

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜŐÜ
ANATOMİ ANABİLİM DALI**

**SIÇAN KARACİĞERİNDE İSKEMİ/REPERFÜZYON İŞLEMİNE
KARŞI VİTAMİN-E (ALFA TOKOFEROL)'NİN ETKİSİNİN
MORFOMETRİK DEĞERLENDİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

PARIA SHOJAOLSADATI

DANIŞMAN: PROF. DR. FERRUH YÜCEL

AĞUSTOS-2013

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ANATOMİ ANABİLİM DALI**

**SIÇAN KARACİĞERİNDE İSKEMİ/REPERFÜZYON İŞLEMİNE
KARŞI VİTAMİN-E (ALFA TOKOFEROL)'NİN ETKİSİNİN
MORFOMETRİK DEĞERLENDİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

PARIA SHOJAOLSADATI

DANIŞMAN: PROF. DR. FERRUH YÜCEL

KABUL VE ONAY SAYFASI

Paria SHOJAOLSADATT'nin Yüksek Lisans/Doktora Tezi olarak hazırladığı "Sıçan karaciğerinde iskemi / reperfüzyon işlemine karşı vitamin E'nin (Alfatokoferol) etkisinin morfolometrik değerlendirilmesi" başlıklı bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddesi uyarınca değerlendirilerek "KABUL" edilmiştir.

16.08.2013
Tarih

Üye: Prof. Dr. Ferruh YÜCEL



Üye: Prof. Dr. Emel ULUPINAR



Üye: Prof. Dr. Hilmi ÖZDEN

Üye: Prof. Dr. Yüksel AYDAR Yılmaz

Üye: Doç. Dr. Didem TURBUT COŞAN

16.08.2013



Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 26.08/2013.. tarih ve 568./11.01... sayılı kararı ile onaylanmıştır.


Prof. Dr. KAZIM ÖZDAMAR
Enstitü Müdürü

ÖZET

Karaciğer iskemisi ardından gelen reperfüzyon, hepatosit hasarı ve apoptozis ile sonuçlanmaktadır. Bu çalışmada, sıçanlarda karaciğer iskemisi reperfüzyon hasarına karşı antioksidan bir ajan olan vitamin-E (alfa tokoferol)'nin koruyucu bir etkiye sahip olup olmadığının morfolometrik metodlar kullanılarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Bu amaçla 21 adet erişkin Sprague-Dawley cinsi erkek sıçan; kontrol, iskemisi/reperfüzyon (İR), ve E vitamini + iskemisi/reperfüzyon (E vit + İR) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Deney gruplarında, 45 dakika süreyle total hepatik iskemiyi takiben 24 saat süreyle reperfüzyon uygulandı. Tedavi grubunda iskemiden 7 gün önce, 40 mg/kg dozda E vitamini günde bir kez intraperitoneal yolla verildi. İR gruplarına da aynı hacimde zeytinyağı uygulandı. Reperfüzyon süresi bittiğinde, sıçanlar kardiyak yolla perfüze edildi ve karaciğerleri disseke edildi. Hacim ve ağırlıkları hesaplanan karaciğerler, standart doku takibinden geçirildikten sonra parafine gömüldü. Bu bloklardan 5µm kalınlığında alınan seri kesitler hematoksilin eosin ile boyandı ve morfolometrik yöntemlerle analiz edildi.

Işık mikroskop seviyesinde yapılan incelemelerde, İR grubunda lobüllerde düzensizlik, vena centralis ve sinüzoidlerde genişleme, hepatositlerde yaygın nekroz alanları ve piknotik çekirdekler görüldü. Histopatolojik olarak görülen hasarın, E vit+İR grubunda daha az olduğu dikkati çekmekteydi. Morfolometrik olarak yapılan analizlerde de hepatositlerde birim alana düşen piknotik nükleus sayısının İR grubuna göre anlamlı düzeyde azalmış olduğu bulundu. Sinüzoidlerin karaciğer parankiminine oranı kontrol grubunda %16 iken, İR grubunda %36 olarak hesaplandı. E vit + İR grubunda ise bu oranın %32'ye gerilediği gözlemlendi. Nokta sayımı metodu ile hesaplanan lobül alanlarında ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Bu sonuçlar, karaciğerde iskemisi öncesinde 7 gün süreyle intraperitoneal olarak uygulanan vitamin E'nin, iskemisi reperfüzyona bağlı hasarın oluşumunu kısmen engellediğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler. Karaciğer, E vitamini , İskemi-reperfüzyon, Alfa-tokoferol,

SUMMARY

Hepatic reperfusion subsequent to ischemia results in hepatocyte injury and apoptosis. In this study, we aimed to investigate whether vitamin E (alpha-tocopherol), an antioxidant agent, has a protective effect against liver ischemia reperfusion injury in rats using morphometric methods.

For this purpose, 21 adult Sprague-Dawley male rats were divided into 3 groups as; control, ischemia / reperfusion (I/R), and vitamin E + ischemia / reperfusion (E vit + I/R). In experimental groups, the total hepatic ischemia was applied for 45 minutes followed by a 24 hour of reperfusion. In the treatment group, 7 days before ischemia 40 mg / kg dose of vitamin E was administered intraperitoneally once a day. The same volume of olive oil was applied in I/R groups. After the termination of the reperfusion, the rats were perfused by cardiac way and liver tissues were dissected. Following volume and weight calculations, the livers were subjected to the standard histological preparation methods and embedded in paraffin. Serial sections at 5µm thickness were obtained from these blocks, stained with hematoxylin-eosin, and analyzed with morphometric methods.

In light microscopic examinations of the I/R group, irregularity in lobules, dilatation in central veins and sinusoids, extensive areas of necrosis and pyknotic nuclei were seen in hepatocytes. These histopathological changes seem to be regressed in the E vit + I/R group. In morphometric analysis as well, the number of pyknotic hepatocyte nuclei per unit area was found to be significantly reduced in comparison to I/R group. The ratio of sinusoids to liver

parenchyma was estimated as 16% in the control group, whereas it was 36% in the I/R group. This ratio was decreased to 32% in the E vit + I/R group. There was no significant difference among the groups in the areas of lobule calculated using the point counting method.

These results showed that intraperitoneal vitamin E administration for 7 days prior to ischemia partially inhibits damage caused by ischemia-reperfusion injury in the liver.

Key words; Liver, Vitamin E, Ischemic reperfusion, α -tocopherol

İÇİNDEKİLER	Sayfa
KABUL VE ONAY SAYFASI	iv
ÖZET	v
SUMMARY	vi
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
SİMGELER VE KISALTMALAR	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Karaciğerin embriyoloji	3
2.2. Karaciğerin anatomisi	4
2.2.1. Karaciğerin kenarları ve projeksiyonu	8
2.2.2. Karaciğerin lobları	10
2.2.3. Karaciğerin bağları	12
2.2.4. Karaciğeri yerinde tutan faktörler	14
2.2.5. Karaciğeri besleyen arterler ve venler	14
2.2.6. Karaciğerin lenf drenajı ve inervasyonu	15
2.2.7. Karaciğer segmentasyonu	16

2.3. Karaciğerin histolojisi	20
2.3.1. Karaciğer hücreleri	20
2.3.2. Karaciğer lobülleri	21
2.3.3. Sinüzoidler	25
2.4. Karaciğerin görevleri	25
2.4.1. Metabolik görevleri	26
2.4.2. Hematolojik görevler	27
2.4.3. Safra yapımı	28
2.5. Serbest radikaller	28
2.5.1. Serbest radikallerin hasar mekanizması	28
2.6. Antioksidanlar	29
2.6.1. Antioksidanların savunma sistemi	29
2.7. E vitamini	30
2.8. İskemi / reperfüzyon	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Deney hayvanları ve barınma koşulları	33
3.2. Deney grupları	33
3.3. Kullanılan kimyasal maddeler	34
3.3.1. E vitamin	34

3.3.2. Zeytin yağı	34
3.3.3. Anestezikler	34
3.4. Cerrahi işlemler	35
3.4.1. İskemi / reperfüzyon	35
3.5. Histolojik teknikler	37
3.6. Morfometrik metodlar	38
3.6.1. Karaciğer hacminin hesaplanması	38
3.6.2. Karaciğerde ortalama lobül alanının hesaplanması	38
3.6.3. Karaciğerde ortalama vena centralis çaplarının saptanması	40
3.6.4. Sinozoid / karaciğer dokusu oranının hesaplanması	42
3.6.5. Birim alandaki piknotik hepatosit nükleus sayısı	43
3.7. İstatistiksel analiz	44
4. BULGULAR	45
4.1. Ortalama vücut ağırlığı	45
4.2. Ortalama karaciğer ağırlığı ve hacmi	47
4.3. Histolojik bulgular	49
4.4. Morfometrik bulgular	55
4.4.1. Karaciğer ortalama lobül alanı	55
4.4.2. Karaciğerde ortalama vena centralis çapları	57

4.4.3. Sinüzoid / karaciğer dokusu oranı	58
4.4.4. Birim alandaki piknotik hepatosit nükleus sayısı	62
5. TARTIŞMA	65
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	69
KAYNAKLAR DİZİNİ	70
ÖZGEÇMİŞ	74

TABLO DİZİNİ**Sayfa**

Tablo 1.	Kontrol grubu hayvanlara ait ortalama vücut ağırlıkları (gr).	45
Tablo 2.	İskemi-reperfüzyon grubu hayvanlara ait ortalama vücut ağırlıkları (gr).	45
Tablo 3.	E vitamini + İskemi-reperfüzyon grubu hayvanlara ait ortalama vücut ağırlıkları (gr).	46
Tablo 4.	Kontrol ve deney grubu hayvanlara ait ortalama vücut ağırlıklarının farklı dönemlerdeki değerlerinin kendi içerisinde istatistiksel olarak karşılaştırılması.	46
Tablo 5.	Doku alımı öncesi kontrol ve deney grubu hayvanlarına ait ortalama vücut ağırlıkları (gr).	47
Tablo 6.	Kontrol ve deney gruplarındaki hayvanlarına ait karaciğer ağırlıkları (gr) ve hacmi (ml).	48
Tablo 7.	Kontrol ve deney gruplarına ait ortalama karaciğer ağırlıkları (gr) ve hacimlerinin (ml) istatistiksel olarak değerlendirilmesi.	49
Tablo 8.	Sıçan karaciğerinde gruplara göre histopatolojik skora.	54
Tablo 9.	Kontrol ve deney gruplarındaki hayvanlarına ait karaciğer lobül alanı (mm ²) değerleri.	55
Tablo 10.	Kontrol ve deney grupları hayvanların karaciğer lobül alanının (mm ²) istatistik değerlendirmesi.	56
Tablo 11.	Kontrol gruptaki vena centralis çapları (µm).	57
Tablo 12.	İskemi-reperfüzyon grubundaki vena centralis çapları(µm).	57
Tablo 13.	İskemi-reperfüzyon + E vitamini grubundaki vena centralis çapları (µm).	57
Tablo 14.	Kontrol ve deney gruplarındaki hayvanlarına ait v. centralis çaplarının istatistiksel sonuçları.	58

Tablo 15.	Kontrol grubundaki sinüzoid / karaciğer dokusu oranı.	59
Tablo 16.	İskemi-reperfüzyon grubundaki sinüzoid / karaciğer dokusu oranı.	59
Tablo 17.	E vitamini + İskemi-reperfüzyon grubundaki sinüzoid / karaciğer dokusu oranı.	60
Tablo 18.	Kontrol ve deney gruplarındaki hayvanlarına ait sinüzoid/karaciğer dokusu oranının istatistiksel değerlendirmesi.	60
Tablo 19.	Kontrol grubu sıçanların karaciğerinde birim alana düşen piknotik hepatosit nükleus sayısı/mm ² (Na).	62
Tablo 20.	İskemi-reperfüzyon grubu sıçanların karaciğerinde birim alana düşen piknotik hepatosit nükleus sayısı/mm ² (Na).	63
Tablo 21.	E vitamini + İskemi-reperfüzyon grubu sıçanların karaciğerinde birim alana düşen piknotik hepatosit nükleus sayısı /mm ² (Na).	63
Tablo 22.	Kontrol ve deney gruplarındaki hayvanlarına ait birim Alana düşen piknotik hepatosit nükleus sayısının (mm ²) istatistiksel değerlendirilmesi.	63

ŞEKİL DİZİNİ	Sayfa
Şekil 1. Karaciğerin anatomik yapısı üstten görünümü.	5
Şekil 2. Karaciğerin anatomik yapısı önden görünümü.	6
Şekil 3. Karaciğerin anatomik yapısı visseral yüz görünümü.	8
Şekil 4. Karaciğere iskemi uygulanması.	35
Şekil 5. Karaciğer reperfüzyonu.	36
Şekil 6. Karaciğerin toplam hacim hesaplaması (sıvının yer değiştirme methodu).	39
Şekil 7. Karaciğer lobül alanının hesaplanması.	40
Şekil 8. Karaciğerde ortalama v.centralis çapının ölçülmesi.	41
Şekil 9. Sinüzoid / karaciğerr dokusu oranının hesaplanması.	42
Şekil 10. Birim alana düşen piknotik hepatosit nükleus sayısının hesaplanması.	43
Şekil 11. Kontrol grubuna ait sıçan karaciğerinde ışık mikroskopik görüntüsü.	50
Şekil 12. İR grubundaki sıçanlarda karaciğerlerinin farklı büyütmelelerdeki ışık mikroskopik görüntüsü.	51
Şekil 13. Evit+İR grubunu oluşturan sıçan karaciğerlerinin farklı büyütmelelerdeki ışık mikroskopik görüntüsü.	53
Şekil 14. Kontrol ve deney gruplarının Ortalama lobül alanlarının karşılaştırılması göstren grafik.	56
Şekil 15. Kontrol ve deney gruplarının sinüzoid / karaciğer dokusu oranını gösteren grafik.	61
Şekil 16. Kontrol ve deney gruplarının birim alandaki (mm ²) piknotik nükleuslu hepatosit sayısı gösteren grafik.	64

Simge ve kısaltmalar dizini

lig.: Ligamentum

proc.: Processus

v.: Vena

gl.: Glandula

a.: Arteria

for.: Foramen

r.: Ramus

n.: Nervus

SOR: Serbest oksijen radikal

gr: Gram

E vit: E vitamini

µm. : Mikrometre

mm² : Milimetre kare

mm: Milimetre

ml: Mili litre

HE: Hematoksilen eosin boyaması

İR: İskemi-reperfüzyon

DNA: Deoksiribonükleik asit

Ort: ortalama

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İskemi; arteriyel ve/veya venöz tıkanıklık sonucu meydana gelen bir patolojik değişikliktir. Şok, transplantasyon, miyokard infarktüsü, serebrovasküler olaylar sırasında iskemi görülebilir. Bunun dışında, karaciğer iskemisine neden olan olayların başında; karaciğer rezeksiyonu, hemorajik şok, travmaya bağlı karaciğer hasarı gelir. İskemi ardından etkilenen vasküler yataklarda staz gelişir. İskemi ve reperfüzyon sonucu gelişen inflamatuvar yanıt, primer olarak iskemi gelişmeyen organlarda da inflamatuvar hasarı hızlandırabilir (18).

İskemik dokunun tekrar kanlanması reperfüzyondur, enerji gereksiniminin geri kazanılması ve toksik metabolitlerin ortamdaki uzaklaştırılması için gereklidir. Ancak, iskemi sırasında oluşmuş toksik metabolitlerin ve çeşitli inflamatuvar mediatörlerin sistemik dolaşıma verilmesi ile ciddi metabolik bozukluklar oluşabilir ve reperfüzyon daha ileri doku hasarına yol açabilir (10).

İskemi-reperfüzyon (İR) hasarı, transplante edilen organın kaybedilmesinde önemli nedenlerden biridir. Oksidatif hasarın iskemi hasarında önemli bir rol oynadığı ve bunun da organ transplantasyon sonuçlarını etkilediği düşünülmektedir. İskemi, bir taraftan dokuda oksijen ve metabolik maddelerin azalmasına neden olurken, diğer taraftan, sitotoksik maddelerin hücrelerden uzaklaştırılmasında aksaklıklara sebep olur. Bunların sonucunda hücrede serbest radikaller birikir.

Serbest radikallerin oluşturduğu hücre hasarını en az seviyeye indirmek için değişik farmakolojik ajanlar denenmiştir. Bunlardan biri de vitamin E'den türetilmiş olan alfa-tokoferol olup, etkisini serbest oksijen radikallerini inhibe etmek suretiyle lipid peroksidasyonunu önleyerek gösterir (42).

Karaciğer iskemi reperfüzyonu, insanlarda en sık karaciğer rezeksiyonu ya da transplantasyonu sonucunda gözlenir. Bu cerrahi girişimler sırasında oluşan hipovolemik şok, hem bölgesel hem de sistemik olarak hücre hasarına ve dolayısıyla, organda fonksiyon bozukluklarına yol açabilir.

Araştırmacılara göre karaciğer İR'nu doku hipoksisi sonucunda ortaya çıkar, mitokondrilerdeki enzimlerin fonksiyonlarını bozar, ATP'nin azalmasına ve serbest radikallerin birikimine neden olur. Buna yanıt olarak ortaya çıkan akut inflamasyon, karaciğerde hücre hasarına yol açarak; karaciğer fonksiyonunu olumsuz yönde etkiler (24).

Karaciğer İR patofizyolojisi, karaciğer hasarına yol açan birçok mekanizmanın katılımından meydana gelir. Kupffer hücre aktivasyonu, reaktif oksijen türlerinin (ROT) oluşumu, sitokin ve kemokin salgılanması, vazokonstriksiyon, nitrik oksit ve endotelin dengesindeki bozulma, nötrofil lökositlerin toplanması, mitokondriyal geçirgenliğin değişikliğe uğraması, hücre içine kalsiyum(Ca^{+2}) geçişinin artması ve Ph paradoksu gibi çeşitli hücrel ve moleküler etkileşimler söz konusudur. Bu kompleks mekanizmalar hücre ölümüne, organ işlevlerinde bozulmaya ve en sonunda organ kaybına neden olabilmektedir (21).

Sıçanlarda karaciğer iskemi reperfüzyon hasarı ve vitamin E'nin bu hasara karşı koruyucu etkisini ortaya koyan yeterli sayıda kantitatif çalışmanın olmaması sebebiyle bu çalışma yapılmıştır. Uygun morfometrik yöntemler kullanılarak iskemi reperfüzyonun karaciğer dokusundaki hasar ve öncesinde alınan E vitamininin koruyucu etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.3. Karaciğer embriyolojisi

Karaciğer, safra kesesi ve safra kanalları embriyonel dönemin dördüncü haftasının başında ön bağırsağın kaudalinden ventral yönde bir çıkıntı (hepatik divertikül) olarak belirir. Son çalışmalara ait bulgular, hepatik divertikül ve pankreas'ın ventral tomurcuğunun embriyonik endoderm'e ait iki farklı hücre topluluğundan geliştiğini ileri sürmektedir.

Hepatik divertikül, hızla büyüyerek ventral mezogastrium'un iki yaprağı arasında büyüyen iki parçaya bölünür. Hepatik divertikülün daha geniş olan kranial parçası karaciğer taslağıdır. Çoğalan endodermal hücreler, ağ şeklinde yayılan hepatosit kordonlarını ve intrahepatik safra kanallarını döşeyen epitel hücrelerini oluştururlar. Hepatik kordonlar, endotelle döşeli boşlukların çevresinde ağ oluşturarak hepatik sinüzoidlerin taslaklarını oluştururlar.

Karaciğerin fibröz dokusu, hematopietik dokusu ve kupffer hücreleri septum transversum mezenşiminden köken alır.

Karaciğer hızla büyür ve beşinci haftadan onuncu haftaya kadar üst abdominal kavitenin büyük bir kısmını kaplar. V. umbilicalis'den gelen kanın oksijen miktarı, karaciğerin gelişimini ve fonksiyonel segmentasyonunu belirler. Başlangıçta karaciğerin sağ ve sol loblarının büyüklüğü aynıdır. Ancak kısa bir süre sonra sağ lob daha fazla büyür.

Altıncı haftada başlayan hematopoez karaciğere parlak, kırmızı bir renk verir. Dokuzuncu haftayla birlikte karaciğer, fetusun toplam ağırlığının yaklaşık %10'unu

oluşturur. Onikinci haftada, karaciğer hücreleri safra üretimine başlar (28,38)

2.2. Karaciğer anatomisi

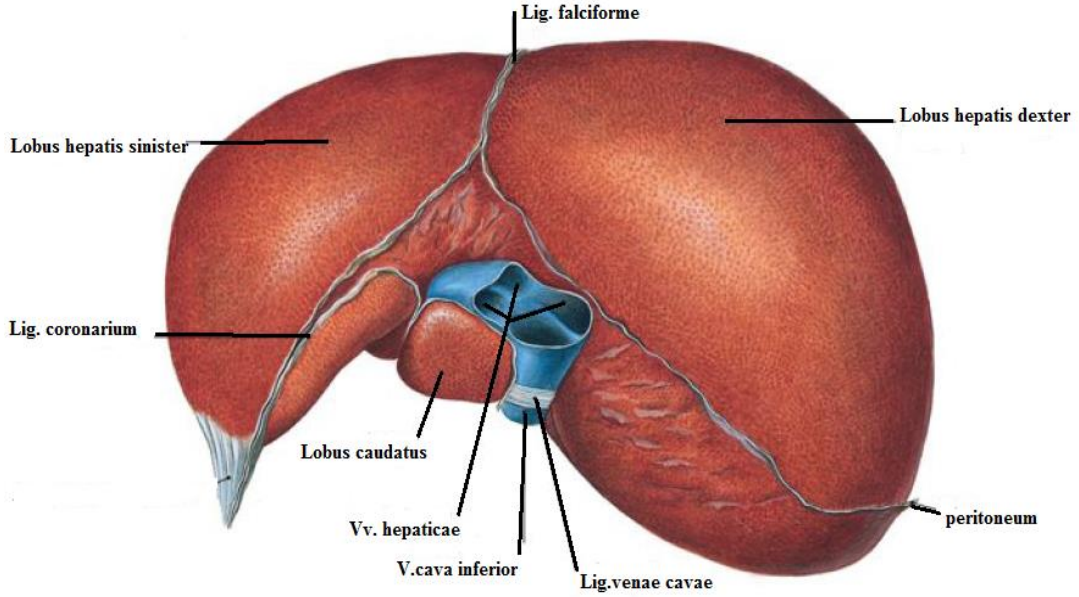
Vücuttaki en büyük bez olan karaciğer, karın boşluğunun üst tarafında, regio hypochondriaca (hypochondrium) dextra'nın tümünü, regio epigastrica'nın (epigastrium) büyük bir kısmını doldurur. Regio hypochondriaca (hypochondrium) sinistra'da da, linea medioclavicularis sinistra'ya kadar uzanır (5). Karaciğer boyutu cinse, yaşa ve vücut boyutuna bağlıdır (38). 25-30 cm uzunluğunda olan karaciğerin sağ tarafı ön-arka yönde 14-16 cm, yüksekliği ise 8 cm kadardır. Karaciğer erkeklerde 1400 ilâ 1800 gr, kadınlarda ise 1200 ilâ 1400 gr kadardır. Bununla beraber karaciğer 1000 ilâ 2500 gr arasında da olabilir. Ayrıca, canlılarda içinde bir kilogram kan bulunur (1,29,39). Fetus'ta, karaciğerin vücut ağırlığına göre oranı, erişkinlerdekinden daha fazladır. Erişkinlerde vücut ağırlığının %2'si, çocuklarda ise %5'i kadardır. Bu nedenle, çocukların karnı biraz şiş gibi görülür (39). Kırmızımtırak kahverenginde olan karaciğer, sağlam ve elastiki olmasına rağmen, gevrek ve kolaylıkla parçalanabilen bir yapıya sahiptir. Çok damarlı olması nedeniyle, yaralanmaları büyük kanamalara yol açar (29).

Karaciğerin facies diaphragmatica ve facies visceralis olmak üzere iki yüzü vardır.

Facies diaphragmatica; Büyük olan bu yüz diafragma ile komşudur ve baktığı yönlere göre bölümlere ayrılır.

Pars superior: facies diaphragmatica'nın üst kısmıdır (Şekil 1.). Bu yüz diafragma kubbesi aracılığı ile sağ tarafta plevra ve akciğerle, sol tarafta da pericardium ve kalp ile komşudur. Kalbin oturduğu yer hafif çukurdur ve burası impressio cardiaca olarak isimlendirilir. Üst yüzün büyük bölümü periton ile kaplıdır. Sadece arka kısmına yakın bölümünde periton bulunmaz. Diafragmaya gevşek bağ dokusu aracılığı ile yapışık olan bu saha, area nuda'nın önünde kalan küçük bir

bölümüdür. Area nuda, lig. coronarium'un sınırladığı peritonsuz sahadır. Bu sahanın arkadaki büyük kısmı pars posterior'da, öndeki küçük kısmı ise pars superior'un arka bölümünde bulunur (39).



Şekil 1. Karaciğerin anatomik yapısı, üstten görünüm (40).

Pars anterior: Karaciğerin diafragmatik yüzünün ön bölümüdür. Bu bölüm sağ tarafta 6.-10. kaburga ve kıkırdakları ile sol tarafta ise 7-8. kıkırdak kaburgalarla komşudur. Ortada ise proc. xiphoideus ve hemen aşağısındaki karın ön duvarı bölümü ile komşuluk yapar. Pars anterior, lig. falciforme hepatis'in bulunduğu yer hariç, tamamen peritonla kaplıdır (Şekil 2.) (5).

Pars posterior: sağ tarafta geniş ve künt, sol tarafta ise dardır. Orta kısmı omur gövdeleri üzerine oturduğu için konkavdır. Bu konkavlığın biraz sağ tarafında v. cava inferior'un oturduğu sulcus venae cavae bulunur. Bu oluğun da 2-3 cm sol tarafında fissura ligamenti venosi denilen dar bir yarık bulunur. Bu yarıқта, embriyolojik bir yapı

olan ductus venosus'un kapanması ile oluşan lig. venosum bulunur. Lobus caudatus, sulcus venae cavae ile fissura ligamenti venosi arasında yer alır. Sulcus venae cavae'nin biraz sağında ve kısmen de visseral yüzde, gl. suprarenalis'in oturduğu, impressio suprarenalis denilen çukurluk bulunur. Fissura ligamenti venosi'nin arka ucunun biraz solundaki çukura, oesophagus'u mideye bağlayan bölümü oturur. Buraya impressio oesophagea denilir. Pars posterior'un büyük kısmı peritonsuzdur. Lig. coronarium'un içinde kalan bu sahaya area nuda denilir. Bu saha gevşek bağ dokusu aracılığı ile diafragmaya tutunur. Area nuda'nın ön taraftaki küçük bir bölümü pars superior'da bulunur.

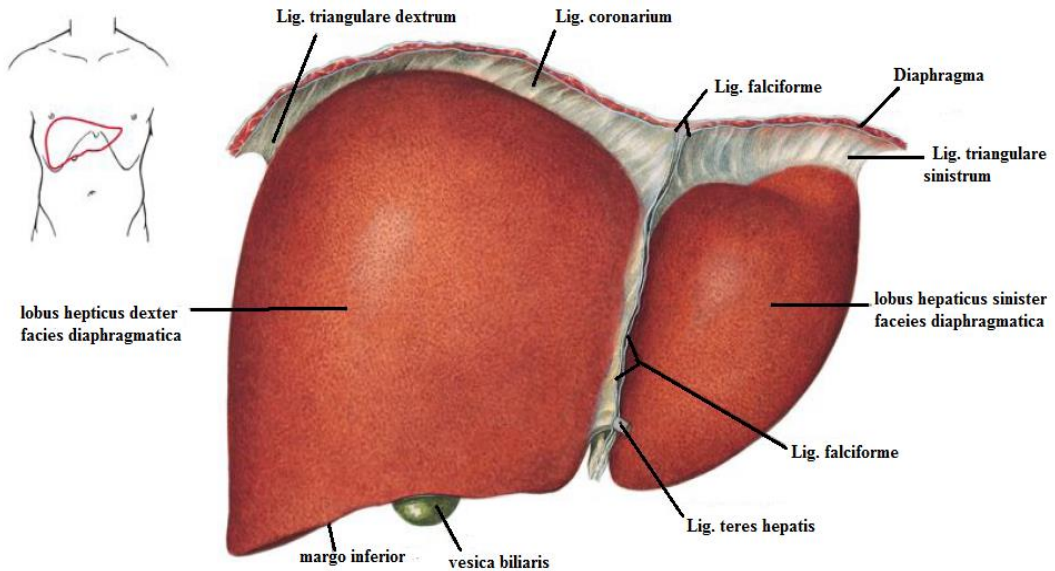
Pars dextra: diafrmatik yüzün peritonla örtülü sağ kısmıdır. Bu bölüm diafragma aracılığı ile kaburgalarla komşudur (29).

Facies dexter üç eşit parçaya bölecek olursak:

1/3 üst kısmı, 7.ve 8. kosta aralarında bulunur

1/3 orta kısmı, 9.ve 10. kosta ile ve recessus costodiaphragmatica ile komşudur.

1/3 alt kısmı, thorax duvarı ile direk temastadır (5,39).



Şekil 2. Karaciğerin anatomik yapısı, önden görünüm. (40).

Facies visceralis: Karaciğerin karın organları ile komşu olan konkav alt yüzüne *facies visceralis* denilir (Şekil 3.). Bu yüz arkaya, aşağıya ve biraz da sol tarafa bakar. Tespit edilerek çıkarılmış karaciğerin visseral yüzünde, komşu olduğu organların izleri bulunur. Bu yüzün ortalarında *porta hepatis* denilen büyük bir geçit bulunur. *Porta hepatis*'ten v. *portae hepatis* ve etrafındaki sinir ağı ile birlikte a. *hepatica propria*'nın dalları girer, safra kanalları ile lenf damarları da çıkarlar. *Porta hepatis*'in her iki tarafında, arka kenardan ön kenara doğru sagittal yönde uzanan iki oluk bulunur. Sağ taraftaki oluğa *sulcus sagittalis dextra*, sol taraftaki yarığa ise *fissura sagittalis sinistra* denilir. *Sulcus sagittalis dextra*'nın ön yarısına *fossa vesica biliaris*, arka yarısına ise *sulcus venae cavae* denilir. *Fossa vesica biliaris*'e *vesica biliaris*, *sulcus venae cavae*'ya ise v. *cava inferior* oturur. *Fissura sagittalis sinistra*'nın lig. *teres hepatis*'in oturduğu ön yarısına *fissura ligamenti teretis*, lig. *venosum*'un oturduğu arka yarısına ise, *fissura ligamenti venosi* denilir. Visseral yüzün *porta hepatis*, *fossa vesica biliaris*, *sulcus venae cavae*, *fissura ligamenti teretis* ve *fissura ligamenti venosi* hariç, her tarafı peritonla kaplıdır. Bu iki sagittal oluğu ortada *porta hepatis* birleştirir, böylece H harfi şeklinde bir oluşum ortaya çıkar. Bu oluklar karaciğerin visseral yüzünü dört loba ayırır. *Sulcus sagittalis dextra*'nın sağ tarafında kalan bölüme *lobus hepatis dexter*, *fissura sagittalis sinistra*'nın solunda kalan bölüme ise *lobus hepatis sinister* denilir. Bu iki oluk arasında ve *porta hepatis*'in önünde kalan kısma *lobus quadratus*, arkasında kalan bölüme ise *lobus caudatus* denilir.

Sağ lobun visseral yüzünde önden arkaya doğru *impressio colica*, *impressio renalis* ve *impressio suprarenalis*'in bir bölümü (diğer bölümü arka yüzdedir) bulunur. *İmpressio renalis*'in sol tarafında da *impressio duodenalis* bulunur. *İmpressio colica*'ya *flexura coli dextra*, *impressio renalis*'e sağ böbrek, *impressio suprarenalis*'e sol böbreküstü bezi, *impressio duodenalis*'e ise *duodenum*'un ikinci bölümü oturur.

Sol lobun alt yüzünde midenin oturduğu *impressio gastrica* denilen tek bir iz bulunur. Bu yüzün *lobus caudatus*'a yakın bölümündeki çıkıntılı kısma *tuber omentale* denilir. *Tuber omentale*, *omentum minus*'un ön yüzünde *curvatura gastrica minor*'a oturur. V. *cava inferior*'un hemen ön tarafındaki *lobus caudatus*'a ait çıkıntıya

benzememesi nedeni ile bazı kaynaklarda arka kenardan bahsedilmez. Arka kenar, sağda ve linea axillaris'in biraz arkasında, 11. kaburganın altında alt kenarın devamı şeklinde başlar ve 12. kaburganın alt kenarını takip ederek columna vertebralis'i, 12. göğüs omurunun ortası hizasında keser. Daha sonra, konveksliği sola ve aşağı bakan bir kavis çizerek, sola ve yukarı doğru uzanır ve arkada 8. interkostal aralıkta, sol linea medioclavicularis hizasında, karaciğerin sol ucunda alt kenarla birleşir.

Alt kenar (margo inferior), facies visceralis ile facies diaphragmatica arasında ön, kısmen de yan tarafta oluşan kenardır. Bu kenarın sağ yanda kalan bölümü biraz kütüçdür. Buna karşılık ön taraftaki bölümü ince ve keskindir. Bu keskin bölümde iki çentik bulunur. Bunlardan birisi orta hattın hemen sağ tarafında yer alır ve incisura lig. teretis denilir. Bu çentik visseral yüzde görülen fissura ligamenti teretis'in başlangıç yeridir ve buradan lig. teres hepatis geçer. İkinci çentik, orta hattın 4-5 cm sağ tarafında bulunur ve sağ m. rectus abdominis'in dış kenarının sağ arcus costarum'u kestiği yere uyar (Murphy noktası). Burada safra kesesinin fundus'u, margo inferior'u biraz taşarak aşağı uzanır. Margo inferior sol tarafta 5. interkostal aralıkta, genellikle linea medioclavicularis'den başlar. Buradan sağa ve aşağıya doğru uzanan margo inferior, sol arcus costarum'u 7. ve 8. kıkırdak kaburgaların birleştiği yerde, sağ arcus costarum'u ise 9. ve 10. kıkırdak kaburgaların birleştiği yerde keser. Buradan itibaren alt kenarın seyri, hemen hemen sağ arcus costarum'un seyrine uyar. Sağ linea axillaris'in biraz arkasında 11. kaburganın altında arka kenarla birleşir. Arkada 12. kaburganın alt kenarını takip ederek arkada 8. interkostal aralıkta başladığı yere gelir. Epigastrium bölgesinden geçen margo inferior orta çizgiyi, proc. xiphoideus'un tabanı ile umbilicus arasındaki mesafenin ortasından veya proc. xiphoideus'un tabanının bir el genişliği aşağısından çaprazlar. Burası aynı zamanda planum transpyloricum'a uymaktadır. Alt kenarın iki arcus costarum arasında kalan bölümü, Labbe üçgenini yukarıdan sınırlar. Labbe üçgeni'nin diğer sınırlarını ise sol arcus costarum ile her iki tarafın 9.-10. kıkırdak kaburgaların birleşme yerlerini birbirine bağlayan yatay çizgi belirler. Diğer bir deyişle, midenin karın ön duvarı ile doğrudan komşuluk yaptığı saha olarak tarif edilebilir. Karaciğer, angulus infrasternalis'in aşağısında ve Labbe üçgeni'nin yukarısında, karın ön duvarının arka yüzü ile doğrudan temas eder (39).

Karaciğerin projeksiyonu; Önde karaciğerin üst sınırı, sağda linea medioclavicularis üzerinde 4. interkostal aralıktan (en yüksek nokta) sola ve biraz aşağıya uzanır; 5. kıkırdak kaburga hizasından geçerek orta çizgi üzerinde processus xiphoideus'un tabanını ve solda 6. kıkırdak kaburganın sternum'la birleştiği noktayı çaprazlayarak orta hattın 7-8 cm soluna kadar uzanır. Arkada üst kenarı orta hatta 9. göğüs omurunun alt kenarı hizasında, sağ linea paravertebralis'te 10. interkostal aralığa, sağ linea axillaris media'yı 7. interkostal aralıkta keser. Alt kenarı arkada linea mediana posterior'da 12. göğüs omurunun gövdesinin ortasından başlar, sağ 12. kaburganın alt kenarını takip eder, sağ 9. ve 10. kıkırdak kaburgaların birleşme yerinden geçerek sol 7. ve 8. kıkırdak kaburgaların birleşme yerini keser.

2.2.2. Karaciğerin lobları

Karaciğer biri büyük, lobus hepatis dexter, diğeri küçük, lobus hepatis sinister olmak üzere iki lobdan oluşur. Ön ve üst yüzde bu iki lobu birbirinden lig. falciforme hepatis ayırır. Visseral yüzde lobları birbirinden ayıran yapılar daha belirgindir. Daha önce de anlatıldığı gibi, visseral yüzde bulunan H harfi şeklindeki oluklar, karaciğerin visseral yüzünü dört loba ayırır. Sulcus sagittalis dextra'nın sağ tarafında kalan bölüme lobus hepatis dexter, fissura sagittalis sinistra'nın solunda kalan bölüme ise lobus hepatis sinister denilir. Bu iki oluk arasında ve porta hepatis'in önünde kalan kısma lobus quadratus, arkasında kalan kısma ise lobus caudatus adı verilir.

Lobus hepatis dexter: Sağ hypochondrium bölgesinde bulunur. Sol lobdan 6 kat daha büyüktür ve tüm karaciğerin 5/6'sını oluşturur. Sağ ve sol lobun sınırını diaframatik yüzde lig. falciforme hepatis, visseral yüzde ise fissura sagittalis sinistra belirler.

Lobus quadratus: Sağ lobun visseral yüzünde ve porta hepatis'in ön tarafında bulunur. Bu lobu önden karaciğerin margo inferior'u, arkadan porta hepatis, sağ taraftan fossa vesica biliaris ve sol taraftan da fissura ligamenti teretis sınırlar.

Lobus caudatus: Sağ lobun visseral yüzünde ve porta hepatis'in arka tarafında, 10. - 11. göğüs omurları hizasında bulunur. Bu lobu önden porta hepatis, sağdan sulcus venae cavae ve soldan da fissura ligamenti venosi sınırlar. Lobus caudatus'un ön tarafta iki uzantısı vardır. Bunlardan daha dik olan sol taraftakine proc. papillaris, sağ taraftakine ise proc. caudatus denilir. Proc. papillaris porta hepatis'in arka kenarının sol yarısını, proc. caudatus ise sağ yarısını oluşturur ve sağ lobla birleşir. Proc. caudatus'u örten periton, for. bursa omentalis'i ön-üst kısımdan sınırlar.

Lobus hepatis sinister; Sağ lobdan daha küçük ve yassıdır. Tüm karaciğerin 1/6'sını oluşturur. Epigastrium'da ve kısmen de sol hipokondrium'da bulunur. Biraz konveks olan üst yüzü diafragma ile, konkav olan alt yüzü ise mide ile komşudur. Sol ucu genellikle linea medioclavicularis'de sonlanır, fakat bazen dalağa kadar uzanır. Bu uçta bulunan bağ dokusu yapıya appendix fibrosa hepatis denilir (5,29,39).

Karaciğerin büyük bölümü peritonla kaplıdır. Ancak, area nuda, fossa vesica biliaris, sulcus venae cavae, fissura ligamenti teretis, fissura ligamenti venosi ve porta hepatis peritonsuzdur.

2.2.3. Karaciğerin bağları

Karaciğer diafragmanın alt yüzüne ve karın ön duvarına 6 bağ aracılığı ile tutunur. Bunlardan beşi (lig. falciforme hepatis, lig. coronarium, lig. hepatorenale, lig. triangulare dextrum ve lig. triangulare sinistrum) peritoneum'un oluşturduğu bağlardır. Birisi de (lig. teres hepatis) embriyolojik v. umbilicalis'in kapanması ile oluşan bir bağdır. Karaciğer ayrıca peritoneal bir yapı olan omentum minus (lig. hepatogastricum ve lig. hepatoduodenale) aracılığı ile mide ve duodenum'a bağlanır.

1- Lig. falciforme hepatis:

Karaciğerin sağ ve sol loblarının diafragmatik yüzlerini örten periton yaprakları, orta hattın biraz sağ tarafında biraraya gelerek karın ön duvarı ve diafragmanın alt yüzüne uzanır. Lig. falciforme hepatis denilen bu bağ, embriyoda mesenterium ventrale'nin karaciğer taslağı ile karın ön duvarı arasında kalan bölümüne uyar. Lig. falciforme hepatis'i oluşturan bu iki yaprak, arka ve yukarıda tekrar birbirinden ayrılarak lig. coronarium'un ön iki yaprağını oluşturur. Bu yapraklar diafragmaya geçerek, diafragmanın alt yüzünü örten peritonla uzanır. Bu bağın karın duvarına tutunan kısmı orta hatta, karaciğere tutunan kısmı ise orta hattın biraz sağında bulunur. Bu nedenle bağ, arkadan öne ve sağdan sola doğru oblik olarak uzanır. Buna göre bağın sağ yaprağı ön tarafa bakar ve sağ m. rectus abdominis'in arka yüzünü örten peritona yaslanır. Sol yaprağı ise arkaya doğru bakar ve karaciğerin sol lobunu örten peritona yaslanır. Bağın alt kenarı serbest ve orak şeklindedir. Bu nedenle de, lig. falciforme hepatis denilmiştir. Bu serbest kenarında ve iki yaprağı arasında lig. teres hepatis bulunur.

2- Lig. coronarium hepatis:

Karaciğerin ön yüzünü örten periton, diafragmanın alt yüzüne geçer ve ön tarafa doğru uzanır. Arka yüzünü örten periton ise yine diafragmanın alt yüzüne geçer, fakat arka tarafa doğru uzanır. Karaciğerden diafragmaya geçen ön ve arka yapraklar arasında biraz mesafe vardır ve karaciğerin bu bölümünde periton bulunmaz. Daha önce de anlatıldığı gibi, peritonsuz olan bu sahaya area nuda denilir. Area nuda diafragmaya gevsek bağ dokusu ile yapışıktır. İşte area nuda'yı çevreleyen bu periton yapıya lig. coronarium denilir.

3- Lig. hepatorenale:

Lig. coronarium'un arka yaprağı diafragmanın alt yüzünden hemen sağ böbrek ve böbreküstü bezinin ön yüzünde uzanır. Bu nedenle peritoneum'un bu bölümüne lig. hepatorenale denilir.

4- Lig. triangulare dextrum:

Lig. coronarium'un ön ve arka yaprakları, area nuda'nın sağ ucunda birleşerek lig. triangulare dextrum'u oluşturur. Bu bağ karaciğeri diafragmağa bağlar.

5- Lig. triangulare sinistrum:

Aynı şekilde, lig. coronarium'un ön ve arka yaprakları, area nuda'nın sol ucunda birleşerek lig. triangulare sinistrum'u oluşturur. Karaciğeri diafragmağa bağlayan bu bağ, appendix fibrosa hepatis ile de bağlantılıdır.

6- Lig. teres hepatis:

Doğumdan sonra görevi sona eren v. umbilicalis, oblitere olarak lig. teres hepatis denilen bağı oluşturur. Bu bağ lig. falciforme hepatis'in iki yaprağı arasında ve serbest alt kenarı boyunca uzanır. Karaciğerin visseral yüzünde fissura ligamenti teretis'de uzanarak porta hepatis'e gelir ve burada lig. venosum ile birleşir.

2.2.4. Karaciğeri yerinde tutan faktörler

Daha önce de anlatıldığı gibi, karaciğerin yerinde kalması birçok faktörlerin katkısıyla olur. Bunlardan lig. coronarium, lig. triangulare dextrum, lig. triangulare sinistrum ve area nuda aracılığı ile diafragmaya tutunur. Bunun yanısıra v. cava inferior ve v. hepatica'lar da karaciğerin arka bölümünün karın arka duvarına tutunmasına yardımcı olurlar. Lig. falciforme hepatis'in karaciğeri taşımada bir rolü yoktur. Ancak karaciğerin yan hareketlerini biraz sınırlar. Derin inspirasyonda diafragma ile birlikte karaciğer de, biraz aşağı iner ve bu pozisyonda karaciğerin alt kenarını palpe edebiliriz. Karaciğer, ağır bir organ olması nedeniyle, diğer organlar gibi pozisyonunda durabilmesi sadece peritona olan bağlantıları ile sağlanamaz. Bunun yanısıra birçok faktörlere de bağlıdır. Bunlardan en önemlisi karın boşluğunun özellikle, diaframanın altındaki negatif hava basıncıdır. Yine, diğer organların üzerine oturması ve karın kaslarının tonusu sayesinde de yerinde tutulması sağlanmaktadır. V. hepaticaların yukarıda v. cava inferior'a bağlanmış olması da karaciğeri bir dereceye kadar yukarıdan askıya almaktadır. Özet olarak karaciğerin yerinde tutulması negatif hava basıncı, periton plikaları, damarların asma özelliği, area nuda ile diaphragma'ya tutunması, karın organlarının üzerine oturması ve karın kaslarının tonusunun birlikte uygulanması ile temin edilmektedir (5,29,39).

2.2.5. Karaciğeri besleyen arterler ve venler

Arterleri:

Karaciğeri a. hepatica propria besler. Bu arter, truncus coeliacus'un bir dalı olan a. hepatica communis'in dalıdır. Lig. hepatoduodenale içinde v. portae hepatis ve ductus choledochus ile birlikte uzanan bu arter, porta hepatis'e gelince r. dexter ve r. sinister olmak üzere iki dala ayrılır. V. portae hepatis'in dalları ile birlikte karaciğerde dağılır.

A. hepatica propria'nın dalları arasında anastomoz yoktur. Komşu arterlerden gelen a. hepatica accessoria bulunabilir.

Venleri:

V. portae hepatis ve v. hepaticae olmak üzere iki grup veni vardır. V. portae hepatis, v. mesenterica superior ile v. lienalis'in birleşmesiyle oluşur. A. hepatica propria ile birlikte lig. hepatoduodenale içinde uzanarak porta hepatis'e gelir. Karaciğerde a. hepatica propria'nın dalları ile birlikte uzanır ve sonunda, beraber seyrettiği arterle birlikte v. centralis'e açılır. V. centralis'ler birleşerek v. hepatica'ları oluşturur. Bu venler porta hepatis'ten giren kanları v. cava inferior'a taşırlar. V. hepatica'lar karaciğer segmentasyonuna uymazlar.

2.2.6. Karaciğerin lenf drenajı ve inervasyonu

Lenf drenajı:

Karaciğerin derinlerinden gelen lenf damarlarının çoğu porta hepatis'e gelerek buradaki nodi lymphatici hepatici'ye açılırlar. Bunların bir kısmı da safra kesesi boynunun etrafındaki (nodus cysticus) ile for. bursa omentalis çevresindeki lenf nodüllerine (nodus foraminalis) açılır. Nodi lymphatici hepatici'den çıkan lenf damarları da nodi lymphatici coeliaci'den geçerek ductus thoracicus'a açılırlar. Derin lenf damarlarının bir kısmı v. hepatica'ları takip ederek diaframadaki for. venae cavae'ye gelirler. Bu lenf damarları nodi lymphatici phrenici superiores'e, buradan da nodi lymphatici parasternales'e açılırlar. Karaciğerin yüzeysel lenf damarlarının çoğu porta hepatis'e giden derin lenf damarları ile birleşerek nodi lymphatici hepatici'ye, daha sonra da nodi lymphatici coeliaci'ye açılırlar. Area nuda'dan kaynaklanan lenf damarları, diafragmaya geçer. Önde, sternum'un hemen yanından, arkada ise for. venae

cavae'den göğüs boşluğuna geçerek nodi lymphatici phrenici superiores, nodi lymphatici mediastinales anteriores ve posteriores'e açılırlar. Buralardan çıkan lenf damarları da truncus lymphaticus dexter ve ductus thoracicus'a açılırlar.

Sinirleri:

Sempatikleri nn. splanchnici'den, parasempatikleri ise sağ ve sol n. vagus'tan gelir. Bu lifler önce plexus coeliacus'u oluştururlar. Buradan çıkan lifler a. hepatica propria ve v. portae hepatis etrafında plexus hepaticus adı altında karaciğere gider. Hepatik damarlarda sadece sempatik liflerin bulunduğu, buna karşılık safra kanalları ve safra kesesinde ise her ikisinin de bulunduğu belirtilmektedir. Sensitif lifler, sempatik liflerle birlikte uzanır ve 8.-11. torakal medulla spinalis segmentlerine gider. Bu nedenle karaciğerin ağrıları 10. interkostal sinirin dağılma alanı ve karnın yukarı bölümünde hissedilir (akseden ağrı). Karaciğeri örten peritonda sağ n. phrenicus'un dalları dağılır. Bu nedenle karaciğer peritonundan kaynaklanan ağrılar, sağ omuzda hissedilir (1,29,39).

2.2.7. Karaciğer segmentasyonu:

Sulcus sagittalis dextra'nın her iki yanında kalan pars dextra hepatis ve pars sinistra hepatis olmak üzere iki ana bölüme ayrılır. Bunlar da aşağıdaki şekilde segmentlere ayrılır.

Pars dextra hepatis

Divisio medialis dextra

Segmentum anterius mediale dextrum; Segmentum V

Segmentum posterius mediale dextrum; Segmentum VIII

Divisio lateralis dextra

Segmentum anterius laterale dextrum; Segmentum VI

Segmentum posterius laterale dextrum; Segmentum VII

Pars sinistra hepatis

Divisio lateralis sinistra

Segmentum laterale sinistrum; Segmentum II

Segmentum anterius laterale sinistrum; Segmentum III

Divisio medialis sinistra

Segmentum mediale sinistrum; Segmentum IV

Pars posterior hepatis; lobus caudatus segmentum posterior; lobus caudatus;
Segmentum I

Karaciğerin en küçük fonksiyonel birimi olan lobcukların (lobuli hepatis) birçoğu birleşerek karaciğer segmentlerini oluştururlar. Bu lobcukların ortasındaki v. centralis'ler doğrudan veya bir bağlantı parçası vasıtasıyla karaciğer venlerine, segmental venlere, bağlanırlar. Bunlarda kendi aralarında birleşmek suretiyle v. hepatica'yı oluşturur ve bu damarlarda hemen diafragmanın altında, ayrı ayrı v. cava inferior'a bağlanırlar. Histolojik kesitlerde v. portae hepatis, arter ve safra kanalı dalları bir müşterek kılıfla sarılmış olarak lobcukların köşelerinde bulunan az miktarda bağ dokusunun içinde yer aldıkları halde, karaciğerden kanı götüren v. hepatica'nın dalları ayrı ve tek başlarına görünürler. Bugün cerrahi imkânların artması, karaciğerin sadece belirli bir kısmının zorunluluk halinde çıkartılabildiğini amaçlayan karaciğer segmentasyonunun önemini azaltmış gibi görülmektedir. Evvelce karaciğerin aynı damarlar ve safra kanallarına bağlı olan ve birkaç lobcuktan oluşan segmentleri ile ilgili bilgilere büyük önem verilmiş ve karaciğerde lokalize olan bazı hastalıklarda, bir veya birkaç segmentin çıkarılabilmesi yolunda araştırma ve çalışmalar yapılmıştır. Ancak bugün için daha ziyade karaciğerin tümünün değiştirilmesi yolundaki çalışmalar daha da ön plana geçmiştir.

Karaciğerin dolaşımı ve fonksiyonu: Vücut metabolizmasında önemli bir yer tutan karaciğerin damarları fonksiyonel bir yapı düzeni içerisinde organa girer ve çıkarlar. Karaciğerin özellikle ihtiyacı olan taze ve oksijence zengin kanı ileten a. hepatica

propria, doğrudan doğruya pars abdominalis aortae'dan ayrılan truncus coeliacus'un bir dalını oluşturan a. hepatica communis'in devamı şeklinde olan bir ana daldır. Porta hepatis'te bir sağ ve bir de sol loba giden iki dala ayrılan bu damar, içindeki taze kanı karaciğer dokusuna, lobcukların arasında seyreden a. interlobularis ile organın derinliklerine gönderir. Bu ince damarlar v. portae hepatis'in dalları ile beraber, interlobuler bağ dokusu (spatium intertobulare hepatis = Kierman aralığı) içinde dallanarak v. portae hepatis ve v. hepatica'nın incecik dalları ile, safra kanallarını kuşatan ağlar meydana getirir. Bunların kapillerleri de karaciğerin kapiller sistemine ve v. portae hepatis'in dallarına da bağlanır. Sonuçta bu damarların v. centralis'lere açıldığını ve v. hepatica üzerinden v. cava inferior'a bağlandığını biliyoruz.

Karaciğer'in metabolizma ile çok yakın ilişkisi, otonom sinir sistemi ile yakın bağlantısını gerektirir. Parasempatik olarak n. vagus'un dalları ve truncus sympathicus'un uzantıları karaciğerin hilusunda, damarlar çevresinde plexus hepaticus'u oluşturur. Bu pleksus'tan çıkan uzantılar interlobüler bağ dokusu aralıklarında seyrederek karaciğer hücrelerinin çevrelerinde veya bu hücrelerle kan kapillerleri arasında sonlanır.

Yukarıda karaciğerin damarları arasında adı geçen v. portae hepatis, mide bağırsak kanalıyla pankreastan gelen kanı toplar. Karın boşluğundaki tek organların toplar damarlarının v. portae hepatis'i oluşturduğunu söyleyebiliriz. Bu damar dalları bağırsak kanalından emilen birçok maddelerin yanısıra, dalaktan dışarı atılması gereken maddeleri de karaciğere getirir. Bu maddeler karaciğerde işlendiği gibi, depo da edilebilir veya doğrudan v. hepatica sistemine verilir. Bu nedenle karaciğerin içersindeki kan miktarı fonksiyonel durum veya fazına göre büyük değişiklikler gösterir. Vücudun zorlu çalışmalarında karaciğer, içindeki kanın dolaşım için önemli bir kısmını derhal genel dolaşıma sevk edebilir. Bu şekilde karaciğer bir kan depo görevi de yapmaktadır. Bu değişiklikler sırasında karaciğerin hacim ve büyüklüğünde de değişikliklerin olması mümkündür. Karaciğerin bazı fonksiyonlarının bilinmemesine rağmen, çok geniş ve çeşitli fonksiyonlar yapan bir laboratuvar şeklinde çalıştığı da bilinmektedir.

Karbonhidratlar kan şekeri halinde dolaşımında bulunur. Bu kan şekeri insülin'in etkisiyle glikojen halinde depo edilir. Bu fonksiyon için gerekli insülin'in bulunmadığı hallerde, idrarda şeker bulunur ve diabetes mellitus denilen şeker hastalığı tablosu oluşur. Karaciğer'in kanın pıhtılaşması mekanizmasında etkili kendi iç salgıları olan heparin ve belki de fibrinojen gibi özel iç salgıları yanında, diğer iç salgı bezlerinin ürünleri üzerinde de etkisi vardır. Mesela; adrenalin ve tiroksin karaciğerde parçalanırlar. Tiroksin'in parçalanmasından açığa çıkan iyot safraya karışarak dışarı atılır. Kanın, daha doğrusu eritrositlerin boyalı maddesini oluşturan hemoglobinden ise, bazı görüşlere göre bizzat karaciğer hücrelerinde, bazı görüşlere göre de kapiller kan damarlarının endotelinde, safra boyaları yapılır. Bu şekilde salgılanan veya ortaya çıkan maddelerin bir kısmı venöz yol vasıtasıyla genel kan dolaşımına gönderilirken, diğer bir kısmı da safra olarak salgılanır.

Karaciğer'in madde değişimindeki önemli fonksiyonları yanısıra, iç salgısı (heparin) ve dış salgısı (safra) vardır. Karaciğer hücreleri tarafından dış salgı maddesi olarak yapılan safra sarımtırak, yeşil kahverengi renkteki bir sıvı olup, hafifçe asidik bir reaksiyon gösterir. Çok acı lezzeti olan bu madde fermentler yerine sindirim için önemli maddeleri içerir. Mesela; pankreasın yağlar üzerine etki yapan fermentleri ancak safranın bulunduğu ortamda, yağları yağ asitlerine ve gliserine parçalayabilir. Safra asitleri yağ asitlerine bağlanarak bu maddelerin bağırsak duvarından emilmesini sağlarlar. Sonra da tekrar ayrılarak karaciğer üzerinden safra halinde geri dönmek suretiyle, özel bir dolaşım çemberi oluştururlar. Kolesterolin, lesitin ve safra boyaları sindirim için önemsiz maddeler olup artık olarak atılırlar. Bu arada safra boyalarından ürobilinojen ve ürobilin şeklinde idrarın ve gaitanın boya maddeleri oluşur. Safra yollarındaki herhangi bir iltihap veya taş nedeniyle safra akımı engellenecek olursa, hastaların gaitası kil rengini alır. Çünkü yağlar, safra olmadığı için bağırsaklarda parçalanamamış ve safra boyaları da gaitaya tipik rengini verememiştir. Safra, safra yollarında birikip geri döndüğü için, safra kapillerlerinden ince kan damarlarına geçebilir ve bu da evvela gözün beyaz kısmında ve deride sarılık olarak kendini belli eder.

Safra salgısı yağların ve protein yapı taşlarının duodenum'a geçmesi, safra asitlerinin kanda artması ve bağırsak epitelinin salgıladığı secretin hormonunun salgılanması sırasında artar. Genellikle safranin devamlı salgılandığı, ancak yukardaki hallerde salgının arttığı ve hazır bekleyen safranin daha çabuk bağırsağa boşaldığı bilinmektedir. Sindirimin yavaşladığı ve azaldığı istirahat halinde safra, safra kesesinde birikir ve suyu emilerek hacmi 1/10'nuna kadar azalmak suretiyle koyulaşır. Bu arada safra kesesi duvarlarının muköz salgısı da safranin daha koyu ve yapışkan bir şekilde, rengi de koyulaşmış olarak, duodenuma geçebilir şekilde gelmesini sağlar.

2.3. Karaciğer histolojisi :

Karaciğer en dıştan bağ dokusundan oluşmuş Glisson kapsülü denilen bir kapsülle sarıdır. Bu bağ dokusu hilumdan içeri girer ve karaciğer lobülleri arasında uzanarak septaları oluşturur.

2.3.1. Karaciğer hücreleri

1. Hepatosit
2. Hepatik stellat hücresi (Ito hücresi ve perisinüzoidal liposit) Disse aralığında (endotel hücresi ile hepatosit hücresi arasındaki aralık) bulunan hücre türüdür. Ana görevi yağ depolamaktır.
3. Sinüzoidal endotel hücresi
4. Kupffer hücresi (Kupffer yıldız hücreleri) bu yapı elemanları, yani endotel hücreleri yabancı maddeleri tutmak, tuttukları yerlerden ayrılmak ve kan akımına karışmak suretiyle vücudun savunma sistemine katkıda bulunurlar. Bu nedenle bu hücrelere, reticuloendotelial sistemin bir bölümü olarak, vücut savunmasında ve korunmasında önemli görevler düşer.
5. Safra yolları hücresi (tek katlı kübik epitel): Bu hücreler karaciğer lopçuklarının arasından başlayan ve başlangıçta sadece karaciğer hücrelerinin duvarlarının

sınırladığı bir aralıktan ibaret olan safra kapillerleri (canaliculus biliferi), lobcukların köşelerinde diğer safra kapillerleri ile birleşerek daha kalın olan ve duvarı bulunan ductus biliferi'leri oluşturur. Bunlar da interlobüler aralıklardaki (Kiernan aralığı) ductus interlobularis biliferi'ye açılır. Bu safra kanalları da, etraftan devamlı olarak katılan kanallarla büyür ve duvarı kalınlaşır. Duvarlarında silindirik bir epitel örtüsü görülür ve sonuçta iki büyük ductus hepaticus dexter ve sinister porta hepatis'e ulaşır (22,25,39).

2.3.2. Karaciğer Lobülleri

Karaciğer lobülü anatomisinin üç adet kavramsal yaklaşımı bulunmaktadır:

- (1) Yapısal parametrelere dayalı olan karaciğer lobülünün klasik kavramı
- (2) Birbirine komşu lobüllerden aynı safra kanalına safra boşalımı yaklaşımına dayalı portal lobül kavramı
- (3) Birbirine komşu lobüllerin venöz sinüzoidleri boyunca oksijenin dağılım derecelendirilmesine dayalı karaciğer asinusu kavramı

Karaciğer parankiminin düzenlenmesi ile ilgili kabul edilen üç önemli model vardır.

1- Klasik karaciğer lobülü

Klasik karaciğer lobülü ortada v. centralis, v. centralis'den ışımsal biçimde perifer uzanan karaciğer hücre kordonları ve bu kordonların arasında yer alan sinüzoidler'den oluşur. Tam kapsülün altında kalan lobüllerin dışında, çoğunun apeksi hilusa yöneliktir. Lobüllerin sayısı yaklaşık 1 milyondur. Enine kesitlerde lobül altıgen şeklinde seçilir. Lobülün her köşesinde Glisson üçgeni ortasında vena centralis bulunur. Vena centralis çevresinde ışımsal seyirli birbirleriyle anastomozlaşan, dallanan hepatositler bir epitelyal

ağ (retikulum) oluşturduklarından karaciğer için retiküler bez terimi de kullanılmaktadır. Tek bir hücre kalınlığındaki karaciğer hücre kordonlarına Remark kordonları ya da karaciğer hücre kordonları denir. Karaciğer hücre kordonları arasında bulunan sinüzoid tipi damarlar safra yolları ve retikulum lifleriyle birlikte retiküler bir düzenleme gösterirler. Vena centralis çevresinde yer alan karaciğer hücrelerinin oluşturduğu altıgen şekilli bu yapı birimine klasik karaciğer lobülü denir. Bu model karaciğerin mikroskopik incelemesinde bir kolaylığa yol açmasına karşın, karaciğer fonksiyonlarını tam açıklayamamaktadır.

2- Portal lobül

Bu model Mall'ın "portal lobül" olarak adlandırdığı modeldir. Özellikle bazı hastalıkların, karaciğer parankiminin spesifik bölgelerinde dejenerasyona yol açması birçok araştırmacıyı başka yapı modellerini tasarlamaya yöneltmiştir. Portal lobül tanımlamasında safra salgılanışı gözönüne alınmıştır. Portal aralık içindeki bir safra duktusuna safra veren komşu karaciğer hücreleri, portal lobül olarak adlandırılır. Üç klasik karaciğer lobülünün vena centralis'lerinin birleştirilmesiyle portal lobülün sınırları çizilir. Portal lobül modeli, klasik karaciğer lobülüne göre daha fonksiyonel bir model olmasına karşın, bazı patolojileri yine de açıklayamamaktadır .

3- Portal asinüs (hepatik asinüs)

Bu modeli Rappaport ve arkadaşları geliştirmiştir. Diğer iki modele karşın daha fonksiyonel ve daha fazla kabul görmüş bir modeldir. İki komşu klasik lobül içinde aynı interlobüler venden kanlanan hücre grupları hepatik asinüs olarak tanımlanır. Lobüller arasında ilerleyen interlobüler ven komşu iki lobüle dağılmaktadır. Sınırları iki vena centralis ve iki portal aralığın birleştirilmesiyle çizilir. Enine kesitlerde baklava biçimindedir.

Çok fonksiyonlu olan organlarda, değişik görevi olan hücreler arasında sitolojik farklılıklar bulunur. Karaciğerde ise hepatosit, birçok değişik görevi bir arada yapabilmektedir. Ancak hepatositlerin kanlanmasıdaki özellik dikkate alınınca fonksiyonel açıdan hepatositleri üç zona ayırmak mümkündür (22,25).

- **Periferik zon (Zon I)**

Kan damarları lobülün periferinden merkeze doğru ilerlediğinden, glikojen, oksijen ve diğer maddelerden en zengin kanla karşılaşan periferik hücreler, sürekli aktivite gösterirler. Kandaki zararlı maddelerden de ilk etkilenen bu hücrelerdir. Glikojen en çok bu hücrelerde depolanır, daha az olarak da iç zonlarda birikir. Ancak açlık durumunda glikojenin yeniden kana verilmesi söz konusu olduğunda ilk önce santral hücreler glikojenini boşaltmaktadır. Santral zondaki hücrelerde glikojen tükenene kadar diğer zonlardaki hücrelerden glikojen verilmez. Zon I ayrıca glukoneogeneizde daha aktiftir ve diğer bölgelere göre daha fazla alkalen fosfotaz ve transaminaz içerir.

- **Ara zon (Zon II)**

Periferik ve santral zon arasında kalan aktivitesi değişen bir zondur.

- **Santral zon (Zon III)**

Vena centralis çevresindeki dar bir bölgeyi oluşturan dinlenme evresindeki hücrelerdir. Hücrelerin organelleri diğer zonlardaki hücrelerden daha az gelişmiştir. Bu bölgedeki hücreler, özellikle düz endoplazmik retikulumdan zengindir. Karaciğerde patolojik ve fizyolojik yağ birikimi santral zondaki hücrelerde başlar. Beslenme yetersizliği gibi bazı durumlarda ise yağ depolanması periferik zonda daha fazla olur. Bu neden ortadan kalkınca, depo yağ da kaybolabilir. Santral zonda, ilaç metabolize

edici enzimler en yüksek yoğunluktadır. Bu bölge viral, toksik ve anoksik karaciğer hasarına en çok maruz kalan bölgedir (22,39).

Klasik karaciğer lobülü genelde hegzagon (altıgen) bir yapı olarak tarif edilen, kan sinüzoidlerinin birleştiği merkezi bir ven içeren polihedral bir yapıdır.

Portal venin dalı v. interlobularis ve hepatik arterin bir dalı a. interlobulares ve bir safra kanalı (ductuli biliferi interlobulares) portal triadı oluşturan yapılardır, genellikle altıgenin açısı oluşturan bölgelerinde yer almaktadır. Bu bağ doku portal triadın da etrafını sarar ve capsula fibrosa perivascularis olarak adlandırılır. Bu geometrik yapılanma, perilobüler bağ dokusunun çok fazla olmaması nedeni ile insanlarda çok az belirgindir.

Portal lobülde, portal triad merkezi ekseninde yer almakta olup, etrafını saran hepatosit parankimasından safrayı toplamaktadır. İşlevsel düşünüşler, klasik görüşü değişime uğramıştır; karaciğer asinusu kavramı patofizyolojiye bir altyapı sağlamıştır. Karaciğer asinusunda sınırlar, bir hepatik arterin son dalı ile belirlenmektedir. Arterden gelen kanın sinüzoidler boyunca akışı, oksijenlenmede ve beslenmede Bölge I, Bölge II ve Bölge III olarak adlandırılan bir derecelendirme oluşturur.

Bölge I, oksijen ve besin maddelerinden en zengin bölgedir. Bölge III, vena centralis'e en yakın olup, oksijen açısından fakirdir. Bölge II, oksijen ve besin maddeler açısından ara bir durumdadır (22).

2.3.3. Sinüzoid

Portal aralık çevresinde karaciğer hücreleri, bir hücre kalınlığında periportal bağ dokusuna dayanmış bir tabaka şeklinde (sınırlayıcı plak) bulunur. Bu plak hücreleri arteria hepatica, vena porta ve safra duktusunun dallarıyla delinmiştir ve hücreleri

santral karaciğer hücrelerinden biraz daha küçüktür.

Portal aralıkta bulunan vena porta'nın ve arteria hepatica'nın dalları kanlarını karaciğer hücre kordonları arasında bulunan düzensiz şekilli, özel, her yerde rastlanan kapilerden daha büyük ve sinüzoid adı verilen damar sistemine boşaltırlar.

Sinüzoidler içerisinde hem arter, hem de ven kanı bulunmaktadır. Sinüzoidal damarlar birbirleriyle anastomozlaşarak karaciğer hücre kordonlarını birbirinden ayıran bir kan labirenti oluşturduktan sonra klasik lobülün ortasında bulunan vena centralis'e açılırlar. Vena centralis duvarı birçok sinüzoidin açılmasından dolayı çok sayıda delik içerir ve çevresindeki karaciğer hücreleri de kesintili bir duvar oluştururlar.

Sinüzoidler yapısal olarak kapillerlerden daha geniş çaptadırlar. Lümen, seyri boyunca genişleyip daralarak değişimler gösterir (22,25).

2.4. Karaciğerin görevleri

Karaciğer canlı için oldukça önemli fonksiyonları yerine getirir. Karaciğerde bir çok maddenin üretimi, depolanması ve salgılanması gerçekleştirilir. Karaciğer görevleri metabolik, hematolojik ve safra ile ilgili görevler olmak üzere başlıca 3 grupta incelenebilir.

2.4.1. Metabolik görevleri

Karaciğer vücutta dolaşan kanın kompozisyonunu ayarlayan en önemli organdır. Sindirim kanalının absorpsiyon yüzeyinden alınan kanın tümü hepatik portal sistemle karaciğere gelir. Karaciğer hücreleri, bu kan hepatik venlerle sistemik dolaşıma aktarılmadan önce; absorbe edilmiş besinlerin fazlasını alır, depolar ve toksinlerini

uzaklaştırır. Depolanan maddeler gerektiği zaman tekrar kana verilir.

Karbohidrat metabolizması; Karaciğer kan glukoz konsantrasyonunun yaklaşık 90 mg/dl seviyesinde tutulmasını sağlar. Şayet glukoz seviyesi düşerse hepatositler glikojen deposundan glukozu serbestleştirerek kana verirler. Tersine glukoz seviyesi artarsa glikojen ve yağa dönüştürerek depolarlar.

Lipid metabolizması; Dolaşımdaki yağ asitleri, trigliserid ve kolesterol seviyesini ayarlar.

Aminoasit metabolizması; Dolaşımdaki fazla aminoasitleri uzaklaştırır. Bu amino asitleri protein sentezinde kullanılmayan yanı sıra depo için yağ veya glikojene dönüştürülür.

Atık ürünlerin uzaklaştırılması; Aminoasitler yağ veya glikojene dönüştürülürken ve aminoasitlerin enerji için yıkımında deaminasyon gerçekleşir. Bunun sonucunda oluşan ve fazlasıyla toksik olan atık ürün amonyak karaciğerde üreye çevirilerek nötralize edilip böbreklerden atılır. Üre'nin yanısıra dolaşımdaki toksinler ve ilaçlar da uzaklaştırılır.

Vitamin depolanması; Özellikle yağda eriyen A, D, E ve K vitaminleri ile B₁₂ ve B₉ vitaminlerini kandan absorbe eder ve depolar.

Mineral depolanması; Vücutta demiri ferritine dönüştürür ve depolar.

İlaçların inaktivasyonu; Dolaşımda ilaç ve ilaç benzeri etkiye sahip maddelerin etkisini sınırlamak için bunlar alınır ve metabolitlerine yıkılır.

2.4.2. Hematolojik görevler

Karaciğer en büyük kan deposu olduğu için kanla ilgili bir çok göreve sahiptir. Tüm kanın yaklaşık % 20-30'unu karaciğer kullanır.

Fagositoz; Karaciğer sinüzoidlerindeki Kupffer hücreleri, yaşlanmış ve hasarlı eritrositleri, hücre enkazlarını ve patojenleri yok ederler.

Plazma protein sentezi; Plazma proteinlerinin büyük çoğunluğunu hepatositler sentezler ve salgırlar. Bunlar kanın ozmotik konsantrasyonunu ayarlayan albuminler, çok sayıda taşıyıcı proteinler, kanın pıhtılaşmasında rol oynayan fibrinojen gibi proteinler ve komplement proteinleridir.

Dolaşımdaki hormonların uzaklaştırılması; Epinefrin, norepinefrin, insulin, tiroid hormonları ve seks hormonları ile kortikosteroidler gibi steroid hormonların başlıca absorpsiyon yeridir.

Antikorların uzaklaştırılması; Antikorları absorbe eder ve onları amino asitlere yıkarak tekrar dolaşıma verir.

Toksinlerin uzaklaştırılması veya depolanması; Toksinler dolaşımdan alınarak yıkılır veya safra ile atılır.

2.4.3. Safra yapımı

Karaciğer her gün yaklaşık bir litre kadar safra salgılar. Safra: su, sodyum bikarbonat, safra tuzları, safra pigmentleri, kolesterol, musin, lesitin ve bilirübinden meydana gelmiştir (2,16).

2.5. Serbest radikaller

Serbest radikal, eşlenmemiş elektron içeren atom veya moleküldür. Genelde elektronların atom veya molekülde eşlenmiş olarak bulunmaları nedeniyle molekül stabildir ve reaktif değildir. Ancak, moleküle bir elektron ilavesi ya da bir elektron kaybı onu reaktif hale getirir ve serbest radikal olarak adlandırılır (39).

2.5.1. Serbest radikallerin hasar mekanizması

Serbest radikaller bütün hücrel makromoleküllerle reaksiyona girebilirler. Hücrel hasar oluşumunda özellikle 3 tip reaksiyon önemlidir:

1. Lipid Peroksidasyonu: Serbest oksijen radikalleri, plazma ve organel membranlarında lipid peroksidasyonuna neden olurlar. Hidroksil radikali membran lipidleri ile çift bağ yapar ve böylece lipid-radikal etkileşimi ile zincirleme reaksiyon sonucu pek çok lipid peroksidasyon ürünü (malondialdehit, dien konjugatları gibi) oluşur. Eritrosit membranlarının, lipozomal membranların (özellikle hücre ve mitokondri) okside olması ile bu yapıların fiziksel ve kimyasal özellikleri değişir. Membranın iyon geçirgenliği bozular. Eritrositlerde hemoliz olur. Böylece yaygın membran, organel ve hücre hasarı ortaya çıkar.

2. Proteinlerin oksidatif modifikasyonu: Serbest oksijen radikalleri, aminoasit yan zincirleri oksidasyonuna neden olarak protein-protein bağlarının oluşmasına yol açarlar. Ayrıca protein yapısında, ana zinciri okside ederek proteinlerin parçalanmasına neden olurlar. Böylece hücrede fonksiyonel önemi olan enzimlerde bozulmalar ortaya çıkar.

3. DNA hasarı: Serbest oksijen radikalleri, nükleer ve mitokondrial DNA'da timin ile reaksiyona girerek tek zincir kırılmaları oluşturur. Sonuçta hücrelerin enerji kaybetmeleriyle nekrotik tipte hücre ölümü olur (39).

2.6. Antioksidanlar

Serbest radikaller hücrelere zarar vererek yaşlanma süresinde ve hastalıkların ilerlemesinde önemli rol alırlar. Antioksidanlar serbest radikallerin hasarına karşı birinci korumadırlar. Serbest radikallerin çoğalması durumlarında antioksidan ihtiyacı çoğalır (35).

2.6.1. Antioksidanların savunma sistemi

Organizmanın pro-oksidan / antioksidan dengesi sağlıklı bir yaşam sürdürebilmek için çok önemlidir. Serbest oksijen radikal (SOR)'lerinin oluşumunu ve meydana getirdikleri hasarları önlemek ve detoksifikasyonu sağlamak üzere organizmayı koruyan (antioksidan savunma sistemi) dört yolla etki göstermektedir:

1. Serbest oksijen radikallerini etkileyerek onları tutma, yok etme, "süpürücü etki". Antioksidan enzimler ve küçük moleküller bu yolla etki gösterirler.
2. Serbest oksijen radikalleriyle etkileşip onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltma veya "inaktif hale dönüştürücü etki". Vitaminler, flavanoidler bu tarz bir etkiye sahiptirler.

3. Serbest oksijen radikallerini bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici bu tarz bir etki “zincir kırıcı” etkidir. Hemoglobin, seruloplazmin ve mineraller “zincir kırıcı etki” gösterirler.
4. Serbest radikallerin oluşturdukları hasarın onarılması şeklinde “onarıcı etki” gösterirler.

Endojen kaynaklı veya eksojen kaynaklı olan antioksidanların tanımlanmasında ve etkinliklerinin ortaya konmasında İR hasarı modelleri önemli katkı sağlamıştır. Antioksidan özelliği öne sürülmüş pek çok madde çeşitli İR modellerinde test edilerek değerlendirilmiştir (41).

2.7. E Vitamini

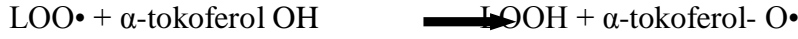
Doğal olarak bulunan ve E vitamini olarak adlandırılan sekiz farklı tokoferolden biyolojik olarak aktif olanı α -tokoferoldür. Tokol veya 6-hidroksikromanlara izoprenoid yan zincirlerin katılması ile E vitaminleri elde edilmektedir. Antioksidan olan E vitamini, hücre membranındaki doymamış yağ asitlerinin moleküler oksijen ve serbest radikaller ile enzimatik olmayan oksidasyonunu engellemektedir.

E vitamini biyolojik sistemler için önemli bir antioksidandır. Biyolojik membranların lipid tabakalarında bulunur ve önemli bir yapısal rol oynar. E vitamini terimi yapısal olarak birbiri ile bağlantılı bir grup bileşiği kapsar. Bunlar temelde 2 metil ve 6 kroman halka içerirler ve 2. karbona bağlı 12 fitil yan zinciri kapsarlar .

D- α -tokoferol en geniş doğal dağılımı ve en büyük biyolojik aktiviteyi gösterir. Antioksidan aktivitesi en yüksek olan α -tokoferol dokularda değişik konsantrasyonlarda bulunur. En yüksek E vit. konsantrasyonları mitokondri ve mikrozomlar gibi membrandan zengin hücre bölümlerinde bulunur.

E vitamini hububatların yağ fraksiyonu, mısır yağı, pamuk yağı, soya yağı, et, hayvansal yağ, karaciğer, balık eti, tavuk eti ve yumurtada bulunur. Bu nedenle bitkisel yağlar ve tohumlar E Vit'den zengin kaynaklardır. Diyetle yağda çözülmüş olarak alınır. Yağ sindirimi sırasında açığa çıkar ve emilir. Emilimi için yağ emilimi ve safra asitleri normal olmalıdır. Önemli bir endojen ve eksojen antioksidan olarak hücrel ve hücre içi membranların bütünlüğünün korunması α -tokoferolün başlıca fonksiyonlarından biridir.

E vitamini, zincir kırıcı bir antioksidan olarak bilinir. Çünkü fonksiyonu lipid peroksit radikallerini ($LOO\bullet$) parçalamak ve böylece lipid peroksidasyon zincir reaksiyonlarını sonlandırmaktır.



Sonuçta oluşan tokoferoksil radikali nispeten stabildir ve lipid peroksidasyonunu kendi kendine başlatmak için yeterince reaktif değildir.

Eritrosit membran stabilitesi için esansiyel olan E Vit'nin hemolizi engellediği ve bununla birlikte, daha bir çok dokuda oksidatif hasarı engellediği bilinmektedir. Ayrıca, iskemi ve reperfüzyon ile ilişkili peroksidatif hasarı engellemede de etkilidir (34).

2.8. İskemi / reperfüzyon

Arteriyel ya da venöz kan akımı azalmasına bağlı organ ve dokunun yetersiz perfüzyonu sonucu bu doku veya organların oksijenden yoksun kalması şeklinde tanımlanan iskemi, hücrel enerji depolarının boşalması ve toksik metabolitlerin birikmesi sonucunda hücre ölümüne yol açmaktadır. İskemik dokuya hem hücrenin rejenerasyonu, hem de toksik metabolitlerin temizlenmesi için yeniden kan akımı

gerekir. Ancak, iskemik dokunun reperfüzyonu, dokuda paradoksal olarak sadece iskemi ile oluşan hasara göre çok daha ciddi bir hasara yol açar (47).

Reperfüzyon hasarına en fazla duyarlı olan hücresel yapılar, zar lipitleri, proteinler, nükleik asitler ve deoksiribonükleik asit molekülleridir (41,45).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları ve Barınma Koşulları

Çalışmamızda 250-300 gr ağırlığında toplam 21 adet Sprague-Dawley cinsi sıçan kullanıldı. Sıçanlar 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık döngü içerisinde, su ve yem alımlarına dikkat edilen, sıcaklığı sabit tutulan ($21^{\circ} \pm 3^{\circ}\text{C}$) hayvan saklama odasında, 4-5 sıçan kapasiteli kafeslerde barındırıldı. Standart sıçan yemi ile beslenerek musluk suyu verildi.

3.2. Deney Grupları

Deneye tabi tutulacak sıçanlar rastgele seçimle belirlenerek, her grupta $n=7$ olacak şekilde 3 grup oluşturuldu.

Grup 1 (Kontrol): Bu gruptaki hayvanlara bir hafta boyunca aynı saatte intraperitoneal olarak insülin enjektörü batırıldı. Birinci haftanın sonunda karın ön duvarı vertikal laparotomi ile açıldı, klamp takılıyor gibi yapıldı, sonra geçici dikiş atılarak 45 dakika bekledikten sonra karın tekrardan açıldı daha sonra dikiş atıldı. 24 saat sonra anestezi verilerek, göğüs kafesi açıldı ve kalbin sağ ventrikülünden kan alındıktan sonra kardiyak perfüzyon yöntemi kullanarak dokular fikse edildi. Karaciğer çıkarılarak ağırlığı ölçüldü, hacmi saptandı ve daha sonra rasgele örnekleme metodu ile doku alınarak, fiksatif içine koyuldu.

Grup 2 (İR): Hayvanlara 7 gün boyunca her gün tek doz olacak şekilde, E vitamini zeytinyağında çözündüğü için, intraperitoneal 0.1 cc zeytinyağı enjekte edildi. Son dozdan 24 saat sonra 45 dakika iskemi yapıp 24 saatlik reperfüzyon süresinin bitiminde, anestezi altında kalpten kan alındı ve kardiyak perfüzyon yapıldı.

Grup 3 (E vit + İR): Hayvanlara 7 gün boyunca, günde 1 defa olmak üzere; intraperitoneal olarak E vitamini (40 mg/kg) enjekte edildi. Son enjeksiyondan 24 saat sonra, sıçanların karaciğerlerine anestezi altında 45 dakikalık iskemi uygulandı. Hayvanlar iskemi sonrasında, 24 saatlik reperfüzyona tabi tutuldu. Bu süre sonunda da kardiyak perfüzyonu takiben karaciğerleri diseksiyonla alınarak; sistematik örnekleme yöntemiyle doku örnekleri alındı.

3.3. Kullanılan kimyasal maddeler

3.3.1. E vitamini

Her ampulünde (2 ml) 300 mg etken madde bulunan Evigen ampülleri 40 mg /kg günlük tek doz olarak 7 gün boyunca intraperitoneal olarak verildi.

3.3.2. Zeytin yağı

7 gün boyunca, her gün tek doz olacak biçimde 0.1 cc saf zeytin yağı intraperitoneal enjeksiyon yolu ile İR grubu hayvanlarına verildi.

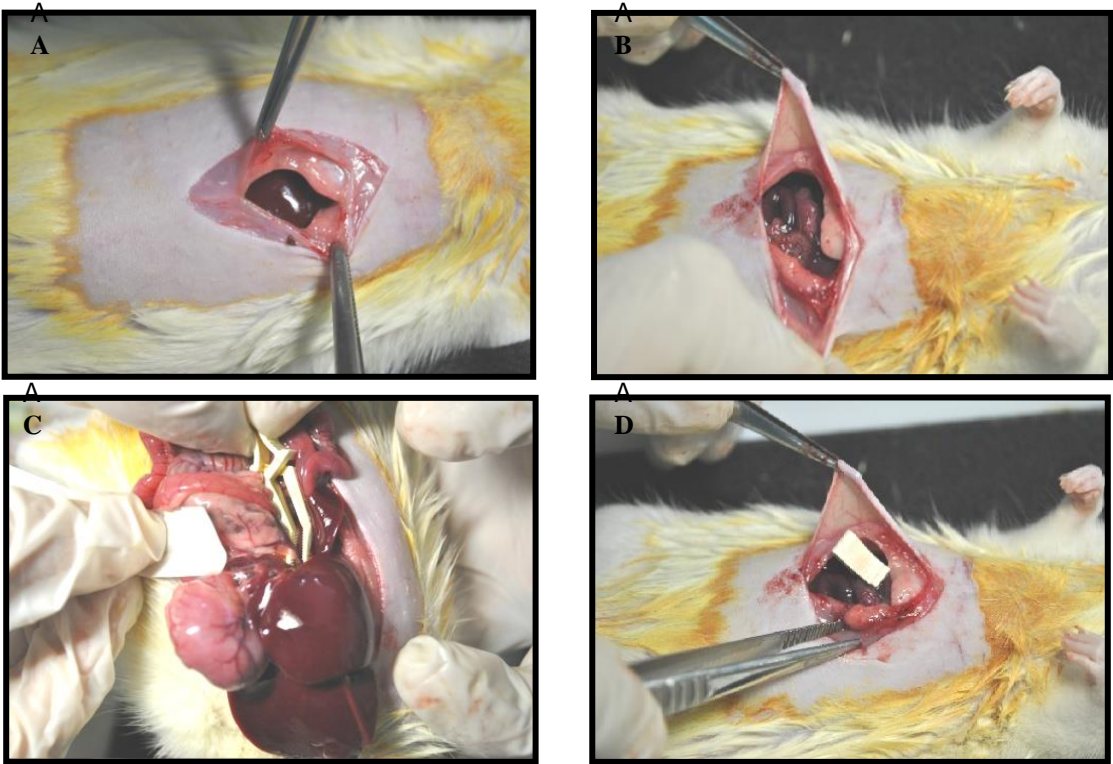
3.3.3. Anestezikler

Tüm cerrahi işlemler anestezi altında gerçekleştirildi. Genel anestezi olarak tüm hayvanlarda, intraperitoneal 50 mg/kg ketamin (Ketalar®) ve kas gevşetici olarak 10 mg/kg intraperitoneal ksilazin (Rhompun ®) verildi.

3.4. Cerrahi İşlemler

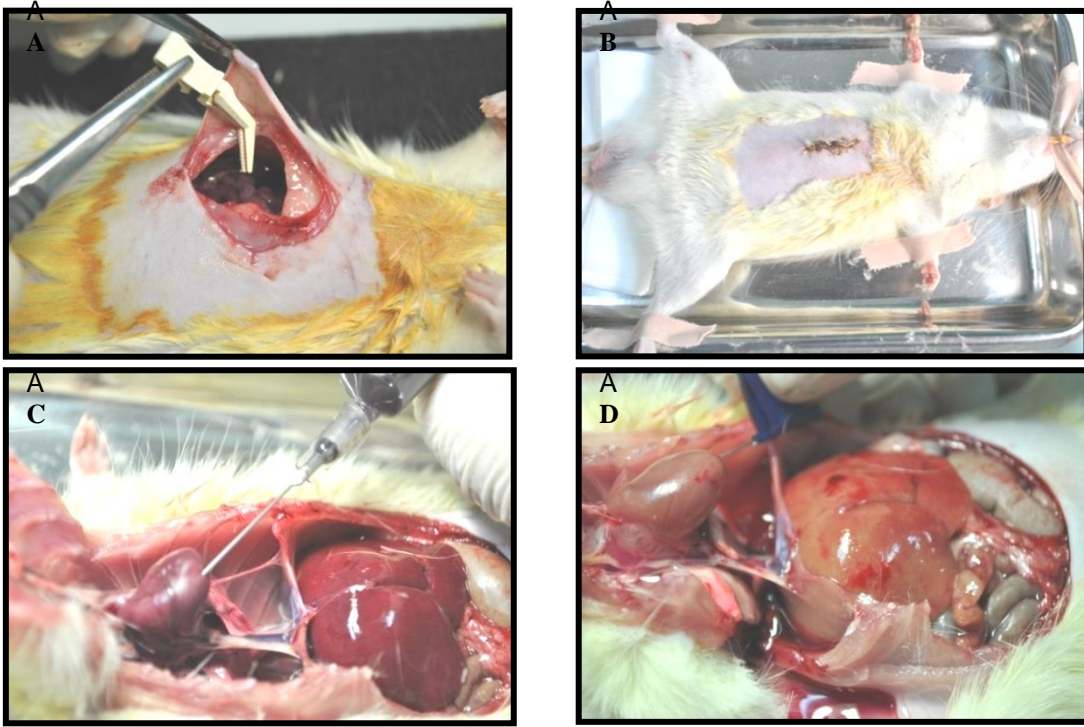
3.4.1. İskemi / Reperfüzyon

Anestezi altında tüyler tıraşlandıktan sonra median insizyon ile abdominal kaviteye girildi. İR oluşturmak üzere karaciğer damarlarına ulaşıldı, v. porta hepatis ve a. hepatica propria klemplenmesi ile 45 dakikalık iskemi oluşturuldu (Şekil 4.) (33).



Şekil 4. Karaciğere iskemi uygulanması. Anestezi altında median insizyon ile abdominal kaviteye girilip v. porta hepatis ve a. hepatica propria bulunduğundan sonra klamplenerek 45 dakika iskemi uygulanması.

Sürenin dolması ile klemp açıldı. Cilt altı doku ve cilt kapatıldı. Sıçanlar tek olarak kafese yan yatırıldı, başının altı ve sırt bölgesi talaş ile desteklenerek ayılması beklendi. 24 saat reperfüzyon sağlandı. 24 saatin sonunda, kalbin sol ventrikülünden kan alındı. Sonra kardiyak perfüzyon metodu ile önce serum fizyolojik ile damardaki kan yıkandı daha sonra da perfüzyon makinası ile %10'luk formaldehit solusyonu verildi. Fiksasyonu takiben, karaciğer bağlarından serbestleştirilerek diseke edildi. Dokudan sistematik rastgele örnekleme metodu ile 4 parça alındı ve doku kasetine koyuldu, %10'luk formaldehit solusyonu içerisine alındı (Şekil 5.) (5).



Şekil 5. Karaciğer reperfüzyonu.

Anestezi altında 45 dakika iskeminin ardından, klemp'in alınması ve 24 saatlik reperfüzyonun başlaması. 24 saat sonra kalpten kan alınması ve kardiyak perfüzyon yapılması.

3.5.1. Histolojik teknikler

Işık mikroskopik düzeyde histolojik incelemelerinin yapılabilmesi için dokular %10'luk formalin fiksatifi içine alınarak 48 saat süre ile oda sıcaklığında fiksasyonları sağlandı. Fiksasyonları sağlanan örnekler fiksatifin çökmesini engellemek amacıyla 3-4 saat çeşme suyunda yıkandı. Çeşme suyuyla yıkanan doku parçaları daha sonra sırasıyla kademeli olarak %70'lik, %80'lik, %90'lık ve %96'lık alkol serilerinde 45'er dakika bekletilerek dehidratasyonları sağlandı. Dehidratasyonlarının ardından örnekler şeffaflandırılmak üzere 2 kez 20'şer dakika ksilolde bekletildi. Karaciğer örnekleri şeffaflanmalarının ardından etüv içinde 65°C'de eritilmiş parafinlere alınarak 60 dakika süreyle üç ayrı parafinde bekletildi. Parafinize edilen dokular ayrı ayrı parafin içeren kasetlere gömülerek bloklandı ve kesit alınmaya hazır duruma getirildi. Parafin bloklardan kesitlerin alınmasında kullanılan mikrotom bıçağı buzdolabında soğutulmuş, mikrotom aracılığı ile her bir örnekten 5'er µm kalınlığında doku kesitleri alındı. Kesitlerin 45°C'de su banyosunda açılmaları sağlanarak temiz lamalar üzerine alınmasından sonra etüv içinde 1 saat süre ile bekletildi. Preparatlar 1'er saat süre ile iki ayrı ksilolde tutulup deparafinizasyonları sağlandıktan sonra boyama aşamasına geçildi. Kesitlerin boyanmasında Hematoksilen-Eosin ikili boyası kullanıldı. Deparafinizasyonu yapılmış olan doku kesitleri 5'er dakika süreyle %96, %90, %80, %70'lik alkollerde ve distile suda bekletildi. Kesitler Hematoksilen ile 2 dakika ve Eosin ile 10 dakika boyandı. Musluk suyu ile fazla boyası alınan kesitler hızla alkol serilerinden geçirilip dehidratasyonları sağlandı. Dokular iki ayrı ksilolde 30'ar dakika tutularak şeffaflandırıldı. Şeffaflanan dokular daha sonra entellan ile kapatılarak ışık mikroskopik düzeyde Olympus BH-2 Mikroskop ile değerlendirmeleri yapıldı ve karaciğer örneklerini içeren tüm preparatların Olympus DP-70 digital kamera ile fotoğrafları çekildi.

3.6. Morfometrik metodlar

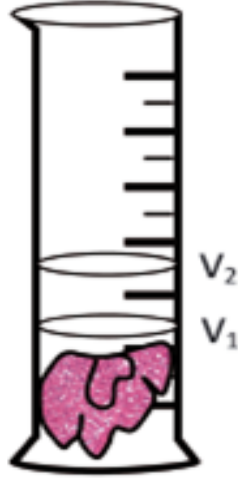
Karaciğerler diseke edildikten sonra önce dilimlere, sonra şeritlere bölündü ve sistematik örnekleme yöntemiyle elde edilen bu şeritlerden her bir hayvan için yaklaşık 1cm^3 'lük dört doku parçası alındı. Daha sonra bu dokular 24 saat %10'luk formaldehit içinde bekletildikten sonra, standart doku takip prosedürü takip edilerek; parafin blokları içine gömüldü. Hematoksilen-Eozin ile boyanan $5\mu\text{m}$ kalınlığındaki kesitler üzerinde aşağıdaki parametreler hesaplandı;

1. Ortalama lobül alanı
2. Ortalama vena centralis çapı
3. Sinüzoid / karaciğer dokusu oranı (V_v)
4. Hepatositlerde birim alandaki piknotik nükleus sayısı (N_a)

3.6.1. Karaciğer hacminin hesaplanması

Karaciğer kardiyak perfüzyon yöntemi ile fikse edildikten sonra dikkatli bir şekilde bağlarından serbestleştirildi ve damarları organa yakın bir şekilde kesilerek çıkarıldı. Çıkarılan karaciğerler içerisinde belli bir seviyeye kadar su bulunan (V_1) 250 ml'lik mezür içerisine tamamıyla batırıldı. Oluşan yeni su seviyesi (V_2) kaydedildi. Bu iki değer arasındaki fark total karaciğer hacmi olarak not alındı.

Düzensiz yapıların hacimlerini hesaplamada sıklıkla kullanılan bir hacim hesaplama yöntemi olan bu metot (sıvının yer değiştirmesi metodu) tüm hayvanların karaciğer hacimlerinin hesaplanmasında kullanıldı (Şekil 6.) (26).



$$V = V_2 - V_1$$

V_1 = suyun ilk hacmi

V_2 = suyun karaciğer daldırdıktan sonraki hacmi

V = karaciğerin toplam hacmi (total volum)

Şekil 6. Karaciğerin toplam hacim hesaplaması (sıvının yer değiştirme methodu) (26).

3.6.2. Karaciğerde ortalama lobül alanının hesaplaması

Tüm preparatlar çizim tüpü ataşmanı bulunan ışık mikroskobu (Nikon ECLIPSE E400) altında 4x'lik objektifte ($\times 40$ büyütme) sistematik rastgele örnekleme yöntemiyle her hayvan için 10 adet lobül incelendi. Çizilen lobüllerin büyütmeleri mikrometre aracılığıyla hesaplanarak, kullanılan gritin iki noktası arasındaki uzunluk bu büyütme değerine bölünerek gerçek lineer boyut hesaplandı.

Nokta sayım metodu kullanarak, çizilen lobüller üzerine rastgele atılan gritlerdeki lobül üzerine düşen nokta sayısı sayıldı; iki nokta arası mesafe 40'lık büyütme faktörü dikkate alınarak hesaplandı ve her bir noktanın karşılık geldiği birim alan hesaplandı. ($a/p = 0.0307788 \text{ mm}^2$). Lobüllerin alanları aşağıdaki formüle göre hesaplandı ve bunların ortalama değerleri saptandı (Şekil 7.) (4).

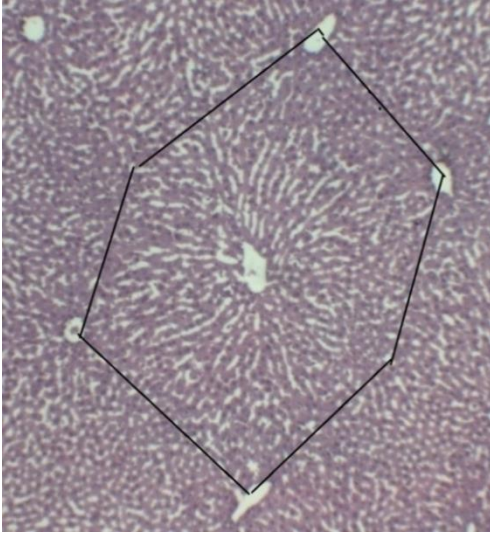
$$A = \Sigma p \times a/p$$

A: Gerçek alan

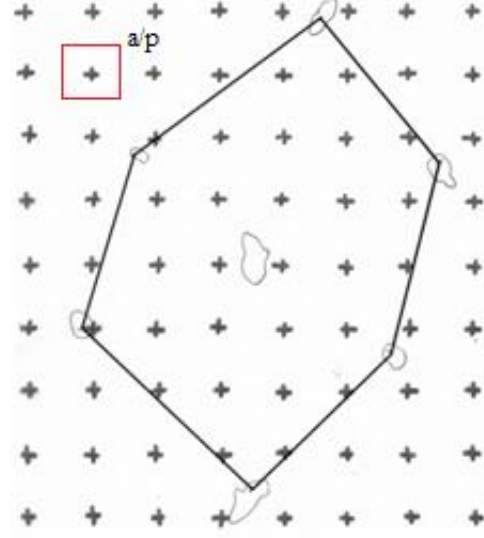
Σp : İlgili lobül üzerine düşen toplam nokta sayısı

a/p : Her bir noktanın karşılık geldiği birim alan

A



B



Şekil 7. Karaciğer lobül alanının hesaplanması.

A: Karaciğer lobülü ışık mikroskopik görüntüsü üzerinden kağıda çizilmesi.

B: Lobül üzerine atılan gritdeki toplam nokta sayısı üzerinden büyütme faktörü göz önünde alınarak lobül alanı hesaplandı.

3.6.3. Karaciğerde ortalama vena centralis çaplarının saptanması

Her hayvandan sistematik rastgele örnekleme yöntemiyle, 120-140 adet vena centralis, çizim tüplü ışık mikroskopu yardımıyla çizildi. Büyütmenin saptanması için aynı büyütmede mikrometre üzerindeki çizgiler kağıda çizildi. Elde edilen, görüntüler bilgisayar ortamına aktarıldı. Bir resim analiz programı olan Osiris (The Optical Spectrograph and Infrared Imager System) resim analiz programı kullanılarak, çizilmiş olan v. centralislerin çapları ölçüldü.

Ekranında tomografi, CT, MRI ve histolojik görüntülerin pixel adı verilen küçük optik birimlerden oluşması sebebiyle: öncelikle, skala üzerinde 1 piksel'in kaç mm'ye

denk geldiği bulundu ve bu değere göre program kalibre edildi. Bu aşamadan sonra tüm ölçüm değerleri gerçek boyutlarında hesaplandı (46). Çalışmamızda, Osiris'in 4.18 sürümünü kullanarak, uzunluk kalibrasyonu yapıldı. 1 pixel'in kaç μm 'ye eşit olduğu hesaplanarak programa girildi ve programda v. centralis'lerin büyük (a) ve küçük (b) çapları μm olarak ölçüldü (Şekil 8.). Daha sonra ölçülen bu değerlerin aşağıdaki formüle göre ortalama çapları bulundu (9).

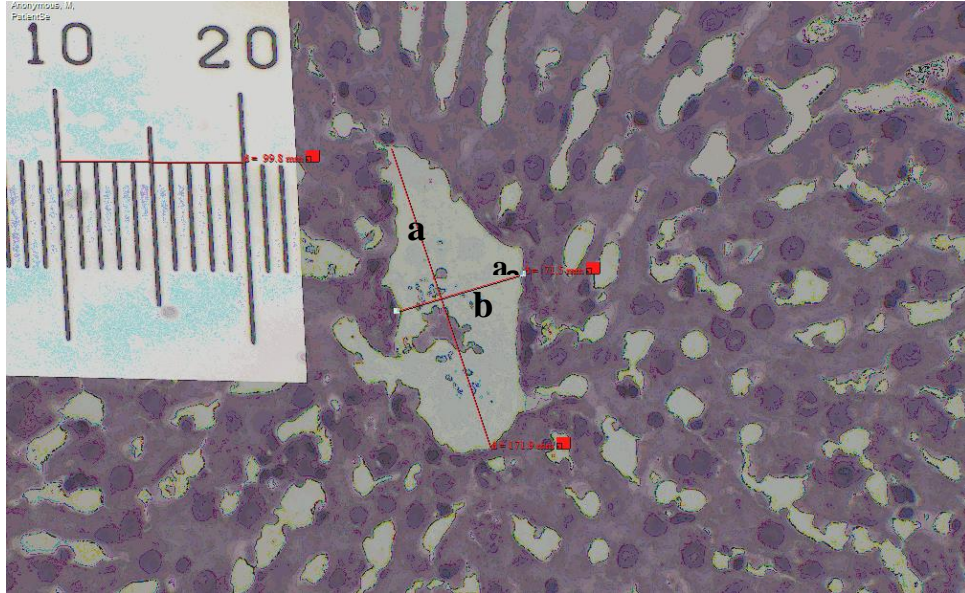
$$\bar{D} = \sqrt{a \times b}$$

\bar{D} = Ortalama çap

a=Büyük çap

b=Büyük çapın orta noktasından dik olarak geçen ve onu iki eşit parçaya bölen çap

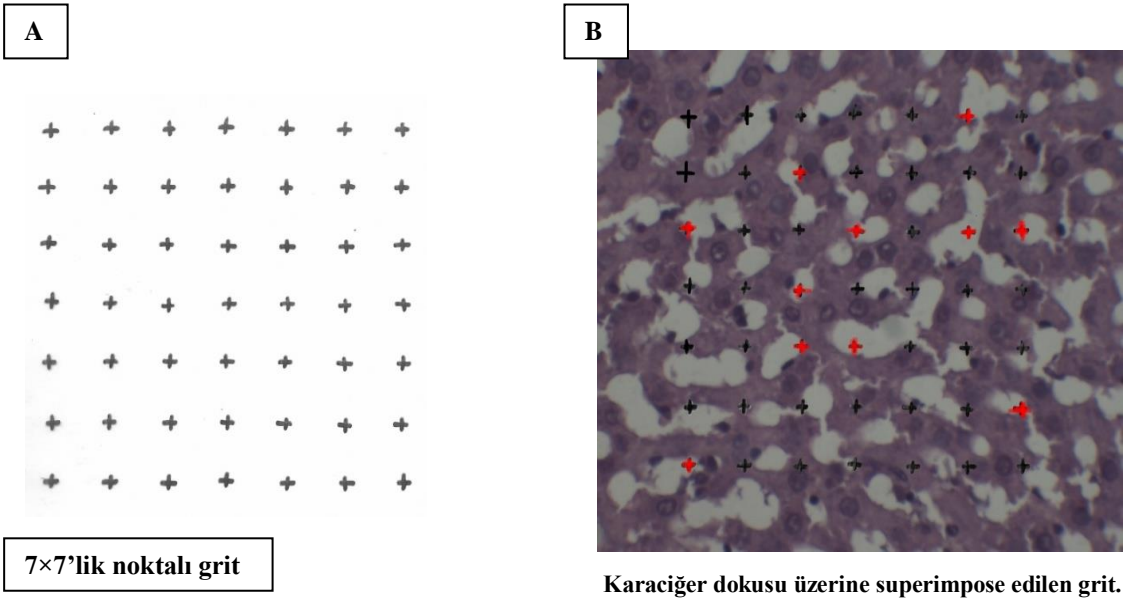
Bu formül kullanılarak çizilen tüm v. centralis'lerin ortalama çapları bulundu ve bu değerlerin aritmetik ortalamaları hesaplandı.



Şekil 8. Karaciğerde ortalama vena centralis çapının ölçülmesi.

3.6.4. Sinüzoid / karaciğer dokusu oranının (Volume fraction) hesaplaması

İskemi reperfüzyon hasarından sonra, bu işlemlerin karaciğer dokusu üzerindeki etkilerini kantitatif olarak saptamak amacıyla, sinüzoidlerin karaciğer dokusuna olan oranları saptandı. Bunun için, 10'luk objektif altında, nokta sayım yöntemi (point counting metod) aracılığıyla 7x7'lik bir grit (noktalı sayım cetveli) kullanarak, kesitler sistematik rastgele örnekleme yöntemiyle taranarak 10 farklı alandan sayım yapıldı ve toplam 49 noktadan kaçının sinüzoidler üzerine düştüğü kaydedildi (Şekil 9.) (7,31).



Şekil 9. Sinüzoid / karaciğer dokusu oranının hesaplaması.

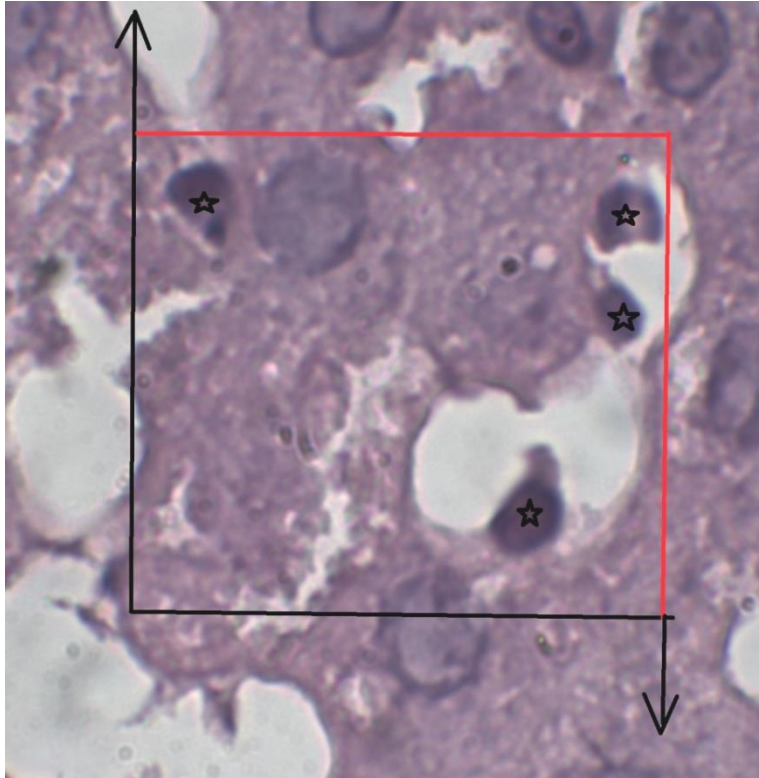
A: Asetat üzerine işaretlenmiş 10 mm'lik aralıklardan oluşan 7x7'lik noktalı grid.

B: 10'luk objektifle çekilen karaciğer dokusu resimi üzerine 7x7 nokta sayım cetvelinin (point grit) atılması. Buna göre; Sinüzoid / karaciğer dokusu oranı (V_v) 11 (kırmızı nokta) / 49 (kırmızı nokta + siyah nokta)

3.6.5. Birim alana düşen piknotik hepatosit nükleus sayısı

Birim alana düşen piknotik hücre sayısını saptamak için, ışık mikroskopunda 100'lük objektifte preparatlarımızın üzerine immersion yağı damlatarak, sistematik rastgele örnekleme yöntemiyle 10 farklı alanda birim alan içersine düşen piknotik hepatosit nükleus sayısı saptandı. Sayımlarda tarafsız sayım çerçevesi (Unbiased counting frame) kullanıldı. Sayım çerçevesinin sağ ve üst çizgileri üzerine düşen nükleuslar sayılırken; sol ve alt çizgileri üzerine düşen nükleuslar sayıma dahil edilmedi (30).

Büyütme faktörü göz önünde bulundurularak, çerçeve alana düşen piknotik hepatosit nükleus sayısı saptandıktan sonra, birim alana düşen nükleus sayısı (N_a) hesaplandı (Şekil 10) (23).



Şekil 10. Birim alana düşen piknotik hepatosit nükleus sayısının hesaplanması.

★ : Tarafsız sayım çerçevesine düşen piknotik hepatosit nükleusları göstermektedir.

3.7. İstatistiksel Analiz

Tüm veri analizleri Sigma Stat 3.5 paket programları ile yapıldı. Normal dağılıma uyan sürekli nicel veriler; ortalama ve standart sapma olarak, uymayan veriler ise, ortanca değer, 25'inci ve 75'inci yüzdellik değerler olarak ifade edilmiştir. Bağımsız ölçümlerden oluşan ve normal dağılım gösteren sürekli veriler, tek yönlü varyans analiz (bu testin çoklu karşılaştırmalarında Holm-Sidak Method'dan yararlanılmıştır) ile analiz edilmiştir. Bağımlı yapıdaki veri setlerine ise tekrarlayan ölçümlü tek yönlü varyans analizi testleri uygulanmıştır. $p < 0.05$ değerleri önemli olarak kabul edilmiştir

4. BULGULAR

4.1. Ortalama vücut ağırlığı

Kontrol ve deney gruplarına ait sıçanların vücut ağırlıkları ameliyattan 24 saat önce, ameliyat esnasında ve ameliyattan 24 saat sonra olmak üzere 3 farklı günde hasas terazi ile tartıldı. Gruplara ait veriler sırasıyla Tablo 1-2-3'de verilmiştir.

Tablo 1. Kontrol gurubu hayvanlara ait ortalama vücut ağırlıkları (gr).

Hayvan No	Ameliyat öncesi	Ameliyat esnasında	Ameliyat sonrası
1	253	254	252
2	280	289	285
3	370	366	366
4	356	355	350
5	280	279	279
6	299	300	299
7	276	276	274
Ortalama	301.714	302.714	300.714

Tablo 2. İskemi-reperfüzyon grubu hayvanlara ait ortalama vücut ağırlıkları (gr).

Hayvan No	Ameliyat öncesi	Ameliyat esnasında	Ameliyat sonrası
1	292	291	288
2	331	332	332
3	302	300	300
4	270	273	272
5	273	278	277
6	278	282	281
7	285	288	283
Ortalama	290.142	292	290.428

Tablo 3. E vitamini + İskemi-reperfüzyon grubu hayvanlara ait ortalama vücut ağırlıkları (gr).

Hayvan No	Ameliyat öncesi	Ameliyat esnasında	Ameliyat sonrası
1	293	296	295
2	313	313	312
3	256	257	249
4	296	297	295
5	295	297	295
6	242	240	245
7	318	316	318
Ortalama	287.571	372.88	287

Kontrol ve deney gruplarına ait sıçanların vücut ağırlıkları farklı dönemlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermedi (Tablo 4.).

Tablo 4. Kontrol ve deney grubu hayvanlara ait ortalama vücut ağırlıklarının farklı dönemlerdeki değerlerinin kendi içerisinde istatistiksel olarak karşılaştırılması.

	n	Kontrol	n	İR	n	E vit+ İR
Ameliyat öncesi	7	280.00(277.00-341.75)*	7	290.14±21.16	7	287.57±28.29
Ameliyat esnasında	7	289.00(276.75-341.25)*	7	292.00±19.74	7	372.88±28.58
Ameliyat sonrası	7	285.00(275.25-337.25)*	7	290.43±20.00	7	287.00±28.83

n: Kullanılan hayvan sayısı

* Kontrol grubu değerleri normal dağılım göstermedikleri için medyan (%25 - % 75) olarak gösterilmiştir. Diğer gruplarda normal dağılım gösterdikleri için ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Grup içinde farklı günlerdeki değerler tekrarlı ölçümler için tek yönlü varyans analizi ile değerlendirilmiştir

Doku alımı öncesi, kontrol ve deney gruplarına ait sıçanların ortalama vücut ağırlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 5.).

Tablo 5. Doku alımı öncesi kontrol ve deney grubu hayvanlarına ait ortalama vücut ağırlıkları (gr).

	n	Kontrol	n	İR	n	E vit+ İR
Doku alımı öncesi	7	300.71 ± 41.83	7	290.43±20.37	7	287.00±28.83

n: Kullanılan hayvan sayısı

Gruplar arasında doku alımı öncesi vücut ağırlıkları tekrarlı ölçümler için tek yönlü varyans analizi ile değerlendirilmiştir

4.2. Ortalama karaciğer ağırlığı ve hacmi

Sıçanlar sakrifiye edildikten sonra, karaciğer diseke edilerek çıkarıldı ve fascia'ları temizlendikten sonra hassas terazi ile tartıldı. Bulunan sonuçlara göre: ortalama karaciğer ağırlığı, kontrol grubunda 14.214 gr, İR grubunda 16.15 gr, E vit+İR grubunda ise 13.21 gr olarak bulundu (Tablo 6.). Bu değerler arasında istatistiksel bakımdan anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 7.).

Kontrol ve deney gruplarındaki sıçanlara ait karaciğer hacimleri aşağıda verilmiştir (Tablo 6.). Kontrol grubu hayvanlarda ortalama karaciğer hacmi 11.28 ml olarak hesaplanırken; bu değer, İR ve E vit+ İR gruplarında 14 ml olarak bulunmuştur (Tablo 6.). Kontrol ve deney gruplarına ait sıçanların ortalama karaciğer hacimleri arasında istatistiki bakımdan anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 7.).

Tablo 6. Kontrol ve deney grupları hayvanlarına ait karaciğer ağırlıkları (gr) ve hacmi (ml).

	Gruplar	Karaciğer ağırlığı	Karaciğer hacmi
Kontrol	1. hayvan	13.75	10
	2. hayvan	15.37	12
	3. hayvan	18.28	17
	4. hayvan	16.24	12
	5. hayvan	12.01	10
	6. hayvan	13.218	9
	7. hayvan	10.63	9
	Ortalama	14.214	11.28
I/R	1. hayvan	14.7	11
	2. hayvan	13.26	10
	3. hayvan	16.9	20
	4. hayvan	14	10
	5. hayvan	17.05	15
	6. hayvan	17.38	11
	7. hayvan	19.08	21
	Ortalama	16.15	14
E vit+ İR	1. hayvan	12.91	10
	2. hayvan	13.76	14
	3. hayvan	11.82	12
	4. hayvan	13.76	15
	5. hayvan	12.46	14
	6. hayvan	11.86	18
	7. hayvan	15.92	17
	Ortalama	13.21	14

Tablo 7. Kontrol ve deney gruplarına ait ortalama karaciğer ağırlıkları (gr) ve hacimlerinin (ml) istatistiksel olarak değerlendirilmesi.

	n	Kontrol	n	İR	n	E vit+ İR
Karaciğer ağırlığı	7	14.214±2.610	7	16.053±2.101	7	13.213±1.435
Karaciğer hacmi	7	11.286±2.812	7	14.00±4.761	7	14.286±2.752

n: Kullanılan hayvan sayısı

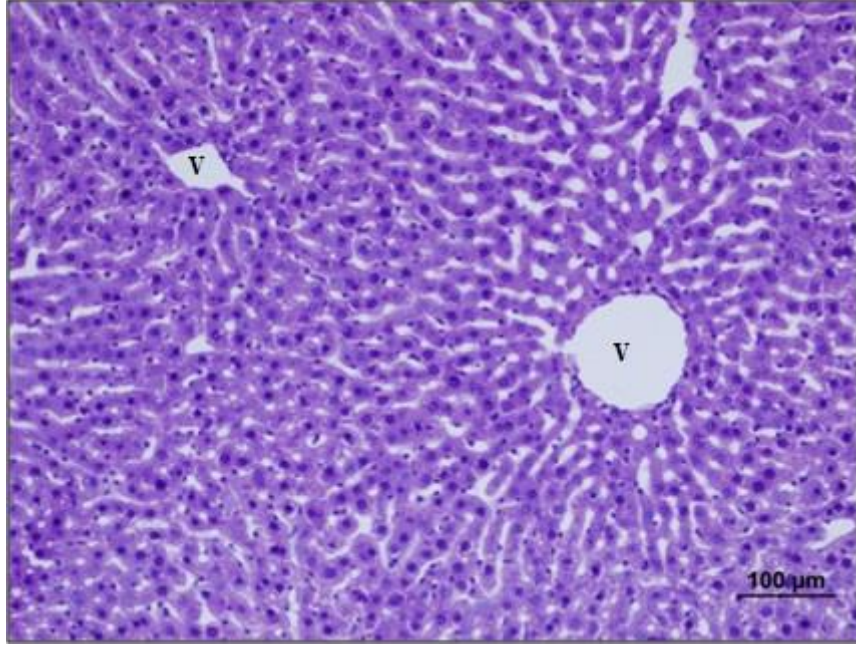
Gruplarda normal dağılım gözleendiği için ortalamalar ± standart sapma ile birlikte verilmiştir.

Gruplar arasındaki farklar tek yönlü varyans analizi ile değerlendirilmiştir.

4.3. Histolojik bulgular

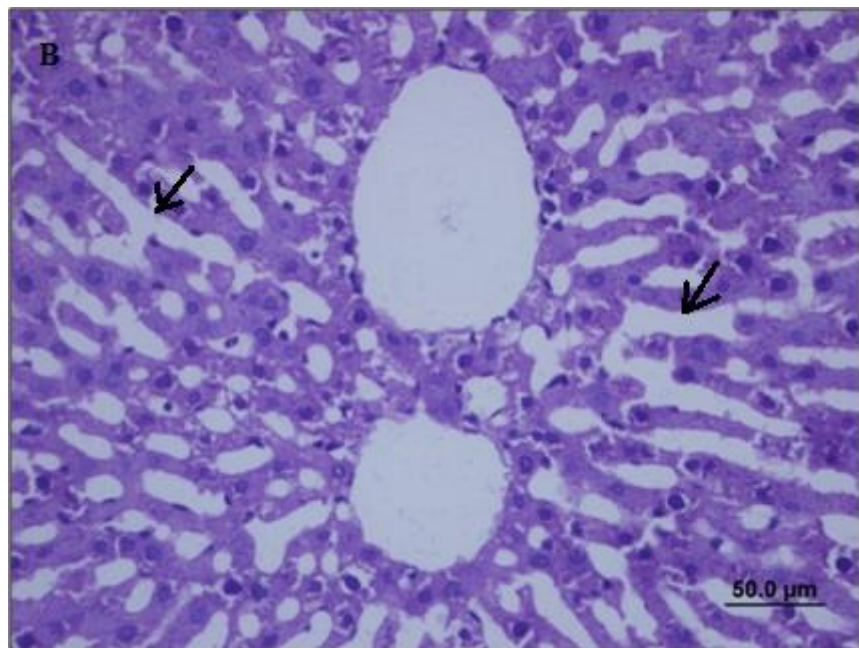
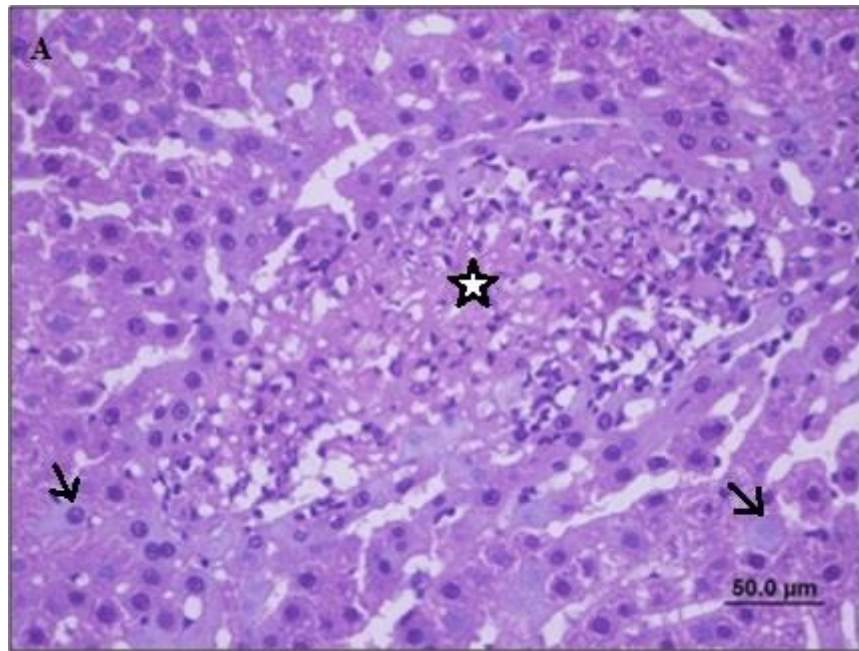
İR ve E vit+ İR gruplarına ait karaciğer dokuları kontrol grubu hayvanların karaciğer dokularıyla karşılaştırıldığında; farklı mikroskopik görünüm ortaya çıktı (Şekil 11.-13.).

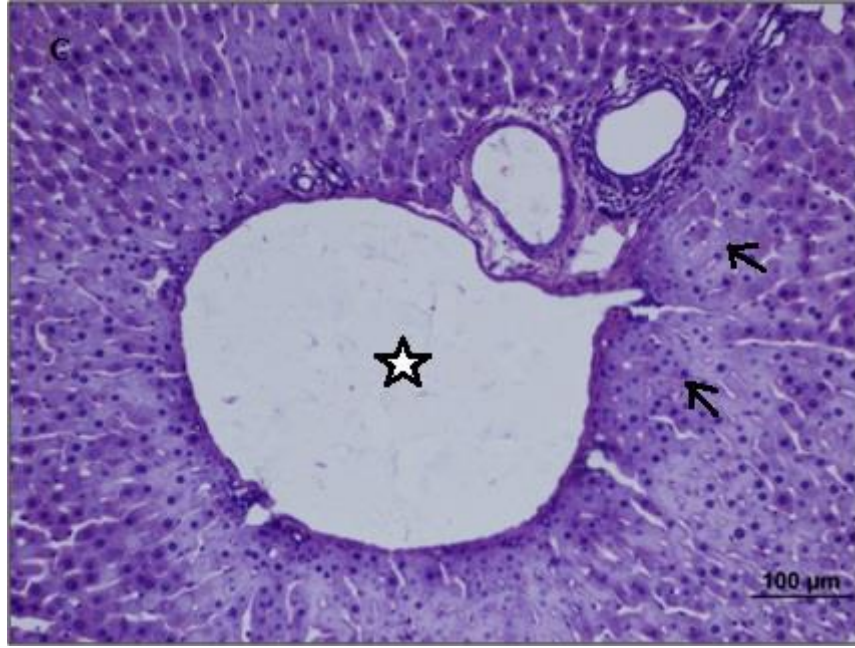
Kontrol grubunda, hepatositler ve portal alanların yapıları normal görünümde izlendi. Hepatositler, vena centralis çevresinde ışınal tarzda yerleşmiş hücre kordonları şeklinde bulunuyordu. Bu hücre kordonları arasındaki sinüzoidler normal genişlikte ve yapıda gözleendi. Herhangi bir hücre infiltrasyonu görülmedi (Şekil 11.)



Şekil 11. Kontrol grubuna ait sıçan karaciğerinin ışık mikroskobu görüntüsü. V. centralis yapıları (v), hepatosit hücreleri ve sinüzoidal yapıları ile normal karaciğer yapısı görülmekte (Skala = 100μm, HE) .

İR grubunda, parankimde yaygın hepatosit nekrotik hücre odakları izlenerek (Şekil 12.), piknotik nükleuslu çok sayıda hepatosit hücresi bulundu (Şekil 12.). Hepatosit hücre kordonlarının bütünlüğü bozulmuş ve lobüler yapının hegzagonal şeklinden farklı şekillerde değişiklikler meydana gelmiştir. Portal alanda, genişlemiş venül yapıları dikkati çekmektedir (Şekil 12.). Parankimde sinüzoidal dilatasyon gözlenmiş (Şekil 12.) ve periportal alanda piknotik nükleuslu hepatositlere rastlanmıştır (Şekil 12.).





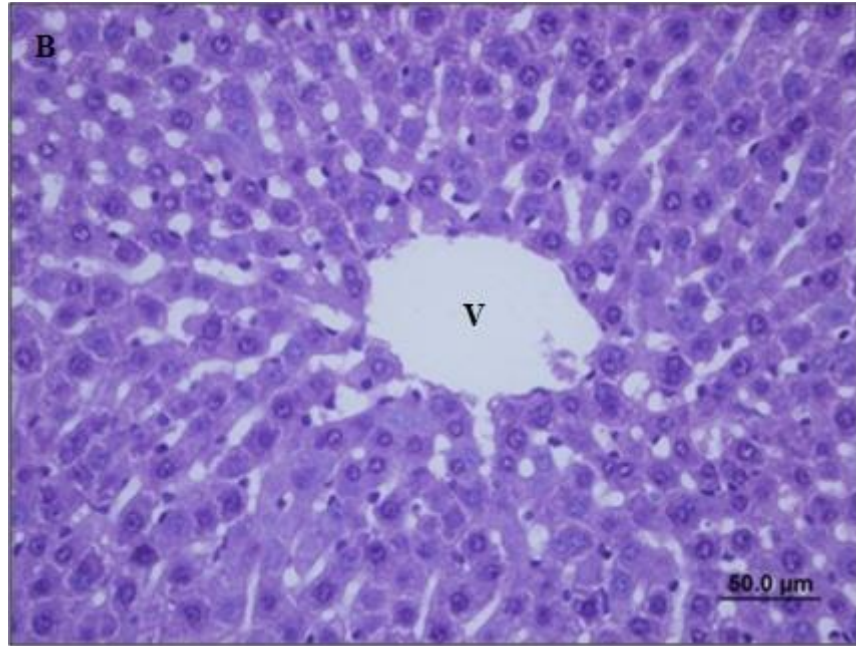
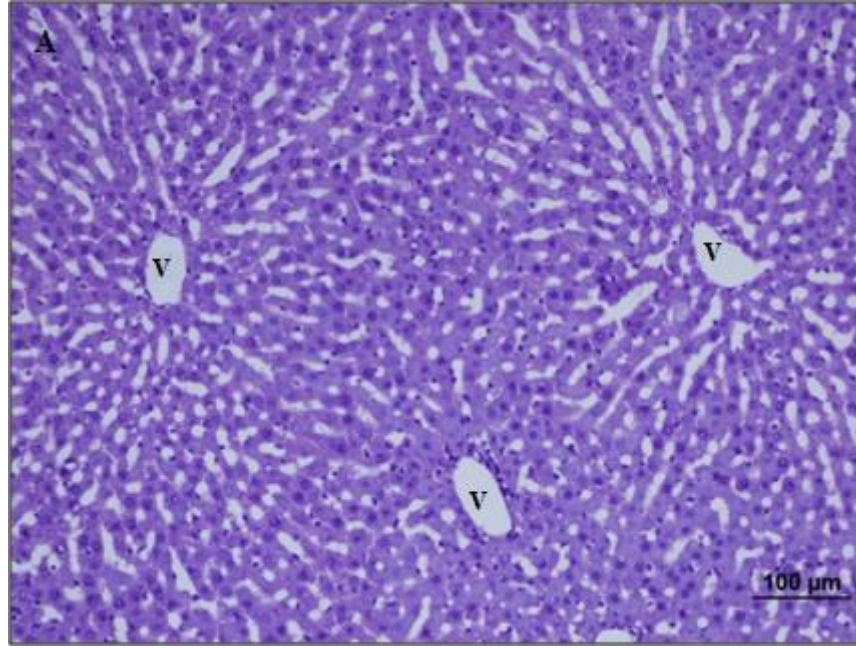
Şekil 12. İR grubundaki sıçan karaciğerlerinin farklı büyütmelerdeki ışık mikroskobu görüntüsü.

A: Parankimde nekrotik hücre odakları (*) ve oklar piknotik nükleuslu çok sayıda hepatosit hücrelerini göstermektedir (→) (Skala = 50 μm, HE).

B: Parankimde gözlenen sinüzoidal dilatasyon (→) dikkat çekmekte (Skala = 50μm, HE)

C: Portal alanda genişlemiş venül yapıları (*) ve periportal alanda yoğun nekrotik hücreler (→) dikkat çekmekte (Skala = 100μm, HE).

E vit+ İR grubunda karaciğer parankiminde vena centralis yapıları ve hepatosit hücrelerinde normale yakın karaciğer yapısı görülmektedir. İR grubuna göre daha düşük oranda sinüzoid genişlemesi ile piknotik hepatosit nükleus sayısında azalma meydana gelmiştir (Şekil 13.).



Şekil 13. E vit + İR grubunu oluşturan sıçan karaciğerlerinin farklı büyütmelelerdeki ışık mikroskopik görüntüsü. V. centralis yapıları (v), hepatosit hücreleri ve sinüzoidal yapıları ile normale yakın karaciğer yapısı görülmekte buna karşın sinüzoidlerde genişleme dikkat çekmekte (skala = 200µm, skala = 50µm, HE) (A-B).

Tablo 8. Sıçan karaciğerinde gruplara göre histopatolojik skorlama

Karaciğer	HücreSEL nekroz	Nekrotik hücre odakları	Lobüllerde düzensizlik	Damar dilatasyonu	Sinüzoidal dilatasyon	İnflamasyon
Kontrol 1	-	-	-	-	-	-
Kontrol 2	-	-	-	-	-	-
Kontrol 3	-	-	-	-	-	-
Kontrol 4	-	-	-	-	-	-
Kontrol 5	-	-	-	-	-	-
Kontrol 6	-	-	-	-	-	-
Kontrol 7	-	-	-	-	-	-
İR1	+++	+++	++	+++	+++	-
İR 2	++	+++	++	++	++	-
İR 3	+++	+++	+++	+++	++	-
İR4	++	+++	+++	+++	++	-
İR 5	+++	+++	+++	+++	+++	-
İR 6	+++	+++	++	+++	+++	-
İR7	++	++	+++	++	++	-
E vit+İR1	-	+	-	-	+	+
E vit+İR2	-	-	-	-	-	-
E vit+İR3	+	-	-	-	+	-
E vit+İR4	-	-	-	-	-	-
E vit+İR5	-	+	+	+	-	-
E vit+İR6	-	-	-	-	+	+
E vit+İR7	-	+	-	-	+	-

Histolojik skorlamada

+++ = yoğun hasar

++ = orta hasar

+ = az hasar

- = hasar yok olarak kabul edilmiştir.

4.4. Morfometrik bulgular

4.4.1. Karaciğer ortalama lobül alanı

Her üç gruptaki lobül alanı nokta sayım metoduna göre hesaplandı, gruplara ait lobül alanları ve bunların ortalama değerleri Tablo 8’de verilmiştir. Bu değerler sütun grafisi olarak da Şekil 20’de gösterilmiştir. Kontrol grubundaki ortalama lobül alanı 0.51 mm² bulunurken, İR grubunda 0.44 mm² ve E vit+ İR grubunda 0.60 mm² hesaplandı. İstatistiki bakımdan sadece İR ve E vit+ İR grupları arasında anlamlı (fark bulundu (Tablo 9)).

İR grubundaki hayvanların ortalama lobül alanı, E vit+ İR grubundakilere oranla anlamlı düzeyde ($p \leq 0.01^{**}$) düşük bulundu (Şekil 14.).

Tablo 9. Kontrol ve deney grubu hayvanlarında karaciğer lobül alanı (mm²) değerler.

	Kontrol	İR	E vit+ İR
1.hayvan	0.51	0.37	0.52
2.hayvan	0.53	0.50	0.46
3.hayvan	0.45	0.53	0.77
4.hayvan	0.52	0.48	0.62
5.hayvan	0.66	0.39	0.64
6.hayvan	0.47	0.41	0.59
7.hayvan	0.44	0.38	0.62
Grup ortalaması	0.51	0.44	0.60

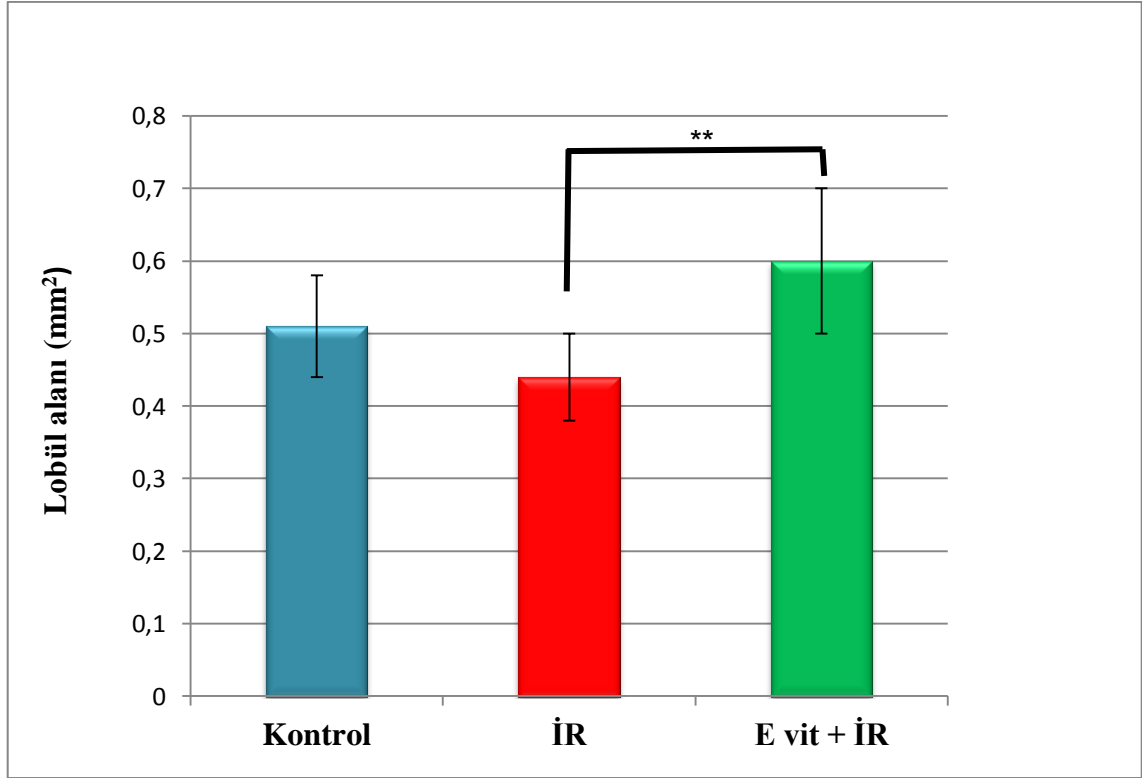
Tablo 10. Kontrol ve deney grupları hayvanlarında karaciğer lobül alanının (mm²) istatistik değerlendirmesi

	Kontrol	İR	E vit+ İR	p değeri*
Lobül Alanı	0.51 ± 0.07	0.44 ± 0.06	0.6 ± 0.1	p ≤ 0.01 ^{ψ**}

Gruplarda normal dağılım gözleendiği için ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

* Grupları arası farklılıklar tek yönlü varyans analizi ile değerlendirilmiştir.

^ψ: E vit+ İR ve İR gruplar arasında p ≤ 0.01**



Şekil 14. Kontrol ve deney gruplarının ortalama lobül alanlarının karşılaştırılması gösteren grafik. Grafikte verilen değerler ortalama± standart hatayı göstermektedir (**:p ≤ 0.01).

4.4.2. Karaciğerde ortalama vena centralis çapları

Tüm sıçanlarda vena centralis Osiris programı kullanılarak ölçüldü. Buna göre kontrol, İR, E vit+ İR grubuna ait v. centralis çapları ve bunların ortalama değerleri sırasıyla Tablo 10,11,12’de verilmiştir. Kontrol grubundaki vena centralis çapı $77.58 \pm 22.69\mu\text{m}$ bulunurken, İR grubunda $85.59 \pm 13.62\mu\text{m}$ ve E vit+İR grubunda $87.65 \pm 6.37\mu\text{m}$ hesaplandı. İstatistiki bakımdan gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 11. Kontrol grubundaki vena centralis çapları (μm)

	Vena centralis çapları
1.hayvan	35.92
2. hayvan	57.01
3. hayvan	91.14
4. hayvan	83.83
5. hayvan	84.68
6. hayvan	91.15
7.hayvan	99.35
Ortalama	77.58

Tablo 12. İskemi-reperfüzyon grubundaki vena centralis çapları(μm).

	Vena centralis çapları
1.hayvan	92.01
2.hayvan	57.01
3.hayvan	91.14
4.hayvan	83.83
5.hayvan	84.68
6.hayvan	91.15
7.hayvan	99.35
Ortalaması	85.59

Tablo 13. E vitamini+ İskemi-reperfüzyon grubundaki vena centralis çapları(μm).

	Vena centralis çapları
1.hayvan	78.87
2.hayvan	83.45
3.hayvan	82.20
4.hayvan	95.32
5.hayvan	94.32
6.hayvan	87.73
7.hayvan	91.65
Ortalaması	87.65

Tablo 14. Kontrol ve deney grupları hayvanlarına ait vena centralis çaplarının istatistiksel sonuçları.

	Kontrol	İR	E vit+ İR
Ortalama v.centralis çapı	77.58 ± 22.69	85.59 ± 13.62	87.65 ± 6.37

Gruplarda normal dağılım gözlemlendiği için ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

*Grupları kıyaslamak için tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır (p>0.05).

4.4.3. Sinüzoid / karaciğer dokusu oranının (Volum fraction) hesaplanması

Tüm sıçanlarda sinüzoid / karaciğer dokusu oranı volum fraction metoduna göre hesaplandı. Buna göre Kontrol, İR, E vit+ İR grubuna ait sinüzoid / karaciğer dokusu

oranları ve bunların ortalama değerleri sırayla Tablo 16. 17. 18.'de verilmiştir. Kontrol grubundaki sinüzoid / karaciğer dokusu oranı 0.16 bulunurken, İR grubunda 0.36 ve bu oran E vit+ İR grubunda 0.32 hesaplandı. İstatistiki bakımdan, grupların değerleri arasında anlamlı ($p < 0.001^{***}$) fark bulundu. İR grubunda kontrol grubuna göre sinüzoidlerde aşırı bir genişleme görülürken, E vit+ İR grubunda ise daha az bir genişleme gözlenmiştir. Bu grupların ortalamaları arasındaki fark Şekil 21'de gösterilmiştir.

Tablo 15. Kontrol grubundaki sinüzoid / karaciğer dokusu oranı.

Örnekleme alanı	1.Sıçan	2.Sıçan	3.Sıçan	4.Sıçan	5.Sıçan	6.Sıçan	7.Sıçan	
1	7	10	6	7	8	6	11	
2	11	7	10	4	6	10	8	
3	9	8	8	6	5	8	9	
4	8	8	7	8	7	7	9	
5	9	6	5	11	10	5	7	
6	10	7	5	5	9	7	6	
7	6	5	7	8	9	7	10	
8	7	6	7	6	9	6	9	
9	9	7	8	9	11	8	7	
10	8	11	6	7	8	9	7	grup ORT
ORT	8.4	7.5	6.9	7.1	8.2	7.3	8.3	7.67

Tablo 16. İşkemi-reperfüzyon grubundaki sinüzoid / karaciğer dokusu oranı.

Örnekleme alanı	1.Sıçan	2.Sıçan	3.Sıçan	4.Sıçan	5.Sıçan	6.Sıçan	7.Sıçan	
1	9	17	20	23	16	18	20	
2	16	14	17	19	20	22	19	
3	14	19	19	17	18	19	18	
4	10	15	18	19	19	17	17	
5	15	12	18	20	21	20	19	
6	17	16	16	15	21	17	18	
7	15	18	19	17	18	14	23	
8	18	19	15	17	19	16	18	
9	16	18	17	17	20	23	19	grup ORT

10	19	21	17	11	14	20	24	
ORT	14.9	16.9	17.6	17.5	18.6	18.6	19.5	17.66

Tablo 17. E vitamini + İskemi-reperfüzyon grubundaki sinüzoid / karaciğer dokusu oranı ,

Örnekleme alanı	1.Sıçan	2.Sıçan	3.Sıçan	4.Sıçan	5.Sıçan	6.Sıçan	7.Sıçan	
1	14	7.5	22	13	14	14	16	
2	18	18	18	15	17	15	15	
3	11	19	12	18	16	16	15	
4	16	15	11	16	17	13	12	
5	20	19	21	12	18	19	19	
6	15	19	17	17	20	17	17	
7	17	20	11	15	19	13	17	
8	15	21	17	12	11	16	18	
9	11	18	14	19	15	18	17	grup ORT
10	19	19	18	15	14	15	16	
ORT	15.6	17.55	16.1	15.2	16.1	15.6	16.2	16.05

Tablo 18. Kontrol ve deney grubu hayvanlarına ait sinüzoid / karaciğer dokusu oranının istatistiksel değerlendirmesi

	Kontrol	İR	E vit+ İR	p değeri*
Sinüzoid/ parankim	0.16 ± 0.01	0.36 ± 0.03	0.32 ± 0.03	<0.001 ^{ψ§¥***}

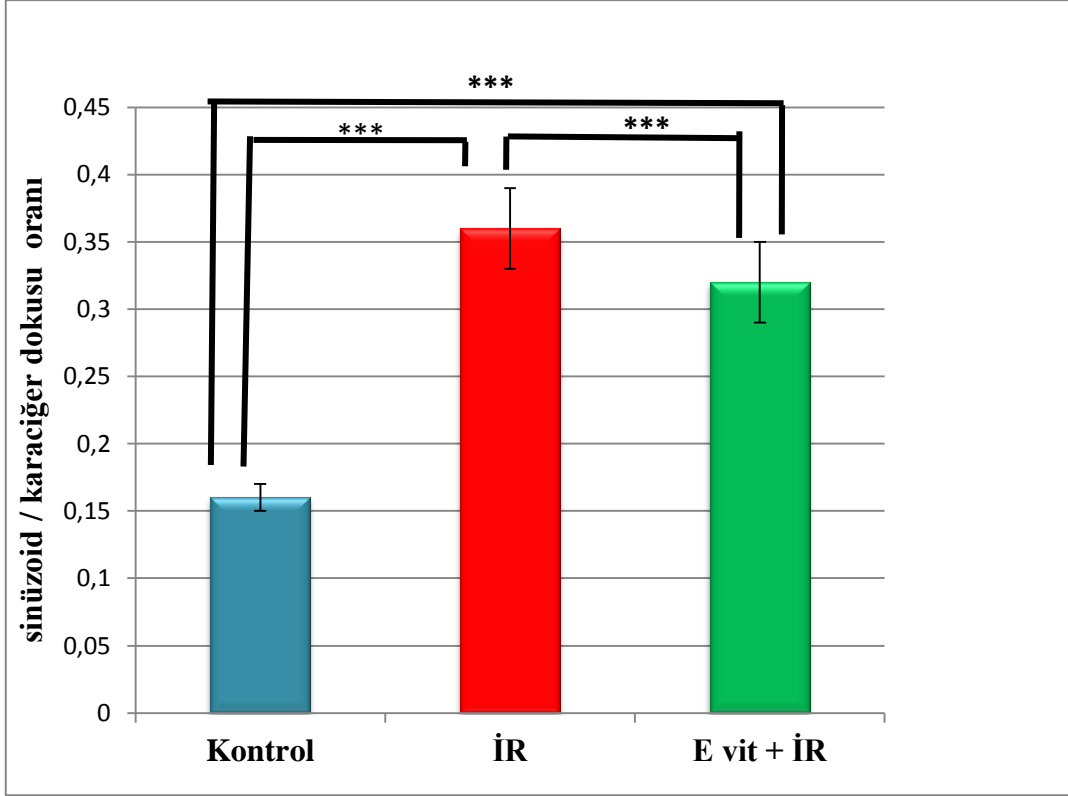
Gruplarda normal dağılım gözlemlendiği için ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

* Grupları kıyaslamak için tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır.

¥: Kontrol ve İR grupları arasında

§: E vit+ İR ve kontrol grupları arasında

ψ: E vit+ İR ve İR grupları arasında



Şekil 15. Kontrol ve deney gruplarının sinüzoid / karaciğer dokusu oranını gösteren grafik.

Grafikte verilen değerler ortalama \pm standart hatayı göstermektedir (***: $p \leq 0.001$).

Kontrol ve İR grubu arasında : ***

Kontrol ve E vit+ İR grubu arasında : ***

E vit+ İR ve İR grubu arasında : ***

4.4.4. Birim alana düşen piknotik hepatosit nükleus sayısı

Tüm sıçanlarda birim alandaki piknotik hepatosit nükleus sayısı (Number in area) metoduna göre hesaplandı. Buna göre Kontrol, İR , E vit+ İR grubuna ait birim alandaki (mm^2) piknotik hepatosit nükleus sayısı ve bunların ortalama değerleri sırayla Tablo 20, 21, 22’de verilmiştir. Kontrol grubundaki birim alandaki piknotik hepatosit nükleus sayısı 120.00 ± 36.52 bulunurken, İR grubunda 957.14 ± 87.51 ve E vit+ İR grubunda bu oran 642.86 ± 53.45 hesaplandı. İstatistiki bakımdan grup değerleri arasında anlamlı ($p < 0.001^{***}$) fark bulundu. Bu grupların ortalaması arasındaki fark grafiği Şekil 22’de gösterilmiştir.

Tablo 19. Kontrol grubu sıçanların karaciğerinde birim alana düşen piknotik hepatosit nükleus sayısı/ mm^2 (Na)

	1.Sıçan	2.Sıçan	3.Sıçan	4.Sıçan	5.Sıçan	6.Sıçan	7.Sıçan	Ort
Na	160	160	120	60	100	140	100	120

Tablo 20. İskemi-reperfüzyon grubu sıçanların karaciğerinde birim alana düşen piknotik hepatosit nükleus sayısı/ mm^2 (Na)

	1.Sıçan	2.Sıçan	3.Sıçan	4.Sıçan	5.Sıçan	6.Sıçan	7.Sıçan	Ort
Na	900	820	960	980	920	1040	1080	957.14

Tablo 21. E vitamini + İskemi-reperfüzyon grubu sıçanların karaciğerinde birim alana düşen piknotik hepatosit nükleus sayısı /mm² (Na)

	1.Sıçan	2.Sıçan	3.Sıçan	4.Sıçan	5.Sıçan	6.Sıçan	7.Sıçan	Ort
Na	600	580	640	620	740	680	640	642.86

Tablo 22. Kontrol ve deney grupları arasında birim alana düşen piknotik hepatosit nükleus sayısının (mm²) istatistiksel değerlendirilmesi.

	Kontrol	İR	E vit+ İR	p değeri*
Na	120.00 ± 36.52	957.14 ± 87.51	642.86 ± 53.45	<0.001 ^{Ψ§¥***}

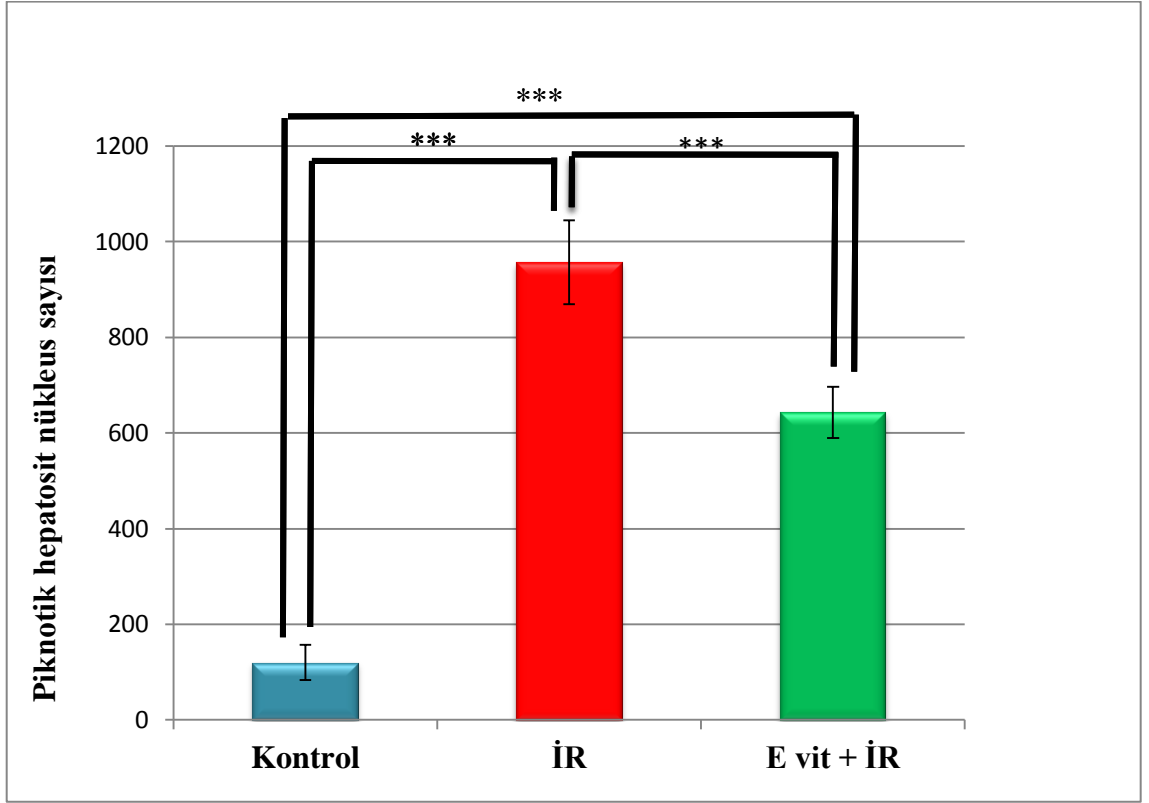
Gruplarda normal dağılım gözlemlendiği için ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

*Grupları kıyaslamak için tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır.

¥: Kontrol ve İR grupları arasında

§: E vit + İR ve Kontrol grupları arasında

Ψ: E vit + İR ve İR grupları arasında



Şekil 16. Kontrol ve deney gruplarının birim alandaki (mm^2) piknotik nükleuslu hepatosit sayısı gösteren grafik.

Grafikte verilen değerler ortalama \pm standart hatayı göstermektedir (***: $p \leq 0.001$).

Kontrol ve İR grupları arasında : ***

Kontrol ve E vit+ İR grupları arasında : ***

E vit+ İR ve İR grupları arasında : ***

5.TARTIŞMA

Karaciğere uygulanan İskemi-reperfüzyon (İR) ve öncesinde verilen E vitamini, sıçanların vücut ve karaciğer ağırlıkları ile karaciğer hacmi üzerinde önemli bir etki yapmamıştır.

Bununla birlikte, çalışmamızda sıçan karaciğerine uygulanan iskemi reperfüzyon (İR) hasarının karaciğer lobüllerinde düzensizlik, v. centralis'lerde ve sinüzoidlerde genişlemeye sebep olduğu gösterilmiştir. Yine, İR sonucu: hepatositlerde piknotik nükleus sayısında artış ve yaygın hepatosit nekroz alanları gözlenmiştir. Kalitatif olarak elde edilen bu bulgulardan bazıları kantitatif olarak da desteklenmiştir. Değişik morfolometrik yöntemlerle ortaya konan bu kantitatif değerlere göre; İR'nin karaciğer dokusunda, sinüzoidlerin karaciğer dokusuna olan oranını (Vv) anlamlı düzeyde artırdığı ve Kontrol grubu sıçanlarda sinüzoidler karaciğer dokusunun yaklaşık % 16'sını oluştururken, İR grubunda bu oran yaklaşık %36 olduğu, E vit + İR grubunda ise bu oran %32 olduğu saptandı. Karaciğerde ortalama lobül alanı bakımından kontrol ve İR grubu arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Ancak E vit + İR grubunda İR grubundaki sıçanlara göre; ortalama lobül alanı anlamlı düzeyde yüksek olarak bulunmuştur. Bu durum iskemi reperfüzyonun lobül alanını azaltmasına ve E vitamininin ise lobül alanını artırması nedeniyle bu fark meydana gelmektedir. Diğer taraftan, birim alana düşen piknotik hepatosit nükleus sayısının İR grubunda kontrol sıçanlara göre anlamlı olarak artması karaciğerdeki hepatosit kaybını işaret etmektedir.

Taha ve arkadaşları da benzer şekilde, sıçan karaciğerine uyguladıkları İR sonucunda; sinüzoidlerde genişleme ve sinüzoidal konjesyonla birlikte hepatositlerde piknotik nükleus artışı ve hepatositlerde eozinofili saptamışlardır (42).

İR'nin karaciğerde sinüzoidlerde genişlemeye neden olduğu bir başka çalışmada da gösterilmiştir. Bu çalışmada sinüzoidlerde genişleme dışında, polimorfonükleer

hücre infiltrasyonu, hepatosit nekrozu, serum ALT ve AST düzeylerinde artış da saptanmıştır (19).

Crockett ve arkadaşları sıçanların karaciğeri üzerinde yaptıkları bir çalışmada, İR uygulanmış grupta sinüzoidal konjesyon, sitoplazmik vakuolizasyon, hepatosellüler nekroz ve nötrofil infiltrasyonu gözlemişlerdir (11). İR sonucunda yaygın hepatosit nekrozu, Peralta ve arkadaşları tarafından da gözlenmiş olup, bunun dışında aynı çalışmada karaciğerde hemorajik alanlar, nötrofil infiltrasyonu ve apoptotik hücre sayısında artış da tespit edilmiştir (35).

Uchida ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada, İR grubunda, karaciğerde sinüzoid yapısında bozulmayla birlikte sinüzoidal konjesyon, karaciğer parankiminde nekrotik odaklar ve karaciğer lobüllerinin merkezinde küçük baloncuklar saptamışlardır (44).

Karaciğere uygulanan iskemi perfüzyonun sonucu farklı çalışmalarda ortaya çıkan nekrotik odaklar ve piknotik nükleus bulgusu Abe ve arkadaşları tarafından da ortaya konmuştur. Bu bulguların dışında hepatositlerde vakuolizasyon rapor edilmiştir (1).

Gondolesi ve arkadaşlarına göre karaciğerde gözlenen hasarın iskemiden ziyade, reperfüzyon sırasında ortaya çıktığı ileri sürülmektedir (15).

İR'nun karaciğer dokusuna yaptığı hasarlar diğer çalışmalarla da gösterilmiştir (14,15,17,24,32).

İR öncesinde verilen, koruyucu etkisinin olup olmadığı araştırılan E vitamininin İR'nun karaciğer dokusunda ortaya çıkardığı olumsuz tabloyu değiştirmesine karşın, bu grupla İR grubu arasında önemli farklılıkların devam etmesi, vitamin E'nin karaciğer dokusunu tam olarak koruyamadığı sonucunu ortaya koymaktadır.

İR öncesinde verilen E vitamininin (alfa–tokoferol) karaciğer hasarını azalttığı iki ayrı çalışmada da gösterilmiştir (14,15). Diğer taraftan, E vitamininin karaciğer dışında, böbrek ve pankreas organ nakillerinde de koruyucu olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (12,27).

İR öncesinde, koruyucu olarak verilen E vitamininin farklı türevlerinin (EPC-K1) de karaciğer dokusunda daha az hasarlanmaya sebep olduğu saptanmıştır (32).

Koga ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bir E vitamin türevi olan ETS-GS İR'dan önce verildiğinde; İR'nun karaciğer dokusu üzerinde meydana getirdiği hasarının daha az olduğu belirlenmiştir (24)

Diğer taraftan, İR'nun karaciğer üzerindeki hasarını azaltmak üzere E vitaminine ek olarak gadolinium chloride ($GdCl_3$)'in birlikte verildiği bir çalışmada, Giakoustidis ve arkadaşları karaciğerde özellikle midzon veya zon II'de benzer koruyucu etkinin gözlemlendiğini rapor etmişlerdir (14).

Hsu ve Wang'in yaptıkları bir çalışmada, karaciğere uygulanan İR'nun miyokard hücrelerini etkileyerek kalp fonksiyonlarını baskıladığını ileri sürmüşlerdir (16). Kalpte ortaya çıkan bu hasar, L-askorbik asit ve alfa tokoferol kombinasyonunun İR'dan önce verilmesi durumunda, miyokard hasarının ortadan kalktığı ve kalp fonksiyonlarının önemli derecede iyileştiği gözlenmiştir (17).

İR'nun karaciğer dokusu üzerindeki olumsuz etkilerini azaltmak üzere E vitamininden başka diğer antioksidanlar da tek ya da kombinasyonlar şeklinde İR öncesinde hayvanlara verildiğinde bunların karaciğer hasarını azalttığı saptanmıştır (8).

Son yapılan çalışmalarda, İR'nun karaciğerdeki hasarını önlemek için antioksidanların tek tek verilmesi yerine kombine olarak verilmesinin çok daha etkili olduğu vurgulanmıştır (8,20).

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar bu konuda yapılan diğer çalışmalarla birlikte düşünüldüğünde; İR sonucu karaciğer dokusu üzerinde hepatositlerde artan piknotik nükleuslar, karaciğer parankiminde hücre kayıplarına sebep olmakta ve bunun sonucu olarak karaciğerdeki hücre kordonları arasındaki sinüzoid alanları genişlemekte ve lobüllerde şekil bozukluklarına neden olmaktadır. Lobül alanlarının ve v. centralis çaplarının değişmemesi, karaciğerdeki fonksiyonel birim olarak kabul edilen lobüllerin iskemi reperfüzyona daha dirençli olduğunu göstermektedir.

İR sonucunda karaciğerde artan serbest radikaller özellikle hücre ve değişik organellerin zarında lipid peroksidasyonuna yol açarak bu yapıların fiziksel ve kimyasal özelliklerini değişmesine neden olabilir. Proteinlerin yapı taşları olan aminoasitlere zarar vererek hücrelerde üretilen enzimlerin bozulmasına neden olabilir. Bir sonraki aşamada ise nükleus ve mitokondrilerde bulunan DNA ile reaksiyona girerek, nekroz sonucu hücre kayıplarına neden olabilir. İR öncesi koruyucu etkisi sebebiyle verilen hücre zarının yağda çözünen en önemli antioksidanlarından biri olarak kabul edilen vitamin E (α -tokoferol) ise bir taraftan serbest radikallerin hücre zarına tutunmadan inaktif hale getirilmesi ile hücreleri hasara karşı korurken, bir taraftan da zarlarda oluşmuş lipid radikal zincir reaksiyonunu kırarak; serbest radikallerin zarlarda oluşturacağı peroksidasyonu ortadan kaldırıcı etkisi olabilir. Nitekim, vitamin E'nin bu etki mekanizması Bartles ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da ortaya konmuştur. Bu çalışmada, İR'nun sebep olduğu serbest radikallerin meydana getirdikleri peroksidasyon ürünlerinin hücre içi sıvıda arttığı, buna karşın, İR öncesinde verilen vitamin E + vitamin C + beta-karoten kombinasyonunun ise peroksidasyon ürünlerini hücre dışı sıvıda arttırdığı gösterilmiştir (6).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda uygulanan İR, sıçan karaciğerinde hepatositlerin kaybına sebep olmakta ve bunun sonucunda da hücre kordonları arasında bulunan sinüzoidler genişlemektedir. Bu durum hiç şüphesiz, karaciğer dokusunun esas parankim hücreleri olan hepatositlerin fonksiyonları olan safra yapımı, glikojen, vitamin ve mineral depolaması, plazma proteinleri sentezi görevlerin azalmasına yol açabilecektir. İR'nun ortaya çıkardığı karaciğerdeki bu değişikliklerin, İR öncesinde sıçanlara verilen E vitamini (α -tokoferol) takviyesiyle tamamen ortadan kalkmadığı, ancak, hasarı hafiflettiği görülmektedir.

İleride bu konu üzerinde yapılacak çalışmalarda, İR öncesinde E vitamininin farklı dozlarının karaciğer dokusu üzerindeki etkilerinin ortaya konması gerekmektedir. Ek olarak, E vitamininin İR öncesinde çalışmamızda olduğu üzere bir hafta süreyle değil, daha fazla süreyle verilmesi durumunda koruyucu etkisinin değişip değişmediği de araştırılmalıdır. Yine, E vitamininin İR öncesinde değil, İR sonrasında verilerek; ortaya çıkan doku hasarındaki tedavi edici etkisinin de ayrıntılı olarak araştırılması faydalı olacaktır. E vitamininin bu koruyucu ve tedavi etkilerinin yanısıra, İR öncesinde ve sonrasında E vitamini ile birlikte farklı antioksidanlar ile kombinasyonu da karaciğer dokusundaki değişiklikleri önlemede faydalı olabilir

KAYNAKLAR DİZİNİ

1. Abe, Y., Hines, I.N., Zibari, G., Pavlick, K., Gray, L., Kitagawa, Y., Grisham, M.B., 2009, Mouse model of liver ischemia and reperfusion injury: method for studying reactive oxygen and nitrogen metabolites in vivo, *j.freeradiomed*, 46, 1-7 p.
2. Aktümsek, A., 2006, *Anatomi ve fizyoloji insan biyolojisi*, Nobel Yayın Dağıtım, Ankara, 505 s.
3. Aller, M.A., Arias, N., Prieto, I., Agudo, S., Gilsanz, C., Lorente, L., Arias, J.L., and Arias, J., 2012, A half century(1961-2011) of applying microsurgery to experimental liver research, *World J Hepatol*, 4, 7, 199-208 p.
4. Altunkaynak, B.Z., Altunkaynak, E., Unal, D., Unal, B., 2009, A novel application for the Cavalieri principle: a stereological and methodological study, *Eurasian Journal of Medicine*, 41, 99-101 p.
5. Arıncı, K. ve Elhan, A., 1997, *Anatomi, Güneş Kitapevi*, Ankara, 1.Cilt, 390 s.
6. Bartels, M., Vilsendorf, A.M., Kassahun, W.T., Gerstenbergk, B., Engelhart, K., Vilsendorf, E.M., Faber, S., Biesalski, H.K., 2007, Protective effect of antioxidative vitamins against lipid peroxidation in liverischemia and reperfusion an animal experimental study, *EXCLI Journal*, 6, 152-166 p.
7. Bas, O., Acer, N., Mas, N., Karabekir, H.S., Kusbeci, O.Y., Sahin, B., 2009, Stereological evaluation of the volume and volume fraction of intracranial structures in magnetic resonance images of patients with Alzheimers disease. *Ann Anat journal*, 191, 186-95 p.
8. Baykaraa, B., Tekmena, I., Pekcetina, C., Ulukusb, C., Tuncelc, P., Sagolb, O., Ormenc, M., Ozogula, C., 2008, The protective effects of carnosine and melatonin in ischemia-reperfusion injury in the rat liver, *Acta histochemica journal*, 111, 42-51 p.
9. CanbazKabay, S., Gulbandilar, E., Ozden, H.,Ozbag, D., Guven, G., Adapinar, B., Durmaz, R., 2009, Evaluation the size and area of the corpus callosum with the osiris method in Alzheimer's disease, *Neurodegenerative Diseseases*, 6, 148-153 p.
10. Carden, D.L., Granger, D.N., 2000, Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury, *Journal of Pathology*, 190, 255-266 p.
11. Crockett, E.T., Galligan, J. , Uhal Bruce, D., Harkema, J.E., 2006, Protection of early phase hepatic ischemia-reperfusion injury by cholinergic agonists *BMC, Clinical Pathology*, 6, 3, 1-13 p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

12. Demirbas, A., Bozoklu, S., Ozdemir, A., 1993, Effect of alpha tocopherol on the prevention of reperfusion injury caused by free oxygen radicals in the canine kidney auto transplantation model, *Transplant Proc.*, 25, 3, 2274-2277 p.
13. Eroschenko, V.P., *Histoloji atlası fonksiyonel ilişkileriyle*, 2008, (Çev.:Demir, R.), Palme Yayıncılık, Ankara.
14. Giakoustidis, D., Papageorgiou, G., Iliadis, S., Kontos, N., Kostopoulou, E., Papachrestou, A., Tsantilas, D., Spyridis, C., Takoudas, D., Botsoglou, N., Dimitriadou, A., Giakoustidis, E., 2002, Intramuscular administration of very high dose of α -tocopherol protects liver from severe ischemia/reperfusion injury, *World J. Surg.*, 26, 872–877 p.
15. Gondolesi, G.E., Semplici, A.M., Luna, G.C., Vidal, M.S., Arauz, M.S., Raimondi, J.C., Dreizzen, E., Fassi, J.C., 1998, α -tocopherol reduces hepatocyte ischemia-reperfusion injury in anisolated rat liver model, *Transplantation Proceedings*, 30, 2885–2888 p.
16. Guyton, A.C., Hall, J.E., *Tibbi fizyoloji*, 2001, (Çev.:Çavuşoğlu, H.), Nobel Tıp Kitabevi, Ankara.
17. Hsu, C.C. ve Wang, J.J., 2012, L -Ascorbic Acid and Alpha-tocopherol Attenuates Liver Ischemia-Reperfusion Induced of Cardiac Function Impairment, *j.transproceed*, 44, 933–936 p.
18. Inglott, F.S., Habib, N.A., Mathie, R.T., 2001, Hepatic ischemia reperfusion injury, *Am JSurg*, 181,160-166 p.
19. Inglott, S.F., Virlos, T.I., Habib, A.N., Williamson, C.N.R., 2002, Adenosine preconditioning attenuates hepatic reperfusion injury in the rat by preventing the down-regulation of endothelial nitric oxide synthase, *BMC Gastroenterology*, 2, 22, 1-6 p.
20. Jaeschke, H. ve Woolbrigh, B.L., 2012, Current strategies to minimize hepatic ischemia–reperfusion injury by targeting reactive oxygen species, *Transplantation Reviews*, 26, 103-114 p.
21. Kaplowitz, N., 2000, Mechanisms of liver injury, *Journal of Hepatology*, 32, 39-47 p.
22. Kierszenbaum, A.L., *Histoloji ve hücre biyolojisi Patolojiye giriş*, 2006, (Çev.:Demir, R.), Palme Yayıncılık, Ankara.
23. Knust, J., Ochs, M., Gundersen, H.J.G., Nyengaard, J.R., 2009, Stereological estimates of alveolar number and size and capillary length and surface area in mice lungs, *The anatomical record*, 292, 113-122 p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

24. Koga, H., Hagiwara, S., Inomata, M., Kusaka, J., Asai, N., Oyama, M., Kita, K., Kashima, K., Yokoi, I., Noguchi, T., 2012, Vitamin E derivative ETS - GS reduces liver ischemia-reperfusion İnjury in rats, *Journal of Surgical Research*, 175, 118-122 p.
25. Junqueira, L.C. Carneiro, J., *Temel Histoloji*, 2003, (Çev.: Aytekin, Y., Solakoğlu, S.), Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul.
26. Marcos, R., Monteiro, R.A., Rocha, E., 2012, The use of design-based stereology to evaluate volumes and numbers in the liver: a review with practical guidelines, *J. Anat*, 220, 4, 303-318 p.
27. Marubayashi, S., Dohi, K., Ochi, K., 1986, Role of free radicals in ischemic rat liver cell injury: prevention of damage by alphanatocopherol administration, *Journal of Surgery*, 99, 2, 92-184 p.
28. Moore, K.L., Persaud, T.V.N., *Klinik yönleriyle insan embriyolojisi*, 2008, (Çev.:Dalçık, H., Yıldırım, M.), Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul.
29. Moore, D., 2007, *Clinically Oriented Anatomy*, Bobel Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore USA, 917 p.
30. Mühlfeld, C., Papadakis, T., Krasteva, G., Nyengaard, J.R., Hahn, U., Kummer, W., 2010, An unbiased stereological method for efficiently quantifying the innervations of the heart and other organs based on total length estimations, *J Appl Physiol*, 108, 1402–1409 p.
31. Noorafshan, A., 2012, Stereology as a valuable tool in the toolbox of testicular research, *Annals of Anatomy*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.aanat.2012.07.008>
32. Oishi, K., Hagiwara, S., Koga, S., Kawabe, S., Uno, T., Iwasaka, H., Noguchi, T., 1998, The Vitamin E Derivative, EPC-K1, suppresses inflammation during hepatic ischemia-reperfusion injury and exerts hepatoprotective effects in rats, *transplantation proceeding*, 30, 2885-2888 p.
33. Oishi, K., Hagiwara, S., Koga, S., Kawabe, S., Uno, T., Iwasaka, H.,and Noguchi, T., 2011, The vitamin E derivative EPC-K1 supresses inflam mation during hepatic iskemi-reperfusion injury and exerts hepatoprotective effects in rats, *Journal of surgical research*, 176, 164-170 p.
34. Onat, T., Emerk, K., Sözmén, E., 2006, *İnsan biyokimyası*, Palme Yayıncılık, Ankara, 813 s.
35. Peralta, C., Bartrons, R., Serafin, A., Bl'Azquez, C., 2001, Adenosine monophosphate-activated protein kinase mediates the protective effects of ischemic preconditioning on hepatic ischemia-reperfusion injury in the rat, *Hepatology.*, 34, 1164-1173 p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

36. Percival, M., 1998, Antioxidants, Clinical nutrition insights, Nutrition Publications.
37. Russ, J. ve Dehoff, R., 1999, Practical Stereology, Published by Plenum Press, NewYork, 307 p.
38. Sadler, T.W., 1990, Langman's medical embriyoloji, Williams and Wilkins, Maryland, 411 p.
39. Standring, S., Borley, N.R., Collins, P., Crossman, A.R., Gatzoulis, M.A., Healy, J.C., Johnson, D., Mahadevan, V., Newell, R.L., Wigley, B.C., 2008, Gray s anatomy the anatomical basis of clinical practice, Elsevier, 1551 p.
40. Staubesand, J., Sobotta insan anatomisi atlası, 1990, (Çev.:Arıncı, K.), Beta basım yayım dağıtım, İstanbul.
41. Şener, G.,Yeğen, B., İskemi reperfüzyon hasarı, Klinik gelişim dergisi, 1-13 s.
42. Taha, M.O., Carvalho, C.A., Souza, H.S., Fagundes, D.J., Simoes, M.J., Novo, N.F. a Caricati-Neto, A., 2004, Cytoprotective effects of alpha-tocopherol on ischemia/reperfusion injury in rat liver: biochemical and histological evaluation, j.transproceed, 36, 276–282 p.
43. Toprak, M., Akkın, M.S., 1993, Genel Anatomi Terminolojisi ve Kullanım Özellikleri,İstanbul
44. Uchida, Y., Ke, B., Freitas, M.C.S., Ji, H., Zhao, D.,Benjamin, E.R., Najafian, N., Yagita, H., Akiba, H., Busuttil, R.W., Kupiec-Weglinski, J.W., 2010, the emerging role of t cell mucin-1 (TIM-1) in the mechanism of liver ischemia and reperfusion injury, Hepatology, 51, 4, 1363-1372 p.
45. Wilhelm, J., 1990, Metabolic aspects of membrane lipid peroxidation, Acta Univ Carol, Med Monogr, 137, 1-53 p.
46. Zaidi, H., Medical Imaging: current status and future perspectives division of nuclear medicine, Geneva University Hospital CH-1211 Geneva, Switzerland.
47. Zimmerman, B.J., Granger, D.N., 1992, Reperfusion injury, Surg Clin North Am, 72, 65-83 p.

ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı –Soyadı : Paria Shojaolsadati

Doğum Tarihi ve Yeri : 23.03.1984 Iran-tabriz

Uyruğu : IRANLI

Medeni durumu : Bekar

İletişim adresi : pariashoja@yahoo.com

Eğitim Durumu

2003 2007-: Tebriz Tıp Eğitim ve Sağlık Tedavi Hizmetleri Üniversitesinde ebelik lisans

Yabancı Dil: İngilizce, Türkce

Üye Olunan Bilimsel Kuruluşlar

Yayımlar

Bilimsel Etkinlikler

Besic laparoscopic Educational Course in laparoscopy training Center of the Tehran medical science university, 2009, Tahrn

ESOGÜ Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası, 2012, Eskişehir

Stereoloji kursu, 2012, Samsun

Stereoloji kongresi, 2012, Samsun

Akademik gelişim kursu (Bilimsel Çalışma ve Makale Yazımı), 2013, Samsun