

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MORFOLOJİ ANABİLİM DALI
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ BİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Mehmet KANTER

**DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN HEPATİK
REZEKSİYON SONRASI GELİŞEN KARACİĞER
REJENERASYONUNUN MORFOLOJİK OLARAK
İNCELENMESİ**

(Yüksek Lisans Tezi)

Şamil ÖZTÜRK

EDİRNE – 2012

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MORFOLOJİ ANABİLİM DALI
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ BİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Mehmet KANTER

**DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN HEPATİK
REZEKSİYON SONRASI GELİŞEN KARACİĞER
REJENERASYONUNUN MORFOLOJİK OLARAK
İNCELENMESİ**

(Yüksek Lisans Tezi)

Şamil ÖZTÜRK

Destekleyen Kurum: TÜBAP/2011-125

Tez No :

EDİRNE – 2012

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğü

O N A Y

Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı yüksek lisans programı çerçevesinde ve Prof. Dr. Mehmet KANTER danışmanlığında yüksek lisans öğrencisi Şamil ÖZTÜRK tarafından tez başlığı “Deneysel Olarak Oluşturulan Hepatik Rezeksiyon Sonrası Gelişen Karaciğer Rejenerasyonunun Morfolojik Olarak İncelenmesi” olarak teslim edilen bu tezin tez savunma sınavı 30/05/2012 tarihinde yapılarak aşağıdaki jüri üyeleri tarafından “**Yüksek Lisans Tezi**” olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ BAŞKANI

Prof. Dr. Mehmet KANTER

ÜYE

Doç. Dr. Turan KARACA

ÜYE

Doç. Dr. Tunç KUTOĞLU

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK
Enstitü Müdürü

TEŐEKKÜR

Eğitimim süresince, yetiŐmemde büyük emeği olan ve benden hiçbir fedakârlığı esirgemeyen aileme minnettarım. Lisansüstü eğitimim boyunca beni yetiŐtiren, bilgi ve tecrübelerini bana aktaran, çalıŐmam sırasında bilimsel katkıları ve yardımlarını esirgemeyen, danışman hocam sayın Prof. Dr. Mehmet KANTER'e, araŐtırmam süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım sayın hocalarım Doç. Dr. Turan KARACA, Doç. Dr. Gülnur KIZILAY ÖZFİDAN, Yrd. Doç. Dr. YeŐim Hülya UZ, Uz. Biol. Mustafa ERBOĞA, Biol. Soner UYSAL'a ve çalıŐmam boyunca yardımlarını esirgemeyen arkadaşlarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
KARACİĞER	3
KARACİĞER HASARI	15
KARACİĞER TRANSPLANTASYONU	17
KARACİĞER REJENERASYONU	17
PROLİFERE HÜCRE NÜKLEER ANTİJENİ	20
APOPTOZİS	21
GEREÇ VE YÖNTEMLER	24
BULGULAR	30
TARTIŞMA	43
SONUÇLAR	49
ÖZET	51
SUMMARY	52
KAYNAKLAR	54
ŞEKİLLER VE TABLOLAR LİSTESİ	66
ÖZGEÇMİŞ	68
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

DNA	:Deoksiribo nükleik asit
H&E	:Hematoksilen+Eozin
H₂O₂	:Hidrojen peroksit
HSCORE	:Histolojik skora
HSH	:Hepatik stellat hücre
PBS	:Fosfat Buffer Solüsyonu
PCNA	:Prolifere hücre nükleer antijeni
RA	:Rölatif ağırlık
TdT	:Terminal deoksinükleotidil transferaz
TUNEL	:Terminal deoxynucleotidyl transferase - mediated dUTP-biotin nick end-labeling

GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer, hem endokrin hem de ekzokrin salgılama yapan vücudun en büyük organı olup metabolik fonksiyonların düzenlenmesinde büyük rol oynar ve aynı zamanda yaklaşık 1,5 kg ağırlığında olup vücuttaki en büyük bez özelliğine sahiptir (1). Safra asit sentezi ve sekresyonu, kan-glikoz dengesi ve lipoprotein sentezi, vitaminlerin depolanması (A,D,E,K ve B12), endojen ve eksojen bileşiklerin biyotransformasyonu, detoksifikasyonu ve ekspresyonu gibi birçok temel fizyolojik olaylarda merkezi bir rolü vardır (2). Karaciğerde meydana gelebilecek herhangi bir fonksiyon bozukluğu vücuttaki tüm sistemleri etkiler. İlaçlar, kimyasal maddeler, kazalar, alkol, karaciğer tümörleri, viral kökenli karaciğer hastalıkları, karaciğere doğrudan etkili organların bozukluğundan kaynaklanan hasarlar ve cerrahi girişimler (parsiyal hepatektomi) gibi çok sayıda etken karaciğer dokusunun zarar görmesine neden olabilir. Karaciğer çeşitli nedenlerle zarar görmesi karşısında, fonksiyonel kütlelerini tamamlama yönünde replikasyon ve proliferasyona başlayabilir (3,4). Normalde nadiren bölünen hepatositler için bu özellik son derece önemlidir. Bu proliferatif kapasite ve adaptasyon yeteneği değişik metabolik koşullara karşı da sürdürülmektedir. Bu olayları karaciğer dokusunun kaybı ve artışı ortaya çıkarmaktadır (3). Karaciğer, önemli doku kaybı gibi durumlarda kendisini birkaç hafta içinde onarabilecek hücreler arası muazzam bir etkileşim ve karmaşık bir mediatör ağına sahiptir ve rezeksiyon veya hasardan sonra hızlıca doku rejenerasyonuna giden tek organdır (5).

Karaciğer rejenerasyonunun kontrol edilebilir yaygın bir işlem haline gelmesi modern cerrahideki en önemli aşamalardan birisidir. Kanser tedavisi veya transplantasyon için, karaciğer donör grefti olarak kullanılmak üzere karaciğer volümünün %60-70'i güvenle çıkarılabilir (6). Günümüzde bilgisayarlı tomografi, anjiyografi ve sintigrafi gibi yöntemlerle yapılan çalışmalarda, karaciğer rezeksiyonu sonrası erişkinlerde 3-6 ayda, çocuklarda 3 aydan daha kısa bir süre içerisinde karaciğerin eski boyutuna ulaştığı gösterilmiştir. Siroz

varlığında bu süre 9-15 aya kadar çıkmaktadır (7,8). İnsan karaciğerinin %80-85'e varan rezeksiyonları bile tolere edebildiği bildirilmektedir (9). Rezeksiyon %10'dan az bile olsa rejenerasyon gerçekleşmektedir (10). Parsiyel hepatektomiden sonra geride kalan karaciğer dokusunda rejenerasyonun ilk günden itibaren başladığı ve DNA sentezinin, hepatektomi sonrasında ilk 24-48 saatte maksimuma ulaştığı gösterilmiştir (11). Hepatositler normalde çok nadir mitoz aktivitesi gösterir. Ancak parsiyel hepatektomiden sonra 24 saat içinde aktif hücre replikasyonu başlar ve organın normal ağırlığına erişinceye kadar devam eder. İlk 10 gün içinde önemli ölçüde rejenerasyon oluşur ve bu olay 4-5 haftada tamamlanır. Eksize edilen loblar aynen eski şekillerini almazlar. Rejenerasyon daha çok yeni lobüllerin oluşması ve rezidüel lobüllerin büyümesi şeklinde olur (12,13). İnsan ve hayvanlarda deneysel olarak parsiyel hepatektomiden sonra rejenerasyonun ve karaciğerin yeniden yapılanması için endokrin, parakrin ve otokrin etkileşimler gerekir (14,15). Hepatik rejenerasyon için gerekli uyarılar pankreas, diğer ekstrahepatik organlar ve rejenere olan karaciğerin bizzat kendisinden kaynaklanan humoral faktörlerdir (12,13).

Karaciğer loblarının bir kısmının cerrahi olarak çıkarılması veya hepatositlerin virüs ya da kimyasallardan zarar görmesi gibi durumlarda hepatosit proliferasyonunun arttığı görülmüştür. Fakat yapılan çalışmalarda karaciğer rezeksiyonu sonrası, daha çok bir uyarı verilmesi sonucu rejeneratif aktivitenin arttırıldığı gösterilmiştir. Ayrıca tıbbi olarak hasar görmüş karaciğerin daha çabuk iyileştirilmesi için çeşitli ilaç uygulamaları yapılır. Ancak, birçok kimyasal ilaç tedavisinde olduğu gibi bu çalışmalarda da yan etkiler kaçınılmazdır. Bu yüzden biz bu çalışmamızı, hepatektomi sonucu karaciğer dokusunda her hangi bir uyarı veya kimyasal ilaç verilmeksizin meydana gelen rejenerasyonu 1,3,7 ve 14. günlerde immünohistokimyasal boyama ve TUNEL metoduyla ortaya koymak amacıyla gerçekleştirdik.

GENEL BİLGİLER

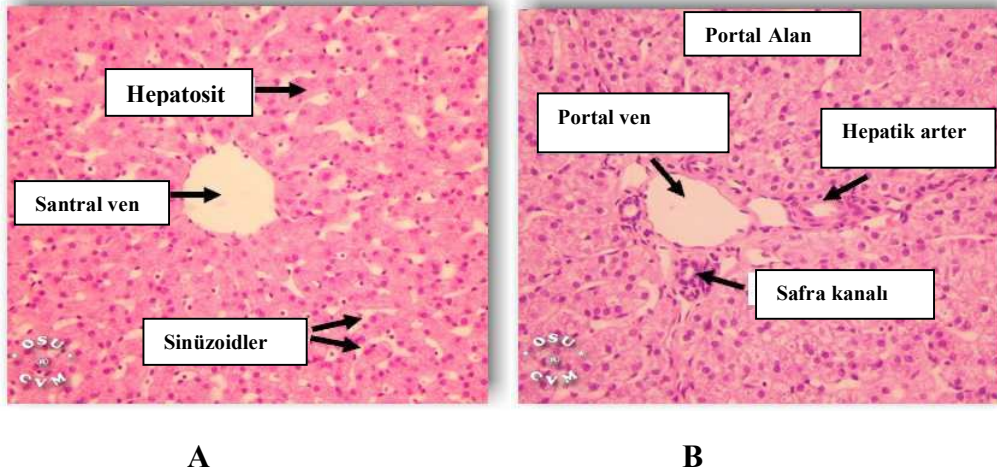
KARACİĞER

Histoloji

Karaciğerin fonksiyonel ünitesi, karaciğer lobülü olarak isimlendirilen yapısal birimlerdir. Bu yapısal birimlerin temel yapısal elemanı hepatositlerdir. Bu lobüller birkaç mikrometre (μm) uzunluğunda 0,7-2 μm çapında ve silindirik yapıda 50.000-100.000 adet bulunan poligonal doku kitleleridir. Bazı hayvanlarda (örneğin domuz) lobüller birbirlerinden bir bağ dokusu tabakası ile ayrılmasına rağmen insanlarda böyle değildir. Karaciğer lobülleri birçok bölümlerinde birbirleriyle yakın temasta oldukları için sınırlarını belirlemek oldukça güçtür (16). Her lobülün merkezinde santral ven yer alır ki bu ven, karaciğerden kalbe kan taşınmasını sağlar. Bu santral venler giderek genişleyen sublobuler venlerle infrahepatik venlere drene olur ve en sonunda vena cava inferiora katılan vena hepaticayı oluştururlar. Bazı bölgelerde lobüller safra kanalları, lenfatikler, sinirler ve kan damarları içeren bağ dokusu ile sınırlanmıştır. Portal alan adı verilen bu bölgeler lobüllerin köşelerinde bulunur ve portal triad veya traktus adıyla bilinen yapılar içerirler. İnsan karaciğerinde her lobülde 3-6 portal triad bulunur. Her portal triad da bir venül (portal venin bir dalı), bir arteriyol (hepatik arterin bir dalı), bir kanal (safra kanalı sisteminin bir parçası) ve lenfatik damarlar bulunur. Bu yapılardan venül, genellikle en büyük olanıdır, süperior ve inferior mezenterik ve splenik venlerden gelen kanı içerir, duvarı ince ve lümeni düzensizdir. Arteriyol venüle göre daha küçük, daha kalın duvarlı ve daha düzgün lümenlidir. Kan buraya abdominal aortanın çölyak dalından gelir. Safra kanalının ise belirgin bir tek katlı kübik epitelidir. Kübik epitel ile örtülü olan kanal, parankimal hücrelerden (hepatositler) gelen safrayı taşır ve hepatik kanal

içine boşaltır. Lenf, bir ya da daha fazla lenfatikle taşınır ve sonuçta kan dolaşımına geçer (16-18).

Hepatositler karaciğer lobülü içinde ışmsal olarak dizilmişlerdir. Hücreler bir duvarın tuğlalarına benzer biçimde bir ya da iki hücre kalınlığında bir tabaka oluştururlar. Bu hücre plakları lobülün periferinden merkezine doğru yönlendirilmişlerdir. Bu plaklar arasındaki boşlukta kapillerler bulunur ve bu kapillerlere karaciğer sinüzoidleri denir. Sinüzoidal kapillerler sadece kesintili bir pencereci endotel tabakasından oluşan düzensiz olarak genişlemiş damarlardır. Pencereci olarak yaklaşık 100 µm çapındadır ve eleğe benzer bir görüntü oluşturan kümeler halinde toplanmışlardır. Portal ven ve hepatik arterin uç dalları sinüzoidlerle temas halindedir. Portal ven ve hepatik arterin dalları bir seri bölünmeden sonra daha küçük dallara ayrılarak doğrudan sinüzoidlere dökülür. Safra yolları sistemi, hücre zarının bir bölümünü oluşturan ince safra kanalikülleri olarak başlar (Şekil 1.). Hepatositler tarafından oluşturulan safra bu ince kanaliküllere drene olur. Safra kanalikülleri yoluyla intralobüler duktuslara ve daha sonra da portal traktus içindeki büyük safra kanallarına dökülür (16-19).



Şekil 1. Karaciğerin histolojik yapısı: A-Santral ven (karaciğerin altıgen lobüllerinin merkezinde), hepatositler, sinüzoidler, B-Portal triad yapısı; portal ven, hepatik arter, safra kanalı (20)

Karaciğer lobülleri, hepatik venlere oradan da vena kavaya boşalan bir santral ven etrafındaki yapılardan oluşur. Venöz sinüzoidlerin etrafında tipik endotel hücreleri ve büyük kupffer hücreleri bulunmaktadır. Venöz sinüzoidleri çeviren endotel hücrelerinde yaklaşık 1

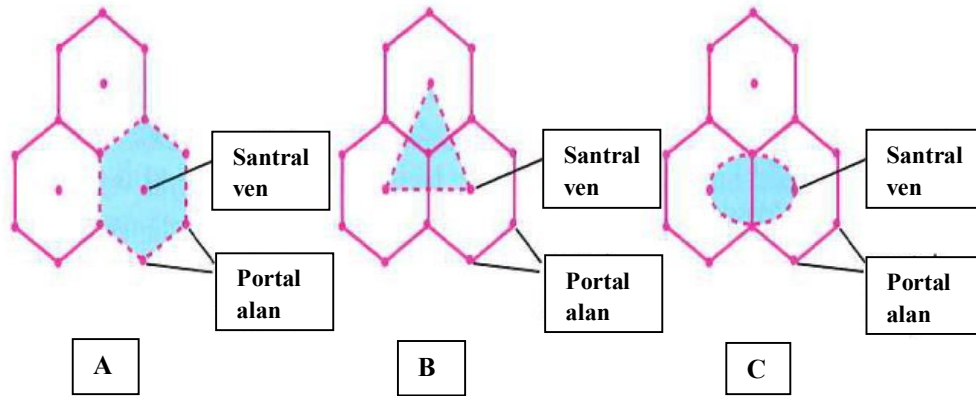
mikron çapında çok geniş porlar bulunur. Sinüzoidler ortalama 10 µm çapındadır. Endotel hücreleri altlarında bulunan hepatositlerden “Disse aralığı” adı verilen subendotelyal bir boşluk ile ayrılmışlardır. Bu aralıkta hepatositlerin mikrovillusları bulunmaktadır. Endotelin büyük porları nedeni ile plazmadaki maddeler Disse aralığına geçebilirler. Sonuç olarak, kan endotel duvarından kolayca geçer ve hepatosit yüzeyi ile temas eder. Böylelikle; lipoprotein, albumin, fibrinojen gibi makromoleküller hepatositler tarafından kana verilir. Endotel hücresine ek olarak sinüzoidler mononükleer fagosit hücre serilerinin fagositotik hücrelerini de içerir. Karaciğer sinüzoidlerinin iç yüzlerinde, kan akımına doğru uzanan pek çok Kupffer hücresi vardır. Bu hücreler tipik makrofajlardır ve çok yüksek fagositik aktivite göstererek portal venöz kandaki bakterilerin % 99’unu, hatta fazlasını kan, karaciğer sinüzoidlerinden ayrılmadan tutarlar. Başlıca fonksiyonları yaşlı eritrositleri metabolize etmek, hemoglobini sindirmek ve immünolojik olaylarla ilgili proteinleri salgılamaktır. Karaciğerden bir dakikada geçen kan akımı miktarı ortalama 1500 ml kadardır. Bir dakikada bu kadar fazla miktardaki kanın geçiş yeri olan karaciğerin, makrofaj sistemine katkısı yadsınamaz ölçüdedir.. (17,19,21-23).

Karaciğer Lobülleri: Karaciğer dıştan periton ile örtülüdür. Peritonun altında organı tümüyle dıştan kuşatan elastik liflerden zengin bir bağ doku olan karaciğer kapsülü (Glisson kapsülü) bulunur. Glisson kapsülü organ içine girerek karaciğeri lobüllere ayırır. Lobüllerin birleştiği yerlerde bağ dokusu artar. Enine kesitlerde üçgen biçiminde seçilen bu alan arter, ven ve safra kanalını (portal triad) içeren portal alan/aralık (Glisson üçgeni=Kiernan aralığı)’dır (20). Karaciğer parankiminin organizasyonu ile ilgili kabul edilen üç önemli model vardır. Bunlar klasik karaciğer lobül, portal lobül ve karaciğer asinusudur (şekil 2.) (24).

A)Klasik karaciğer lobül kavramı: ortada santral ven ve santral venden ışınsal biçimde periferine uzanan karaciğer hücre kordonları ve bu kordonların arasında yer alan sinüzoidlerden oluşur. Klasik lobülün periferinde, safra kanaliküllerinin duvarlarını oluşturan hepatositler, açık eozinofili gösteren kübik şekilli hücrelere dönüşür ve “Hering kanalı” nı oluşturur (20).

B)Portal lobül kavramı: safra salgılanışı gözönüne alınarak üç klasik karaciğer lobülünün merkezlerindeki vena sentralislerin birleştirilmesiyle sınırları çizilen üçgen biçimli yapıdır. Portal aralık içindeki bir safra kanalına safra veren farklı klasik lobüllere ait komşu karaciğer hücreleri portal lobül olarak gruplanır. Bu modele göre, bu üç lobülde oluşun safra ortada yer alan portal alandaki safra kanalına ortak olarak akmaktadır (20).

C) Karaciğer asinus kavramı: en fazla kabul gören modeldir. Portal asinüs; iki komşu lobülün portal alanları ve vena santralislerinin birleştirilmesiyle elde edilen baklava dilimi şekilli alandır. Portal asinüsün yapısı; dejenerasyon, rejenerasyon, perfüzyon ve bazı maddelerin toksik etkilerini açıklayabilmek açısından önemlidir (25-27). Bu modele göre, bir lobüldeki hepatositler, dağıtıcı damarlardan aldıkları farklı içerik ve miktardaki kanlanmaya göre 3 zona ayrılırlar. Periferik zon (Zon I); kan damarları lobülün periferinden merkezine doğru ilerlediğinden, oksijenden ve besin maddelerinden en zengin kanla karşılaşan hücrelerden oluşur. Fonksiyonel olarak lobüldeki en aktif hücrelerdir. Ara zon (Zon II), orta bölgedeki hücrelerdir. Orta düzeyde aktivite gösterirler. Santral zon (Zon III), santral veni çevreleyen en içte kalan hücre gruplarından oluşur. Periferik zondaki hücelere göre daha az aktiftirler (27-29).



Şekil 2. Karaciğer lobülünün histolojik sınıflandırılması: A-Klasik karaciğer lobülü, B-Portal lobül, C-Karaciğer asinüsü (25).

Karaciğer lobülünün portal alanı yakınlarına yerleşmiş olan hepatositler, hücre döngüsünün S fazına, vena sentralis çevresine yerleşmiş olan hücrelerden daha hızlı biçimde erişirler (28). Hepatosit proliferasyonu periportal zonda başlayıp 36-48 saat içinde perisentral zona ulaşır ve yaklaşık 7 günde de 8 tipik karaciğer lobülleri yapılır (29,30). Bu bilgiler, karaciğer rejenerasyonunu yönlendiren faktörler ile bunların verdiği sinyallerin lobül içindeki etki ve durumlarını ortaya koyar niteliktedir.

Karaciğerde beş tip hücre bulunmaktadır. Bunlar; hepatositler, stellat hücreleri, endotel hücreleri, Kupffer hücreleri ve safra kanalı epitelyum hücreleridir (31).

Hepatositler: Santral ven etrafında, portal alanlara doğru ışınal olarak yerleşmişlerdir. Birbirleriyle anastomoz yaparak bir hücre kalınlığında plaklar oluştururlar.

Bu plaklar sinüzoid boşlukları ile çevrelenmiştir. Karaciğerdeki hücrelerin yaklaşık %80'ini oluştururlar. Karaciğerin, endokrin ve ekzokrin görev yapan fonksiyonel hücreleridir. Ekzokrin fonksiyonu; safra salgılamasıdır. Endokrin fonksiyonu; albumin, globulin, fibrinojen, lipoprotein, protrombin gibi proteinlerin ve glikozun sentezlenip sinüzoidlerine salgılanmasıdır. Hepatositler, ortalama 20-30 µm çapındadırlar ve vena sentralisleri lobülün periferine doğru radyer tarzda uzanan tek ya da iki hücre kalınlığında hücre kordonları oluştururlar. Bu kordonlar, lobül içerisinde birbirleriyle anastomozlaşmıştır. Bu kordonların arasında kalan boşluklarda sinüzoidal kapillerler bulunmaktadır (24,32). Hepatositlerle sinüzoidleri döşeyen endotel hücreleri arasındaki boşluk disse aralığıdır. Perisinüzoidal disse aralığı hepatositleri sinüzoidlerdeki kandan ayırır (33,34).

Hepatositler ışık mikroskopik olarak poligonal veya kübik şekilli olup, nukleusları yuvarlak ve merkezdedir. Nukleusları heterokromatin yapıda olup bir veya iki nukleolus içerir. Sitoplazmaları asidofiliktir ve organel bakımından zengindirler. Hepatositlerde bol miktarda endoplazmik retikulum bulunur. Ayrıca karaciğer metabolik aktivitesi yoğun bir organ olduğundan, peroksizom, lizozom, mitokondri gibi organellerde yoğun olarak bulunur. Sitoplazmada yuvarlak, uzun şekilli, yassı veya tübüler kristaya sahip çok sayıda mitokondri çeşitli hücre işlevlerinde kullanılmak üzere ATP sentezler. Yüksek miktarda enerji gereksinimi duyan hepatositlerde vital ve enzim boyamalarıyla yaklaşık 800-2000 mitokondri olduğu gösterilmiştir. Hematoksilen-Eozin ile boyanmış karaciğer preparatlarında sitoplazma, mitokondrilerin çok olması nedeniyle asidofilik boyanır. Hepatosit lizozomları hücre içi organellerin yıkım ve dönüşümü için önemlidir. Lizozomlar yağlanmış plazma glikoproteinlerini, bazolateral bölgede hepatik lektin membran reseptörü ile asialoglikoprotein reseptörü içine alarak yıkıma uğratar. Lizozomlar ferritinin yıkım ürünü olan eriyebilir ferritin ile erimeyen formdaki hemosiderin şeklinde bulunan demiri depolarlar (35,36).

Hepatositler, çapları 0,2-1µm arasında değişen yaklaşık 200-300 adet peroksizom içerirler. Daha önceden var olan peroksizomlardan tomurcuklanma ile meydana gelen peroksizomlar, değişik metabolik olaylarda kullanılan birçok enzim içerir. Membran ile çevrili bu peroksizomlar hidrojen peroksit açığa çıkaran yüksek miktarda oksidazlar içermektedir. Hidrojen peroksit toksik bir metabolit olduğu için katalaz tarafından yıkıma uğrattılır (27,37).

Bir hepatositin bazolateral bölge ve apikal bölge olmak üzere iki hücresel bölgesi bulunur. Bazolateral bölge Disse aralığına bakar ve mikrovilluslarla kaplı yüzeydir. Komşu hepatositlerin yan yüzeylerinde bulunan bağlantı birimleri fonksiyonel olarak hücreler arası iş

birliği sağlar. Bazolateral bölgeden kandan bazı maddeler emilir ve hepatositlerce sentezlenen maddeler salgılanır (38,39). Bu yapılar hücrenin sekresyon ve absorpsiyon alanını yaklaşık 6 kez artırır. Apikal yüz ise; safranın ilk salgılandığı bölümün duvarlarını oluşturur. Komşu hücre ile sıkı temasta olan bu yüzde, özellikle safra kanalikülünün hemen altında ve üstünde kalan bölgelerde, hücreler arasında zonula okludens tipi sıkı bağlantı birimleri bulunur. Böylece safranın bu kanalikül dışına sızması önlenmiş olur ve bir tür kan-safra bariyeri oluşturur. Yani bu bölge safranın geri kaçışını önler (16,38,39). Genelde merkezi yerleşim gösteren tek çekirdeğe sahiptirler fakat iki ve çok çekirdekli hücrelere de rastlanır. Hepatositlerin yaklaşık %20'si iki çekirdeklidir. Bu binükleer hepatositler, nükleus volümü ve DNA içeriğinin artmasıyla gerçekleşen endomitosis sonucu meydana gelir (27,40).

Stellat hücreler: 1876 yılında Von Kupffer tarafından tanımlanmış, İto hücreleri, karaciğer yıldızlı hücreleri veya yağ hücreleri olarak bilinirler. Disse aralığında sinüzoidlere yakın konumda yerleşirler. Mezenkimal kökenli satellit hücreleri yağ damlacıkları içerirler. Vitamin A'nın depolanması ve metabolizmasında rol oynarlar (25,27,41). Patolojik durumlarda bu hücreler kollagen üreten miyofibroblast benzeri hücrelere dönüşürler (24,42). Sitokin sekresyonu, retinoid metabolizması ve kan akımı düzenlenmesi gibi fonksiyonlar gösterirler (43). Satellit hücreler Elektron mikroskopla incelendiğinde, sitoplazmasında bol yağ damlacıkları, kısmen gelişmiş granüllü endoplazmik retikulum ve az sayıda mitokondri görülür (25,27,41).

Endotel hücreleri: Sinüzoidlerin duvarlarında yer alan geçirgen yani madde geçişine izin veren hücrelerdir. Karaciğer oldukça vasküler bir organ olduğundan endotel hücrelerinden zengindir. Bu hücreler bağırsaklardan gelen makromoleküllerin hepatositlere geçişine olanak sağlar (31,38).

Kupffer hücreleri: Karaciğerde bulunan ve fagositoz yapan Mononükleer Fagositik Sistem (M.F.S) üyesi hücrelerdir. Kandaki monositlerden köken alan, makrofaj yapısında hücrelerdir. 1876 yılında Von Kupffer isimli araştırmacı tarafından karaciğer perisinüzoidal bağ dokusunda altın kloroid yöntemi ile gösterilmiştir. Karaciğerin yaklaşık %15 lik kısmını oluşturan Kupffer hücreleri çok sayıda pseudopod (yalancı ayak) ve sitoplazmalarında endositotik veziküllere sahiptirler. Bu hücreler yaşlı eritrositleri metabolize etmek, hemoglobini sindirmek, immünolojik olaylarla ilgili proteinleri salgılamak ve kalın

bağırsaktan portal kana geçen bakterileri ortadan kaldırmakla görevlidir (16). Ayrıca hücrel immunitiyi de aktive etmektedir (31,32). Işık mikroskopik düzeyde bu hücreler incelenmek istendiğinde, vital boyaları takiben karaciğer kesitleri alınır. Fagositik aktivite sayesinde hücre içine alınan boya ile Kupffer hücrelerinin lokalizasyonu başarılı bir şekilde görülebilir (36,44).

Kök Hücreler: Karaciğer hasarı ve transplantasyon ile ilgili in vivo deneylerin sonuçlarına göre, hepatositler çok yüksek bir replikasyon kapasitesine sahiptirler. Bu da kök hücrelerden kaynaklanmaktadır (4). Kemirgen ve insanlarda projenitör ya da karaciğerde kök hücre popülasyonu bulunmaktadır. Mitojenik anlamda bir hareketlilik göstermeyen kök hücrelerin karaciğerde Hering kanallarında yerleşim gösterdikleri varsayılmaktadır (28,45). Bu nedenle karaciğer dokusu rejenerasyon gösteren barsak epitel, deri ya da kemik iliği gibi dokulardan farklıdır (46,47). Epitel hücrelerinin sürekli bölünme göstermelerine karşılık, karaciğerdeki kök hücreleri sadece hepatositlerin ya da safra kanalı hücrelerinin hasar görmesi gibi hallerde bölünme gösterirler ve bu özelliklerini sonra yavaşça kaybederler. Hepatositler periportal zondan vena sentralise doğru göç ederler ve bu göç süresince farklılaşmazlar (28). Bu nedenle karaciğerde hücre bölünmesinin bir merkezi yoktur. Mitotik aktivite, hücre göçü ve farklılaşmanın ardından yeni lobüller oluşur. Böylece karaciğer ağırlığı hızlı bir şekilde normal durumuna gelir (48).

Genel olarak karaciğerde rejenerasyonun başlaması, ilerlemesi ve kontrolü tüm karaciğer hücreleri tarafından sağlanır. Bölünmekte olan hepatositler, parankimal olmayan hücreler (Kupffer hücreleri, endotel hücreleri, Ito hücreleri) ve hücre dışı maddeler arasındaki ilişki de rejenerasyonun düzenlenmesinde önemli rol oynar (47,49). Moleküler seviyede yapılan araştırmalarda karaciğerde gözlenen ilişkiler ve bu ilişkilerde görev yapan faktörler hakkında daha fazla bilgi edinilmektedir.

Embriyoloji

Karaciğer, ön barsağın (foregut) endoderminden ve septum transversumun mesoderminden köken alır. Dört haftalık embriyoda, ön barsağın daha sonra duodenumun gelişeceği ventral bölgesinde bir divertikül meydana gelir. Bu divertikül, gelişmekte olan kalp ve mide arasındaki splanknik bir mezoderm kitlesi olan septum transversuma doğru uzanır. Divertikülün kaudal bölümü duktus sistikus ve safra kesesi şeklinde gelişir. Kranial bölümden ise karaciğer meydana gelir (50). Septum transversum, diyaframın bir kısmını ve bu bölgedeki

ventral mezogastriyumu oluşturur. Hepatik divertikül, ventral mezogastriyumun yaprakları arasında büyürken, iki kısma ayrılır; büyük kranial parça ve küçük kaudal parça (51,52).

Büyük kranial parça; karaciğer taslağını oluşturur. Çoğalan endodermal hücreler, ağ şeklinde yayılan hepatik kordonları ve intrahepatik safra kanallarını döşeyen epitel hücrelerini yaparlar. Karaciğerin fibröz dokusu, hematopoietik dokusu ve Kupffer hücreleri septum transversum mezenşiminden köken alır (52,53).

Küçük kaudal parça; safra kesesini oluşturur. Hepatik divertikülün sap kısmı da sistik kanalı oluşturur. Başlangıçta, ekstrahepatik safra yolları epitel hücreleriyle tıkalıdır ancak daha sonra bu hücrelerin dejenerasyonu sonucu vakuoller oluşur ve kanalize olur. Hepatik kanal ve sistik kanalı duodenuma bağlayan kordondan koledok kanalı gelişir. Onikinci haftada, karaciğer hücreleri safra yapmaya başlarlar (54). Safranın duodenuma gelişi onüçüncü haftadan sonra olur ve mekonyum denilen barsak içeriğine koyu yeşil renk verir (51,55).

Gelişimin ileri dönemlerinde, karaciğer kordonları vitellin ve umbilikal venlerle karışarak hepatik sinüzoidleri oluşturur. Karaciğer kordonları parankime farklılık gösterir ve safra kanallarının iç yüzünü döşer. Karaciğerle ön barsak ve karaciğerle karın duvarı arasında yer alan septum transversum mezodermi membranöz hale gelerek sırasıyla küçük omentum ve falsiform ligamenti oluşturur. Bu iki ligament birlikte ön barsakla, ön karın duvarı arasında peritoneal bağlantıyı oluştururlar ve bu yapı ventral mezogastrium adını alır (51,53).

Altıncı haftada karaciğerde hematopoiesis başlar. Hematopoietik aktivite gebeliğin son iki ayında azalmaya başlar ve doğumda karaciğerde sadece birkaç hematopoietik hücre adası kalır. Artık asıl hematopoietik aktiviteyi kemik iliği yapmaya başlar. Karaciğer 10. haftaya kadar karın boşluğunun büyük bölümünü kaplar. Vena umbilikalisten karaciğere akan oksijenli kanın miktarı karaciğerin gelişimini ve fonksiyonel segmentasyonunu belirler (54). Onuncu haftada karaciğerin ağırlığı toplam vücut ağırlığının %10'una ulaşır. Bu hacim artışının sebebi karaciğerin hematopoietik fonksiyonudur. Doğumda karaciğer ağırlığı vücut ağırlığının %5'i kadardır (51). Gelişimin ilk evrelerinde sağ ve sol lob büyüklüğü aynıdır. ilerleyen evrelerde sağ lob daha fazla büyür (51,53).

Anatomi

Karaciğer vücudun deriden sonra en büyük organıdır ve ağırlığı, 1300-1700 g arasında değişmektedir. Genişliği 14 cm, yüksekliği ise 16 cm kadardır. Karaciğerin diyaframla komşu olan yüzü konveks (facia diaphragmatica), iç organlarla komşu olan yüzü ise konkavdır (facia

viseralis). Karaciğerin iç organlarla komşu olan yüzünde üç oluk bulunur. Enine durumda olan ve iki yan oluşu birbiriyle birleştiren orta oluğa karaciğer kapısı (porta hepatis) adı verilir. Buradan, karaciğere giren çıkan kan damarları, safra yolları, sinirler ve lenf damarları geçer. Bu üç oluk karaciğeri dört loba ayırır. Sağ oluğun sağında bulunan kısma sağ lob, sol oluğun solundakine sol lob, porta hepatisin önündeki parçaya lobus quadratus (kuadrat lob), arkasındakine lobus caudatus (kaudat lob) denir. Lobların en geniş ve kalın olanı sağ lobdur (13). Yenidoğanda total vücut ağırlığının yaklaşık 1/20' si iken, yetişkinlerde bu oran 1/50' dir. Karaciğer, sağ 4-6. interkostal aralıktan midklaviküler hat boyunca kostal arka kadar uzanır. İnfiriorunda duodenum, transvers kolon, sağ böbrek, sağ sürrenal bez, medialde ise, özofagus ve mide ile komşudur. Karaciğer üst yüzeyi diafragma ile sınırlıdır. Porta hepatisdeki ve diyafragmatik yüzdeki birer küçük alan dışında karaciğerin tamamı periton ile örtülüdür ve bunun altında, ince bağ dokusundan oluşan Glisson kapsülü yer alır. Glisson kapsülü düzenli sıralanmış tip I, daha az oranda tip III kollogen lifler, fibroblastlar ve küçük kan damarlarından oluşmuştur (56-58). Karaciğeri örten Glisson kapsülü iki yaprağa ayrılarak diafragmaya yapışır, bu iki yaprak “anterior ve posterior koronar ligamentler” adını alır. Bu ligamentler sağda ve solda “triangüler” ligamentleri oluşturur, önde birleşerek “falsiform” ligamenti meydana getirirler. Falsiform ligament karaciğeri karın ön duvarına bağlar (56,57). Karaciğerin en alt kısmında oblitere olan sol umblikal venin oluşturduğu ligamentum teres hepatis yer alır. Karaciğeri falsiform ligament, koronar ligamentler ve ligamentum teres hepatis (yuvarlak ligaman) karın ön duvarına ve diafragmaya bağlar, hepatogastrik ligament de karaciğeri yerinde tutan ligamentlerden biridir. Hepatoduodenal ligamentin içinde vena porta, hepatik arter ve koledok bulunur. Önde safra kesesinin sol yanından, arkada vena kava inferiorun sol yanına uzanan çizgiye ‘Ana Portal Fissür’ veya ‘Cantlie çizgisi’ de denmektedir. Bunu ilk olarak 1898 yılında Cantlie ileri sürmüştür (56,59). Karaciğer intraperitoneal bir organ olup diafragmaya komşu olan area nuda kısmı hariç neredeyse tamamı periton ile kaplıdır (60). Diyafragma aracılığı ile akciğer, plevra, fibröz perikardiyum ve kalbin ventriküler bölümünden ayrılır (61,62).

Portal pediküllerin dağılımı ve bunların hepatik venlerle olan ilişkisi, safra yolları ve arteryel anatomi göz önüne alınarak karaciğer sekiz segmente ayrılmıştır. Buna göre sağ lobda segment 5, 6, 7, 8 ve sol lobda segment 2, 3, 4 vardır. Kaudat lob ayrı bir segment kabul edilip segment 1 olarak isimlendirilmektedir. Segmenter anatomi, kalan segmentlerin biliyer ve vasküler devamlılığını sağlamada, segmenter veya birkaç segmentin birlikte çıkarıldığı rezeksiyonlarda önem kazanır (58).

Karaciğer vücutta dolaşan toplam kanın %15'ini içerir (62). Karaciğer bağırsaklardan gelen besin maddelerini metabolize etmek üzere vücudun dolaşım sistemi içinde yerleşmiştir. Karaciğer portal ven ve hepatik arter olmak üzere iki kan damarından beslenir (32). Dakikada karaciğere gelen 1500 ml kanın % 25' i hepatik artere % 75' i ise portal vene aittir (63,64). Hepatik arter karaciğer dokusunun ihtiyaçları doğrultusunda birçok düzenleyici ajana benzer cevap verir (32). Karaciğer kanlanmasının %20'sini, oksijenlenmenin ise %50'sini sağlar (65). Arteria gastrica sinistra ve a. lienalis ile birlikte çöliak trunkustan çıkan a. hepatica propria, a. hepatica communis' in dalıdır ve omentum minus içerisinde, koledokun solunda, vena portanın önünde seyrederek karaciğere girer (66). Hepatik arter öncelikle karaciğer pedikülü içinde sağ ve sol, sonrasında da karaciğerin segmentlerine göre dallara ayrılarak interlobüler arterleri oluşturur. Bu arterlerden bazıları portal yapılara akarken, bazıları da portal alanlardan farklı uzaklıklarda sinüzoidler içinde direkt olarak sonlanan arteriyolleri (giriş arteriyolleri) oluşturur. Bu sayede sinüzoidler içinde arteriyel ve portal venöz kan karışır (17,56).

Karaciğerin venöz drenajı üç major hepatik venle sağlanır: Sol hepatik ven 2. ve 3. segmentlerin kanını alır, orta hepatik venle birleşmek üzere yukarı yönde parankim içinde oldukça yüzeysel bir durumda seyreder. Sağ lobun kanı ise; sağ hepatik ven ile inferior vena kavaya boşalır. İnsanların %50'sinde 3. ve 4. segmentten kan alıp sol hepatik vene getiren ve "umbilikal fissür veni" adı verilen bir ven daha vardır. Bu ven orta hepatik venin bağlandığı fakat 4. segmentin rezeke edilmediği durumlarda bu segmentin drenajını sağlar (56,57,67). Orta hepatik ven genellikle sol hepatik venle birleşip tek trunkus halinde inferior vena kavaya açılır. Ayrıca, %25 oranında sağ karaciğerden doğrudan inferior vena kavaya ulaşan hepatik venler vardır. İzole segment rezeksiyonlarında bu hepatik venlerin varlığı rezeksiyonu kolaylaştırır (67,68).

Splenik ven ve superior mezenterik ven, pankreas boynu hizasında birleşirler. Inferior mezenterik ven bu venlere katılır ve portal ven oluşur. Portal ven, içinde kapak bulunmayan bir damardır. Mide, ince ve kalın barsaklar, pankreas ve dalaktan gelen kanı karaciğere taşır. Vena mezenterika süperior ile vena lienalisin birleşmesinden oluşur (64,69). Portal ven, karaciğer hilusuna gelmeden sol gastrik veni (koronar ven) ve bazı küçük dalları alır. Sol portal ven dalı sağa göre daha uzun ve yataydır. Portal ven dalları karaciğer içinde segmentlere göre dağılım gösterir (24,27,34). Portal ven dallanarak portal triadlara portal venüller verir. Bazen interlobüler dallar olarak da isimlendirilen portal venüller lobülün

periferinde seyreden dağıtıcı venleri oluştururlar. Dağıtıcı venlerden çıkan küçük giriş venülleri sinüzoidlere açılır. Sinüzoidler lobülün merkezinde santral veni oluşturmak üzere birleşirler. Santral ven, lobül boyunca ilerledikçe daha fazla sinüzoid alır ve çapı giderek artar. Sonunda lobülü terkeder ve daha büyük olan sublobüler ven ile birleşir. Sublobüler venler giderek birbirine yaklaşır ve kaynaşır. Böylece iki ya da daha fazla sayıdaki büyük hepatik venler oluşur. Bu venler de vena kava inferiora açılır (17,18,56). Portal ven akımı, karaciğer kanlanmasının %80'ini, oksijenlenmesinin ise %50'sini sağlar ve gastrointestinal emilim sonrası emilen sıvıları karaciğer kapillerine doğru taşır (32,65).

Karaciğer, ductus thoracicus'a gelen lenf sıvısının %25-50'sini üretir. Karaciğerin lenf damarları derin ve yüzeysel olmak üzere iki grupta toplanır. Derin olanları karaciğer damarları etrafındaki bağ dokusu içerisinde, yüzeysel olanları ise Glisson kapsülünde bulunur (70). Hilumda organa portal ven ve hepatik arter girer, sağ ve sol hepatik kanallar ve lenfatikler çıkar (16).

Karaciğer hem sempatik hem de parasempatik sinirlerle uyarılır. Karaciğerin innervasyonu medulla spinalis'in T9 ve L1 segmentlerinden gelen sempatik liflerle ve vagus sinirinden gelen parasempatik liflerle olur. Porta hepatis bölgesinden portal kanallar yoluyla karaciğer içersinde ilerler. Sempatik lifler kan damarlarını, parasempatik lifler de duvarında düz kas içeren büyük safra kanallarını sinirlendirirler (56,64,69,71).

Fizyoloji

Karaciğer, bağırsaklardan gelen besin maddelerini metabolize etmek ve depolamak üzere vücudun dolaşım sistemi içinde oluşmuş bir organdır (18). Karaciğerin birçok metabolik ve yaşamsal fonksiyonu vardır. Bunlar; sindirilen proteinlerin, karbonhidratların ve lipidlerin metabolize edilmesidir.

Karbonhidrat Metabolizması: Birçok değişik işlemi kapsayan karbonhidrat metabolizması;

- a) Glikojen depolama,
- b) Galaktoz ve fruktozun glikoza dönüştürülmesi,
- c) Glikojenez
- d) Karbonhidrat metabolizması ara ürünlerinden birçok ara ürünün oluşmasıdır.

Karaciğer kandaki fazla glikozu glikojen şeklinde depo eder. Kandaki glikoz seviyesi

düştüğünde ise tekrar glikojeni glikoza çevirerek kana verir. Buna karaciğerin glikoz tamponlama fonksiyonu adı verilir (42,72-74).

Yağ Metabolizması: Yağ metabolizması kısmen vücudun tüm hücrelerinde yapılsa da, bu metabolizmanın başlıca işlemleri karaciğerde yapılır. Bu özgün fonksiyonlar şöyle özetlenebilir;

- a) Yağ asitlerinin oksidasyonu,
- b) Kolesterol, fosfolipit ve lipoprotein sentezi,
- c) Karbonhidrat ve proteinlerden yağ sentezi (72-74).

Protein Metabolizması: Karaciğer hücresi, öncelikle kendi varlığı için gerekli proteinlerin senteziyle beraber çeşitli plazma proteinlerinin de sentezine katılır. Karaciğerin protein metabolizmasındaki görevleri; plazma proteinlerinin sentezi, vücut sıvılarından amonyağın temizlenerek üre oluşumu, aminoasitlerin deaminasyonu ve değişik aminoasitlerin sentez ve birbirine dönüşümüdür. Karaciğerin sentezlediği plazma proteinleri arasında ise bağlayıcı ve taşıyıcı proteinler (transferrin, seruloplazmin, albümin, haptoglobulin), hemostaz elemanları (protrombin, fibrinojen vb.), proteaz inhibitörleri (anti-trombin-3, alfa-1 antitripsin) ve doku inflamasyonunda rol oynayan immünglobülinler ve C-reaktif protein bulunmaktadır. Bu fonksiyonların sadece karaciğer tarafından yürütülmesi ve başka organların bu fonksiyonları geçici veya kalıcı olarak yerine getirememesi, karaciğeri protein metabolizması açısından alternatifsiz tek seçenek olarak yapar (72,56).

Demir Metabolizması: Vücuttaki hemoglobin molekülünde bulunan demirin haricindeki geriye kalan demirin büyük bir kısmı karaciğerde ferritin olarak depolanmaktadır. Ayrıca karaciğer hücrelerinde bulunan ve demir ile birleşebilen apoferritin adlı protein kan demirinin tampon işlevini yürütür (56,72).

Detoksifikasyon Fonksiyonu: Karaciğer başta kalsiyum olmak üzere elektrolitlerin, vücutta salgılanan birçok hormonun (örneğin; östrojen, kortizol, tiroksin) yıkım ve atılım fonksiyonunu yürütür. Elektrolitlerin, hormonların yanı sıra sefalosporinler ve eritromisin gibi antibiyotikler dâhil çeşitli ilaç grupları da safra yoluyla karaciğerden atılır (62). Karaciğer bu detoksifikasyon fonksiyonunu, oksidasyon, metilasyon, asetilasyon, esterifikasyon ve konjugasyon gibi işlemlerle yapar (72).

İmmunolojik Fonksiyonu: Karaciğer, retiküloendotelial sistemdeki Kupffer hücreleri aracılığı ile bakterilerin, boya maddelerinin ve diğer artıkların fagositoz yoluyla kandan temizlendikleri büyük bir filtre görevi görür. Karaciğerdeki Kupffer hücreleri, RES hücrelerinin % 60'ını oluşturur (56,75).

Hematolojik Fonksiyonlar: Karaciğer embriyolojik yaşamda hematopoetik sistemin temel hücreleri olan miyelositlerin, megakaryositlerin, eritrosit ve eritroblastların üretim yeridir. Normal şartlarda doğumdan sonra duran bu fonksiyon, kemik iliğinin görevini yapamadığı durumlarda tekrar aktif hale gelir (69,76).

Safra Salınımı: Safra üretimi hepatositlerin kan komponentlerini alıp, dönüştürerek safra kanaliküllerine salgılamaları nedeniyle bir anlamda ekzokrin bir fonksiyondur. Safra, yağların sindirim ve emilimde önemli rol oynar (27,72-74).

Pıhtılaşma Faktörlerinin Metabolizması: Karaciğer öncelikle kan pıhtılaşmasında rol oynayan proteinlerin çoğunun sentezinde görev alır. Bu arada fibrinojen, protrombin ve V, VII, VIII, IX, X, XI ve XII. faktörlerin sentezi karaciğerde yapılır. Protrombin ile VII, IX ve X'uncu faktörlerin yapımı için K vitamini gereklidir. Karaciğer kandaki plazminojen aktivatörlerini uzaklaştırarak kontrolsüz fibrinolizis olayına da engel olur. Karaciğer bu fibrinolitik faktörlerin yapım ve yıkımından sorumludur. Karaciğerde başta vitamin A olmak üzere karaciğerde vitamin D ve B₁₂ de depo edilir (72-74).

KARACİĞER HASARI

Metabolik, toksik, mikrobik, dolaşımsal ve neoplastik birçok farklı hastalık karaciğeri etkiler. Bazı durumlarda hastalık primer olarak karaciğerde oluşurken, kalp yetmezliği, yaygın kanser, ekstrahepatik enfeksiyonlar ve alkolizm gibi hastalıklarda karaciğer sekonder olarak hasara uğrar (77).

İnflamasyon

Akut ya da kronik inflamatuvar hücrelerin karaciğere gelerek hepatositlerde oluşturduğu hasara hepatit adı verilir. İnflamasyon sadece portal bölgede (lökositlerin giriş bölgesinde) sınırlı olabileceği gibi, tüm parankime de yayılabilir. Bazı durumlarda

inflamasyonu hepatosit nekrozu izlese de, bunun tam tersi de gerçekleşebilir. Hepatositler nekroza uğradığında kupffer hücreleri (makrofajlar) ölü hücreleri hemen fagosite ederler ve normal parankim içerisinde inflamatuvar hücre gruplarını oluştururlar (77).

Dejenerasyon

Toksik ya da immunolojik nedenlerle meydana gelen hasar, hepatositlerde düzensiz kümelenmiş, büyük berrak boşluklar içeren, sitoplazmalı, ödemli bir görünüm oluşmasına neden olur (balonlaşma dejenerasyonu). Çeşitli zararlı etkenler hücre ve dokuların yapılarının bozulmasına ve görevlerini yerine getirememesine neden olur; buna dejenerasyon denir. Hepatositlerde demir, bakır, atılamayan safra materyali gibi bazı maddeler birikebilir. Yağ damlacıklarının hepatositler içinde birikmesine steatoz denir. Nukleusun yerini değiştirmeyen birden fazla küçük yağ damlacığının varlığı mikrovesiküler steatoz olarak tanımlanır. Bu, alkolik karaciğer hastalığı, gebeliğin akut yağlı karaciğeri gibi bazı durumlarda meydana gelir (77).

Nekroz

Nekrozu yapan başlıca etken iskemi, yani kanlanma bozukluğudur. Karaciğerde hasara yol açan herhangi bir olay hepatosit nekrozuna yol açabilir. Hepatosit nekrozu, karaciğer lobülleri içerisinde tek tek hücrelerde görülebilir (odaksal nekroz) ya da periportal parankim ile inflamasyonlu portal bölgeler arasında izlenebilir (77).

Siroz

Siroz, fibrozisin ilerlemiş en son şeklidir ve geri dönüşümsüzdür (78). Siroz patogeneziindeki temel olay, programlanmış fibrozistir. Sirozda tip I ve tip III kollajenler, lobülün tüm bölümlerinde birikir. Sirozdaki fazla kollajenin başlıca kaynağı; Disse aralığında bulunan hepatik stellat hücrelerdir (HSH) ve bu hücreler normalde yağ ve A vitamini depolamakla görevlidir. Siroz gelişimi sırasında HSH'ler aktive olarak retinil ester depolarını kaybeder ve miyofibroblast benzeri hücrelere dönüşürler (77). Sirozda hepatosit hasarı (dejenerasyon ve nekroz), hepatosit rejenerasyonu, iltihabi reaksiyon, bağ dokusu septumlarının oluşması, safra kanalı proliferasyonu ve karaciğer içi damar yatağının distorsiyonu gibi histopatolojik değişiklikler görülebilir (79).

Hepatik fibrozisin ilerleyici ve geri dönüşsüz olduğu düşünülse de, fibrozisin patofizyolojisi hakkında son 20 yıldır artan hücresel ve moleküler bilgilerle, hayvan modellerinden ve insan çalışmalarından elde edilen veriler yakın zamanlarda bu yargıyı değiştirmiştir (80). Karaciğer fibrozisinin eskiden bilindiğinin aksine irreversibl olmadığı, ESM ve skar doku birikiminin statik değil dinamik ve regüle edilebilen bir süreç olduğu anlaşılmıştır (81). Hepatik fibrozis süresince ESM proteinaz aktivasyonundaki yetersizlik nedeniyle hasarlı karaciğer dokusunun normal yapıya yeniden dönüştürülmesi çok kolay değildir. Ancak fibrojenik uyarılma engellenebilirse aktif HSH miktarı azalır (61).

KARACİĞER TRANSPLANTASYONU

Organ transplantasyonları arasında karaciğer transplantasyonu önemli farklılıklar gösterir. Günümüze kadar transplantasyonu yapılan organlar arasında teknik açıdan en güç olanı şüphesiz ki karaciğer transplantasyonudur. Teknik özelliklerinin yanında karaciğer metabolizmasının oldukça kompleks olması transplantasyon sonrasında önemli sorunlara yol açmaktadır. Böbrek hastalıklarında uygulanabilen diyaliz gibi bir yöntemin karaciğer için olmaması transplantasyonu daha da güçleştirmektedir. Tüm bu güçlüklerle rağmen karaciğer transplantasyonu günümüzde başarı ile uygulanabilen altın standart tedavi modalitesidir. Karaciğer transplantasyonunun başarı ile yapılabilirliği şüphesiz immünsüpresyon ve teknikteki gelişmelere bağlıdır (82). Karaciğer transplantasyonu literatürde ilk olarak Welch tarafından 1955’de köpek modelinde yapılmıştır. 1963’de Starzl (83) tarafından insan karaciğer transplantasyon çalışmaları başlatılmıştır ve insanda karaciğer transplantasyonu başarı ile yapılmıştır. 1960-70’lerde de Starzl ve Calne (84) transplantasyon çalışmalarına devam etti. Survey oranları ilk yıllarda %50’nin altındaydı ancak teknik ve postopertatif hasta tedavi ve takibindeki gelişmelere paralel olarak survey oranları zamanla iyileşmiştir.

KARACİĞER REJENERASYONU

Karaciğer hücreleri yavaş yenilenmesine karşın rejenerasyon için uygun bir organdır. Cerrahi yollarla karaciğerin bir kısmının alınması veya toksik maddelerin etkisiyle kaybı, rejenerasyonu başlatır. Hücre proliferasyonu periportal alanda başlar ve lobülün ortasına doğru hücre dizileri yeniden şekillenir. Hücreler bölünmeye devam ederken metabolik fonksiyonlarını devam ettirirler (26).

Karaciğerin rejeneratif kapasitesi ile ilgili ilk bilgilere Hesiodosun Theogonisinde rastlanmaktadır. Bir Titan olan Prometheus ateşi çalarak insana verdiği ve insanı şımarttığı

için Zeus tarafından cezalandırılır. Ceza olarak Kafkas dağlarının en yüksek tepesine zincirlenir. Karaciğerinin bir kısmı her gün bir kartal tarafından yenir ve her gece eski halini alır. Ancak gerçek anlamda karaciğer rejenerasyonu fikrini ilk kez 1833 te Cruveilhier ortaya atmıştır (85). Bilimsel çalışmalar 1900'lü yıllarda Amerikalı Higgins ve Anderson (86) adlı bilim adamları tarafından sıçanlarda eter anestezisi altında subtotal lobektomiyle (%70-80) orta ve sol lobu çıkartmışlardır, %75 lik karaciğer ağırlığının kaybının bir ayda giderildiğini gözlemişlerdir. Deneysel hayvan rezeksiyon modelinde rejenerasyon cevabı karaciğerin 2/3'ü rezeke edildiğinde maksimumdur. Daha küçük miktarda parankim çıkarıldığı zaman restorasyon daha yavaş ilerler, 2/3'ü aşan rezeksiyonlarda DNA sentezi ve mitotik aktivite de bozulma olur, sıçanlarda subtotal (% 90) hepatektomi rejenerasyon olmaksızın ölüme yol açar. Segmental veya lobar rezeksiyonlar ise insanlarda tümör cerrahisi yada canlı donörlerden transplantasyon amacıyla sıklıkla uygulanmaktadır (86-91). Bununla beraber karaciğerde doku kaybı ile sonuçlanan yaralanmalar, hastalıklar (viral hepatit, siroz ve toksik olaylar) veya karaciğerin cerrahi olarak bir kısmının çıkartılması gibi olaylardan sonra hızla kompensatuvar bir büyüme görülür ve bu büyüme karaciğer erişkin boyutlarına ulaştığında durur. Hepatik rejenerasyon için kabul gören genel görüş organizmadan çıkan sinyallerin düzenleyici etkisi ile karaciğer optimum boyuta ulaşana kadar devam eden son derece mükemmel organize olmuş bir olaylar zinciridir. Normal bir karaciğerin herhangi bir zamanda yapılan kesitlerinde hepatosit popülasyonunun çok seyrek mitoz göstermesi bu durgunluğun bir ifadesidir (92).

Karaciğer en geniş hücre proliferasyon özelliğine sahip organdır. Hepatositlerin sadece %0.0012-%0.01'i hayatın herhangi bir döneminde mitozu uğramaktadır (93-95). Sağlıklı karaciğerdeki bu düşük turnover toksik karaciğer hasarı veya cerrahi rezeksiyon durumunda %3 veya daha yüksektir (87,96,97). Karaciğerin 2/3'nin kaybından sonra iki hafta içinde fonksiyonel karaciğer iyileşmesi tamamlanmaktadır. Rejenerasyon cevabı tipik olarak kalan karaciğer dokusunun asiner yapısının proliferasyonuna bağlıdır. Rezeksiyon vakalarında bu sonuç, rezeke edilen lobun restorasyonundan ziyade kalan karaciğer dokusunun hipertrofisine bağlıdır. Karaciğer rezeksiyonu veya parsiyel hepatektomi karaciğer kütlelerini azaltır fakat az da olsa geride hasarlı hücreler bırakır. 2/3 parsiyel hepatektomi modelinde, sol ve medial loblar ligate edilip eksize edilir. Böylece karaciğerin %65-70'i eksize edilmiş olur (98). Parsiyel hepatektomi sonrası geride kalan hepatik segmentler artan portal kan akımı ve basıncının etkisi altında kalmasına rağmen, parsiyel hepatektominin halen hücresel hasarın eşlik etmediği saf karaciğer rejenerasyonunu sağlayan en iyi yaklaşım olduğu in vivo

rejeneratif cevap çalışmalarında gösterilmiştir. Parsiyel hepatektomiden sonra 24 saat içinde aktif hücre replikasyonu başlar ve organın ilk ağırlığına erişinceye kadar devam eder. İlk 10 gün içinde önemli ölçüde rejenerasyon oluşur ve bu olay 4-5 haftada tamamlanır (8).

Rezeksiyon Sonrası Hepatosit Siklusu ve Hücresel Mekanizmalar

Hepatositler karaciğerin kütle olarak %80'ini, hücre sayısı olarak da %60'ını oluştururlar, hücre siklusuna en hızlı başlayan hücrelerdir. Bu hücrelerdeki DNA sentezi gibi değişiklikler 24 saat içinde hızla meydana gelmektedir (99,100). Karaciğerde normalde hepatosit replikasyonu yok denecek kadar azdır. Fare ve sıçanlarda karaciğerin yaklaşık %70'inin çıkarıldığı standart bir parsiyel hepatektomi sonrasında, genç hayvanlarda rejenerasyon boyunca hepatositlerin yaklaşık olarak %95'i bölünür. Yaşlı hayvanlarda ise karaciğer onarımının belirgin olarak daha yavaş olması sebebiyle bu oran yaklaşık % 70'e düşer (101). Yapılan birçok parsiyel hepatektomi sonrasında replikasyon, ratlarda yaklaşık 12 saat, farelerde ise yaklaşık 32 saat sonra başlamaktadır. Hepatositlerin replikasyon göstermediği sessiz dönemi G_0 fazı olarak adlandırılır. Bu dönemde hücreler henüz siklusa girmemiştir. Siklus hepatositlerin hücre siklusuna girdiği G_1 fazı, DNA replikasyonunun gerçekleştiği S fazı ve mitozun gerçekleştiği M fazlarından oluşur. Parsiyel hepatektomi sonrasında hepatosit replikasyonunda türler arasındaki başlangıç ve pik zamanlarındaki farklılıklar (ratlarda 24 saat, farelerde 42 saat) G_1 fazı süresindeki değişiklikleri yansıtır.

Deneysel çalışmalarda gösterilmiştir ki, rat hepatositleri fare karaciğerine transplante edildiğinde aynı doku ortamında olmasına rağmen her bir türün hepatositleri kendi türünün replikasyon saatlerine uygun olarak hücre siklusunu sürdürmektedir (102).

Karaciğer rezeksiyonu sonrası karaciğer rejenerasyonunda büyümeden sorumlu iki dizi hücre grubu olup bunlar hepatositler ve oval hücreler olarak bilinen progenitör (kök) hücrelerdir (103). Oval hücreler (prekürsör hücreler) rezerv kompartmanı olarak görev yaparken karaciğerde yaralanma veya rezeksiyon durumunda ilk olarak ayrılaşmış hücreler olan hepatositler devreye girer. Parsiyel hepatektomi sonrası hepatik dokunun onarımı amacıyla hepatositleri sırasıyla duktus epitel hücreleri, kupffer hücreleri, stellat hücreler ve sinüzoidal endotel hücreleri izlemektedir. Normal şartlarda uykuda olan hepatositler rejeneratif bir uyarı alması durumunda ise çok yüksek bir proliferatif kapasiteye sahiptir. Karaciğer transplantasyonu yapılan farelerde bu hücrelerin 70 döngüden fazla replikasyon yapabildikleri gösterilerek kanıtlanmıştır. Hepatosit proliferasyonunun inhibe olduğu durumlarda rezerv kompartmandaki oval hücreler aktive olurlar. Akut karaciğer yetmezliği sonrasında alınan seri biopsilerde bu progenitör hücrelerin hepatositlerin rejenerasyonundan

büyük ölçüde sorumlu oldukları gösterilmiştir. α -Fetoprotein, karaciğerde kök hücreler tarafından üretildiğinden, karaciğer yaralanmasında ortaya çıkan serum α -fetoprotein miktarı karaciğerdeki progenitör hücre proliferasyonunun düzeyini gösterir (104-106).

Karaciğer transplantasyonu sonrası, hepatosit üretiminde kemik iliği kaynaklı hücrelerin rol aldığı konusu tartışmalıdır. Çünkü transplante insan karaciğerlerinde kemik iliği kaynaklı hepatositler, total hepatosit popülasyonunun %1'ini nadiren geçmektedir. Bunun yanı sıra rodentlerde de parsiyel hepatektomi sonrası karaciğer rejenerasyonunda kemik iliği kaynaklı hepatositlerin varlığına dair bir kanıt bulunamamıştır (102). Ancak yapılan hayvan deneylerinde, transplante karaciğerde veya parsiyel hepatektomi sonrasında, hepatositlerin tersine, kemik iliği kaynaklı endotelial hücreler, tüm endotelial hücrelerin %20 veya daha fazlasını oluşturur (107).

Karaciğer rejenerasyonunda hepatosit ve kök hücrelerden başka parankim dışı hücreler de önemli rol oynarlar. Hepatositler kadar parankim dışı hücrelerin replikasyon zamanı da göreceli olarak iyi ayarlanmıştır. Hepatositlerin replikasyon pikinden birkaç saat sonra parankim dışı hücrelerin pik replikasyonu gerçekleşir. Fonksiyonel olarak Kupffer hücreleri, endotelial hücreler, stellat hücreleri normal hepatosit proliferasyonunda önemlidir. Çünkü bu hücreler hepatosit replikasyonu için gerekli olan hemen hemen tüm sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin kaynağıdır (108).

PROLİFERE HÜCRE NÜKLEER ANTİJENİ

Prolifere hücre nükleer antijeni, genomik DNA replikasyonu, rekombinasyonu, tamiri ve DNA polimeraz gama için gerekli hücre proliferasyonunun başlamasında önemli rolü olan 36 KD ağırlığında temel bir proteindir (109,110). PCNA boyanan hücreler normal karaciğer dokusunda oldukça az sayıda iken, rejenerasyon olan karaciğer dokusunda artar (111). PCNA, ilk kez 1986 yılında Bravo (112) tarafından bulunmuş ve siklin olarak adlandırılmıştır. Geni 20. kromozomda yerleşiktir. Bu protein hem bitkilerde hem hayvanlarda bulunur. Sıçandaki aminoasit dizisi insanınkinden 261 aminoasitte sadece 4 aminoasit farklıdır. Hücrelerde başlıca DNA replikasyonu veya sentezi olan yerlerde bulunur (113).

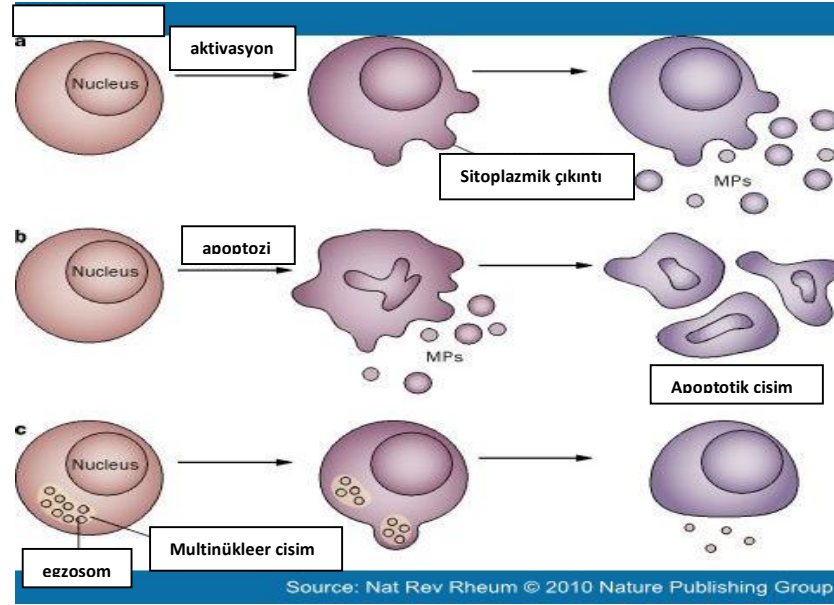
Hücre siklusunun G_1 fazında sentezlenmeye başlayan PCNA, S fazında en yüksek seviyesine ulaşır. G_2 ve mitoz evresinde ise PCNA miktarı düşer. PCNA bu özellikleri nedeniyle bir proliferasyon işaretleyicisi olarak kullanılır. G_1 evresinden S evresine geçen hücrelerde PCNA ekspresyonu çekirdekte belirlenerek bir hücrenin mitotik erki izlenebilir

(112). Normal karaciğerde PCNA antikorları ile immünohistokimyasal inceleme sonrası önemsenmeyecek kadar az sayıda hücrede boyanma saptanırken, rejenere olan karaciğerde 24. ve 48. saatlerde son derece yüksek sayıda hücrede pozitif boyanma saptanmaktadır . Selzner ve Clavien (114) sıçanlarda hepatektomi sonrası PCNA oranını 24. saatte % 23, 48. saatte ise % 25 olarak bildirmişlerdir.

Normal proliferasyon gösteren hücreler ile tümörlerde sentez edilen PCNA, sentez hızı hücrelerin proliferasyon ve DNA sentezi hızı ile doğru orantılıdır. İstirahattaki hücreler farklı mitojenlerle uyarıldığında aynı derecede PCNA ve DNA sentezi yapıldığı gösterilmiştir. Biyolojik yarı ömrü yaklaşık 20 saattir (112). Hem hücre DNA sentezi ve onarımı için, hem de hücre siklusunun ilerlemesi için PCNA' nın gerekli olduğu gösterilmiştir (115).

APOPTOZİS

Son yıllarda histopatoloji, genetik ve moleküler biyolojide yapılan yoğun araştırmalar bütün hayvansal hücrelerin kendilerini öldürecek bir genetik düzeneğe sahip olduğunu ortaya koymuştur. Normal koşullar altında zedelenmiş veya yaşlanmış hücreler organizmanın hücresel homeostazı'nın sağlanması için apoptozis olarak adlandırılan iltihabi olmayan ve enerji gerektiren bir tür hücre ölümü ile kendilerini feda ederler (116-118). Apoptozis fizyolojik hücre ölümünün en sık görülen formudur ve birçok mekanizmada kilit rol üstlenir. Bu ölüm şekli 1970'li yılları öncesinde büzüşme nekrozu olarak tanımlanmaktaydı, ilk kez, Kerr ve ark. (116) tarafından latince sonbaharda ağaçlardan veya çiçeklerden kuruyan yaprakların düşmesini anlatan 'apoptosis' sözcüğü ile adlandırılmıştır. Bu tanımlamadan sonra da Cohen (119) ilk olarak apoptozisi gerçekleştirmiş ve DNA yıkımının apoptozisin en belirgin özelliği olduğunu ortaya koymuştur (Şekil 3.).



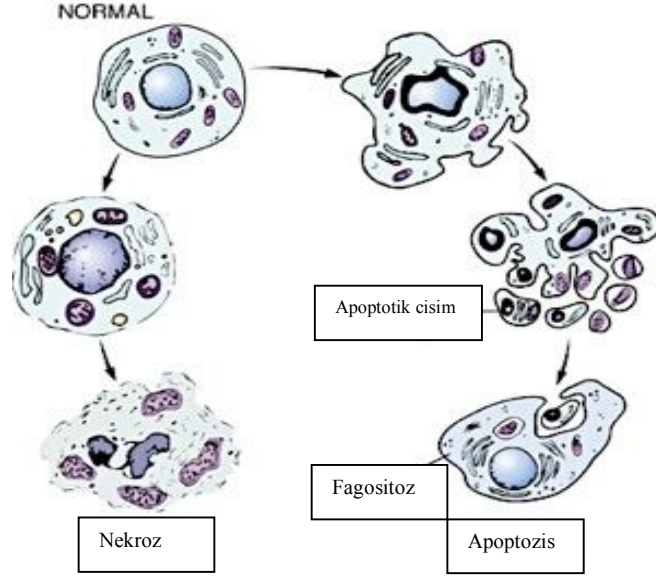
Şekil 3. Apoptozisin hücresel süreci (120)

Embriyonik gelişim esnasında organogenezis safhasında Müllerian ve Wolffian kanallarının gerilemesi, parmak arası perdelerin yok olması ve kalp gibi lümene sahip organların lümenlerinin oluşması apoptosis ile gerçekleşir (121,122). Embriyonik gelişim tamamlandıktan sonra da çok sayıda hücrenin sürekli yenilenmesi gerekir. Örneğin, kırmızı ve beyaz kan hücreleri bütün hayat boyunca hematopoetik projenitör hücreler tarafından yenilenirler, bu hücrelerin optimum kan seviyelerinde tutulması için fizyolojik hücre ölümü gerekli bir olaydır. Ayrıca menstrüel siklus sırasında endometriyumun hormon-bağımlı involusyonu, sitokin azlığından sonra immün hücrelerin ölümü, T-hücrelerinin gelişen timusta negatif seleksiyon yolu ile silinme mekanizmasında olduğu gibi çok sayıda fizyolojik olayda apoptozisin rol oynadığı düşünülmektedir.

Apoptozis karaciğer greftlerinde akut rezeksiyon sırasında görülen hepatosit hücre ölüm yoludur. Hepatositlerin apoptozisindeki yönetici moleküllerden başlıcaları; Fas ligand/fas, TGF beta-1/ TGF beta-1 reseptörü, TNF alfa/TNF alfa reseptörü ve bcl-2'dir (123).

İrradyasyon ve virus enfeksiyonları gibi patolojik uyaranlar da apoptozisi uyabilir. Örneğin Councilman cisimcikleri olarak adlandırılan apoptotik hücre parçacıkları hepatitte karaciğer hücrelerinde bulunmuştur. Bu durumlarda vücut virus ile enfekte hücreleri bu şekilde ortadan kaldırır. Ayrıca hücresel immüniteden sorumlu olan T-lenfositleri de virüs ile enfekte hücrelerde apoptozisi uyararak virüslere karşı koyar (119).

Apoptoziste ana morfolojik olay, nükleusun yoğunlaşması ve daha sonra parçalara ayrılmasıdır. Ayrıca mitokondriyal hasar, çekirdek zarı kırılması, DNA fragmentasyonu, kromatin yoğunlaşması ve apoptotik cisimlerin şekillenmesi gibi morfolojik değişiklikler de görülür (Şekil 4.) (124-126).



Şekil 4. Apoptozisin hücresel süreci (127)

TUNEL Tekniği

Apoptotik hücre fraksiyonları, ilk kez Gavrieli ve ark. (128) tarafından tanımlanan “Terminal deoxynucleotidyl transferase (Tdt)- mediated dUTP-biotin nick end-labeling” (TUNEL) yöntemi ile ortaya konulabilir ve sayılabilir. Tepkime oldukça özgündür ve yalnızca apoptotik çekirdekler boyanır. Yöntem deoksiniükleotidil transferaz (Tdt)’ın “polydeoxynucleotide” polimerinin sentezini takiben DNA’nın 3’-OH uçlarına özgün olarak bağlanması üzerine dayanır. Kesitlerdeki çekirdek DNA’sı önce proteolitik bir işleme tabi tutulur ve terminal TdT, DNA kırılmalarının olduğu alanlarda biotinli deoksiüridini birleştirmek için kullanılır (128,129). Serbest olarak bulunan nükleotidler digoksigenenin-konjugat eklenmesiyle bir oligomer oluştururlar. Daha sonra digoksigenin ile konjuge olan nükleotidler peroksidaz reaksiyonu verebilen anti-digoksigenin antikoru ile bağlanması sağlanır. Böylece bağlanmış peroksidaz antikoru, immunohistokimya ve immunositokimya hassas görünüm sağlayan kromojenik substratlarla bağlanması sağlanır. Sonuç olarak apoptotik cisimciklerde çok yüksek oranda bulunan 3’-OH uçlarının hassas ve spesifik boyanması sağlanır (130).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

DENEKLER

Çalışmamızda Trakya Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Birimi'nde üretilen, ağırlıkları 250-300 g arasında değişen, aynı biyolojik ve fizyolojik özelliklere sahip Wistar albino türü 35 adet erişkin erkek sıçan kullanıldı. Deney süresi boyunca, tüm deneklerimiz, optimum laboratuvar koşulları (22 ± 1 °C, 12 saat aydınlık/karanlık siklusunda) altında, günlük içme suyu ve % 21 ham protein içeren pelet yemlerle (Purina) beslendi. Düzenli olarak kafes bakımları yapıldı. Deneyde toplam 5 grup oluşturuldu.

Grup I: (Kontrol grubu) Bu grupta bulunan sıçanlara herhangi bir işlem uygulanmadı.

Grup II: Karaciğer rezeksiyonundan 1 gün sonra inceleme için karaciğer dokuları alınan grup.

Grup III: Karaciğer rezeksiyonundan 3 gün sonra inceleme için karaciğer dokuları alınan grup.

Grup IV: Karaciğer rezeksiyonundan 7 gün sonra inceleme için karaciğer dokuları alınan grup

Grup V: Karaciğer rezeksiyonundan 14 gün sonraki inceleme için karaciğer dokuları alınan grup

Çalışma için Trakya Üniversitesi Etik Kurulu'ndan (Ek 1) 09.06.2011 tarihinde onay alındı.

HEPATİK REZEKSİYON YÖNTEMİ

Sıçanlara operasyon öncesi ketamin (Ketalar®, 10ml, 50mg/ml, Pfizer, ABD) (25mg/kg, intramuskuler) 50mg/kg/ip, xylazine (Rompun® 50ml, 23.32 mg/ml, Bayer, Almanya) 5mg/kg/ip ile genel anestezi uygulandı. Laparotomi öncesi bakteriyel translokasyonu önlemek amacıyla intramusküler yoldan 25 mg/kg sefazol flakon (Mustafa Nevzat İlaç Sanayi A.S., İstanbul, Türkiye) yapıldı (131). Üst orta hat insizyon ile laparotomi uygulandı. Karaciğerin sol lateral ve median lob pedikülleri 4/0 ipekle bağlanarak Higgins ve Anderson'un tanımladığı şekilde %70 hepatektomi yapıldı (48). Cerrahi işlem sonrasında fasya 3/0 vikril, cilt 4/0 ipekle kapatıldı ve povidone iodine ile temizlendi. Post-operatif 24. saatten itibaren oral su ve diyet alınmasına izin verildi (132).

DENEY DÜZENİ

Her grupta 7 hayvan olacak şekilde bir kontrol ve dört çalışma grubu olmak üzere sıçanlar 5 gruba ayrıldı.

Grup I: Kontrol grubu (n=7)

Grup II: Çalışma grubu (1 gün) (n=7)

Grup III: Çalışma grubu (3 gün) (n=7)

Grup IV: Çalışma grubu (7 gün) (n=7)

Grup V : Çalışma grubu (14 gün) (n=7)

Grup I. Kontrol grubu (n=7): Bu grupta bulunan sıçanlara herhangi bir işlem uygulanmadı.

Grup II. Çalışma grubu (1 gün) (n=7): Bu gruptaki sıçanlar hepatektomiden 1 gün sonra sakrifiye edildi.

Grup III. Çalışma grubu (3 gün) (n=7): Bu gruptaki sıçanlar hepatektomiden 3 gün sonra sakrifiye edildi.

Grup IV. Çalışma grubu (7 gün) (n=7): Bu gruptaki sıçanlar hepatektomiden 7 gün sonra sakrifiye edildi.

Grup V. Çalışma grubu (14 gün) (n=7): Bu gruptaki sıçanlar hepatektomiden 14 gün sonra sakrifiye edildi.

Rezeksiyon yapıldıktan sonra planlanan şekilde her grubun denekleri sakrifiye edildi ve sıçanların karaciğerleri tümüyle çıkarıldı. Alınan karaciğer örnekleri ışık mikroskop ve

immünohistokimyasal inceleme için Bouin fiksatifinde (75 cc pikrik asit + 25 cc formalin + 5 cc Asetik asit) tespit edildi. Dokuların ışık mikroskopik incelemeleri için işlemlendirilmeleri Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

MORFOLOJİK PARAMETRE

Rölatif Karaciğer Ağırlığı

Otopsideki karaciğer ağırlığından parsiyel hepatektomi sonrası kalan karaciğer ağırlığı çıkartıldı ve bu değerın tüm karaciğer ağırlığına oranı hesaplandı. Elde edilen değer 100 ile çarpılarak karaciğer rejenerasyon oranı bulundu (133). Tüm karaciğer ağırlığı sıçan ağırlığının % 3, 4'ü kabul edildi (134). Sonuçlar % şeklinde ifade edildi.

Rölatif karaciğer ağırlığı = [otopsideki karaciğer ağırlığı - (tüm karaciğer ağırlığı - rezeke edilen karaciğer ağırlığı) / tüm karaciğer ağırlığı] × 100

HİSTOPATOLOJİK PARAMETRELER

Mitotik İndeks

Bouin fiksatoründe 4 gün fikse edildikten sonra karaciğer dokusu rutin doku takibinden sonra parafin de bloklandı ve Hematoksilen-Eozin (H&E) ile boyanarak incelendi. Mitotik indeks; 30 büyük büyütme sahasında mitotik aktivite gösteren hepatositlerin ve total hepatositlerin sayısı hesaplanarak 1000 hücredeki oranları şeklinde ifade edildi (114).

Mitotik indeks = (mitotik hücre sayısı) / (toplam hücre sayısı) × 100

Proliferasyon İndeks

Bouin fiksatoründe 4 gün fikse edildikten sonra karaciğer dokusu rutin doku takibinden sonra parafin de bloklandı ve immünohistokimyasal boyalardan proliferasyon hücre nükleer antijeni (PCNA) ile boyanarak incelendi. Proliferasyon indeks; 30 büyük büyütme sahasındaki PCNA ile boyanmış hücre sayısı ve total hepatosit sayısı hesaplandı. Daha sonra her 1000 hücreye oranı şeklinde tanımlandı (114).

Proliferasyon indeks = (PCNA boyanmış hücre sayısı) / (toplam hücre sayısı) × 100

Apoptotik İndeks

Bouin fiksatoründe 4 gün fikse edildikten sonra karaciğer dokusu rutin doku takibinden sonra parafin de bloklandı ve apoptozis markeri olan TUNEL kiti ile boyanarak incelendi. Apoptotik indeks; 30 büyük büyütme sahasındaki TUNEL ile boyanmış hücre sayısı ve total hepatosit sayısı hesaplandı. Daha sonra her 1000 hücreye oranı şeklinde tanımlandı (114).

$$\text{Apoptotik indeks} = (\text{apoptotik hücre sayısı}) / (\text{toplam hücre sayısı}) \times 100$$

IŞIK MİKROSKOBİK İNCELEME

Işık mikroskopik incelemeler için karaciğer dokuları, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Işık Mikroskopi Laboratuvar'ında işlemlendirildi. Bu amaçla karaciğer dokuları Bouin fiksatoründe 4 gün fikse edildikten sonra yıkama işlemine geçildi. Dokular 2 gün %70'lik alkolde yıkanarak, dehidratasyon işlemine geçildi. Dokular artan alkol serilerinde (%70, 90, 96, 100) 1'er saat tutuldu. Dehidratasyon aşamasından sonra saydamlaştırma basamağı için dokular 3 seri 15'er dk toluol ile muamele edildi. Gömme işleminden önce dokular yumuşak parafinde 1 gece tutuldu. Bir sonraki gün karaciğer dokuları yumuşak parafinden alınarak 1 saat sıvı sert parafinde tutularak, bloklandı. Bu bloklardan Leica RM-2245 silindirli mikrotom kullanılarak 5 µm kalınlığındaki kesitler alındı. Karaciğerdeki histolojik yapı değişikliklerini ortaya koyabilmek amacıyla alınan kesitler H&E (Hematoksilen+ Eozin) ile boyandı. Işık mikroskopunda (Olympus CX31-Japan) incelenerek, bulguların fotoğrafları çekildi.

İMMÜNOHİSTOKİMYASAL İNCELEME

İmmünohistokimyasal inceleme için karaciğer dokusundan 5 µm kalınlığında kesitler alındı ve deparafinizasyon işlemi takiben kesitler suya indirildi. Suya indirilen kesitler antijen retrieval içinde mikrodalga fırında 20 dk kaynatıldı. Oda ısısında 20 dk soğumaya bırakıldıktan sonra kesitler PBS ile yıkandı. Bu aşamadan sonra hidrojen peroksidaz aktivitesinin giderilmesi için metanolde (Riedel-de Hæn 24229) hazırlanan %3'lük hidrojen peroksit (H₂O₂) ile 20 dk muamele edildi. Distile su içinde çalkalanarak kesitler fosfat buffer solusyonu (PBS; pH 7,6) ile yıkandı. Özgül olmayan antikor bağlanmalarını bloklamak üzere kesitlere %1 preimmün rabbit serum (Ultra V Block, LabVision, TA-015-UB) uygulandı. Daha sonra kesitler nemli chamber içinde 1/100 oranında sulandırılmış primer antikor ile 1

saat süre ile inkübe edildi. Kullanılan antikor, mouse monoclonal anti-PCNA antibody (MS-106-B, Thermo LabVision, USA) idi. Kesitler 3 kez PBS ile yıkama sonrasında 20 dk sekonder antikor solüsyonunda (Biotinylated Goat Anti-Mouse, LabVision, TM-015-BN) tutuldu. 3 kez PBS’de yıkanan kesitlere 20 dk streptavidin peroksidaz solüsyonu (Streptavidin Peroxidase, LabVision, TS-015-HR) uygulandı. Kesitlere 3 kez PBS ile yıkama sonrasında 10 dk 3-amino 9 etil karbazol (AEC) kromojen solüsyonu (LabVision, TA-002-HAC) uygulaması yapıldı. Kesitler distile su ile yıkandıktan sonra 5 dk Mayer hematoksilen uygulanarak zıt boyama yapıldı. Akarsuda 5 dk yıkanan kesitler kapatma solüsyonu (Mounting Medium, LabVision, TA-060-UG) konarak lamel ile kapatıldı ve ışık mikroskopunda değerlendirmeye alındı.

Proliferasyon indeksi; 30 büyük büyütme sahasındaki PCNA ile boyanmış hücre sayısı ile total hepatosit sayısı hesaplanarak her 1000 hücreye oranı şeklinde tanımlandı (μm^2)’deki ortalama PCNA pozitif hücre sayısı tespit edildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler için, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilgi İşlem Merkezi’ndeki S0064 Minitab Release 13 programı (Lisans No: WCP1331.00197) kullanıldı. Tüm veriler ortalama (\pm) standart sapma (S.S) olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki sonuçların farklılıkları Kruskal-Wallis varyans analizi ile değerlendirildi. Anlamlı fark bulunan gruplar arasındaki karşılaştırmalar için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. $p < 0,05$ olması durumunda fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ayrıca tüm gruplarda hepatosit vakuolizasyonu ve sinüzoidal dilatasyon sayıları semikantitatif olarak saptandı. Semikantitatif değerlendirme, aşağıdaki biçimde yapıldı; yok (-), nadir (\pm), az (+), orta (++) , fazla (+++), çok fazla (++++).

TUNEL BOYAMA

Parafin bloklardan lam üzerine alınan $5 \mu\text{m}$ ’lik kesitler 1 gece $37 \text{ }^\circ\text{C}$ ’lik etüvde tutulduktan sonra toluolde 3×5 dk bekletilerek parafinden iyice arındırılarak azalan alkol serilerinden (%100, %95, %70) 3’er dk geçirilip distile suya indirildi. 5 dk distile suda tutulan kesitlere daha sonra antijen iyileştirme amacıyla 15 dk oda ısısında proteinaz K ($20 \mu\text{g/ml}$, Chemicon, 21627) uygulandı. Distile su ile yıkanan kesitler endojen peroksidazı bloklamak için metanolde hazırlanan %3’lük H_2O_2 ’de 5 dk bekletildi. Distile su ve PBS ile çalkalandıktan sonra lam üzerinde kesitlerin etrafı hidrofobik kalem (Zymed, 00-8899) ile

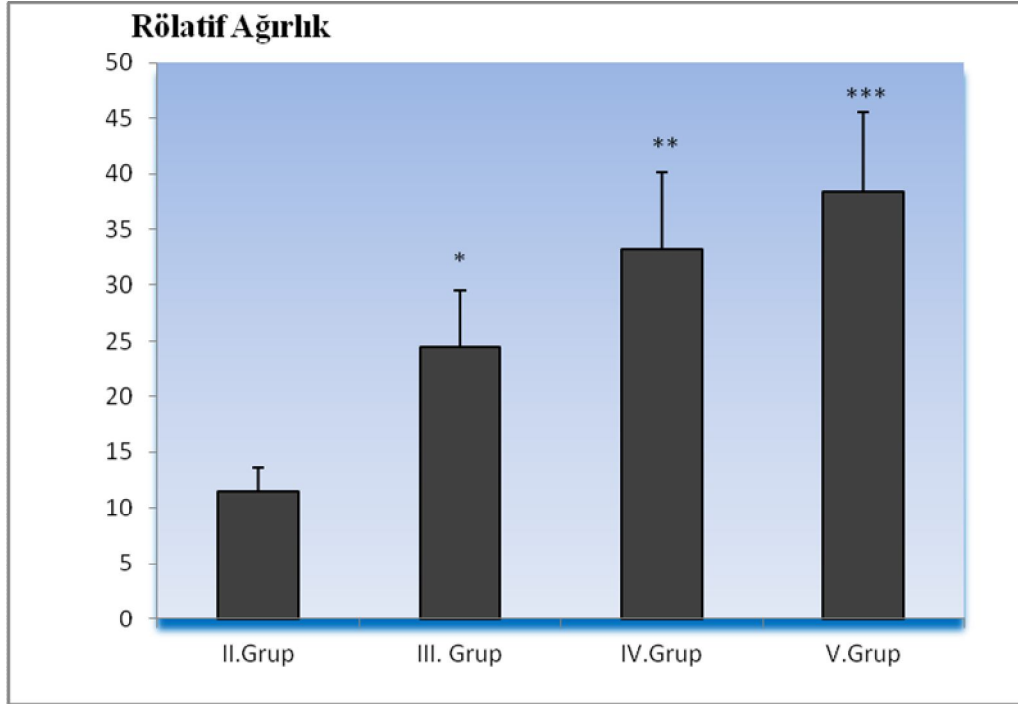
izilerek havuz oluşturuldu ve kesitlere 5 dk oda ısısında dengeleme tamponu uygulandı. Daha sonra kesitler 37 °C'de TdT enziminde 1 saat bekletildikten sonra durdurma/yıkama tamponuyla 15 saniye çalkalandı ve oda ısısında 10 dk bekletildi. 3 kez PBS'de yıkanan kesitlere antidigoksisenin konjugatı uygulandı ve oda ısısında 30 dk tutuldu. Kesitlere 3 kez PBS ile yıkama sonrasında 10 dk di amino benzidin (DAB) kromojen solüsyonu (LabVision, TA-002-HAC) uygulaması yapıldı. Kesitler distile su ile yıkandıktan sonra 10 dk Metil green uygulanarak zıt boyama yapıldı. Distile sudan hızla geçirilen kesitler %100 N-Butanolden de hızla geçirildi. Dehidrate edilen kesitler 3x2 dk toluolde tutulduktan sonra kapatma solüsyonu konarak lamel ile kapatıldı ve ışık mikroskobunda değerlendirmeye alındı.

BULGULAR

RÖLATİF KARACİĞER AĞIRLIĞI SONUÇLARI

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

II, III, IV, V.Gruplarda belirlenen rölatif karaciğer ağırlıkları kendi aralarında karşılaştırıldığında II-III, III-IV ve IV ile V. grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık $P<0.05$ 'e göre belirlenmiştir. II ile III. Gruplar kıyaslandığında (11.46±2.21, 24.49±5.05) istatistiksel olarak $P<0.001$ şeklinde anlamlı farklılık saptanmıştır. III ile IV. gruplar kıyaslandığında aralarında (24.49±5.05, 33.25±6.82) istatistiksel olarak $P<0.01$ şeklinde anlamlı farklılık belirlenmiştir. IV ile V. Gruplar kıyaslandığında ise (33.25±6.82, 38.45±7.11) istatistiksel olarak anlamlı farklılık $P<0.05$ şeklinde belirlenmiştir (Şekil 5).



*P < 0.001 II. Grup ile kıyaslandığında, **P < 0.01 III. Grup ile kıyaslandığında, ***P < 0.05 IV. Grup ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar belirlenmiştir.

Şekil 5. Çalışma gruplarının karaciğer rölatif ağırlık değerleri

IŞIK MİKROSKOPİK BULGULAR

Kontrol grubundaki sıçanların H&E boyalı karaciğer kesitleri ışık mikroskopunda incelendiğinde; karaciğer kesitlerinin normal histolojik görünümde oldukları izlendi. Karaciğer parankim hücreleri olan hepatositlerin santral venler etrafında düzenli şekilde yerleşerek hepatosit kordonlarını oluşturduğu görüldü. Hepatik lobüllerin etrafında yer alan portal alanlarda ise portal vene ait dal, hepatik arteriyol ve safra kanalının olduğu gözlemlendi. Sinuzoid duvarında endotel hücreleri, çekirdeklerinin yassı şekilli ve koyu boyanması ile, Kupffer hücreleri ise çekirdeklerinin endotel hücre çekirdeklerinden daha büyük, oval ya da üçgenimsi şekilleri ile ayırt edildiler. Hepatosit çekirdekleri bir ya da iki adet olmak üzere büyük ve yuvarlak şekilli olup, sitoplazmaları ise eozinofili göstermekteydi.

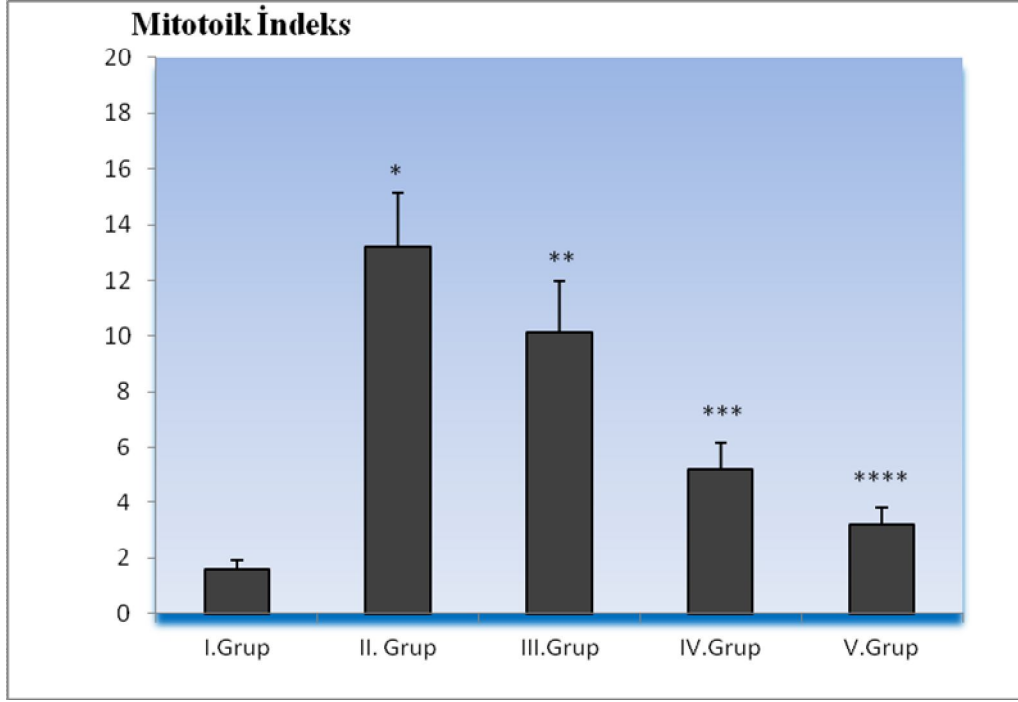
Tüm gruplarda hepatosit vakuolizasyonu ve sinüzoidal dilatasyon sayıları semikantitatif olarak saptandı. II, III, IV ve V. Gruplara ait hayvanların karaciğer kesitlerindeki hepatositlerde çeşitli safhalardaki mitozun yaygın olduğu gözlenmekte ve hepatositlerde vakuolizasyon ile sinüzoidal dilatasyonda dikkati çekmekteydi. II. Grupta hepatosit vakuolizasyonu çok fazla (++++), III. Gruba ait kesitlerde hepatosit dilatasyonda çok fazla (++++), IV. Gruba ait kesitlerde hepatosit dilatasyonda çok fazla (++++), V. Gruba ait kesitlerde hepatosit dilatasyonda çok fazla (++++)

vakuolizasyonu fazla (+++) olarak ortaya çıkmaktadır ve sinüzoidal dilatasyonda orta (++) olarak gözlemlenmektedir (Şekil 9). IV. Gruba ait kesitlerde hepatosit vakuolizasyonun azalarak orta (++) ve sinüzoidal dilatasyonda azalarak az (+) olarak görüldü (Şekil 10). V. gruba ait kesitlerde hepatosit vakuolizasyonun çok fazla azaldığı ve kontrol grubuna benzer hale gelerek az (+) ve sinüzoidal dilatasyonunda azalarak nadir (\pm) olarak görüldü (Şekil 11). Tüm gruplara ait kesitlerde genel olarak değerlendirildiğinde, klasik karaciğer lobül yapısının korunduğu gözlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Kontrol ve çalışma gruplarında hepatosit vakuolizasyonu ve sinüzoidal dilatasyonun semikantitatif değerlendirilmesi

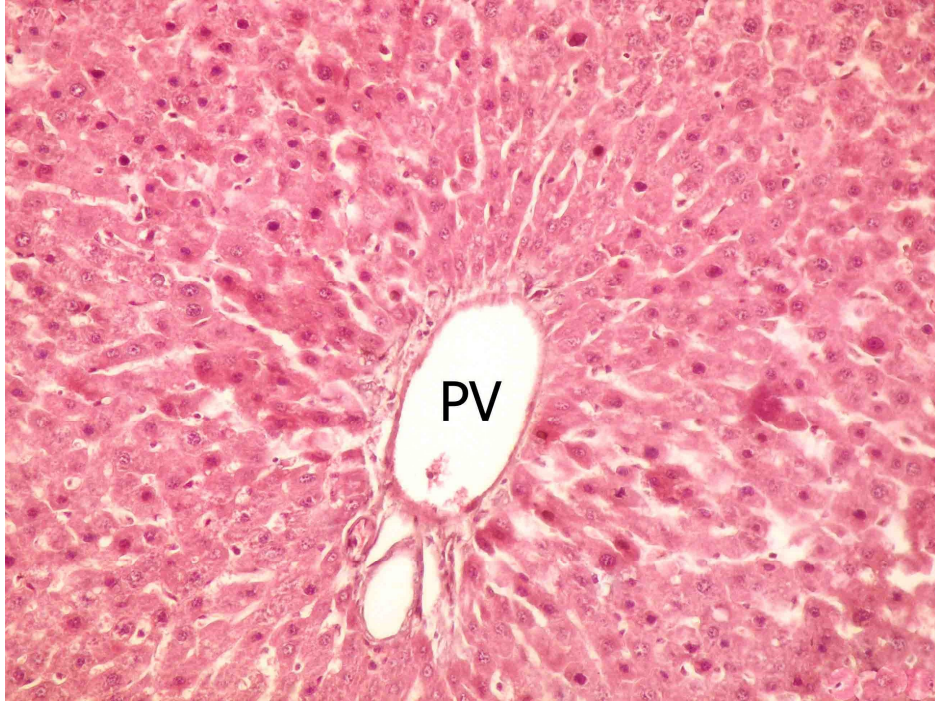
Grup	I.Grup (kontrol)	II.Grup (1gün)	III.Grup (3gün)	IV.Grup (7 gün)	V.Grup (14 gün)
Hepatosit vakuolizasyonu	-	++++	+++	++	+
Sinüzoidal dilatasyon	-	+++	++	+	\pm

I. Grubun Mİ değeri (1.6 ± 0.31), II. grubun Mİ değeri (13.20 ± 1.96), III. Grubun Mİ değeri (10.12 ± 1.87), IV. grubun Mİ değeri (5.20 ± 0.98), V. grubun Mİ değeri (3.20 ± 0.59) olarak belirlenmiştir. Grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık $P < 0.05$ 'e göre değerlendirilmiştir. II, III, IV, V. grupların, I. grup ile karşılaştırılması yapıldı ve kontrol grubu ile diğer deney grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık görüldü. I ile II. Grup kıyaslandığında (1.6 ± 0.31 , 13.20 ± 1.96) istatistiksel olarak $P \leq 0.00001$ düzeyinde anlamlı farklılık belirlendi. I ile III. Grup karşılaştırıldığında (1.6 ± 0.31 , 10.12 ± 1.87) istatistiksel olarak $P \leq 0.0001$ anlamlı farklılık saptandı. I ile IV. Grup kıyaslandığında (1.6 ± 0.31 , 5.20 ± 0.98) istatistiksel olarak $P \leq 0.001$ anlamlı farklılık görüldü. I ile V. Grup kıyaslandığında (1.6 ± 0.31 , 3.20 ± 0.59) istatistiksel olarak $P \leq 0.01$ anlamlı farklılık saptandı (Şekil 6.).



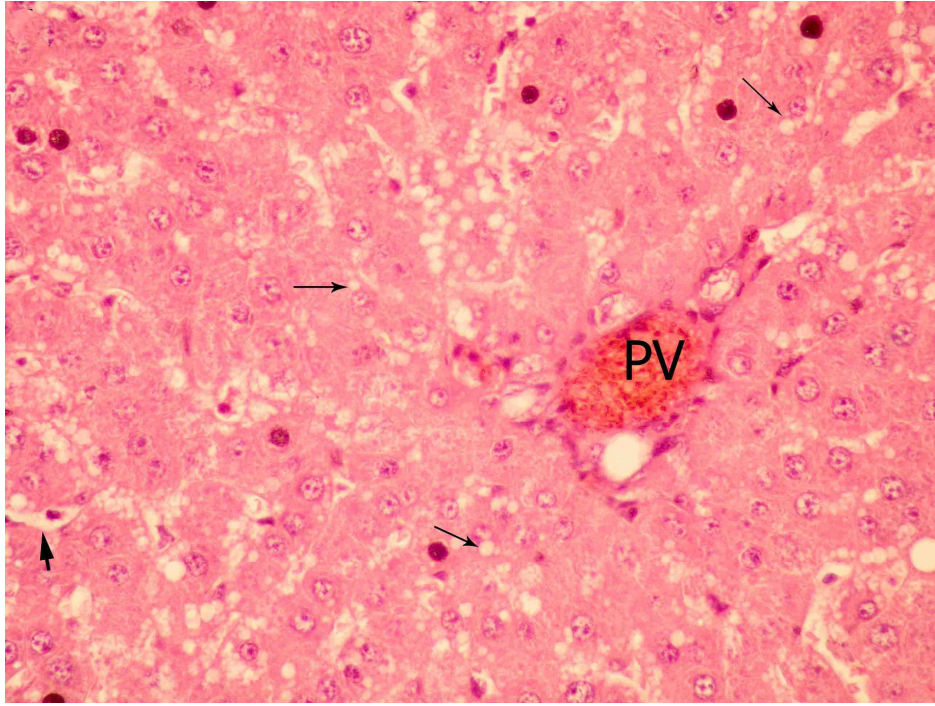
* $P < 0.00001$ kontrol grubu ile, ** $P < 0.0001$ kontrol grubu ile, *** $P < 0.001$ kontrol grubu ile, **** $P < 0.01$ kontrol grubu ile kıyaslandıklarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmiştir.

Şekil 6. Kontrol ve çalışma gruplarının mitotik indeks değerleri



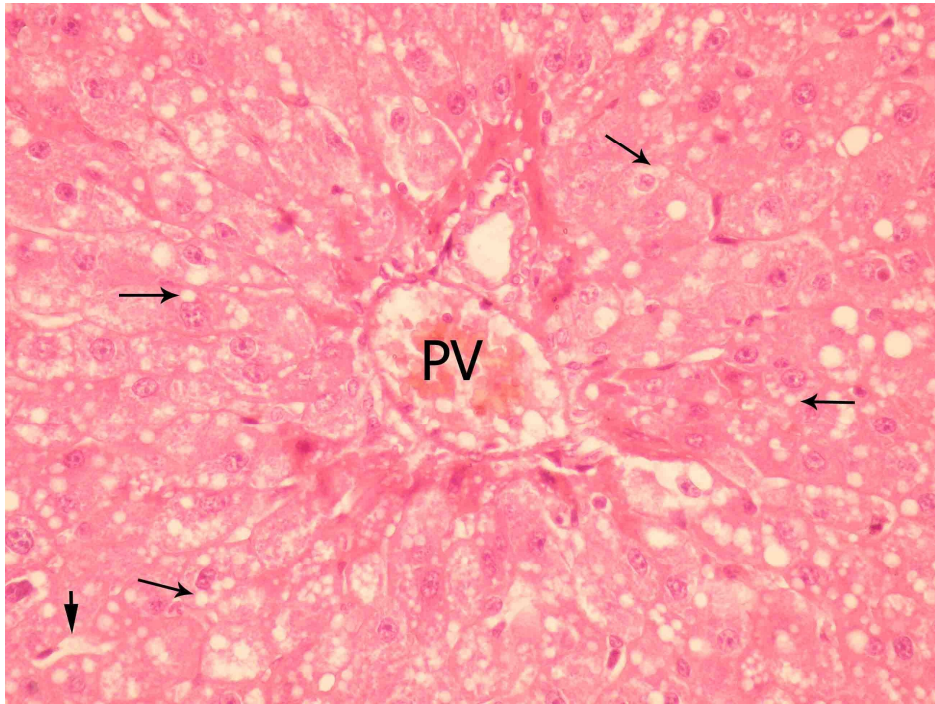
PV: Portal ven

Şekil 7. Kontrol grubuna ait H&E boyaması, karaciğerin normal histolojik görünümü, X400



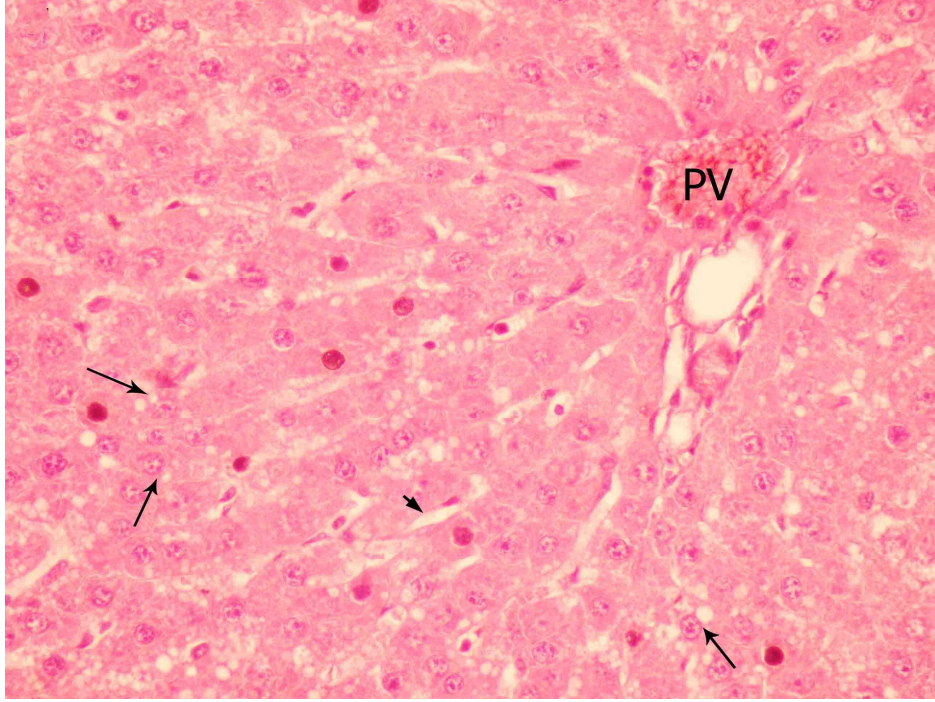
PV: Portal ven, uzun ok: hepatosit vakuolizasyonu, kısa ok: sinüzoidal dilatasyon

Şekil 8. Rezeksiyondan 1 gün sonraki karaciğer kesitine ait H&E boyaması. Portal alanlar çevresinde yoğun vakuolizasyon görülmekte, X400



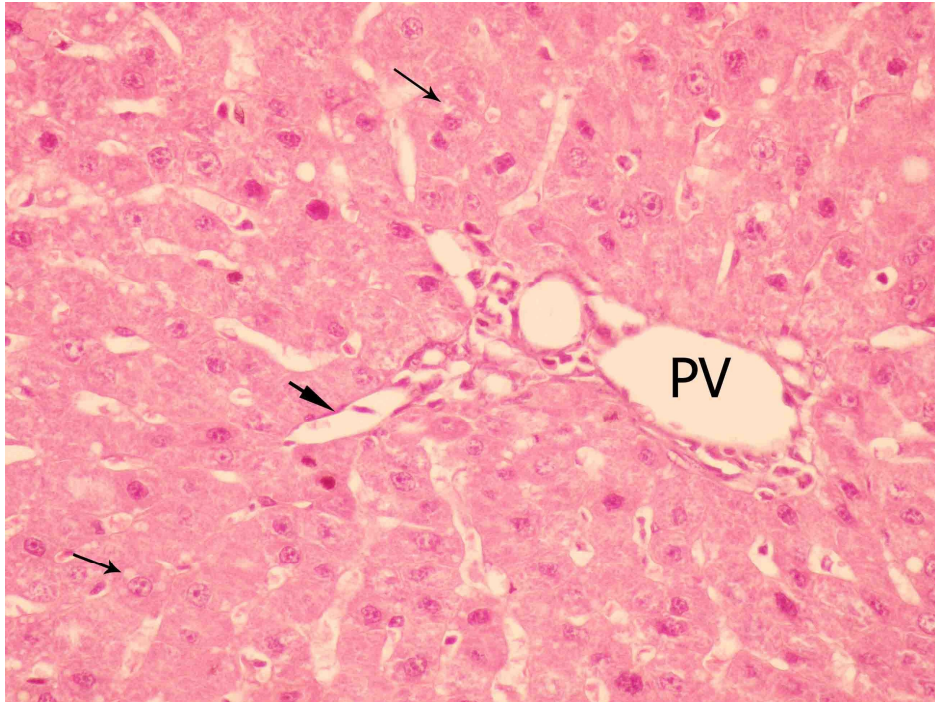
PV: Portal ven, uzun ok: hepatosit vakuolizasyonu, kısa ok: sinüzoidal dilatasyon

Şekil 9. Rezeksiyondan 3 gün sonraki karaciğer kesitine ait H&E boyaması. Portal alanlar çevresinde yoğun vakuolizasyon görülmekte, X400



PV: Portal ven, uzun ok: hepatosit vakuolizasyonu, kısa ok: sinüzoidal dilatasyon

Şekil 10. Rezeksiyondan 7 gün sonraki karaciğer kesitine ait H&E boyaması. Portal alanlar çevresinde hepatosit vakuolizasyonu görülmekte, X400

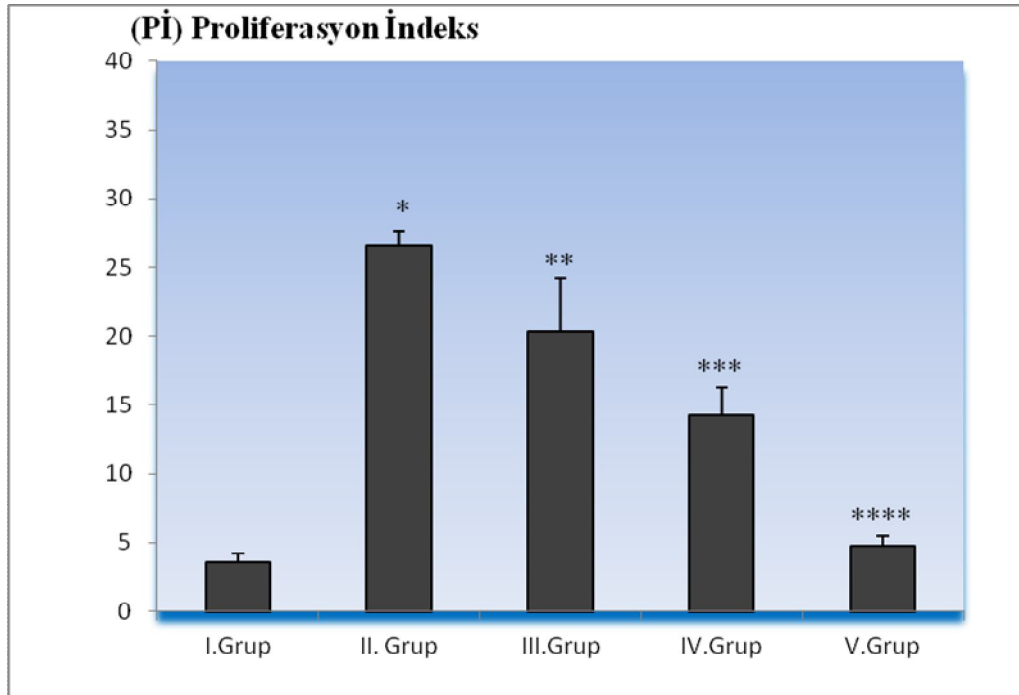


PV: Portal ven, uzun ok: hepatosit vakuolizasyonu, kısa ok: sinüzoidal dilatasyon

Şekil 11. Rezeksiyondan 14 gün sonraki karaciğer kesitine ait H&E boyaması. Portal alanlar çevresinde vakuolizasyon görülmekte, X400

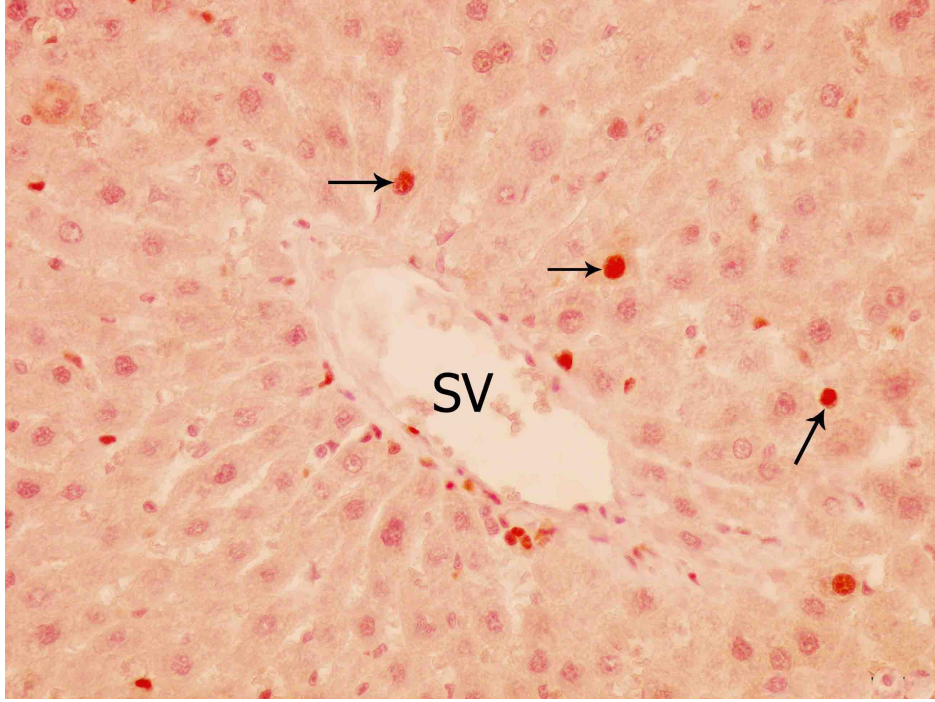
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BULGULAR

I, II, III, IV, V. Gruplarda saptanan PCNA değerleri karşılaştırıldığında her beş periyotta da kontrol ve çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. I. grubun Pİ değeri (3.36 ± 0.60), II. grubun Pİ değeri (26.63 ± 1.01), III. grubun Pİ değeri (20.37 ± 3.81), IV. grubun Pİ değeri (14.24 ± 2.06), V. grubun Pİ değeri (4.73 ± 0.72) olarak belirlenmiştir. Grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık $P < 0.05$ 'e göre değerlendirilmiştir. II. grup ve kontrol grubu (3.36 ± 0.60 , 26.63 ± 1.01) kendi içinde karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır ($P < 0.00001$). Kontrol ile III. grup kıyaslandığında (3.36 ± 0.60 , 20.37 ± 3.81) istatistiksel olarak $P < 0.0001$ anlamlı farklılık belirlenmiştir. IV. Grupla kontrol grubu karşılaştırıldığında (14.24 ± 2.06 , 3.36 ± 0.60) istatistiksel olarak $P < 0.001$ saptanmıştır. Yine kontrol grubuyla V. grup karşılaştırıldığında (3.36 ± 0.60 , 4.73 ± 0.72) istatistiksel olarak anlamlı farklılık yüksek olarak belirlenmiştir ($P < 0.05$) (Şekil 12).



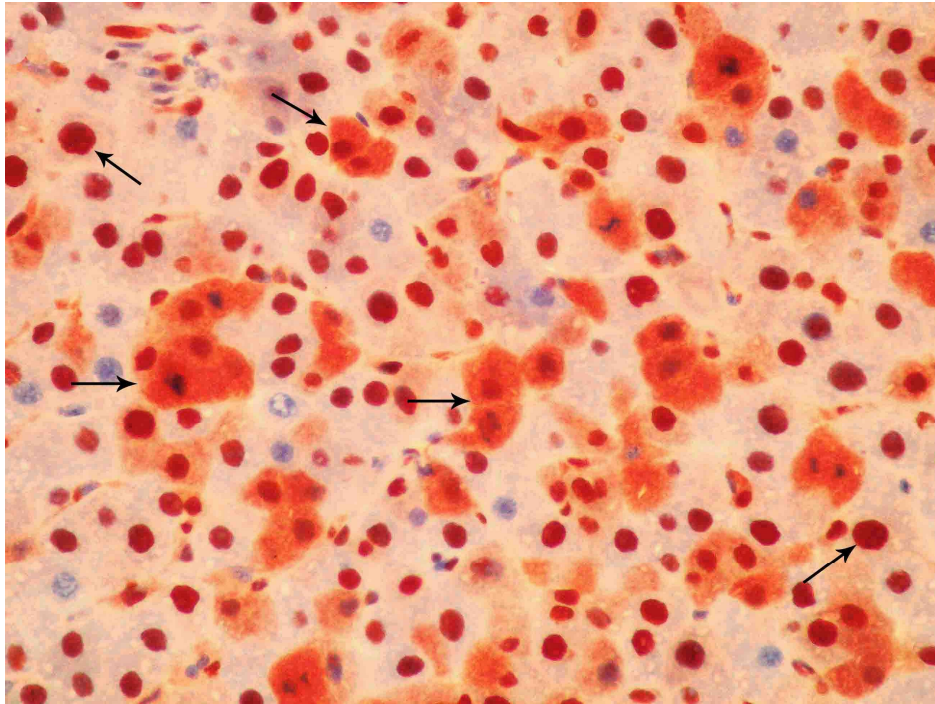
* $P < 0.00001$ kontrol grubu ile, ** $P < 0.0001$ kontrol grubu ile, *** $P < 0.001$ kontrol grubu ile, **** $P < 0.05$ kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

Şekil 12. Kontrol ve çalışma gruplarının proliferasyon indeks değerleri



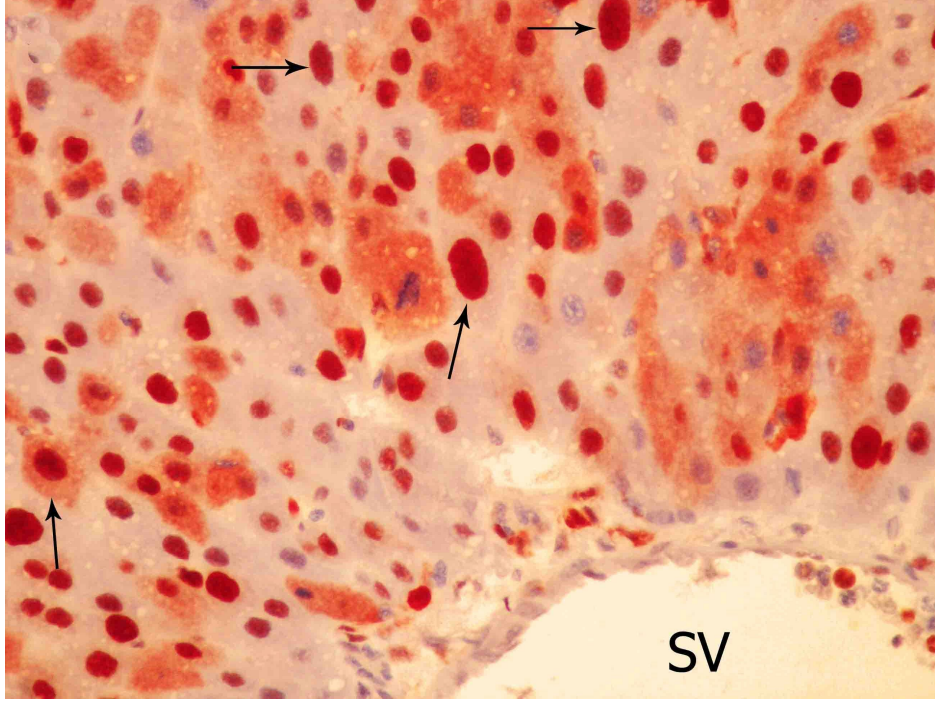
SV: Santral ven, ok: PCNA pozitif hücreler

Şekil 13. Kontrol grubu karaciğer kesitine ait PCNA immünboyanması, hematoxilen zıt boyaması, X400



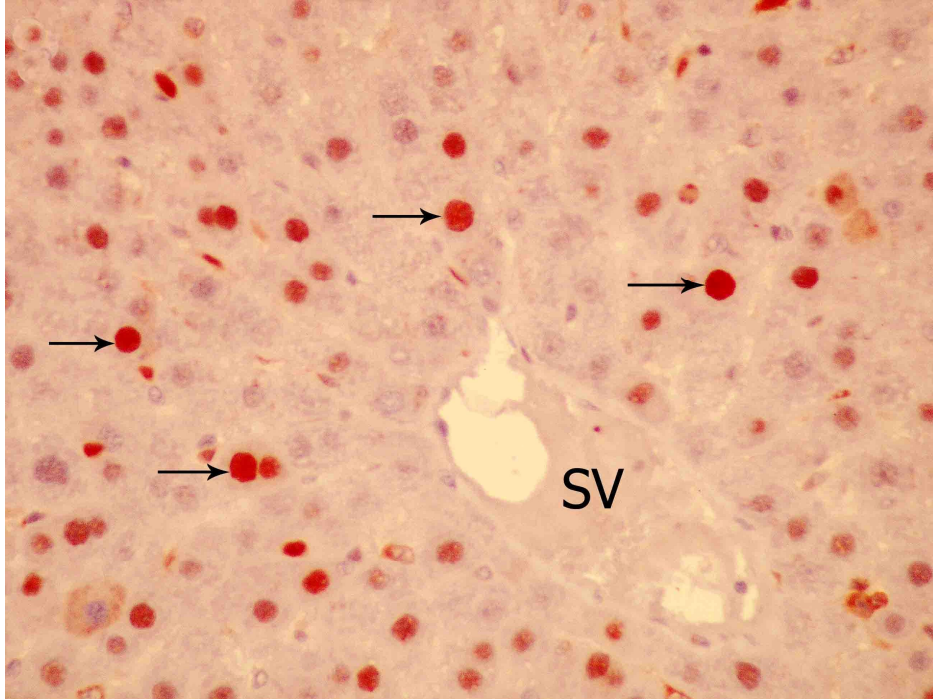
SV: Santral ven, ok: PCNA pozitif hücreler

Şekil 14. Rezeksiyondan 1 gün sonraki gruba ait PCNA immünboyanması. PCNA pozitif hücre yoğunluğu görülmekte, X400



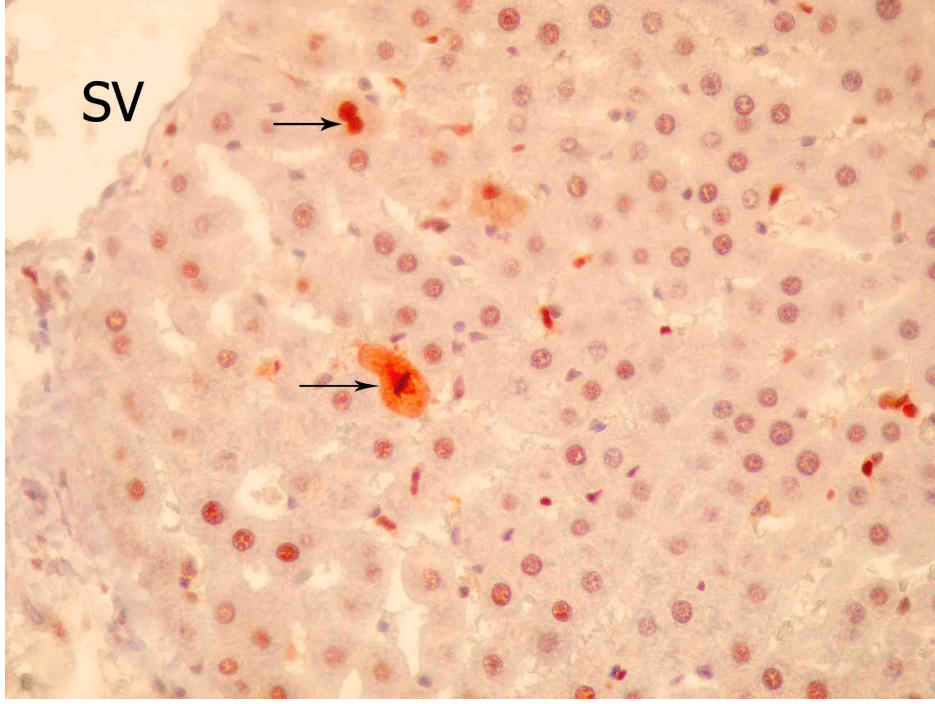
SV: Santral ven, ok: PCNA pozitif hücreler

Şekil 15. Rezeksiyondan 3 gün sonraki gruba ait PCNA immünboyanması. PCNA pozitif hücre yoğunluğu görülmekte, X400



SV: Santral ven, ok: PCNA pozitif hücreler

Şekil 16. Rezeksiyondan 7 gün sonraki gruba ait PCNA immünboyanması. PCNA pozitif hücre yoğunluğu görülmekte, hematoxilen zıt boyaması, X400

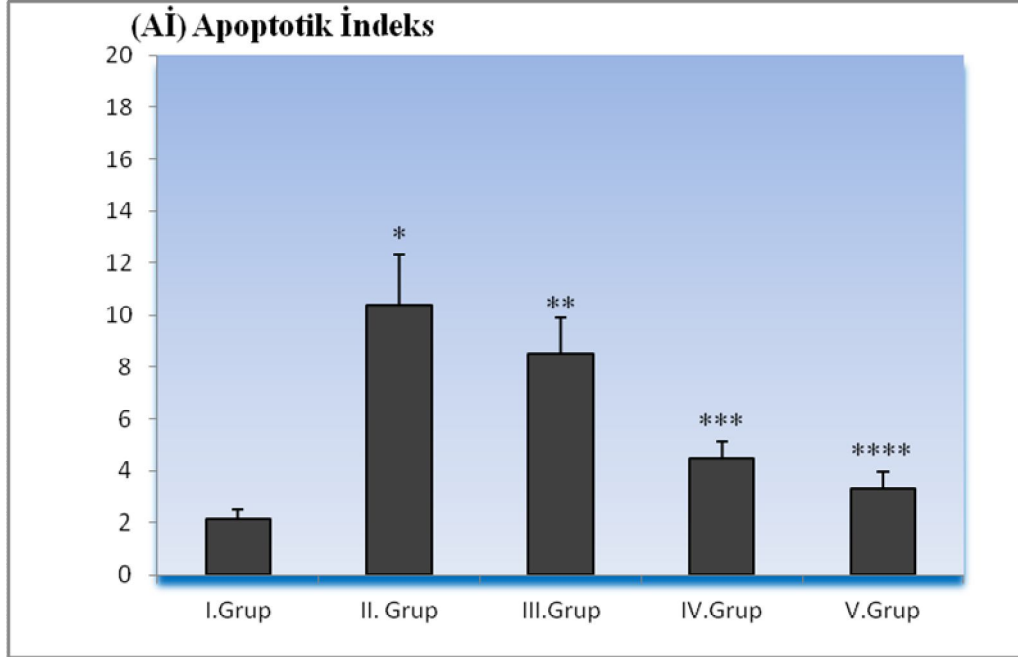


SV: Santral ven, ok: PCNA pozitif hücreler

Şekil 17. Rezeksiyondan 14 gün sonraki gruba ait PCNA immünboyanması. PCNA pozitif hücre yoğunluğu görülmekte, hematoksilen zıt boyaması, X400

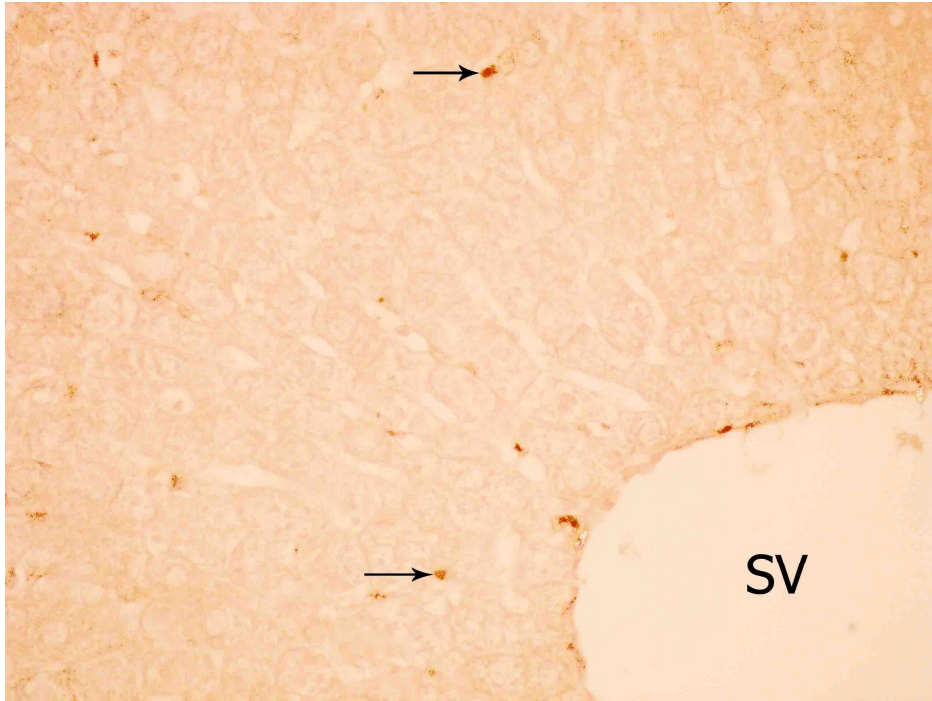
TUNEL BULGULARI

Tüm gruplara yapılan TUNEL boyaması sonucu yalnızca apoptotik çekirdekleri boyanan hücrelerin değerlendirilmesi sonucu elde edilen apoptotik indeks değerleri karşılaştırıldığında her beş periyotta da kontrol (I) ve çalışma grupları (II, III, IV, V) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. I. grubun Aİ değeri (2.15 ± 0.37), II. grubun Aİ değeri (10.42 ± 1.89), III. grubun Aİ değeri (8.52 ± 1.41), IV. grubun Aİ değeri (4.48 ± 0.66), V. grubun Aİ değeri (3.34 ± 0.60) olarak belirlenmiştir. Grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık $P < 0.05$ 'e göre değerlendirilmiştir. II. grup ve kontrol grubu (2.15 ± 0.37 , 10.42 ± 1.89) kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($P < 0.0001$). I ile III. grup kıyaslandığında (2.15 ± 0.37 , 8.52 ± 1.41) istatistiksel olarak $P < 0.001$ anlamlı farklılık belirlenmiştir. IV. grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında (4.48 ± 0.66 , 2.15 ± 0.37) istatistiksel olarak $P < 0.01$ saptanmıştır. Kontrol grubuyla V. grup karşılaştırıldığında ise (2.15 ± 0.37 , 3.34 ± 0.60) istatistiksel olarak anlamlı farklılık yüksek olarak belirlenmiştir ($P < 0.05$, Şekil 18).



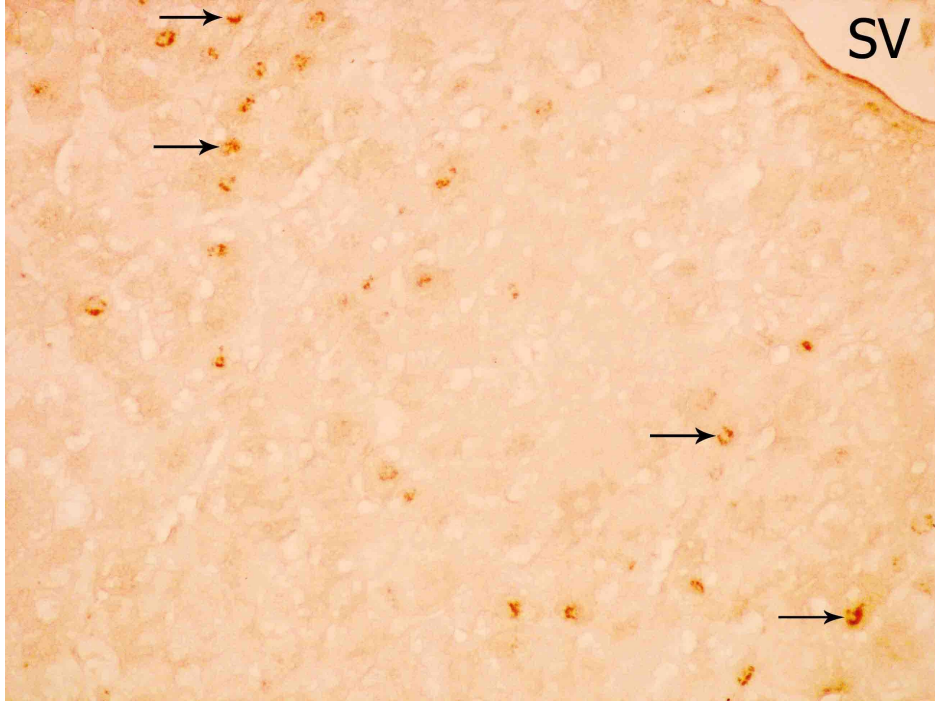
*P < 0.0001 kontrol grubu ile, **P < 0.001 kontrol grubu ile, ***P < 0.01 kontrol grubu ile, ****P < 0.05 kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmiştir.

Şekil 18. Kontrol ve çalışma gruplarının apoptotik indeks değerleri



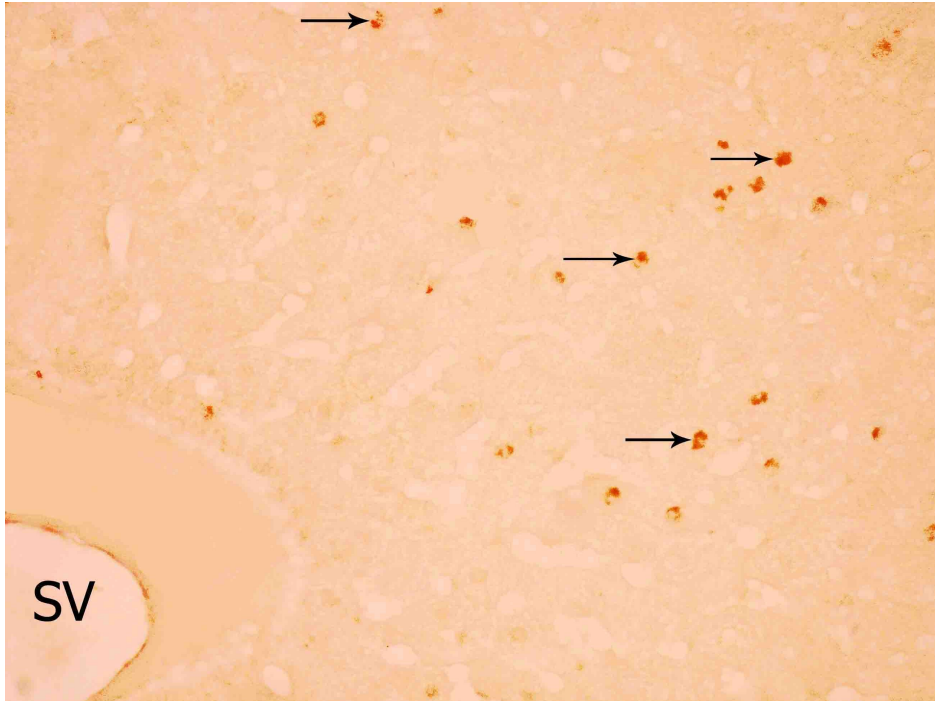
SV: Santral ven, ok: TUNEL pozitif hücreler

Şekil 19. Kontrol grubuna ait karaciğer kesitinin TUNEL boyaması, X400



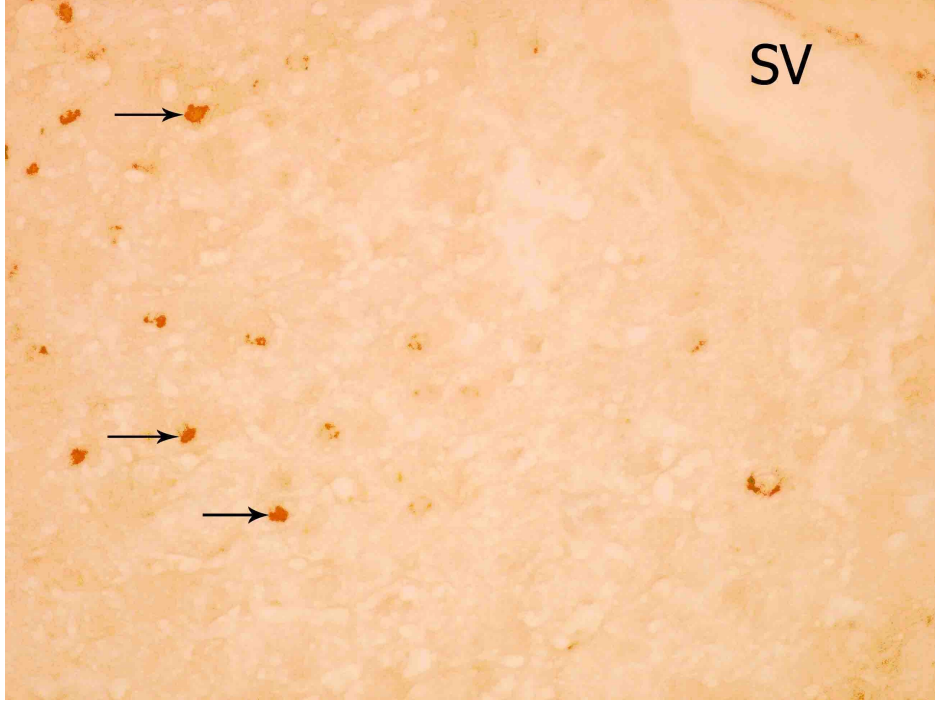
SV: Santral ven, ok: TUNEL pozitif hücreler

Şekil 20. Rezeksiyondan 1 gün sonraki gruba ait TUNEL boyaması. TUNEL pozitif hücre yoğunluğunun fazla görülmekte, X400



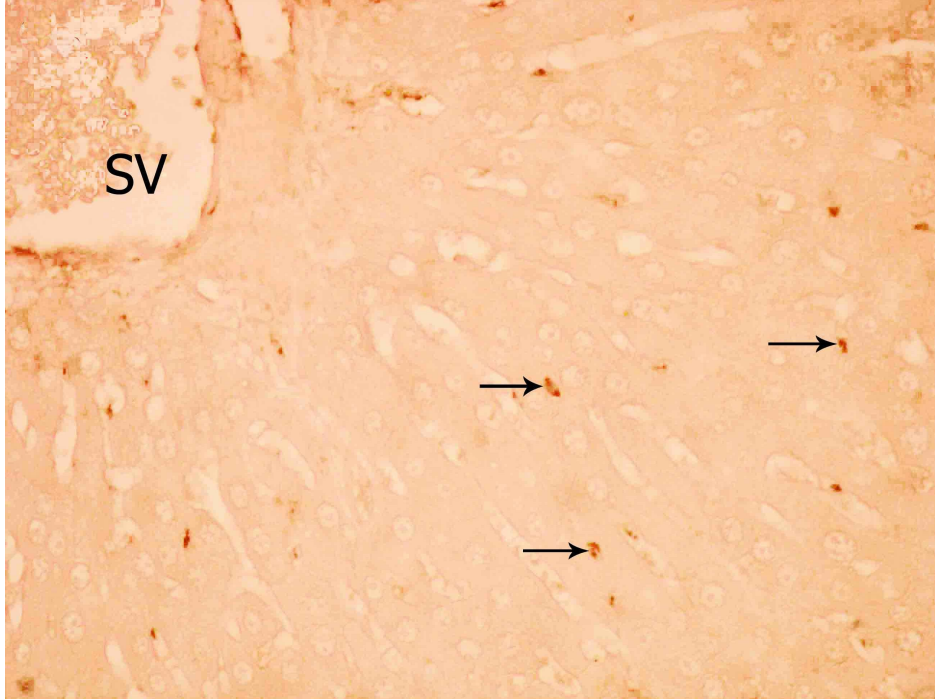
SV: Santral ven, ok: TUNEL pozitif hücreler

Şekil 21. Rezeksiyondan 3 gün sonraki gruba ait TUNEL boyaması. TUNEL pozitif hücre yoğunluğunun oldukça fazla olduğu görülmekte, X400



SV: Santral ven, ok: TUNEL pozitif hücreler

Şekil 22. Rezeksiyondan 7 gün sonraki gruba ait TUNEL boyaması. TUNEL pozitif hücre yoğunluğunun azaldığı görülmekte, X400



SV: Santral ven, ok: TUNEL pozitif hücreler

Şekil 23. Rezeksiyondan 14 gün sonraki gruba ait TUNEL boyaması. TUNEL pozitif hücre yoğunluğunun çok azaldığı görülmekte, X400

TARTIŞMA

Karaciğer, göstermiş olduğu rejenerasyon kapasitesi ile diğer organlardan ayrı bir özellik sergiler. Günümüz şartlarında karaciğer halen tam ve net olarak çözümlenememiş biyotransformasyon, metabolik fonksiyonların düzenlenmesi, immünolojik olaylar gibi birçok temel mekanizmanın gizemini içinde bulunduran, insan vücudunun tüm sistemlerini ilgilendiren önemli ve hayati fonksiyonlara sahip bir organdır (135,136).

Bir organın parçasının eksilmesi veya hasar görmesinden sonra doku kütlelerini yeniden tamamlayabilme yeteneğinin varlığı rejenerasyon olarak tanımlanmıştır (3). Rejenerasyon, içerisinde sitokinlerin, hormonların, transkripsiyon faktörlerinin ve oksidatif stres ürünlerinin rol oynadığı karmaşık bir süreçtir (5). Karaciğerin önemli doku kayıplarında hücreler arası etkileşim ve karmaşık bir medyatör ağı sayesinde kendisini onarabilme yeteneğine sahip olduğu yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur (137,138). Karaciğer rejenerasyonu ile ilgili çalışmaların çoğunda deney hayvanlarında önceden var olan hasarlı karaciğer üzerinde çalışılmış ya da kimyasal maddeler kullanılarak veya parsiyal hepatektomi yapılarak karaciğerde hasar oluşturulmuştur (30). Palmes and Spiegel (30), sıçanlarda her bir karaciğer lobunun tüm karaciğer loblarının toplam kütlelerine oranlarını belirterek parsiyal hepatektomi çalışmalarında kullanılan modeli açıklamışlardır. Toplam karaciğer kütlelerine göre sağ lob %38, sol lob %30, kuyruk lobu %8 ve iki parçalı olan kvadrat (dörtgen) lob ise %10 oranında bir kütle içerir. Sıçanlarda yapılan parsiyal hepatektomi araştırmalarına en uygun model olarak karaciğerin %68-70' lik bir kısmının rezeke edilmesi olduğu belirtilmiştir (137).

Parsiyal hepatektomi günümüzde sık uygulanan cerrahi prosedürlerdendir ve primer karaciğer tümörleri, travma, gastrointestinal tümörlerin karaciğer metastazları ve karaciğer transplantasyonlarında kaçınılmaz hale gelen bir cerrahi tedavi seçeneğidir (5,138). Karaciğer rezeksiyonu özellikle son 25 yılda tanı yöntemlerinin gelişmesi, cerrahi tekniklerde gelişme ve iyileşme, postoperatif bakımın gelişimi ile daha güvenli yapılabilir hale gelmiştir (57). Karaciğer rezeksiyonunda postoperatif mortalite ve morbidite direkt olarak preoperatif karaciğer fonksiyonları ve postoperatif rezeksiyon sonrası kalan karaciğerin, fonksiyonel ve rejeneratif kapasitesine bağlıdır. Normal parankimli kalan karaciğer dokusundaki rejenerasyon, doku yaralanmaları ve hepatosellüler nekroz sonrası fonksiyonel hepatik kitlenin kısa sürede yerine konulması için çok önemli bir destek mekanizmadır. Parsiyel hepatektomi sonrası 24 saat içinde aktif hücre replikasyonu başlar ve organ ilk ağırlığına erişinceye kadar bu replikasyon devam eder (8).

Karaciğer rejenerasyonundaki düzenleyici mekanizmaları, meydana gelen değişiklikleri ve bunların birbirleriyle ilişkilerini tam olarak bilmemekteyiz. Kesin olarak bildiğimiz karaciğerin rejenerasyona ne zaman başlayacağını ve ne zaman duracağını bildiğidir (3). Karaciğer dokusundaki kayıp rejenerasyonu başlatmaktadır (10). Rejenerasyonun durmasını sağlayan hassas nokta ise vücut kütlesi ile karaciğer kütlesi arasındaki ilişkidir. Karaciğer, vücudun fonksiyonel ihtiyaçlarını karşılayacak, metabolizmayı gerçekleştirecek büyüklüğe erişince rejenerasyon durmaktadır (139-141). İlginç olarak transplantasyon sonrası alıcıya göre büyük bir karaciğer dokusu nakli yapıldığında optimal karaciğer/vücut kütle oranı sağlanana kadar karaciğer kütlesi azalmaktadır (136).

Siroz, toksik reaksiyon, parsiyel hepatektomi gibi karaciğer dokusunun tahribi veya bir kısmının kaybının olduğu durumlarda hepatositlerin kompensatuar hiperplazisi hızla ortaya çıkar ve karaciğer eski büyüklüğüne ulaşana dek devam eder. Karaciğerin kompensatuar hiperplazisi, memelilerdeki bilinen en hızlı doku büyümesidir (30, 77, 142-144). Parsiyel hepatik rezeksiyondan sonra kalan karaciğer dokusundaki tüm majör hücresel yapılarda hipertrofi ve hiperplazi gelişir. Kompensatuar hiperplazideki karaciğer hücre proliferasyonu somatik büyüme ya da adaptif hücre büyümesinden farklıdır. Somatik büyüme genetik olarak programlanmıştır ve embriyonik dönemde organogenezisten sonra başlayarak, türden türe değişmekle birlikte, kısıtlı bir zaman sürecinde devam eder. Adaptif büyüme ise hayatın herhangi bir döneminde ortaya çıkar ve somatik büyümeye benzer. Neoplastik büyümede hücre hiperplazisi vardır ancak bu büyüme otonomi gösterir. Kompensatuar hiperplazi diğerlerine benzerlikler göstermekle beraber, temelde metabolik, yapısal ve mekanik olarak

onlardan farklıdır (145). Özellikle sirotik hastalarda uygulanan karaciğer rezeksiyonlarında gelişmiş cerrahi teknikler, cihaz ve yoğun bakım koşullarına rağmen hala yüksek morbidite ve mortalite oranlarına rastlanılmaktadır (146,147). Bu oranlarını azaltmak amacıyla yapılan çalışmalarda; karaciğer rejenerasyonunu etkileyen hücresel yanıtın ve inflamatuvar sitokinlerin rolü vurgulanmaktadır (148-150). Biz bu çalışmamızda rezeksiyon sonrası hepatositlerin 1, 3,7 ve 14. günlerdeki mitotik aktivitelerini göstererek rezeksiyon sonrası cerrahide uygulanan yöntemlerde hücresel yanıtların ne sıklıkla gerçekleştiğinin anlaşılmasını amaçladık.

Parsiyal hepatektomi ile oluşturulan hasarlarda alınan karaciğer kütlesi ile hepatektomiden belirli zaman sonra alınan tüm karaciğerin kütleleri değerlendirilerek karaciğer rejenerasyon oranları hesaplanabilmektedir. Sıçanlarda 2/3 parsiyal hepatektomiden 48 saat sonra kalan karaciğer ağırlığının iki katına çıktığını ve 7-10 gün içinde de tam ağırlığa ulaştığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise parsiyal hepatektomiden 72 saat sonra rejenerasyon alan karaciğer ağırlıklarının parsiyal hepatektomi gruplarında yaklaşık olarak iki katına çıktığı tespit edilmiştir (14,150).

Bazı çalışmalarda karaciğer yaş ağırlıkları ve bunların %68 ve %32 oranındaki miktarları, Child' in formülüne yerleştirilerek regenerasyon oranı tespitinde kullanılmıştır (14,150). Yapmış olduğumuz çalışmada ise Fishback (133)' in tanımlamış olduğu rölatif karaciğer ağırlığı; otopsideki karaciğer ağırlığından parsiyel hepatektomi sonrası kalan karaciğer ağırlığı çıkartıldı ve bu değer tüm karaciğer ağırlığına oranı hesaplandı. Elde edilen değer 100 ile çarpılarak karaciğer rejenerasyon oranı bulundu (134). Elde ettiğimiz değerlerde, %70 parsiyal hepatektomiden sonra rölatif karaciğer ağırlığı (RA) II. gruptan itibaren tüm çalışma gruplarında anlamlı derecede artış göstermiştir. Kontrol grubuyla çalışma grupları kıyaslandığında, II. grup ile kontrol grubu arasında $P < 0.001$ istatistiksel olarak anlamlı farklılık, III. grup ile II. grup arasında $P < 0.01$ istatistiksel olarak anlamlı farklılık, IV. grup ile III. grup arasında $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

Okano ve ark. (151) yapılan rejenerasyon çalışmalarından sonra preoperatif ve postoperatif karaciğer hacmi ve ağırlığı ile bunların oranının yaygın olarak kullanılmaya başlandığını bildirmişlerdir. Esin H (152)'nin parsiyel hepatektomi yapılan ratlarda dipridamol uygulanması ile karaciğer rejenerasyonunu araştırdıkları çalışmada mitotik indeks, PCNA ve rölatif karaciğer ağırlığının (RA), rejenerasyona paralel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. Bizde bu çalışmada elde edilen rölatif karaciğer ağırlığının rejenerasyona paralel olarak anlamlı derecede arttığını gözlemledik. 72. saatte ölçtüğümüz tüm karaciğerin ağırlığından hepatektomi sırasında kalan karaciğerin tahmini ağırlığının farkı

bulunarak hepatektomi sırasında çıkardığımız yaklaşık %68 karaciğer ağırlığına göre hesapladığımız rejenerasyon oranları III. grup (3.gün) için daha önce yapılmış olan çalışmalardaki rejenerasyon oranları ile uyumlu bulunmuştur (153-156). Tang ve ark. (14) araştırmalarında %68 parsiyal hepatektomiden 24, 48, 72 saat ve 8 gün sonra rejenerasyon oranlarını tespit ederek bu oranın zamana göre yükseldiği sonucuna ulaşmışlardır. Yaptığımız çalışmada da 24, 72 saat ve 7, 14 gün sonra RA değerlerinde zamana göre artış olduğu görülmüştür.

Karaciğer rejenerasyonunu değerlendirilmesinde birçok immünohistokimyasal yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin çoğu PCNA Ki-67, anti-PAA, antiribonükleotid redüktaz gibi endojen moleküllere karşı gelisen antikorları ölçen tetkiklere dayanır. Biz de literatürde en sık kullanılan PCNA tekniğini tercih ettik (153,154).

Karaciğer rejenerasyonu ile ilgili araştırmalarda mitotik indeksin ve daha önemlisi PCNA indeksinin belirlenmesi sık olarak kullanılmış ve rejenerasyonun yorumlanmasında önemli rol oynamıştır (157,159-161). Hou ve ark. (138) FR167653 isimli organik bir bileşiğin parsiyal hepatektomi yapılmış sıçanlarda karaciğer rejenerasyonu üzerine etkilerinin belirlenmesinde mitotik indeks ve PCNA indeks verilerinden de yararlanılmıştır. Çalışmalarında parsiyal hepatektomi yaptıkları kontrol grubu sıçanlarının karaciğer kesitlerinden eş zamanlı olarak belirledikleri mitotik indeksin PCNA indeksinden daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Yaptığımız çalışmada ortaya koyduğumuz mitotik indeks ve PCNA indeks verileri hem kendi aralarında hem de araştırma sonuçları ile paralellik göstermektedir. Araştırmamızda mitotik indeks ve PCNA indeks sonuçları II. grup ile III. grupta yüksek bulunmuştur. Hem mitotik indeks hem de PCNA indeksleri 1.gün' de ve 3.günde, 7.gün ve 14.gün' e göre oldukça yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda parsiyal hepatektomi yapılmış olan II. grubun hayvanlarında belirlediğimiz mitotik indeks ve PCNA indeksi III. grubunkine yakın değerdedir. IV. grup mitotik indeks değerinin azaldığı, V. grup mitotik indeks (Mİ) değerinin ise I.gruba yakın değere ulaştığı görülmüştür.

Yaptığımız çalışmada PCNA indeks sonuçları değerlendirildiğinde daha önce yapılmış çalışmalarla paralellik gösterdiği görülmüştür. Gruplar arasındaki proliferasyon indeks değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Karşılaştırmalar kontrol grubu ile çalışma grupları arasında yapılmıştır. Kontrol gurubu ile II. grup arasında $P \leq 0,00001$, kontrol gubu ile III. grup arasında $P \leq 0,0001$, kontrol grubu ile IV. grup arasında $P \leq 0.001$, kontrol grubu ile V. grup arasında $P \leq 0.05$ olarak istatistiksel anlamlı farklılık belirlenmiştir.

Karaciğer rejenerasyonunda hepatosit proliferasyonunun periportal zonda başlayıp 36-48 saat içinde perisentral zona ulaştığı bildirilmiştir (29,30). Bir başka çalışmada parsiyal hepatektomiden sonra 32. saatte mitozun en yüksek seviyeye ulaştığı ifade edilmiştir (14,113). Parsiyal hepatektomi yaptığımız grup II, III, IV ve V. grubun karaciğer kesitlerinde yapılan incelemelerde vena sentralis çevresinde mitozun çeşitli safhalarını gösteren hepatositlerin çok sayıda olması karaciğer rejenerasyonu ile ilgili araştırmalarda belirtilen sonuçlar ile uyumludur.

Yamamoto ve ark. (162) tarafından yapılan çalışmada, sıçan karaciğerlerinin rezeksiyon sırasında apoptozise rezistans gösterdiklerini ve hepatositlerin canlılıklarını korumaya çalıştıklarını göstermişlerdir. Herhangi bir nedenle iskemiye maruz kalan hücrenin apoptozisten korunmak için bcl-2 eksprese ettiğini yayınlamışlardır.

Gapany ve ark. (163) çalışmalarında karaciğer allogreft rezeksiyonlarında safra kanalı hücrelerinin apoptozisinin bcl-2'nin seviyeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hepatositlerin ve bilier hücrelerin apoptozisi greft rezeksiyonunda kilit noktada yer almaktadır. Apoptozis nedeniyle kaybedilen hücre sayısı ile rezeksiyonun şiddeti belirlenmektedir.

Akcan A (164) hepatektomiden sonra görülen zıt mekanizmalardan birinin apoptozis olduğunu ve rejenerasyon zirveye ulaştığında hücre apoptozisinin başladığını bildirmiştir. Ayrıca apoptozisin hücre çoğalmasına eşlik ettiğini, fazla gelişen hücrelerin ortadan kaldırıldığını ve yeni doku oluşumunun başarıyla tamamlandığını göstermiştir.

Sowa JP ve ark. (165) yaptığı çalışmada TUNEL indeksinin rezeksiyondan sonra önemli bir şekilde yükseldiğini göstermiştir. Apoptozisin zamanla düşmesine rağmen TUNEL indeksi kontrol gruplarıyla kıyaslandığında yükselmesini sürdürmüştür. Böylece bu veriler göstermiştir ki %70 hepatektomide ilk olarak apoptozis ve buna paralel olarak rejenerasyon meydana gelir. Ayrıca postoperatif fazın ilk başlarında doku hasarının daha fazla olması apoptotik hücre sayısını artırdığı gösterilmiştir. Bunun aksine %90 hepatektominin ilk başlarında TUNEL indeksinde az bir yükselme görülmüştür. Ama operasyondan 7 gün sonra apoptozisin güçlü bir şekilde arttığı görülmüştür ki bu, 7 gün sonraki TUNEL indeksindeki önemli artıştan sonra hasar gören dokuda yenilenme meydana geldiği anlamına gelir. Bizim bu çalışmamızda da II. grupta apoptozisin maksimum düzeyde seyrettiği, sonraki günlerde ise III, IV ve V. grupta apoptozisin giderek azaldığı görülmüştür. Ayrıca Jan-Peter Sowa ve ark. Yaptığı çalışmadaki verilere benzer şekilde apoptozise paralel olarak rejenerasyonunda eşlik

ettiği ve hepatektomiden sonra, önce hızlı bir artış gösterdiği, ardından azalmaya başladığı gözlenmiştir.

Parsiyal hepatektomi deneysel modelinin kullanıldığı, hepatik rezeksiyon sonrası gelişen karaciğer rejenerasyonun immünohistokimyasal yöntemlerle ve apoptozis belirteci olan TUNEL tekniğiyle gösterilmesini amaçladığımız bu çalışmanın gelecek araştırmalara ışık tutacağı görüşünde yiz.

SONUÇLAR

-Deneysel olarak oluşturulan hepatik rezeksiyon sonrası gelişen karaciğer rejenerasyonun histolojik açıdan incelemek amacı ile planladığımız çalışmada, zamanla karaciğer rölatif ağılığına bağlı rejenrasyonun önemli derecede arttığını gözlemledik.

-Işık mikroskobisi altında histopatolojik incelemede parsiyal hepatektomiden sonra ilk olarak hepatositlerde vakuolizasyon ve sinüzoidlerde dilatasyonun meydana geldiği, takip eden günlerde buna paralel olarak rejenrasyonun arttığının göstergesi olan mitotik aktivitenin arttığı görülmüştür.

- II. Grupta hepatositlerde vakuolizasyon, sinüzoidal dilatasyon, apoptozis ve mitoz aktivitesi en yüksek değerde seyretmiştir. V. Grupta ise bu değerlerin I. gruba yakın değerlere ulaştığı izlenmiştir. Mitotik indeks II. grupta en yüksek değerine ulaşmıştır. III, IV ve V. grupta ise zamanla azaladığı görülmüştür.

-Karaciğer dokusunun immünohistokimyasal boyamasında ise PCNA pozitif hücrelerin II. grupta maksimum değerde seyrettiği, III, IV ve V. grupta ise pozitif hücre sayısının azaldığı görülmüştür.

-TUNEL metoduyla yapılan boyamada apoptotik hücreler TUNEL pozitif olarak gözlemlenmiştir. Apoptotik indeks değerlerinin 24 saat sonra maksimum seviyeye çıktığı, 72 saat sonra azalmaya başladığı görülmüştür. IV ve V. grupta ise TUNEL pozitif hücrelerin azaldığı ve kontrol grubuna yakın pozitivitenin olduğu gözlemlenmiştir.

-Sonuç olarak çalışmamız; rezeksiyondan sonrası meydana gelen rejenerasyona eşlik eden mekanizmaların günlere göre karşılaştırılmaları immünohistokimyasal ve TUNEL metodlarıyla ortaya konmuştur. Çalışmamızdan elde edilen verilerin literatüre katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

ÖZET

Deneysel olarak oluşturulan karaciğer rezeksiyondan hemen sonra rejenerasyonun başladığı bilinmektedir. DNA sentezinin ise rezeksiyondan sonra ilk 24-48 saatte maksimum düzeye ulaştığı ve ilk 10 gün içinde de önemli ölçüde rejenerasyonun olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada da karaciğer rezeksiyonunda 1, 3, 7 ve 14. günlerde ki rejenerasyonunu incelemek üzere gerçekleştirildi.

Çalışmada 35 adet Wistar Albino cinsi erişkin sıçan kullanıldı. Denekler, rasgele toplam beş gruba ayrıldı. Karaciğer rezeksiyonu oluşturmak için deneklere üst orta hat insizyon ile laparotomi uygulandı. Karaciğerin sol lateral ve median lob pedikülleri 4/0 ipekle bağlanarak %70 hepatektomi yapıldı. 1, 3,7, ve 14. günün sonunda karaciğer dokuları mikroskopik incelemeler için alındı.

Tüm deney gruplarının karaciğer dokularında sinüzoidal dilatasyonun ve hepatositlerde vakuolizasyon görüldü. Ancak, bu histopatolojik bulguların II. grupta diğer gruplardan daha fazla olduğu gözlemlendi.

Mitotik indeks, apoptotik indeks ve proliferasyon indeks değerlerinin II. grupta maksimum seviyeye ulaştığı görüldü. Diğer deney gruplarında (III, IV, V) ise bu indeks değerlerinin giderek azaldığı ve kontrol grubuna yakın değerlere ulaştığı izlendi. Karaciğer rölatif ağırlığı, çalışma gruplarının her biri kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı.

Sonuç olarak, rezeksiyondan sonrası meydana gelen rejenerasyona eşlik eden mekanizmaların günlere göre karşılaştırılmaları immünohistokimyasal ve TUNEL metodlarıyla ortaya konmuştur.

Anahtar kelimeler: Parsiyal hepatektomi, TUNEL, apoptozis, immünohistokimya, PCNA.

THE EXPERIMENTAL INDUCED HEPATIC RESECTION AFTER MORPHOLOGICAL EXAMINATION OF LIVER REGENERATION DEVELOPMENT IN RATS

SUMMARY

Liver regeneration is known to begin after experimentally induced liver resection. At the first 24-48 hours, DNA synthesis reaches the maximum level after resection and significantly regeneration known to occur on the first 10 days. In this study, we was examined the regeneration of liver on the 1, 3, 7 and 14th days after the resection.

In our experiment 35 Wistar albino male rats were used. The rats were randomly divided into five groups. All experimentally groups realized midline incision with laparotomy for resection of liver. Pedicles of the left lateral and median lobes of the liver were applied 70% hepatectomy by 4/0 silk binding. At the end of 1, 3, 7 and 14th days, liver tissue removed for light microscopic analysis.

The tissue of all experimentally groups were showed some histopathological changes such as sinusoidal dilatation, vacuolization in the hepatocytes. This histopathological findings were seem to increase at II. grup more than experimentally groups.

Mitotic index, apoptotic index and proliferation index of values at II. grup was reached the maximum level. Other groups (III, IV, V) dramatically reduced the value of these index and were seem to reach near to values of the control group. Relative liver weight (RA) that determined each of experimentally groups were statistically significant differences compared to the control group.

As a result, accompanied by regeneration mechanisms that occur after resection immunohistochemica and TUNEL methods were determined the comparison of the days.

Keywords: Partial hepatectomy, TUNEL, apoptozis, immunohistochemia, PCNA.

KAYNAKLAR

1. Aktümsek A. Anatomi ve Fizyoloji İnsan Biyolojisi. 3. Baskı. Ankara: Nobel Yayınları; 2006.s.366-7.
2. Andreoli TE. Liver. In: Fallon MB, McGuire BM, Abrams GA, Arguedas MR Eds. Cecil Essentials of Medicine.5th Ed. Philadelphia: WB Saunders Company 2001; p.365-98.
3. Fausto N. Liver regeneration. J Hepatol 2000; 32:19-31.
4. Basoglu M, Balık AA, Kavak R, Gündoğdu C, Erman Z, Yıldırđan R et al. Effects of growth hormone on hepatic regeneration, Turk J Med Sci 2000; 30:529-34.
5. Bismuth H, Houssin D, Castaing D. Major and minor segmentectomies reglees in liver surgery. World J Surg 1982;6:10-17.
6. Pomfret EA, Pomposelli JJ, Gordon FD, Erbay N, Lyn Price L, Lewis WD et al. Liver regeneration and surgical outcome in donors of right-lobe liver grafts. Transplantation 2003;76:5-10.
7. Hamanoue M, Kawaida K, Takao S, Shimazu H, Noji S, Matsumoto K et al. Rapid and marked induction of hepatocyte growth factor during liver regeneration after ischemic or chrush injury. Hepatol 1992;16:1485-92.
8. Perek S, Kapan S, Ed: Değerli U,Bozfakıoğlu Y. Cerrahi Gastroenteroloji. 5. Basım. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2000;194-208.
9. Nagasue N, Yukaya H, Ogawa Y, Ogawa Y, Kohno H, Nakamura T. Human liver regeneration after major hepatic resection. Ann Surg 1987;206,30-9
10. Michalopoulos GK, DeFrances MC. Liver regeneration. Science 1996;296:60-6.

11. Labrecque DR, Steele G, Fogerty S, Wilson M, Barton J. Purification and physical-chemical characterisation of hepatic stimulator substance. *Hepatology* 1987;7:100-6.
12. Linder RM, Cady B. Hepatic resection. *Surg Clin North Am* 1980;60:349-60.
13. İwatsuki S, Shaw BW Jr, Starzi TE. Experience with 150 liver resections. *Ann Surg* 1983;197:247-52.
14. Tang TX, Hashimoto T, Chao LY, Itoh K, Manabe T. Effects of partial pancreatectomy on liver regeneration in rats. *J Surg Res* 1997;72(1):8-14.
15. Andiran F, Ayhan A, Tanyel FC, Abbasoglu O, Sayek I. Regenerative capacities of normal and cirrhotic livers following 70% hepatectomy in rats and the effect of a-Tocopherol on cirrhotic regeneration. *J Surg Res*. 2000; 89(2):184-8.
16. Junqueira LC, Carneiro J (Çeviri: Y. Aytekin, S. Solakoğlu). *Temel Histoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2006:332-44.
17. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. *Basic histology 9th*. Connecticut: Lange;1998. p.307-20.
18. Gerbe MA, Swan NT. Histology of the liver. *Am J Surg Pathol* 1987;11:709-22.
19. Januire LC, Carneo J, Long JA. *Digestive Tract. Basic Histology*. 5th Ed. California: 1996.354-79.
20. Paker S, *Histoloji*. Bursa: Uludag Üniversitesi Güçlendirme Vakfı Yayınları;1993. s.32-64.
21. Emre A. *Karaciğerin Cerrahi Anatomisi: Genel Cerrahi / İ.Ü.T.F. Temel Ve Klinik Bilimler Ders Kitapları*. Cilt 2. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002.s.1083-6.
22. Terblanche J, Launois B. Liver resection. In: Terblanche J (eds), *Hepatobiliary malignancy its multidisciplinary management*. London: Edward Arnold Company; 1994.s.506-55.
23. Arıncı K, Elhan A. *Anatomi*. İstanbul: Güneş Kitabevi; 1995.s.341-4.
24. Williams P, Warwick R, Dyson M, Bannister LH. *Gray's Anatomy*. 37th Ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1992.p.1384-96.
25. Roose MH, Romrell LJ, Kage GI, *Histology. A text and atlas*. 3rd Ed. 1995.s.496-507.
26. Carnerio J, Kelley RO. *Sindirim Kanalına Bağlı Bezler*, Aytekin Y, Solakoglu S, Ahışhalı B(Ed).*Temel Histoloji*. 1. Baskı. İstanbul: Barış Kitabevi;1998.s.307-19.
27. Abraham L, Kierszenbaum MD. *Sindirim Bezleri*. Arbak S. (çeviri editörü Demir R.), *Histoloji ve Hücre Biyolojisi* 1.baskı. Ankara: PalmeYayıncılık;2006.s.447-74.

28. Kay MA, Fausto N. Liver regeneration: prospects for therapy based on new Technologies. *Mol Med Today* 1997;108-15.
29. Mimuro A, Aoki T, Tsuchida A, Miyashita T, Koyanag Y, Enosawa S. Effect of ethanolamine on liver regeneration after 90% hepatectomy in rats. *Transplant Proc* 2002;34(7):2664-7.
30. Palmes D, Spiegel HU. Animal models of liver regeneration, *Biomaterials* 2004;25(9):1601-11.
31. Senturk H. Serbest radikal hasarının hepato-biliyer sistem hastalıklarındaki rolü. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2004;5:1-8.
32. William A, Sodeman JR, Thomas M (Çeviri: Hekimler Birliği Vakfı). *Sodeman's Fizyopatoloji*, 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikler Yayınevi; 1992;2:954-56.
33. Tekelioglu M. Özel Histoloji. Ankara: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları; 2002.s.226-9.
34. Eroschenko VP. Di Fiore Histoloji Atlası Fonksiyonel İlişkileriyle. Demir R (ed). 9. Baskı. Ankara: Palme Yayıncılık;2001.s.219-25.
35. Erdogan D, Hatipoglu T, Gorgun M, Ilgaz C. Büyük Sindirim Bezleri. Özel Histoloji. 1. Baskı, Ankara: SBAD Yayınları;1996.s.94-9.
36. Ovale WK, Nahirney CP. (Çeviri Muftuoglu S, Kaymaz F, Atilla P.). *Netter Temel Histoloji*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2009.s.312-27
37. Yagmurca M, Bas O, Mollaoglu H, Sahin O, Nacar A, Songur A. Protective effects of erdosteine on doxorubicin-induced hepatotoxicity in rats. *Arch Med Res* 2007; 38(4): 380-5.
38. Bortolotti F, Guido M. Reversal of liver cirrhosis: a desirable clinical outcome and its pathogenic background. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44(4):401-6.
39. Lidosfsky SD. Jaundice. In: Bacon BR, O'Grady JG, Di Bisceglie AM, Lake JR 2nd edn. *Comprehensive clinical hepatology* (Ed) . London: Elsevier publishers;2006:83-99.
40. Polat CI. *Fizyoloji. Karaciğer*. 1. Baskı. Ankara: Ankara Basın Yayımları; 2003.s.31-50
41. Kurangöz E, Özel Histoloji. 1.Baskı. Isparta: SDÜ basımevi; 2002.s.95-113.
42. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005;115:209-31.
43. Poli G. Pathogenesis of liver fibrosis: role of oxidative stress. *Mol Aspects of Med* 2000;21:49-98.

44. Lima SO, Ceneviva R, Martinelli ALC, Kajiwara JK, Zucoloto S, Castro-e-Silva O Jr. Role of the hepatic branch of the left vagus nerve in DNA synthesis by hepatocytes of rats subjected to partial hepatectomy. *Res Surg* 1993;5(3):181-3.
45. Fausto N, Campbell JS. The role of hepatocytes and oval cells in liver regeneration and repopulation. *Mech Dev* 2003;120(1):117-130.
46. Sey AV. Hepatic regeneration- revisiting the myth of Prometheus. *News Physiol Sci* 1999;14(8):149-155.
47. Vogten JM. Angiogenesis in the liver. Drukkerij Onkenhout BV, Hilversum. Chapter 1; 2004.p.10-20.
48. Higgins GM, Anderson RM. Experimental pathology of the liver. Restoration of the liver of the white rat following partial surgical removal, *Arch Pathol* 1931; 12(2):186-202.
49. Fondevila C, Busuttil RW, Kupiec-Weglinski JW. Hepatic ischemia/reperfusion injury- a fresh look, *Exp Mol Pathol* 2003;74(2):86-93.
50. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Basic histology. 10th Ed. Connecticut: Lange; 2002.s.237-40.
51. Moore KM. Karaciğer Safra Kesesi ve Safra Yollarının Gelişmesi. Yıldırım M, Okar İ, Dalçık H (Editörler). *Klinik Yönleri ile İnsan Embriyolojisinde*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002.
52. Seftalioglu A. Genel ve Özel İnsan Embriyolojisi. 3. baskı. Ankara: Tıp teknik yayıncılık; 1998:301-2.
53. Sadler TW. Karaciğer ve Safra Kesesi. Başaklar C (Ed). *Langman's Medikal Embriyolojide*. Ankara: Palme Yayıncılık; 2005.
54. Lauren JS. Formation of Liver. In: Hiram TG (Ed). *Basic Concepts in Embryology: A Students Survival Guide*. New York: McGraw Hill Companies; 1998.
55. Peteorak I. *Medikal Embriyoloji*. 2.Baskı. İstanbul: Beta Basım Yayım; 1986.
56. Kuran O. *Sistemik Anatomi*. I. Baskı. İstanbul: Filiz Kitap Evi; 1993.s.429-39.
57. Meyers WC, Jones RS. Anatomy. In Meyers WC, Jones RS (eds) *Textbook of liver and biliary surgery*. Philadelphia: JB Lippincott Company; 1990.p.18-38.
58. Lafortune M, Madore F, Patriguin H. Segmental anatomy of the liver. *Radiology* 1991;181:443-8.
59. İ.Ü Tıp Fakültesi Genel Cerrahi. Cilt 2. İstanbul, 2002;1083-90.
60. Bayramicli M. *Deneysel Mikrocerrahi*. 1. Baskı. İstanbul: ARGOS; 2005;6:684-7.

61. Drake RL, Vogl W, Mitchell AWM (Çeviri: M. Yıldırım). Gray's Anatomy for Student. Ankara: Güneş Kitabevi; 2007;4:285-306.
62. Guyton AJ, Hall JE (Çeviri: H. Çavuşoğlu). Tıbbi Fizyoloji, 10. Baskı. İstanbul: Nobel; 2001;724-52.
63. Tietz Burtis CA, Ashwood ER. Tietz Textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. 4th Ed. Elsevier Saunders 2006;1818-30.
64. Cameron JL. Liver anatomy. Current surgery; 2001.p.309.
65. Yıldırım M. Topografik Anatomi. 2.Baskı. Bursa: Nobel Tıp Kitabevleri; 2004;25-3.
66. Townsend MC, Beauchamp RD, Evers BM. Liver. In: Meyers WC, Chan RS (Eds). Sabiston Textbook of Surgery. 16th Ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2001.s. 997-1059.
67. Bismuth H. Surgical anatomy of the liver. In Bengmark S, Blumgart LH (Eds) Liver surgery. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1986.p.1-7.
68. Skandalakis JE, Gray SW, Rowe JS. Anatomical complications in general surgery. New York: McGraw-Hill Book Company; 1986.s.103-24.
69. Ratych ER, SmithWG. Anatomy and physiology of the liver. George D. Zuidema GE (Eds). Surgery of the Alimentary Tract. 4th Edition. Philedelphia: W.B Saunders Company; 1996.p.357-74.
70. Robbins SL, Cotran RS, Kumar V. Basic Pathology. 6th Ed. W.B. Philadelpia: Saunders Company; 2000.p.516-9.
71. Muslumanoglu M. Safra kesesinin selim hastalıkları. İstanbul: Genel cerrahi/ İ.Ü.T.F. temel ve klinik bilimler ders kitapları; 2002.s.1177.
72. Guyton AC. Liver. In: Guyton AC (Ed.). Textbook of medical physiology .7th Ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1986.p.1203-8.
73. Ganong WF. Tıbbi Fizyoloji. 19. ingilizce baskıdan çeviri. İstanbul: Barış Kitabevi; 1999.s.529.
74. Kurus M, Esrefoglu M, Sogutlu G, Atasever A. Melatonin prevents cyclosporine-induced hepatotoxicity in rats. Med Princ Pract 2009;18(5):407-10.
75. Delattre JF, Avisse C, Flament JB. Anatomic basis of hepatic surgery. Surg Clin N Am 2000; 80: 345-62.
76. Jarnagin WR, Fong Y, Blumgart LH, Launois B. Hepatic resection. In: Schein M, Wise L(eds). Crucial controversies in surgery. Basel: Karger Landes Systems; 1997. p. 201-16.

77. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL (Çeviri: U. Çevikbaş). Robbins Temel Patoloji. 7. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2003.p.596-9.
78. Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. J Biol Chem 2000;275:2247–50.
79. Okten A, Mungan Z, Cakaloglu Y. Karaciğer sirozu. Gastroenterohepatoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2001.s.449–500.
80. Desmet VJ. Morphologic and histochemical aspects of cholestasis. In: Popper H, Schaffner F (Eds). Progress in liver diseases vol. 4. New York: Grune Stratton; 1972.p.97-132.
81. Bonis PA, Friedman SL, Kaplan MM. Is liver fibrosis reversible? N Engl J Med 2001;344:452-4.
82. Vyas SK, Leyland H, Gentry J, Arthur MJ. Rat hepatic lipocytes synthesize and secrete transin (stromelysin) in early primary culture. Gastroenterology 1995;109(3): 889-98.
83. Sayek V. Karaciger Transplantasyonu, Abbasoglu O, Kaynaroglu V, Kalayoglu M, Temel Cerrahi. 3. Baskı. İstanbul: Günes Kitabevi;2004.s.774–80.
84. Schwartz SI. Liver. In: Timothy S, Steven AC (Eds). Schwartz's Principles of Surgery. 8th Ed. Philadelphia: McGraw–Hill; 2004.s.1139-87.
85. Ethier C, Kestekian R, Christine B, Dube C, Havrankova J, Gascon-Barré M. Vitamin D depletion retards the normal regeneration process after partial hepatectomy in the rat. Endocrinology 1990;126(6): 2947-59.
86. Bucher NLR, Larmer SR. Liver regeneration following partial hepatectomy; genes and metabolism. In: Strain AJ, Diehl AM. (Eds). Liver Growth and Repair. London: Chapman & Hall; 1998.s.3- 27.
87. Anderson RW, Zieve L, Lindblad S. Ultrastructural Study of Hepatic Regeneration Following One-Lobe, Two-Lobe and Subtotal Hepatectomy in the Rat. Ex Pathol 1990; 38(3):61-72
88. Bartel H, Orkisz S, Kmiec B. Ultrasutuructural of hepatocyte regeneration rat Liver. Folia Morphol 1972;367-72.
89. Tuzcek HV, Rabes H. Loss of proliferation capacity of hepatocytes following subtotal hepatectomy. Experientia 1971;27: 26-530.

90. Eguchi S, Kamlot A, Ljubimova J, Hewitt WR, Lebow LT, Demetriou AA. Fulminant hepatic failure in rats: Survival and effect on blood chemistry and liver regeneration. *Hepatology* 1996;24(6):1452-9.
91. Francavilla A, Zeng Q, Polimeno L. Small-for-size liver transplanted in to larger recipient: a model of hepatic regeneration. *Hepatology* 1994; 19: 210-16.
92. Starzl TE, Porter KA, Francavilla JA, Benichou J, Putnam CW. A hundred years of the hepatotropic controversy. *Ciba Found Symp* 1977;(55):111-29.
93. Fausto N, Webber EM. Liver regeneration. In: Arias I, Boyer J, Fausto N. Eds. *The liver: biology and pathobiology*. New York: Raven Pres; 1994;1059-84.
94. Diehl AM, Rai R. Review: Regulation of liver regeneration by pro-inflammatory cytokines. *J Gastroenterol Hepatol* 1996;11:466-470.
95. Holt DR, Thiel DV, Edelstein S, Brems JJ. Hepatic resections. *Arch Surg* 2000;135:1353-8.
96. Bucher NLR, Larmer SR. Liver regeneration following partial hepatectomy; genes and metabolism. In: Strain AJ, Diehl AM. (Eds). *Liver Growth and Repair*. London: Chapman & Hall; 1998.p.3- 27.
97. Maingot's abdominal operations. In: Kahng KU, Roslyn JJ, Zinner MJ (Eds). Vol . 1997.p.315-51.
98. Hamanoue M, Kawaida K, Takao S, Shimazu H, Noji S, Matsumoto K. Rapid and marked induction of hepatocyte growth factor during liver regeneration after ischemic or crush injury. *Hepatology* 1992;16(2):1485-92.
99. Mars WM, Kim TH, Stolz DB. Immediate early detection of urokinase receptor after partial hepatectomy and its implications for the initiation of liver regeneration. *Hepatology* 1995; 21:1695-1701.
100. Laurent S, Otsuka M, De Saeger C, Maiter D, Lambotte L, Horsmans Y. Expression of presumed specific early and late factors associated with liver regeneration in different rat surgical models. *Lab Invest* 2001; 81(9): 1299-307.
101. Busher N, Regeneration of mammalian liver. *Int Rev Cytol*. 1963;15:245-300.
102. Fujii H, Hirose T, Oe S, Yasuchika K, Azuma H, Fujikawa T. Contribution of bone marrow cells to liver regeneration after partial hepatectomy in mice. *J Hepatol* 2002; 36(5):653-9.
103. Fausto N. Liver regeneration and repair: hepatocytes, progenitor cells, and stem cells. *Hepatology* 2004; 39(8):1477-87.

104. Overturf K, al-Dhalimy M, Ou CN, Finegold M, Grompe M. Serial transplantation reveals the stem-cell-like regenerative potential of adult Mouse hepatocytes. *Am J Pathol* 1997;151:1273-80.
105. Fujita M, Frukawa H, Hattori M, Todo S, Ishida Y, Nagashima K. Sequential observation of liver cell regeneration after massive hepatic necrosis in auxillary partial orthotopic liver transplantation. *Mod Pathol* 2000;13(5):152-157.
106. Schmidt LE, Dalhoff K. Alfa-fetoprotein is a predictor of outcome in acetaminophen-induced liver injury. *Hepatology* 2005; 41:26-31.
107. Salazar AB, McAlister VC, Gupta R, MacDanold AS. Circulating endothelial cells after transplantation. *Lancet* 2001; 357:1450.
108. Weglarz TC, Sandgren EP. Timing of hepatocyte entry into DNA synthesis after partial hepatectomy is cell autonomous. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:12595-600.
109. Kelman Z, Hurwitz J. Protein-PCNA interactions: a DNA-scanning mechanism? *Trends Biochem Sci* 1998;23(7):236-38.
110. Tsurimoto T. PCNA binding proteins. *Front Biosci*1999;4:D849-D858.
111. Nakamura T, Tomita Y, Hirai R, Yamaoka K, Kaji K, Ichiara A. Inhibitory effect of transforming growth factor- β on DNA synthesis of adult rat hepatocytes in primary culture. *Biochem Biophys Res Commun* 1975;133(3):1042-50.
112. Bravo R, Frank R, Blundell Pa, Macdonald- Bravo H,. Cyclin/PCNA is the auxiliary protein of DNA polymerase-delta. *Nature* 1987;326(6112):515-7.
113. Fernandez EB, Sesterhenn IA, McCarthy WF, Mostofi FK, Moul JW. Proliferating cell nuclear antigen expression to predict occult disease in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors. *J Urol* 1994;152(4):1133-8.
114. Selzner M, Clavien PA. Failure of regeneration of the steatotic rat liver: Disruption at two different levels in the regeneration pathway. *Hepatology* 2000;31: 35-42.
115. Jaskulski D, deRiel JK, Mercer WE, Calabretta B, Baserga R. Inhibition of cellular proliferation by antisense oligodeoxynucleotides to PCNA cyclin. *Science* 1988;240(4858):1544-6.
116. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wideranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972;26(4):239-57.
117. Mene P, Amore A. Apoptosis: potential role in renal diseases. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1936-43.
118. Savill J. Apoptosis and kidney. *J Am Soc Nephrol* 1994;5(3):12-21.

119. Cohen JJ. Apoptosis. To be or not to be. Postgraduate Syllabus (AAAA-I) 1998;1(2):1-19.
120. Hristov M, Erl W, Linder S, Weber PC. Apoptotic bodies from endothelial cells enhance the number and initiate the differentiation of human endothelial progenitor cells in vitro. *Blood* 2004; 104, 2761-6.
121. Tzung SP, Fausto N, Hockenbery DM. Expression of Bcl-XL family during liver regeneration and identification of Bcl-XL as a delayed early response gene. *Am J Pathol* 1997;150(4):1985-95.
122. McGee JOD, Isaacson PG, Wright NA. Cell injury and cell death. *Oxford Textbook of Pathology* 1992;1(3.1.2):142-7.
123. Hiroyasu S, Shiraishi M, Koji T, Mamadi T, Sugawa H, Tomori H et al. Analysis of the Fas system and Bcl-2 in rat liver allograft rejection. *J Surg Res.* 1999;68(7):204-11.
124. Galle PR. Apoptosis in liver disease. *Journal of Hepatology* 1997;27:405-12.
125. Staley K, Blaschke AJ, Chun J. Apoptotic DNA fragmentation is detected by a semiquantitative ligation-mediated PCR of blunt DNA ends. *Cell Death and Differentiation* 1997; 4:66-75.
126. Kumamoto H, Kimi K, Ooya K. Immunohistochemical analysis of apoptosis-related factors (Fas, Fas ligand, caspase-3 and single-stranded DNA) in ameloblastomas. *J Oral Pathol Med* 2001;30(2):596-602.
127. <http://bioquimicadocancer.blogspot.com/2011/01/celulas-cancerosas-perdem-sua.html>.
128. Gavrieli Y, Sherman Y, Ben-Sasson SA. Identification of programmed cell death in situ via specific labeling of nuclear DNA fragmentation. *J Cell Biol.*1992;119: 493-501.
129. Negoescu A, Lorimier P, Labant-Moleur F, Drouet C, Robert C, Guillermet C et al. In situ apoptotic labeling by the TUNEL method: Improvement and evaluation on cell preparations. *J Histochem Cytochem*; 1999; 44(9):959-68.
130. Sgonc R, Wick G. Methods for the detection of apoptosis. *Int Arch Allergy Immunol* 1994;105:327.
131. Wang X, Andersson R, Soltesz V, Bengmark S. Bacterial translocation after major hepatectomy in patients and rats. *Arch Surg* 1992; 127(9): 1101-6.
132. Yang R, Uchiyama T, Watkins SK, Han X, Fink MP. Ethyl pyruvate reduces liver injury in a murine model of extrahepatic cholestasis. *Shock* 2004;22: 369-75.

133. Fishback FC. A morphologic study of regeneration of the liver after partial removal. *Arch Pathol* 1929;7: 956-77.
134. Kagure K, Zhang YQ, Shibata H, Kojima I. Immediate onset of DNA synthesis in remnant rat liver after %90 hepatectomy by an administration of follistatin. *J Hepatol* 1998;28(3): 977-984.
135. Kilbourn RG, Traber DL, Szabo C. Nitric oxide and shock. *Dis Mon* 1997;47(5):277-348.
136. Hou Z, Yanaga K, Kamohara Y, Eguchi S, Tsutsumi R, Furu J et al. A new suppressive agent against interleukin-1b and tumor necrosis factor-a enhances liver regeneration after partial hepatectomy in rats, *Hepatology Research* 2003; 26:40- 46.
137. Ebfrenfried JA, Ko TC, Thompson EA, Evers BM. Cell cycle-mediated regulation of hepatic regeneration. *Surgery* 1997;122(5): 927-35.
138. Veteläinen R, van Vliet AK, van Gulik TM. Severe steatosis increases hepatocellular injury and impairs liver regeneration in a rat model of partial hepatectomy. *Ann Surg* 2007 ;245:44-50.
139. Court FG, Wemyss-Holden SA, Dennison AR, Maddern GJ. The mystery of liver regeneration. *Br J Surg* 2002; 89:1089-95.
140. Kountouras J, Boura P, Lygidakis NJ. Liver regeneration after hepatectomy. *Hepatogastroenterology* 2001; 48(38):556-62.
141. Fausto N. Hepatic regeneration. Zakim D, Boyer TD Eds. Philadelphia: Hepatology WB Saunders; 1996.p.32-58.
142. Ankoma-Sey V. Hepatic regeneration. *News Physiol Sci* 1999; 14: 149-155.
143. Steer CJ. Liver regeneration. *FASEB J* 1995; 9; 1396-400.
144. Sauba WW, Wilmore DW. Animal Models of Liver Regeneration. In: Rozga J (Eds). *Surgical Research*. California. San Diego: Academic Pres; 2001.p.623- 36.
145. Weinbren K, Hadjis NS. Compensatory hyperplasia of the liver. In “Surgery of the Liver and the Biliary Tract” Ed. LH Blumgart. Vol I. Edinburg: Churchill Livingstone inc; 1988.p.49.
146. Takano S, Oishi H, Kano S, Kawakami S, Nakamura M, Kubota N. Retrospective analysis of type of hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2000; 87: 65-70.

147. Franco D, Borgonova G. Liver resection in cirrhosis of liver. In: Ed. Blumgart LH. Surgery of the liver and biliary tract. 2nd ed. Edinburg: Churchill Livingstone, 1994: 1539-55.
148. Torzilli G, Makuuchi M, Inoue K, Takayama T. No-mortality liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic and non-cirrhotic patients: is there a way? prospective analysis of our approach. Arch Surg 1999; 134: 984-92.
149. Midorikawa Y, Kubota K, Takayama T, Toyoda H, Ijichi M, Torzilli G et al. A comparative study of prospective complications after hepatectomy in patients with and without chronic liver disease. Surgery 1999; 126(3): 484-91.
150. Fan S-T, Lo C-M, Liu C-L, Lam C-M. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma toward zero hospital deaths. Ann Surg 1999; 229: 322-30.
151. Okano T, Ohwada S, Nakasone Y, Sato Y, Ogawa T, Tago K et al. Blood transfusion causes deterioration in liver regeneration after partial hepatectomy in rats. J Surg Res 2001; 101(2): 157-65.
152. Esin H. Deneysel hepatik rezeksyon modelinde dipridamolün hepatik rejenerasyon üzerine etkisi (tez). Kayseri: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD; 2005.
153. Furuta K, Kakita A, Takahashi T, Tomiya T, Fujiwara K. Experimental study on liver egeneration after simultanous partial hepatectomy and pancreatectomy. Hepatology Research 2000; 17:223-236.
154. Kaya Y, Aral E, Coskun T, Erkasap N, Var A. Increased intraabdominal pressure impairs liver regeneration after partial hepatectomy in rats, Journal of Surgical Research 2002; 108(8): 250-7.
155. Wada W, Medina J, Hasegawa Y, Kuwano H, Kojima I. Adenovirusmediated overexpression of the activin bc subunit ccelerates liver regeneration in partially hepatectomized rats. J Hepatol 2005; 43:823-828.
156. Li Y, Wang HY, Cho CH. Effects of heparin on hepatic regeneration and function after partial epatectomy in rats, World J Gastroenterol 1999; 5(4): 305-7.
157. Assy N, Minuk GY. Liver regeneration: methods for monitoring and their applications. J Hepatol 1997; 26: 945-52.
158. Mangnall D, Bird NC, Majeed AW. The molecular physiology of liver regeneration following partial hepatectomy. Liver Int 2003; 23: 124–138.

159. Picard C, Lambotte L, Starkel P, Sempoux C, Saliez A, Berge VVD et al. Steatosis is not sufficient to cause an impaired regenerative response after partial hepatectomy in rats. *J Hepatol* 2002;32:645-52
160. Castro-e-Silva Jr O, Zucoloto S, Ramalho FS, Ramalho LNZ, Reis JMC, Bastos AAC, Brito MVH. Antiproliferative Activity of *copaifera duckei* oleoresin on liver regeneration in rats. *Phytother Res* 2004; 18: 92-94.
161. Kamer E, Çöker A, Sevinç AR, Özkara E, Özer E, Özzeybek T. Effect of intraperitoneal administration of gemcitabine and paclitaxel on hepatic regeneration in rats, *Turk J Gastroenterol* 2003; 14(1) 1-6.
162. Yamamoto H, Ohdan H, Shintaku S, Miyata Y, Marubayashi S, Asahara T et al. Expression of Bcl-2/Bax mRNA in grafted liver during acute rejection after rat liver transplantation. *Transplant Proc* 1998;30(7):2950-1.
163. Gapany C, Zhao M, Zimmermann A. The apoptosis protector, bcl-2 protein, is downregulated in bile duct epithelial cells of human liver allografts. *Hepatol.* 1997;26:535-42.
164. Akcan A, The Effect of Amrinone on Liver Regeneration in Experimental hepatic resection model. *J Surg Res* 2006;130:66-72.
165. Sowa JP, Best J, Benko T, Bockhorn M, Gu Y, Niehues EM et al. Extent of liver resection modulates the activation of transcription factors and the production of cytokines involved in liver regeneration. *World J Gastroenterol.* 2008;14(46):7093-100.

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1. Karaciğerin histolojik yapısı.....	4
Şekil 2. Karaciğer lobülünün histolojik sınıflandırılması.....	6
Şekil 3. Apoptozisn hücresele süreci.....	22
Şekil 4. Apoptozisn hücresele süreci	23
Şekil 5. Karaciğer rölatif ağırlık değerleri.....	31
Şekil 6. Mitotik indeks değerleri	33
Şekil 7. Kontrol grubuna ait karaciğerin normal histolojik görünümü Hematoksilen-Eozin boyaması.....	33
Şekil 8. Rezeksiyondan 1 gün sonraki karaciğer kesitine ait Hematoksilen-Eozin boyaması.....	34
Şekil 9. Rezeksiyondan 3 gün sonraki karaciğer kesitine ait Hematoksilen-Eozin boyaması.....	34
Şekil 10. Rezeksiyondan 7 gün sonraki karaciğer kesitine ait Hematoksilen-Eozin boyaması.....	35
Şekil 11. Rezeksiyondan 3 gün sonraki karaciğer kesitine ait Hematoksilen-Eozin boyaması.....	35
Şekil 12. Proliferasyon indeks değerleri.....	36

Şekil 13. Kontrol grubu karaciğer kesitine ait PCNA boyaması.....	37
Şekil 14 Rezeksiyondan 1 gün sonraki karaciğer kesitine ait PCNA boyaması.....	37
Şekil 15. Rezeksiyondan 3 gün sonraki karaciğer kesitine ait PCNA boyaması.....	38
Şekil 16. Rezeksiyondan 7 gün sonraki karaciğer kesitine ait PCNA boyaması.....	38
Şekil 17. Rezeksiyondan 14 gün sonraki karaciğer kesitine ait PCNA boyaması.....	39
Şekil 18. Apoptotik indeks değerleri.....	40
Şekil 19. Kontrol grubu karaciğer kesitine ait TUNEL boyaması.....	40
Şekil 20. Rezeksiyondan 3 gün sonraki karaciğer kesitine ait TUNEL boyaması.....	41
Şekil 21. Rezeksiyondan 3 gün sonraki karaciğer kesitine ait TUNEL boyaması.....	41
Şekil 22. Rezeksiyondan 3 gün sonraki karaciğer kesitine ait TUNEL boyaması.....	42
Şekil 23. Rezeksiyondan 14 gün sonraki karaciğer kesitine ait TUNEL boyaması.....	42

Tablolar

Tablo 1. Kontrol ve çalışma gruplarında hepatosit vakuolizasyonu ve sinüzoidal dilatasyonun semikantitatif değerlendirilmesi.....	32
--	----

ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında Özbekistan' da doğdu. Ortaöğretimini Bursa Yıldırım Nuri Erbak Lisesi'nde tamamladıktan sonra 2006 yılında Süleyman Demirel Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü'nde lisans eğitime başladı. 2010 yılında Biyolog ünvanını alarak mezun oldu ve aynı yıl Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitime başladı. Halen aynı Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitime devam etmektedir.

EKLER

Ek 1

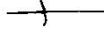
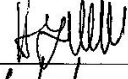


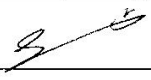

T.C.

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARLARI

KARAR NO: 2011.06.09

Yürütücülüğünü Tıp Fakültesi öğretim üyesi Prof. Dr. Mehmet Kanter'in yaptığı Biol. Şamil ÖZTÜRK Yüksek Lisans tezi olarak planlanan TÜHDYEK-2011/40 protokol nolu "Deneysel Olarak Oluşturulmuş Hepatik Rezeksiyon Sonrası Gelişen Karaciğer Rejenerasyonun Morfolojik Olarak İncelenmesi." başlıklı çalışma hakkında görüşüldü; araştırmanın amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemler dikkate alınarak incelenmesi sonucunda: Hayvan Hakları Evrensel Bildirgesi ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına ve çalışmanın yapılabileceğine mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

Ünvanı/Adı/Soyadı	Araştırma ile İlişki	Toplantı Katılımı	İmza
Doç.Dr. Burhan AKSU Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input checked="" type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç. Dr. Hayati ARDA Fen-Edebiyat Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Vet.Hek. Ziya ÇUKUR Veteriner Hekim	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input checked="" type="checkbox"/> hayır	
Hüseyin KOÇ Sivil Toplum Örgütü Üyesi Sivi Üye	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input checked="" type="checkbox"/> hayır	
İlyas ÖZMEN Sivil Üye	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input checked="" type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç.Dr. Beytullah ÖZKAN Fen-Edebiyat Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Doç.Dr. S. Arzu VARDAR Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Doç. Dr. Nilda TURGUT Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input checked="" type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç.Dr. Ruşen COŞAR-ALAŞ Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç.Dr. Y. Atakan SEZER Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	