67 proteini tüm hücre sikluslarında tariflenmiştir (121). 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 meme ca, santral sinir sistemi tümörleri (glioma, oligodendrioglioma, primer sinir sistemi lenfoması ve nörofibroma, non hodgkin lenfoma, yumuşak doku sarkomları) 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 (124-125). Biz çalışmamızda dokuların histopatolojik incelemesinde Ki-67 (SP6) (NEOMARKERS, USA) kullanıma hazır rabbit monoklonal antikorunu Wintzer ve arkadaşlarının yöntemine uygun olarak boyanacak olan kesitler ışık mikroskobunda 100 büyük büyütmede toplam 10 sahada nükleer boyanma gösteren hücre sayısının toplam hücre sayısına oranını % olarak kullandık, KI-67 hepatosit proliferasyonunun ve dolayısıyla karaciğer rejenerasyonunun belirtilmesi için en değerli proliferasyon indeks parametrelerinden biridir (113, 181,182).

Rejenerasyon oranları: Otopsideki karaciğer ağırlığından, rezeksiyon sonrası kalan karaciğer ağırlığı (tahmini olarak % 30) çıkarılıp, rezeksiyonda alınan karaciğerin ağırlığına bölünerek hesaplandı (112). Küratif karaciğer rezeksiyonu yapılan karsinomlu hastalarda sağkalım üzerine etkili faktörlerle ilgili yapılan çalışmada rejenerasyon oranının Prolifere hücre nükleer antijeni'ne göre prognostik değerinin daha fazla olduğu rapor edilmiştir. Normal şartlarda travmatize olmamış karaciğerde rejenerasyon görülmezken, kitle kaybı olan veya toksik nedenlerle gelişen doku hasarlarında rejenerasyon oranı artar (182, 183, 184).

Çalışmamızda Sham ve Kontrol grubunu oluşturmakta ki amacımız; Parsiyel hepatektomi sonrası hiçbir ajan kullanılmayan sham grubu ile parsiyel hepatektomi sonrası laparotomi ardından batında serum fizyolojik kullanılan kontrol grubu sayesinde rejenerasyon periyodunu izlemek ve diğer gruplarla karşılaştırmaktır.

Çalışmamızda 3. ve 7. günlerde ratlardan alınan kan örneklerinde biyokimyasal parametrelerden ortalama AST (zedelenmeye duyarlılıkları açısından önemli olduğu için) değerleri incelendiğinde. Üçüncü gün kanlarında ortalama AST değerleri hesaplandığında en düşük AST değerinin kontrol grubunda ($258,5000 \pm 10,3762$ IU/L) olduğu en yüksek değer ise Silybum grubunda ($906,5000 \pm 26,2995$ IU/L) olduğu saptanmıştır. Yedinci günde alınan kanlarda ise en düşük AST değerinin kontrol grubunda ($169,7500 \pm 10,1447$ IU/L) olduğu ve en yüksek değer ise Silybum grubunda ($525,5000 \pm 86,4272$ IU/L) olduğu tespit edilmiştir. Üçüncü ve yedinci günlerde alınan kan örneklerinde yapılan ALT ölçümlerinde ise, üçüncü günde ortalama ALT değerleri hesaplandığında en düşük ALT değerinin kontrol grubunda ($127,2500 \pm 6,9462$ IU/L) olduğu en yüksek değer ise Silybum grubunda ($496,0000 \pm 30,2985$ IU/L) olduğu saptanmıştır. Yedinci günde alınan kanlardaki ölçümlerde ise ortalama ALT değerleri hesaplandığında en düşük ALT değerinin kontrol grubunda ($111,5000 \pm 14,1067$ IU/L) olduğu en yüksek değer ise Silybum grubunda ($302,2500 \pm 18,0069$ IU/L) olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak grupların parsiyel hepatektomi sonrası 3. ve 7. günlerde saptanan AST ve ALT değerleri Wilcoxon testi ile karşılaştırıldığında: Kontrol ve Sham gruplarından her birinin 3. ve 7. gündeki AST ve ALT değerlerinin kendi içinde seyri arasında sayısal fark olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir ($p > 0,05$). Vitamin E, Propofol, NAC gruplarının her birinin 3. ve 7. gündeki ölçüm değerleri arasında sayısal bir fark olduğu ve bu farkın da istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$). Silybum grubundaki AST ve ALT değerlerinde ise 3. günden 7. güne doğru AST' de %43, ALT 'de % 40 azalma olduğu ve bu farkın da istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$).

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 ıu/l ,600 ıu/l iken, 3. günde 260 ıu/l ,200 ıu/l değerlerine düştüğü ve karaciğerde %50 oranında rejenerasyon olduğu görülmüştür (109) .

Sıçanlarda %70 parsiyel hepatektomiyle beraber %50 pankreatektomi yapan Furuta, ve arkadaşlarının ise araştırmalarında postoperatif 0. günde 600 ıu/l olan AST ve 490 ıu/l olan ALT serum seviyelerinin, 3. günde 280 ıu/l ve 150 ıu/l olduğunu, 7. günde ise normal değerlere geldiğini göstermişlerdir (174).

Yıldız ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada parsiyel hepatektomi yapılan ratlarda enteral ve parenteral beslenmenin farklı formlarının karaciğer fonksiyonları ve rejenerasyonu üzerine etkisi ile ilgili çalışmada deney gruplarının tamamında 0. gün ve 7. gün AST ve ALT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Çalışmanın 7. gününde rejenerasyon oranları değerlendirildiğinde ise enteral yolla beslenen denekler ile parenteral yolla beslenen deneklerin arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandığı görüşünü bildirmişlerdir ($p<0.05$) (176).

Araştırmamızın sonuçlarını literatürdeki çalışmalarla karşılaştırdığımızda; Furuta ve arkadaşlarının yaptığı sıçanlarda %70 parsiyel hepatektomiyle beraber %50 pankreatektomi çalışmasında 3. ve 7.günlerde ölçülen AST, ALT değerleri çalışmamızı desteklemektedir. Hou ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile parsiyel hepatektomi sonrası postoperatif AST, ALT değerlerinin 0. Günde 800 ıu/l, 600 ıu/l iken, 3. günde 260 ıu/l ,200 ıu/l değerlerine inmesi çalışmamıza göre tezat bir görüş bildirmektedir. Bu bilgiler doğrultusunda çalışmamızda elde ettiğimiz verilere dayanarak, Hou ve ark.'nın çalışmasıyla olan bu görüş ayrılığımızı çalışma süresinin kısa tutulmasına bağlamaktayız.

Yıldız ve arkadaşlarının parsiyel hepatektomi yapılan ratlarda enteral ve parenteral beslenmenin farklı formlarının AST, ALT ve rejenerasyon üzerine etkisi ile ilgili çalışmasının sonuçları, araştırmamızdaki AST, ALT değerlerinin sonuçlarını desteklemektedir. Biz bu anlamlı sonucu çalışmaların bitiş zamanlarının yakınlığına bağlamaktayız.

Deneysel çalışmamızda Parsiyel hepatektomi'den önceki ve rezeksiyon sonrası 3. ve 7. günlerde ratların karaciğerlerinin tartılarak elde edilen ağırlıkları sonucunda hesaplanan rejenerasyon oranlarını değerlendirecek olursak: üçüncü gündeki ortalama RO değerleri hesaplandığında en düşük RO değerinin kontrol grubunda ($0,9352 \pm 0,0418$) olduğu, en yüksek değer ise Silybum grubunda ($1,1570 \pm 0,04264$) olduğu saptanmıştır, yedinci gündeki ortalama RO değerleri hesaplandığında ise en düşük RO değerinin kontrol grubunda ($0,9920 \pm 0,0103$) olduğu en yüksek değer ise Silybum grubunda ($1,1888 \pm 0,0401$) olduğu saptanmıştır. Çalışma gruplarının RO değerlerini kendi aralarında kıyaslayacak ve istatistiksel bulgularına bakacak olursak: Wilcoxon testine göre kontrol ve sham gruplarının her birinde 3. ve 7. gün RO değerleri arasında sayısal olarak fark vardır ama bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$). Vitamin E, NAC, Propofol gruplarından her bir grubun kendi içindeki 3. ve 7. gün değerleri de sayısal olarak farklı olup bu fark da istatistiksel olarak anlam ifade etmektedir ($p < 0,05$). Bununla beraber Silybum grubunun da 3. ve 7. gün değerleri de sayısal olarak farklı olup bu fark istatistiksel olarak anlam ifade etmektedir ($p < 0,05$). Aynı zamanda en yüksek RO değeri de yine Silybum grubun da gözlenmiştir. Buna göre sonuç olarak rejenerasyon olayı ratlarda ilk pikini 3. günde yapmakta iken, 7.günde rejenerasyon oranı %75'lere ulaşmaktadır. Silybum grubunun rejenerasyona katkısı diğer gruplara bakıldığında istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$).

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 yapılmayan gruba göre olan farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu sonucuna ulaşmışlardır (175).

Berberoğlu ve ark. ratlarda uygulanan %70 oranında parsiyel hepatektomi sonrası, pentagastrinin karaciğer rejenerasyonu üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Çalışma sonunda ise pentagastrin verilen grupla kontrol grubunun rejenerasyon oranları arasında postoperatif 2. günde fark yokken 4. günde istatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya çıktığını saptamışlar ve rejenerasyonun süreçle orantılı olarak arttığı yönünde yorum öne sürmüşlerdir ($p < 0,05$) (186).

Altun ve Ozalpan ise farelerde % 35 oranında bir parsiyel hepatektomi sonucunda, rejenerasyonun üçüncü güne kadar hızlı bir şekilde artış göstererek % 40 oranına ulaştığını, üçüncü günden sonra ise yavaşlayarak devam ettiğini tespit etmişlerdir (187).

Araştırmamızdaki parsiyel hepatektomi sonrası rejenerasyon oranlarının 3. günde artmasını: Berberoğlu'nun çalışmasındaki %70 oranında parsiyel hepatektomi sonrası 4.gündeki rejenerasyon sonucu ile, Altun ve Ozalpan'ın % 35 oranında bir parsiyel hepatektomi sonrası 3. gündeki rejenerasyon sonuçları desteklemektedir. Bu çalışmalardan 7.güne kadar süren sadece Sasanuma'nın çalışması olmuştur. Fakat o da sadece 7.gündeki rejenerasyon oranlarını değerlendirdiği için 3. ve 7. günler arasında rejenerasyon oranlarının net farkını değerlendirememiştir. Elde ettiğimiz bilgiler doğrultusunda literatürdeki çalışmalarla aynı şekilde parsiyel hepatektomi sonrası 3.günde rejenerasyonun arttığı, 7.günde ise rejenerasyonun %75 oranında devam ettiği sonucuna ulaştık.

Araştırmamızda Ki-67 proliferasyon indeksinin 3. ve 7. gündeki % değerlerine bakacak olursak; Üçüncü gündeki ortalama Ki-67 değerleri hesaplandığında en düşük Ki-67 değerinin kontrol ve sham gruplarında ($1,2500 \pm 0,5000$) olduğu en yüksek değer ise Silybum grubunda ($9,0000 \pm 1,8257$) olduğu saptanmıştır. Yedinci gündeki ortalama Ki-67 değerleri hesaplandığında en düşük Ki-67 değerinin sham grubunda ($1,7500 \pm 0,9574$) olduğu en yüksek değer ise yine Silybum grubunda ($96,2500 \pm 4,7871$) olduğu saptanmıştır. Üçüncü ve yedinci gündeki grupların arasındaki değerlere bakacak olursak: Kontrol ve Sham gruplarının 3. ve 7.gündeki Ki-67 indeks değerleri sayısal olarak farklı olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). NAC, Propofol, Vitamin E gruplarının her birinin 3. ve 7. gündeki değerleri sayısal olarak farklı olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Silybum grubunun ise 3. ve 7. gündeki değerleri arasında % 87,25 fark olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Gruplar arasında en yüksek indeks değeri de yine Silybum grubunda bulunmuştur

Tüm bulgularımızı karşılaştırdığımız zaman Vitamin E, Propofol, N Asetil Sistein ve Silybum Marinaum'un parsiyel hepatektomi sonrasında karaciğerin rejenerasyonunu artırdıkları saptanmıştır. Bu rejenerasyonu tetikleyici etkinin ise en çok Silybum Marinaum'da olduğu tespit edilmiştir. Vitamin E, Propofol ve N Asetil Sistein gruplarının ise karaciğer rejenerasyonunda Silybum kadar etkili olmadıkları sonucuna varılmıştır. Karaciğer rezeksiyonu gibi mortalitesi ve morbiditesi yüksek olan ciddi operasyonların sonrasında dokunun bütünlüğünü sağlayacak olan rejenerasyon olayında Silybum Marinaum kullanımı tercih edilebilir bir seçenektir. Ancak bunun için geniş kapsamlı klinik ve deneysel çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. Bizim çalışmamız deneysel açıdan bu bitkinin araştırılmaya ve geliştirilmeye değer olduğunu göstermektedir.

6. SONUÇ

Deneysel parsiyel hepatektomide N Asetil sistein, Propofol, E Vitamini, Silybum marianumun karaciğer rejenerasyonu üzerine etkilerinin araştırıldığı bu çalışmada elde edilen sonuçlar şu şekildedir:

1. Çalışma ve kontrol gruplarında biyokimyasal olarak karaciğerin fonksiyonel rezervini temsil eden serum AST ve ALT düzeyleri araştırılmıştır. Üçüncü gündeki ve yedinci gündeki AST, ALT değerlerini özetleyecek olursak bu zaman dilimlerinde kontrol grubu ile sham grubunun arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değilken ($p>0,05$). Vitamin E, Propofol ve NAC gruplarının her biriyle kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Vitamin E, Propofol ve NAC gruplarının kendi aralarındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Bunun yanı sıra Kontrol, Sham, Vitamin E, Propofol ve NAC gruplarıyla Silybum uyguladığımız grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Üçüncü ve yedinci günlerdeki değerleri birbiriyle kıyaslayacak olursak. Kontrol ve Sham gruplarından her birinin 3. ve 7.gündeki AST değerleri arasında sayısal fark olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlam ifade etmemektedir ($p>0,05$). Vitamin E, Propofol, NAC gruplarının her birinin 3. ve 7. gündeki ölçüm değerleri arasında sayısal bir fark olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Silybum grubundaki AST değerlerinin ise 3. günden 7. güne doğru %43 oranında düşme gösterdiği ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Bu biyokimyasal sonuçlar doğrultusunda kullanılan ajanların değişen oranlarda mevcut karaciğer rezervinin korunmasında ve rejenerasyonunda olumlu etkileri olduğunu görülmüştür.

2. Bu çalışmada 3. ve 7. günlere göre grupların kendi aralarında Karaciğer rejenerasyon oranları karşılaştırıldığında. Kontrol ve sham gruplarının her birinin 3. ve 7. gün RO değerleri arasında sayısal olarak fark vardır ama bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Vitamin E, NAC, Propofol gruplarından her bir grubun kendi içindeki 3. ve 7. gün değerleri de sayısal olarak farklı olup bu fark da istatistiksel olarak anlam ifade etmemektedir ($p>0,05$). Bununla beraber Silybum grubunun da 3. ve 7. gün değerleri de sayısal olarak farklı olup bu fark istatistiksel olarak anlam ifade

etmektedir($p<0,05$). Aynı zamanda en yüksek RO değeri yine Silybum grubunda gözlenmiştir . Üçüncü gün ve yedinci gündeki değerleri birbiriyle kıyaslayacak olursak kontrol ve sham gruplarının her birinin 3. ve 7. gün RO değerleri arasında sayısal olarak fark vardır ama bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Vitamin E, NAC, Propofol gruplarından her bir grubun kendi içindeki 3. ve 7. gün değerleri de sayısal olarak farklı olup bu fark da istatistiksel olarak anlam ifade etmektedir ($p<0,05$). Bununla beraber Silybum grubunun da 3. ve 7. gün değerleri de sayısal olarak farklı olup bu fark istatistiksel olarak anlam ifade etmektedir, aynı zamanda en yüksek RO değeri de bu grupta gözlenmiştir ($p<0,05$).

3. Karaciğer rejenerasyonunun histopatolojik göstergeleri olan Ki-67 boyanma paterni ile işaretlenme oranlarının karşılaştırıldığı bu çalışmada; Üçüncü ve yedinci gündeki grupların arasındaki değerlere bakacak olursak kontrol ve sham gruplarının kendi arasında her iki günde de istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0,05$). Bu gruplarla diğer çalışma gruplarından Vitamin E, N Asetil sistein, Propofol grupları üçüncü günde ve yedinci günde ayrı ayrı değerlendirildiğinde fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Silybum grubu ise hem 3. günde hem de 7. günde diğer tüm gruplara göre farklı olup bu fark istatistiksel olarak anlam ifade etmektedir ($p<0,05$). Üçüncü gün ve yedinci günleri birbiriyle kıyaslayacak olursak Kontrol ve Sham gruplarının 3. ve 7.gündeki Ki-67 indeks değerleri sayısal olarak farklı olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). NAC, Propofol, Vitamin E gruplarının her birinin 3. ve 7. gündeki değerleri sayısal olarak farklı olup, bu fark istatistiksel olarak anlam ifade etmektedir. Silybum grubunun ise 3. ve 7. gündeki değerleri arasında % 87,25 fark olup bu fark istatistiksel olarak anlam ifade etmektedir. Gruplar arasında en yüksek indeks değeri de yine Silybum grubunda bulunmuştur

Bu sonuçlar doğrultusunda Silybum Marinaum, N Asetil sistein, Propofol, Vitamin E 'nin parsiyel hepatektomi sonrasında karaciğerin rejenerasyonunu artırdığı görülmektedir. Kullandığımız ajanlardan özellikle Silybum Marinaum'un diğer kullandığımız ajanlara oranla karaciğer rejenerasyonu üzerine daha fazla etkili olduğu yaptığımız çalışmada saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Tang, T.X. Hashimoto, T., Chao, L.Y., Itoh, K. and Manabe, T., 1997, Effects of partial pancreatectomy on liver regeneration in rats, *Journal of Surgical Research* 72, 8- 14, p
2. Hamanoue M, Kawaida K, Takao S et al. Rapid and marked induction of hepatocyte growth factor during liver regeneration after ischemic or crush injury. *Hepatology* 1992; 16:1485-92
3. Perek S, Kapan S, Ed: Değerli h,Bozfakioğlu Y. Cerrahi Gastroenteroloji. s.194–208. 5. Basım, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2000
4. Nagasue N, Yukaya H, Ogawa Y et al. Human liver regeneration after major hepatic resection. *Ann Surg* 1987;206:30-9
5. Linder RM, Cady B. Hepatic resection. *Surg Clin North Am* 1980;60: 349-360.
6. Gwatsuki S, Shaw BW Jr, Starzi TE. Experience with 150 liver resections. *Ann Surg* 1983;197:247-252
7. Trevor AJ, Miller RD. General Anesthetics. Basic and Clinical Pharmacology. Ed.Katzung Bg. 7 th Ed. Connecticut, Appleton & Lange, 1998: 409–423.
8. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Gardner P. General Anesthetic Agents. Pharmacology. 3 th Ed. Churchill Livingstone, New York. Inc. 1995: 532–547.
9. G.P. Ventresca, V.Cicchetti, and V.Ferrari, Thiols, Medical Department, Zambon group, Italy, 1989, p.77–102.
10. Zafarullah M, Li WQ, Sylvester J, Ahmad M. Molecular mechanisms of Nacetylcysteineactions. *Cell Mol Life Sci* 2003; 60:6-20.
11. Kayaalp O.: Tibbi farmakoloji: 91, 1484-1489, 2002.
12. ZEYBEK Necmettin (Prof. Dr.), ZEYBEK Ulvi (Doç. Dr.) / Farmasötik Botanik/ Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, İzmir, 1994
13. Kuran O. Sistematik Anatomi. Filiz Kitabevi, İstanbul 1983; ss 429–443.
14. Lafortune M, Madore F, Patriguin H. Segmental anatomy of the liver. *Radiology* 1991; 181: 443- 448.
15. Meyers WC, Jones RS. Anatomy. In Meyers WC, Jones RS (eds) Textbook of liver and biliary surgery. 18-38, JB Lippincott Company Philadelphia 1990.
16. - İ.Ü Tıp Fakültesi Genel Cerrahi cilt 2, İstanbul, 2002, 1083–1090
17. Townsend MC, Beauchamp RD, Evers BM. Liver. In: Meyers WC, Chan RS

- (Eds). Sabiston Textbook of Surgery 16th. WB Saunders Company, Philadelphia 2001; pp 997–1059.
18. Meyers WC, Jones RS. Anatomy. In Meyers WC, Jones RS (eds) Textbook of liver and biliary surgery. 18–38, JB Lippincott Company Philadelphia 1990.
 19. Brunnicardi FC. Liver. In: Brunnicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, (Eds). Schwartz's Principles of Surgery (8th Int. ed.). McGraw-Hill, Philadelphia 2005; pp 1139–1187.
 20. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Basic histology 9th. Lange, Connecticut 1998; pp 307–320.
 21. 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; pp.585–616.
 22. Skandalakis JE, Gray SW, Rowe JS. Anatomical complications in general surgery. McGraw-Hill Book Company, New York 1986; pp.103–24.
 23. 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.
 24. Bismuth H. Surgical anatomy of the liver. In Bengmark S, Blumgart LH (eds) Liver surgery. Churchill Livingstone, Edinburgh 1986; pp.1–7.
 25. Delattre JF, Avisse C, Flament JB. Anatomic basis of hepatic surgery. **Surg Clin N Am** 2000; 80: 345–362.
 26. Dominioni L, Chiappa A, Cuffari S, Dionigi R. Vascular occlusions during resection of the liver. In: Dionigi R, Madariaga J (eds). New technologies for liver resections. Karger Landes Systems Basel 1997; pp. 68–94
 27. Gerbe MA, Swan NT. Histology of the liver. *Am J Surg Pathol* 1987; 11:709-722.
 28. Ratych RE, Smith GW. Anatomy and physiology of the liver. GD Zuidema.(Ed). Shackelfords Surgery Of The Alimentary Tract. Fourth ed. Philadelphia: Saunders, 1996: Vol.3;357-73
 29. Launois B, Jamieson GG. Modern operative techniques in liver surgery. Churchill Livingstone Edinburgh 1993; pp.673-679.
 30. Dominioni L, Chiappa A, Cuffari S, Dionigi R. Vascular occlusions during resection of the liver. In: Dionigi R, Madariaga J (eds). New technologies for liver resections. Karger Landes Systems Basel 1997; pp. 88-102
 31. Hebel R, Stromberg MW. Anatomy of the Laboratory rat. The Williams & Wilkins Company. Baltimore. 1976.
 32. Kogure K, Ishizaki M, Nemoto M, Kuwano H ve ark. A comparative study of the

- anatomy of rat and human livers. **J Hepatobiliary Pancreat Surg** 1999; 6: 171-5.83
33. Brzoska MM, Moniuszko-Jakoniuk J, Pilat-Marcinkiewicz B, Sawicki B. Liver and kidney function and histology in rats exposed to cadmium and ethanol. *Alcohol Alcohol* 2003; 38: 2-10.
34. Guyton AC. Liver. In: Guyton AC (Ed.). *Textbook of medical physiology* (7th ed.). WB Saunders, Philadelphia 1986; pp.1203-1208.
35. Kraus-Friedman N. Hormonal regulation of hepatic gluconeogenesis. *Physiol. Rev.* 1984;64:170-171.
36. Keppens S, Vandekerckhove A, Moshage H, Yap SH, Aerts R, Wulf HD. Regulation of glycogen phosphorylase activity in isolated human hepatocytes. *Hepatology* 1993; 17: 610-614.
37. Ratych RE, Smith GW. Anatomy and Physiology of the Liver. In: Zuidema GD, Orringer MB, Ritchie WB, et al (Eds). *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract* (4th). WB Saunders, Philadelphia 1996; pp. 357-373.
38. Fausto N. Liver regeneration. **J Hepatol** 2000 ;32:1931
39. Michalopoulos GK, DeFrances MC. Liver regeneration. *Science* 296: 60-6, 1996
40. Court FG, Wemyss-Holden SA, Dennison AR, Maddern GJ. The mystery of liver regeneration. **Br. J. Surg** 89: 1089-1095, 2002
41. Kountouras J, Boura P, Lygidakis NJ. Liver regeneration after hepatectomy. *Hepatology* 48:556-62, 2001
42. Fausto N: Hepatic regeneration. Zakim D, Boyer TD (eds). *Hepatology* WB Saunders, Philadelphia 32-58, 1996
43. Ethier C, Kestekian R, Christine B, Dube C et al. Vitamin D depletion retards the normal regeneration process after partial hepatectomy in the rat. *Endocrinology* 1990;126: 2947-2959
44. Higgins G, Anderson R. *Experimental Pathology of The Liver. Experimental Surgery and Pathology* 1931;186-202
45. Bucher RL. *Regeneration of Mammalian Liver. Cancer Commission of Harvard University* 1995; 1081
46. Anderson RW, Zieve L, Lindblad S. Ultrastructural Study of Hepatic Regeneration Following One-Lobe, Two-Lobe and Subtotal Hepatectomy in the Rat *Exp Pathol* 1990; 38:61- 72
47. Bartel H, Orkisz S, Kmiec B. Ultrastructural of Hepatocyte Regeneration Rat Liver. *Folia Morphol* 1972;XXXVI, 367-72

48. Tuzcek HV, and Rabes H. Loss of proliferation capacity of hepatocytes following subtotal hepatectomy. *Experientia* 1971 ;27: 26-530.
49. Eguchi S, Kamlot A, Ljubimova J, et al. Fulminant hepatic failure in rats: Survival and effect on blood chemistry and liver regeneration. **Hepatology** 1996;24:1452-1459.
50. Francavilla A, Zeng Q, Polimeno L. Small-for-size liver transplanted in to larger recipient: a model of hepatic regeneration. **Hepatology** 1994; 19: 210-16.
51. Starzl TE, Porter KA, Francavilla JA, et al. A hundred years of the hepatotrophic controversy. **Ciba Found Symp** 1977;111-129.
52. Fausto N, Webber EM. Liver regeneration. In: Arias I, Boyer J, Fausto N, et al. eds. *The liver: biology and pathobiology*. New York: Raven Pres; 1994:1059- 1084.
53. Diehl AM, Rai R. Review: Regulation of liver regeneration by pro-inflammatory cytokines. **J Gastroenterol Hepatol** 1996;11:466-470.
54. Holt DR, Thiel DV, Edelstein S, Brems JJ. Hepatic resections. **Arch Surg** 2000;135:1353- 1358.
55. Wheatley J, Rosenfield NS, Berger L et al. Liver regeneration in children after major hepatectomy for malignancy. **J Surg Res** 1996;61:183-189.
56. Fausto N. Liver regeneration and repair: hepatocytes, progenitor cells, and stem cells. **Hepatology** 2004; 39:1477-1487
57. Mars WM, Kim TH, Stolz DB, et al. Immediate early detection of urokinase receptor after partial hepatectomy and its implications for the initiation of liver regeneration. **Hepatology** 21: 1695-1701, 1995.
58. Laurent S, Otsuka M, De Saeger C, et al. Expression of presumed specific early and late factors associated with liver regeneration in different rat surgical models. **Lab Invest** 81: 1299-1307, 2001
59. Overturf K, al-Dhalimy M, Ou CN, Finegold M, Grompe M. Serial transplantation reveals the stem-cell-like regenerative potential of adult Mouse hepatocytes. **Am J Pathol** 1997; 151:1273-1280.
60. Fujita M, Fukawa H, Hattori M, Todo S, Ishida Y, Nagashima K. Sequential observation of liver cell regeneration after massive hepatic necrosis in auxiliary partial orthotopic liver transplantation. **Mod Pathol** 2000; 13:152-157.
61. Schmidt LE, Dalhoff K. Alfa-fetoprotein is a predictor of outcome in acetaminophen-induced liver injury. **Hepatology** 2005; 41:26-31.
62. Roskams TA, Libbrecht L, Desmet VJ. Progenitor cell in diseased human liver.

Sem Liver Dis 2003; 23:385-396 .

63. Fujii H, Hirose T, Oe S et al. Contribution of bone marrow cells to liver regeneration after partial hepatectomy in mice. **J Hepatol** 2002; 36:653-659.

64. Salazar AB, McAlister VC, Gupta R, MacDanold AS. Circulating endothelial cells after transplantation. **Lancet** 2001; 357:1450.

65. Weglarz TC, Sandgren EP. Timing of hepatocyte entry into DNA synthesis after partial hepatectomy is cell autonomous. **Proc Natl Acad Sci USA** 2000; 97:12595-12600.

66. Busher N, Regeneration of mammalian liver. *Int Rev Cytol.* 1963; 15:245-300.

67. Nelsen CJ, Rickheim DG, Tucker MM, Hansen LK, Albrecht JH. Evidence that cyclin D1 mediates both growth and proliferation downstream of TOR in hepatocytes. **J Biol Chem** 2003;278:3656-3663.

68. Alcorn J, Feitelberg MJ, Brenner D. Transient induction of c-jun during hepatic regeneration. *Hepatology* 1990; 11: 909-915.

69. Haber AH, Mohn KL, Diamond RH. Induction patterns of 70 genes during nine days after hepatectomy define the temporal course of liver regeneration. **J Clin Invest** 1993; 91:1319-1326.

70. Theocharis SE, Skepelitou AS, Margeli AP, et al. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) expression in regenerating rat liver after partial hepatectomy. **Dig Dis Sci** 39: 245-52, 1994.

71. Mokry J, Nemecek S. Immunohistochemical detection of proliferative cells. *Sb Ved Pr Le7k Fak Karlovy Univerzity Hradci Kralove* 38: 107-113, 1995

72. Fitz Gerald M, Weber E, Donovan J, Fausto N. Rapid DNA binding by nuclear faktor-B in hepatocytes at the start of liver regeneration. *Cell Growth Diff* 1995; 6: 417-427.

73. Palmes, D. and Spiegel, H.U. 2004, Animal models of liver regeneration, *Biomaterials* 25, 1601-1611, p.

74. Kay, M.A. and Fausto, N. 1997, Liver regeneration: prospects for therapy based on new technologies, *Molecular Medicine Today*, 108-115.

75. Fausto, N. and Campbell, J. S. 2003, The role of hepatocytes and oval cells in liver regeneration and repopulation, *Mechanisms of Development* 120, 117-130, p.

76. Borowiak, M. Garratt, A.N., Wehfeld, T., Strehle, M., Trautwein, C. and Birchmeier, C., 2004, Met provides essential signals for liver regeneration, *PNAS* 101, 10608- 10613, p.

77. Watanabe, M. Yamaguchi, K., Chijiwa, K. and Tanaka, M., 2001, FR167653 Improves survival and pulmonary injury after partial hepatectomy under ischemia/reperfusion in rats, **Journal of Surgical Research**, 101, 146-151, p.
78. Hou, Z. Yanaga, K. Kamohara, Y. Eguchi, S. Tsutsumi, R. Furu, J. and Kanematsu, T. 2003, A new suppressive agent against interleukin-1b and tumor necrosis factor-a enhances liver regeneration after partial hepatectomy in rats, **Hepatology Research** 26, 40- 46, p.
79. Ebrencfried, J.A., Ko, T.C., Thompson, E.A. and Evers, B.M., 1997, Cell cycle-mediated regulation of hepatic regeneration, *Surgery*, 122, 5, 927-935, p.
80. Cresman DE, Diamond RH, Taub R. Rapid activation of the STAT 3 transcription complex in liver regeneration. *Hepatology* 1995; 21: 1443-1449.
81. Iimura Y, Nishiura T, Hellerbrand C. BDNF prevents apoptosis and liver dysfunction during liver regeneration. **J Clin Invest** 1998; 101: 802-811.
82. Tzung SP, Fausto N, Hockenbery DM. Expression of Bcl-XL family during liver regeneration and identification of Bcl-XL as a delayed early response gene. **Am J Pathol** 1997;150;1985-1995.
83. Selden AC, Hodgson HJF. Growth factors and the liver. *Gut* 1991;32:601-603.
84. Selzner M, Clavien PA. Failure of regeneration of the steatotic rat liver: Disruption at two different levels in the regeneration pathway. **Hepatology** 2000;31: 35-42.
85. Okano T, Tsubouchi T, Yamashita Y, Wakanabayashi H, Tanaka S. Hepatic protein synthesis in the regenerating rat liver after hepatopancreatectomy. **Surg Today** 1997; 27: 511-517.
86. Menjo M, Ikeda K, Nakanishi M. Regulation of G1 cyclin-dependent kinases in liver regeneration. **J Gastroenterol Hepatol** 1998; 13:100-105.
87. Taira K, Hiroyasu S, Shiraishi M, Muto Y, Koji T. Role of the Fas system in liver regeneration after a partial hepatectomy in rats. **Eur Surg Res** 2001; 33:334-341.
88. Panis, Y Lomri, N. and Emond, J.C., 1998, Early gene expression associated with regeneration is intact after massive hepatectomy in rats. **Journal of Surgical Research**, 79, 103-108,p.
89. Nakamura, T. Ueno, T. Sakamoto, M. Sakata, R. Torimura, T. Hashimoto, O. Ueno, H. and Sata, M., 2004, Suppression of transforming growth factor-b results in upregulation of transcription of regeneration factors after chronic liver injury, **Journal of Hepatology**, 41, 974- 982, p.

90. Michalopoulos GK, Appasamy R. Metabolism of HGF-SF and its role in liver regeneration. **EXS**. 1993; 65:275-83. Review
91. Akino, K, Akita, S, Mizuguchi, T, Takumi, I, Yu, R, Wang, X, Rozga, J, Demetriou, A.A, Melmed, S, Ohtsuru, A, and Yamashita, S., A novel molecular marker of pituitary tumor transforming gene involves in a rat liver regeneration, **Journal of Surgical Research**, 2005
92. Kaibori, M, Sakakura, Y, Oda, M, Okumura, T, Kwon, A.H, and Kamiyama, Y. 2000, Role of hepatocyte growth factor in hepatic ischemia and reperfusion Injury, *Transplantation Proceedings* 32, 2285-2286, p.
93. 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;13:743-50.
94. 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.
95. Yshii T, Sato M. Hepatocyte growth factor stimulates liver regeneration and elevates blood protein level in normal and partially hepatectomized rats. **Journal of Biochemistry** 1995; 117 (5): 1105-12.
96. Tang, T.X, Hashimoto, T., Chao, L.Y., Itoh, K, and Manabe, T., 1997, Effects of partial pancreatectomy on liver regeneration in rats, **Journal of Surgical Research** 72, 8- 14, p
97. Michalopoulos GK, DeFrances MC. Liver regeneration. **Science** 276: 60-6, 1997
98. Ankoma-Sey, V. 1999, Hepatic regeneration- revisiting the myth of prometheus. **News Physiol. Sci.**, 14, 149-155,
99. Huh CG, Factor VM, Sanchez A, Uchida K, Conner EA, Thorgeirsson SS. Hepatocyte growth factor/c-met signaling pathway is required for efficient liver regeneration and repair. **Proc Natl Acad Sci USA** 2004; 101:4477-4482.
100. Kirillova I, Chaisson M, Fausto N. Tumor necrosis factor induces DNA replication in hepatic cells through nuclear factor kappaB activation. **Cell Growth Differ.** 1999 Dec;10(12):819-28.
101. Yamada, Y, and Fausto, N. 1998, Deficient liver regeneration after carbon tetrachloride injury in mice lacking type 1 but not type 2 tumor necrosis factor receptor, **Am J. Pathol.**, 152, 1577-1589, p.

102. Rai RM. Lee FY. Rosen A. Yang SQ. Lin HZ. Koteish A. Live FY. Zaragoza C. Lowenstein C. Diehl AM : Impaired liver regeneration in inducible nitric oxide synthase deficient mice. **Proc Natl Acad Sci U S A.** 1998 Nov 10;95(23):13829-34
103. Meissner M: Biomarkers of sepsis: clinically useful? *Current Opin Crit Care* 11: 473- 480, 2005.
104. Scotte, M. Daveau, M., Hiron, M., Tcnikre, P. and Lebreton, J.P. 1993, Absence of expression of interleukin-6 (IL-6) mRNA in regenerating rat liver, 315, 2, 159- 162, p.
105. Galun, E. and Axelrod, J.H., 2002, The role of cytokines in liver failure and regeneration: potential new molecular therapies, **Biochimica et Biophysica Acta** 1592, 345-358, p.
106. Debonera, F. Aldeguer, X. Shen, X. Gelman, A.E. Gao, F. Que, X. Greenbaum L.E. Furth E.E. Taub R. and Olthoff K.M. 2001, Activation of interleukin-6/STAT3 and liver regeneration following transplantation, **Journal of Surgical Research** 96, 289- 295, p.
107. Salazar-Montes, A. Rincon, A.R., Panduro, A. and Armendariz-Borunda, J., 1999, Chemically induced liver regeneration is characterized by specific IL-6 gene expression, **Hepatology Research** 15, 10-21, p
108. Kaya, Y. Coskun, T. ve Aral, E. 2002, Pringle manevrasının parsiyal karaciger rezeksiyonundan sonra karacigerin Interlökin-6 üretimine etkisi, **Çagdas Cerrahi Dergisi**, 16, 4, 202-207, s.
109. Aoki, T. Murakami, M. Niiya, T., Murai, N., Shimizu, Y., Kato, H. and Kusano, M., 2001, Capacity of hepatic regeneration following a second partial hepatectomy in rats, **Hepatology Research** 21, 228-241, p.
110. Noguchi S, Ohba Y, Oka T. Influence of epidermal growth factor on liver regeneration after partial hepatectomy in mice. **J Endocrinol** 1991;128:425-31
111. Amfiregülin: Farelerde Karaciğer Rejenerasyonunun Erken Tetikleyicisi, *Gastroenterology türkçe baskı - Cilt 1 Sayı 1 2005:43-51*).
112. 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.
113. Francavilla A, Polimeno L, Barone M et al. Hepatic regeneration and growth factors. **J Surg Oncol** 1993,13:1-7.

114. Van Thiel DH, Stauber R, Gavalier JS et al. Hepatic regeneration. Effects of age, sex hormone status, prolactine and cyclosporine. **Dig Dis Sci** 1991;36:1309-12.
115. Svonos GW, Eagon PK, Elm M et al. Effect of antiandrogen flutamide on measures of hepatic regeneration in rats. **Dig Dsi Sci** 1989;34:1916-23.
116. Hatiboğlu C, Alyanak A, Çetin B, Aslan S, Çetin A. The In Vivo Effect Of Granulocyte Macrophage-colony Stimulating Factor On Kupffer Cell Function After Partial Hepatectomy. **Türkiye Klinikleri J Med Sci** 2006, 26:56-61
117. 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.
118. 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;601-8.
119. Tsujii H, Okamoto Y, Kikuchi E et al. Prostaglandin E₂ and liver regeneration. **Gastroenterology** 1993;105:495-9
120. Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC. Travmaya sistemik yanıt: Principles of Surgery, Türkçesi. Yedinci baskı. Geçim IE (ed) Ankara 1999, S: 3-55
121. Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H. Production of a Mouse monoclonal antibody reactive with a human antigen associated with cell proliferation. **Int J Cancer** 1983;31:13-20.
122. Şaylı BS. Medikal Genetik. Sodeman's Pathologic Physiology. Türkçe 1. Baskı. Türkiye Klinikleri Yayınevi. 1991:73-77.
123. Maruyama H, Harada A, Kurokawa T, Kobayashi H, Nonami T, Nakao A. Duration of liver ischemia and hepatic regeneration after hepatectomy in rats. **J Surg Res** 1995; 58:290-294.
124. Hopf NJ, Brem J, Bohl J, Pernecky A. İmage analysis of proliferating cells in tumors of the human nervous system:an immunohistological study with the monoclonal antibody Ki-67. **Neurosurgery** 1994; 35(5): 917-923.
- K125. Dalquen P, Baschiera B, Chaffard R, Dieterich H, Feichter GE. MIB-1 (Ki-67) immunostaining cancer cells in cytologic smears. **Acta Cytol** 1997;41(2):229- 237.
126. Navarro-Gonzalves, J. A., C. Garcia-Benayas, and J. Arenas, 1998: Semiautomated measurement of nitrate in biological fluids. **Clin. Chem.** 44, 679-681.

127. Shaikh ZA, Vu TT, Zaman K. Oxidative stress as a mechanism of chronic cadmium-induced hepatotoxicity and renal toxicity and protection by antioxidants. *Toxicol Appl Pharmacol* 1999;154: 256–63.
128. Jones AL. Mechanism of action and value of N-acetylcysteine in the treatment of early and late acetaminophen poisoning: a critical review. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998; 36: 277–85.
129. Fraser AG, Morton D, McGovern D, Travis S, Jewell DP. The efficacy of methotrexate for maintaining remission in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 693-697.
130. Jung HC, Eckmann L, Yang SK, Panja A, Fierer J, Morzycka-Wroblewska E, Kagnoff MF. A distinct array of proinflammatory cytokines is expressed in human colon epithelial cells in response to bacterial invasion. *J Clin Invest* 1995, 95: 55-65.
131. Sadegh Soltan-Sharifi M, Mojtahedzadeh M, Najafi A, Khajavi MR, Rouini MR, Moradi M. Improvement by N-acetylcysteine of acute respiratory distress syndrome through increasing intracellular glutathione, and extracellular thiol molecules and antioxidant power: evidence for underlying toxicological mechanisms, *Hum. Exp. Toxicol* 2007, 26, 697-703.
132. Menor C, Fernandez-Moreno MD, Fueyo JA, Escribano O, Olleros T, Arriaza E, Cara C, Lorusso M, Di Paola M, Roman ID, Guijarro LG. Azathioprine acts upon rat hepatocyte mitochondria and stress-activated protein kinases leading to necrosis: protective role of N-acetyl-L-cysteine. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 311: 668-676.
133. Collins VJ. Principles of Anesthesiology: General and Regional Anesthesia.
134. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. Clinical Anesthesia. Philadelphia. JP Lippincott 1989: 227-53.
135. Song D, Chung F, Wong J, et al. The Assessment of Postural Stability after Ambulatory Anesthesia: A Comparison of Desflurane with Propofol. *Anesth Analg.* 2002; 94: 60-64.
136. Aun CST,. New Intravenous Agents. *Br J anaesth* 1999; 83: 29-41.
137. Kushikata T, Hirota K, Yoshida H, et al. Alpha-2 Adrenoreceptor Activity Affects Propofol- Induced Sleep Time. *Anesth Analg.* 2002; 201-206
138. Stoelting R: Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice 3. edition, Lippincott Williams&Wilkins A Walters Kluwer Company, Philadelphia, 1999; 565 -569
139. Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA. Nonbarbiturate Intravenous Anesthetics. In: Miller RD. Ed. Anesthesia, 5 th Ed. New York, Churchill Livingstone, 1999:228-72

140. Marshall BE, Longnecker DE. General Anesthetics. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Eds. In Chief: Hardman JG, Limbird LE. 9th Ed. New York, The McGraw-Hill Companies, Inc. 1996: 307-329.
141. Işık G. İntravenöz Anestezikler. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji AD. Ders Notları. 2004.
142. Heine J, Jaeger K, Meingaertner N, et al. Effects of Different Preparations of Propofol, Diazepam and Etomidate on Human Neutrophils in vitro. **Acta Anaesth Scand** 2001; 45: 213-220.
143. Chang H, Tsai SY, Chang Y, et al. Therapeutic Concentrations of Propofol Protects Mouse Macrophages from Nitric Oxide-Induced Cell Death and Apoptosis. **Can J Anesth** 2002; 49: 477-480.
144. Koçak ZÖ, Aydın Ö, Atuncan AA, ve ark. Propofol ve Allerjik Reaksiyonlar. **Anestezi Dergisi** 2002; 10: 45-48.
145. Mc Collum J.S.C., Dundee J.W. et al.; Propofol dose requirements in unpremedicated Patients. **British J. Anaesthesia** .1987; 59-808.
146. Atkinson RS, Rushman GB, Davies NJ. Intravenous anaesthetic agents. Synopsis of Anaesthesia 11th ed. ButterworthHeinemann 1993.
147. Sbel PS, Lowdon JD. Propofol: A new intravenous anaesthetic agents. **Anesthesiology** 1989; 17:200-217.
148. Battioni JP, Fontecave M, Jaouen M, Mansuy D.: Vitamin E derivatives as new potent inhibitors of microsomal lipid peroxidation. **Biochem Biophys Res Commun.** 174(3):1103-8, 1991.
149. Di Mascio P, Murphy ME, Sies H.: Antioxidant defense systems: the role of carotenoids, tocopherols, and thiols. **Am J Clin Nutr.** 53(1 Suppl):194-200,1991.
150. Meram İ, Köylüoğlu O ve Tarakçioğlu M.: "E Vitamini ve Klinik Önemi", **İbni Sina Tıp Dergisi**, 2, 66-72, 2001.
151. Şeker ME.: Türkiyede bulunan bazı üzüm türlerinin çekirdeklerindeki e-vitamini miktarının HPLC ile tayini. Celal Bayar Üniversitesi; Yüksek Lisans Tezi; 2006.
152. El-Demerdash FM, Yousef MI, Kedwany FS, Baghdadi HH.: Cadmium-induced changes in lipid peroxidation, blood hematology, biochemical parameters and semen quality of male rats: protective role of vitamin E and beta-carotene. **Food Chem Toxicol.** 42(10):1563-71; 2004.
153. Aslan R and Dündar Y.: Nitric Oxide As Biophysiological Component. and A Radical Metabolite. **Konya Hayvancılık Araş. Derg;** 8:34-38;1998.

154. Brown JE, Wahle KW.: Effect of fish-oil and vitamin E supplementation on lipid peroxidation and whole-blood aggregation in man. **Clin Chim Acta.** 14;193(3):147-56;1990.
155. ZEYBEK Necmettin (Prof. Dr.), ZEYBEK Ulvi (Doç. Dr.) / Farmasötik Botanik/ EgeÜniversitesi,EczacılıkFakültesi,İzmir,1994
156. DEMİRHAN ERDEMİR Ayşegül (Prof. Dr.) / Şifalı Bitkiler Doğal İlaçlarla Geleneksel.Tedaviler/.UludağÜniversitesiTıpFakültesiÖğretimÜyesi
157. ACARTÜRK Reyhan; Şifalı Bitkiler Flora ve Sağlığımız, Karşıyaka, İzmir, 1996.
158. Milk Thistle, PDR For Herbal Medicines, Second Edition, Montvale, New Jersey, sayfa:516-520.The ABC Clinical Guide to Herbs, Blumenthal M, Senior Ed., American BotanicalCouncilAustin,2003,s.288-292.
159. Fan, Y., Praet, M., Huysse, J.V., Lelie, B. and Hemptinne, B., 2002, Effects of portal vein arterialization on liver regeneration after partial hepatectomy in the rat, *Liver Transplantation*, 8, 2, 146-152, p.
- 160 Fishback FC. A morphologic study of regeneration of the liver after partial removal. **Arch Pathol** 1929; 7: 956-977.
161. Kagure K, Zhang YQ, Shibata H, Kojima I. Immediate onset of DNA synthesis in remnant rat liver after %90 hepatectomy by an administration of follistatin. **J Hepatol** 1998; 28: 977-984
162. Altunışık R, Bayraktarroğlu S, Coşkun R ve Yıldırım E: Sosyal Bilimlerde Araştırma Yöntemleri, Sakarya: Sakarya Kitabevi 2005
163. Kalaycı Ş: SPSS Uygulamalı Çok Değişkenli İstatistik Teknikleri, (Edit. Şeref Kalaycı, Ş), Ankara: Asil Yayın Dağıtım Ltd. Şti. 2006
- 164 . Ruxton GD, Beauchamp G: “Some Suggestions About Appropriate Use Of The Kruskall-Wallis Test”, Institute Of Biomedical And Life Sciences, University Of Glasgow Faculty Of Veterinary Medicine, University Of Montreal, MS. Number: D-08-00178 Animal Behaviour. 2008
165. Akgül A, ve Çevik O: İstatistiksel Analiz Teknikler, Ankara: Emek Ofset 2003
166. Kam I, Lynch S, Svanas G. Evidence that host size determines liver size; studies in dogs receiving orthotopic liver transplants. **Hepatology** 1987; 7: 362–366.
- 167.Veteläinen R, van Vliet AK, van Gulik TM. Severe steatosis increases hepatocellular injury and impairs liver regeneration in a rat model of partial hepatectomy **Ann Surg** 2007 ;245:44-50.

168. Efkân Uz, Ramazan Yılmaz, Mustafa İraz ve ark. Deneysel karaciğer iskemi reperfüzyon oluşturulan sıçanlarda E vitamini ve Kafeik asit fenil ester'in metabolik enzimlere etkileri. **Ege Tıp Dergisi** 2002 .41(2):77-82,
169. İ.Güler, A.Akcan, E.Ok, ve ark. Ratlarda deneysel hepatik rezeksiyon modelinde iskemi-reperfüzyon ile indüklenen apoptozis ve hepatik rejenerasyona granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktörün etkileri. **Ulusal Cerrahi Dergisi** 2007; cilt 23- sayı 3; s 92-98
170. F.Batman, M.Aydınlı, İ.Sayek Karaciğer Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi. **Temel Cerrahi**. 2004; 1295-1301.
171. Andiran F, Ayhan A, Tanyel FC, Abbasoğlu O, Sayek I. Regenerative capacities of normal and cirrhotic livers following 70% hepatectomy in rats and the effect of a-Tocopherol on cirrhotic regeneration. **J Surg Res**. 2000; 89:184-188.
172. Weinbren K, Hadjis NS. Compensatory hyperplasia of the liver. In "Surgery of the Liver and the Biliary Tract" (Ed). LH Blumgart. Vol I. Churchill Livingstone inc. 1988; p.49.
173. El-Ashmawy IM, el-Nahas AF, Salama OM. Protective effect of volatile oil, alcoholic and aqueous extracts of *Origanum majorana* on lead acetate toxicity in mice. **Basic Clin Pharmacol Toxicol**. 2005 Oct; 97(4):238-43.
174. Furuta, K., Kakita, A., Takahashi, T., Tomiya, T. and Fujiwara, K., 2000, Experimental study on liver regeneration after simultaneous partial hepatectomy and pancreatectomy, **Hepatology Research**, 17, 223-236, p.
175. Li, Y, Wang, H.Y. and Cho, C.H., 1999, Effects of heparin on hepatic regeneration and function after partial hepatectomy in rats, **World Journal of Gastroenterology**, 5, 4, 305-307, p.
176. Yıldız et al Parsiyel Hepatektomi Yapılan Ratlarda Enteral Ve Parenteral Beslenmenin Farklı Formlarının Karaciğer Fonksiyonları Ve Rejenerasyonu Üzerine Etkisi ***Ulusal Cerrahi Dergisi** 2001; 17(2):75-81
177. Kirimlioglu V, Kirimlioglu H, Yılmaz S, Ozgor D, ve ark., Effect of fish oil, olive oil, and vitamin E on liver pathology, cell proliferation, and antioxidant defense system in rats subjected to partial hepatectomy, **Transplant Proc**, 2006 Mar; 38(2):564-7.
178. Kostopanagiotou GG, Grypioti AD, Matsota P, Mykoniatis MG, et al., Acetaminophen-induced liver injury and oxidative stress: protective effect of propofol., **Eur J Anaesthesiol**. 2009 Jul; 26(7):548-53.

179. Uzun MA, Koksal N, Kadioglu H, Gunerhan Y ve ark., Effects of N-acetylcysteine on regeneration following partial hepatectomy in rats with nonalcoholic fatty liver disease, **Surg Today**. 2009;39(7):592-7. Epub 2009 Jun 28.
180. Das SK, Vasudevan DM., Protective effects of silymarin, a milk thistle (*Silybium marianum*) derivative on ethanol-induced oxidative stress in liver, **Indian J Biochem Biophys**. 2006 Oct;43(5):306-11
181. Hall PA, Levison DA. Assessment of cell proliferation in histological material. **J Clin Pathol** 1990; 43: 184-192
182. Baak JPA. Mitosis counting in tumors. **Hum Pathol** 1990; 21: 683-685.
183. Ebel J, Neid M, Tannapfel A, et al. Prognostic significance of proliferation markers in hepatocellular carcinoma (HCC). *Zentralbl Chir* 2000;125:597-601.
184. Border WA, Noble NA. Transforming growth factor α in tissue fibrosis. *N Engl J Med* 1994;331:1286-1292.
185. Takayuki Hamada et. Al. The effect of denervation on liver regeneration in partially hepatectomized rats, **journal of surgical research**, 2007,142,170-174
186. Uğur Berberoğlu ,Kaptan gülben, hakan mersin, çiğdem ırkkan deneysel parsiyel hepatektomi modelinde pentagastrinin karaciğer rejenerasyonuna etkisi, **Ulusal cerrahi dergisi**,2002, cilt 18, sayı 3, sayfa(lar) 134-139
187. Seyhan Altun, Atilla Özalpan, Hepatektomi Oranı İle Rejenerasyon Arasındaki İlişki, **İtf Dergisi**, 1998, Cilt 61, Sayı 4, Sayfa(Lar) 485-491