



**T.C**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**TOTAL VASKÜLER EKSKLÜZYON UYGULANAN SIÇANLARDA OLUŞAN  
KARACİĞER HASARININ SEGMENTAL DAĞILIMI VE ARALIKLI AKIM  
SAĞLANMASININ HASAR ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ  
(DENEYSEL ÇALIŞMA)**

**Dr. EKREM KOÇ**  
**GENEL CERRAHİ UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. SERDAR TOPALOĞLU**  
**TRABZON 2009**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimiz boyunca cerrahi disiplin çerçevesinde, bilgi, beceri ve tecrübelerini bizlere aktaran, mesleki etik değerleri en iyi şekilde göstermeye çalışan değerli hocalarım Prof. Dr. Etem Alhan, Prof. Dr. Burhan Pişkin, Prof. Dr. Mustafa Öncü, Prof. Dr. Mithat Kerim Aslan, Prof. Dr. Adnan Çalık, Prof. Dr. Mustafa Yandı, Prof. Dr. Akif Cinel, Prof. Dr. Nazım Ağaoğlu, Prof. Dr. Uzer Küçüktülü, Yrd.Doç. Dr. Serdar Türkyılmaz'a,

Tezimin hazırlanmasında büyük emeği geçen, destek ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanı hocam Doç.Dr.Serdar Topaloğlu'na,

Tezimin deneysel çalışmalarında bana büyük yardımları olan KTÜ TIP Fakültesi Hayvan Araştırma Laboratuvarı ve Farmakoloji Laboratuvarı çalışanlarına,

Tezimin laboratuvar çalışmalarında destek olan Hacettepe Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr .Cenk Sökmensüer'e,

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan zevk aldığım asistan arkadaşlarım, servis hemşireleri ve tüm personele,

Tıp eğitimime katkıda bulunan tüm meslek büyüklerime,

Hayatım boyunca hep yanımda olan, evlatları olmaktan gurur duyduğum anneme, babama ve kardeşlerime,

Teşekkür, minnet ve şükranlarımı sunarım.

Dr.Ekrem Koç

Ağustos 2009

## KISALTMALAR

ALT:	Alanin Aminotransferaz
AST:	Aspartat Aminotransferaz
ATPaz	Adenozin Trifosfataz
C3A:	Kompleman 3 A
C5A:	Kompleman 5 A
CVP:	Santral Venöz Basınç
DNA:	Deoksiribonükleikasit
EDRF:	Endotel Türevli Relaxing Faktör
$e^-$ :	Elektron
GSH:	Gulutasyon
GPX:	Glutasyon Peroksidaz
GST:	Glutasyon –S Transferazlar
Hb:	Hemoglobin
H2O2:	Hidrojen Peroksit
HOCl:	Hipokloröz Asit
IL-1:	İnterloklin-1

IL-4:	İnterlokın-4
IL-6:	İnterlokın-6
IL-10:	İnterlokın-10
İVK:	İnferior vena kava
İÖK:	İskemik Ön Koşullama
LB4:	Lökotrien B4
LDF:	Lazer Doppler Flowmetre
LDH :	Laktat Dehidrogenaz
MDA:	Malondialdehit
MPO:	Myeloperoksidaz
N2O:	Nitröz oksit
NO:	Nitrikoksit
NOS:	Nitrikoksit sentetaz
NO2 <sup>-</sup> :	Nitrojen Dioksit
PAF:	Platelet Aktive Edici Faktör
PGI2:	Prostasiklin

PRX:	Peroksi Redoksin
PU:	Perfüzyon Üniteleri
SHVE:	Selektif Hepatik Vasküler Eksklüzyon
SOD:	Süper Oksit Dismutaz
SOR:	Serbest Oksijen Radikalleri
SVE:	Selektif Hepatik Vasküler Eksklüzyon
TGF- $\beta$ :	Transformik Growth Faktör- $\beta$
TNF- $\alpha$ :	Tümör Nekrozis Faktör Alfa
TVE:	Total Vasküler Eksklüzyon
TXA2:	Tromboksan A2
VCI :	Vena Kava İnferior

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
TEŞEKKÜR	II
KISALTMALAR	III-IV-V
İÇİNDEKİLER	VI-VII
ŞEKİL VE TABLOLAR DİZİNİ	VIII
1-GİRİŞ VE AMAÇ	1
2-GENEL BİLGİLER	2
2.1. Karaciğerin Vasküler İzolasyon Teknikleri ve TVE'nin Tarihçesi	2-7
2.2. TVE Metodu	8-9
2.3. TVE'nin Klinik Etkileri	9-
2.4. TVE'nin Patofizyolojisi	10
2.5. Karaciğer İskemisi	10-11
2.6. İskemi Reperfüzyon Hasarı	11-13
2.7. Serbest Radikallerin Oluşum Mekanizması	13
2.7.1. Ksantin Oksidaz Yolu	13
2.7.2. Nötrofillerin Aktivasyonu	14
2.7.3. Endotelial Faktörler	14-15
2.7.4. Komplemanlar	15
2.7.5. Platelet Aktive Edici Faktör (PAF)	15
2.7.6. Sitokinler	15
2.8. Serbest Radikaller ve Antioksidan Sistemler	15-19
2.9. İskemi-Reperfüzyon Hasarında Serbest Radikallerin Rolü	19
2.9.1. Lipit Peroksidasyonu	19-20
2.9.2. Protein Oksidasyonu	20
2.9.3. DNA	20
2.9.4. Kovalen Bağlanma	20
2.9.5. Kalsiyum	21

<b>2.10.</b>	<b>İskemi-Reperfüzyon Hasarında Apoptozisin Rolü</b>	<b>21</b>
<b>2.11.</b>	<b>İskemik Ön Koşullama (İÖK) Tekniği</b>	<b>22-23</b>
<b>2.12.</b>	<b>İskemi-Reperfüzyon Hasarının Karaciğerde Topografik Dağılımı</b>	<b>23-24</b>
<b>2.13.</b>	<b>Lazer Dopler Flowmetre (LDF)</b>	<b>24-25</b>
<b>2.14.</b>	<b>Karaciğer Hasarında Kanın Biyokimyasal Analizi</b>	<b>25-26</b>
<b>3.</b>	<b>GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>26</b>
<b>3.1.</b>	<b>DeneySEL Model</b>	<b>26-27</b>
<b>3.2.</b>	<b>Cerrahi Teknik</b>	<b>27-31</b>
<b>3.3.</b>	<b>Karaciğerin Histolojik Değerlendirmesi</b>	<b>31-33</b>
<b>3.4.</b>	<b>Biyokimyasal Parametrelerin Seçimi</b>	<b>33-34</b>
<b>3.5.</b>	<b>İskemi Sonrası Karaciğerin Mikrodolaşımının Değerlendirilmesi</b>	<b>34-35</b>
<b>3.6.</b>	<b>İstatistik</b>	<b>36</b>
<b>4.</b>	<b>BULGULAR</b>	<b>36-41</b>
<b>5.</b>	<b>TARTIŞMA</b>	<b>42-45</b>
<b>6.</b>	<b>SONUÇ</b>	<b>46</b>
<b>7.</b>	<b>KAYNAKLAR</b>	<b>47-57</b>
<b>8.</b>	<b>ÖZET</b>	<b>58-59</b>
<b>9.</b>	<b>ABSTRACT</b>	<b>60-61</b>

**ŞEKİLLER VE TABLOLAR****SAYFA NO**

<b>Şekil 1</b>	: Heaney ve arkadaşlarının tanımladıkları TVE yönteminin şematik çizimi	3
<b>Şekil 2</b>	: Hipotermik perfüzyon tekniğinin TVE yöntemine adaptasyonu	4
<b>Şekil 3</b>	: Venöz -venöz by-pass tekniğinin TVE yöntemi sırasında kullanımı	5
<b>Şekil 4</b>	: En yaygın kullanım şekli ile TVE yöntemi	6
<b>Şekil 5</b>	: Elias ve arkadaşlarının tariflediği selektif TVE yöntemi	7
<b>Şekil 6</b>	: Mansvelt ve arkadaşlarının tariflediği vena kavanın inkomplet şekilde kontrol edilerek TVE' nin uygulanması	7
<b>Şekil-7</b>	: Köckerling'in Tariflediği Topaloğlu ve ark. modifiye ettiği Siçan Hepatik Segmentlerin Makroskopik Sınıflandırılması	27
<b>Şekil 8</b>	: 3/0 prolon loopun santral hepatik venlerin etrafından geçirilişi	29
<b>Şekil 9</b>	: Portal triada klemp konuluşu	29
<b>Şekil 10</b>	: Sol, sağ ve kaudat segmentlere ait venlere klemp konuluşu	30
<b>Şekil 11</b>	: Santral hepatik veni kontrol eden loopun sıkıştırılması	30
<b>Şekil 12</b>	: Tripan mavisi infüzyonu	31
<b>Şekil 13</b>	: Tripan blue ile boyandıktan sonra karaciğerin aşağıdan yukarı, hiler, santral ve dom segmentlere ayrılması	32
<b>Şekil 14</b>	: Kesitler deparafinize edilerek eosin ile boyanması	33
<b>Şekil 15</b>	: LDF ölçümünün MP35 programıyla grafiğe dönüştürülmesi	35
<b>Şekil 16</b>	: Kanın biyokimyasal analizini yapmak amacıyla alınan kan örneklerinden ölçülen ALT, AST ve LDH değerlerinin gruplar arasındaki dağılımı	37
<b>Şekil 17</b>	: Portal klempaj sonrasında kubbe segmentlerin histopatolojik görünümü	38
<b>Şekil 18</b>	: TVE sonrasında kubbe segmentlerde periportal ve perisentral alanlarda tripan mavisi boyanması.	39
<b>Şekil 19</b>	: Aralıklı TVE sonrasında kubbe ve hiler segmentlerde periportal ve perisentral tripan mavisi boyanması.	39
<b>Şekil 20</b>	: İskemi sonrası karaciğer mikrodolaşımının LDF ile ölçümü	41
<b>Tablo 1</b>	: Boyalı (ölü) hepatositlerin, segmental ve zonal dağılımı	40

Not: Şekillerin oluşturulmasında Dr.Topaloğlu'nun tez danışmanlığını yaptığı "Polat E. Total vasküler eksklüzyonun siçan karaciğerinde segmenter düzeydeki etkileri. Tıpta Uzmanlık Tezi. Sh:9 2006-Ankara." isimli çalışmadan yararlanılmıştır.



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer, primer tümörlerinin yanısıra birçok tümörün metastaz yeridir. Karaciğer rezeksiyonu, karaciğerde yerleşimli tümörlerin tedavisinde halen en etkin tedavi seçeneği olmayı sürdürmektedir. Karaciğerin doku bütünlüğü bozulduğunda, kontrol edilmesi zor ciddi kanamalar görülebilir. Doku içinde yoğun bir damar ağı olması ve bu damar ağı etrafında vazokonstriksiyon sağlayan düz kas liflerinin olmaması cerrahi sırasında hemostaz sağlanmasında güçlükler yaratmaktadır. Karaciğerin, özellikle vena kava komşuluğunda yer alan ve arka bölgeleri tutan tümörlerinde, özellikle sirotik ve yağlı karaciğerde yapılan rezeksiyonlarda aşırı kan kaybını azaltmak için çeşitli metotlar geliştirilmiştir. Bu amaçla rezeksiyon esnasında uygulanan Total Vasküler Eksklüzyon (TVE) ancak ileri karaciğer cerrahisi uygulanan kliniklerde kullanıldığı için, yöntemin uygulanma süresi ve karaciğer fizyolojisi üzerindeki etkileri ile ilgili yayınlar kısıtlı sayıdadır.

TVE tekniği karaciğerde sıcak iskemi oluşturmaktadır. Burada görülen iskeminin Pringle manevrasında oluşandan farklı olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Bu anlamda TVE tekniğinin karaciğer rejenerasyonu, hücresel düzeydeki hasar üzerine olan etkileri, oluşan hasarın nedenleri, hasarın topografik dağılımı ile ilişkili çeşitli deneysel çalışmalar yapılmıştır. Ancak hasarın topografik dağılımına ilişkin daha çok veriye ihtiyaç vardır. Biz bu deneysel çalışmada klasik portal iskemi, TVE ve aralıklı TVE esnasında ve sonrasında, reperfüzyon sağlanmadan gelişen karaciğer hasarının segmenter dağılımını araştırmayı amaçladık.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Karaciğerin Vasküler İzolasyon Teknikleri ve TVE'nin Tarihçesi

1900'lü yılların başında, karaciğer cerrahisine, ana hepatik damarların suture edilebilmesi ve koter kullanımı gibi yenilikler girdi.(1,2) *Lortat* ve *Jacop* 1952 yılında ilk anatomik sağ hepatektomiye uygulamışlardır.(3)

Geçtiğimiz dekatlarda, geniş ve kompleks karaciğer rezeksiyonları için ileri teknikler uygulanarak güvenli rezeksiyonlar yapılmasına rağmen mortalitede azalma sağlanmış ancak morbidite halen önemli bir sorun olarak devam etmektedir. Bu anlamda mortalite ve morbiditeyi belirleyen en önemli faktörlerin kan kaybının volümü ve rezekte edilen segment sayısı olduğu ortaya konulmuştur.(4) Kan kaybını azaltmak için çeşitli teknikler uygulanmaktadır.

Bunlar:

#### 1.Karaciğere giren kan akımının blokajı

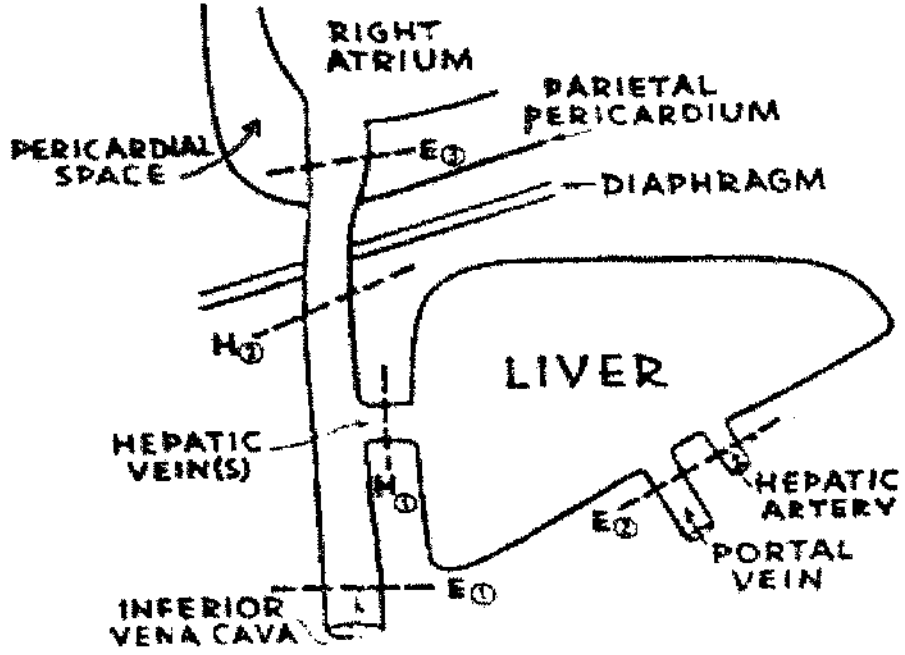
- Sürekli Pringle manevrası
- Aralıklı Pringle manevrası

#### 2.Karaciğere giren ve karaciğerden çıkan kan akımının blokajı

- TVE
- Hepatik vasküler oklüzyon ile koruyucu kaval akım sağlayan TVE (4)

Yine son dönemlerde karaciğer hasarını azaltmak için lokal cerrahi girişime olanak sağlayan selektif TVE ve aralıklı selektif TVE gibi teknikler de kullanılmaktadır(5)

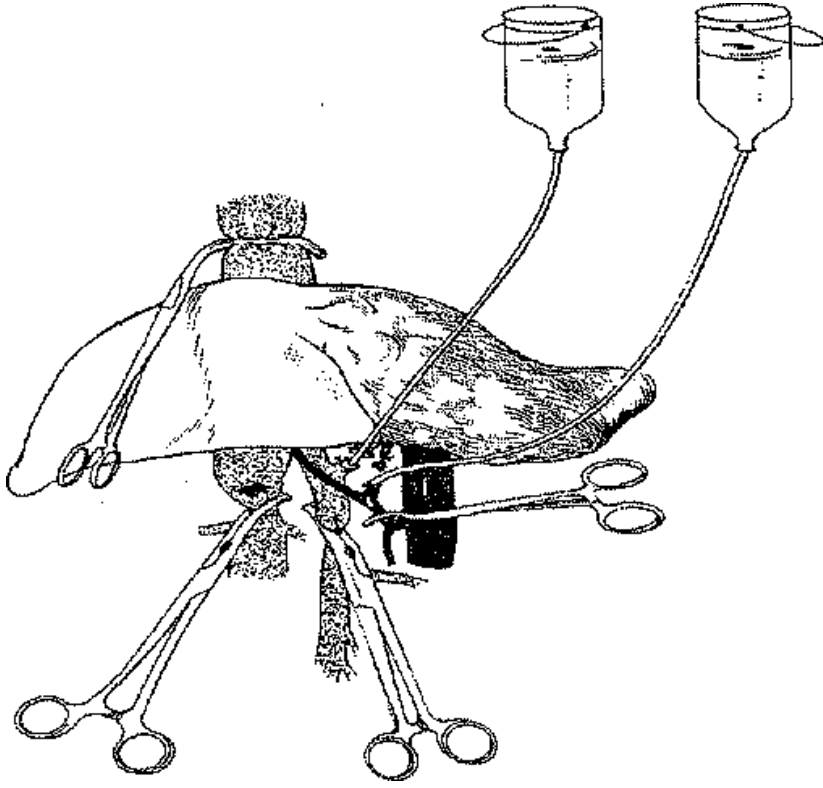
Bu anlamda karaciğerin vasküler izolasyonu ile ilgili ilk çalışmalar 1908 yılında başlamıştır. *Pringle*, hepatik travmada kanamayı azaltmak için portal pedikülü klemlemeyi tarifledi(6). Ancak Pringle manevrasının hepatik venlerden geriye doğru gelen kan akımına bağlı hemorajileri önleyemediği görüldü.(7) Hepatik venlerden geri dönüşü de engellemek amacı ile ilk olarak *Haeney* ve arkadaşları portal triadı ve aortayı, supra ve infrahepatik vena kavayı klemleyerek TVE şeklini tanımlamışlardır(8).(şekil 1)



Şekil 1: Heaney ve arkadaşlarının tanımladıkları TVE yönteminin şematik çizimi

*Fortner* ve arkadaşları 1974 yılında TVE tekniği ile birlikte hipotermik perfüzyonu tanımladılar. Bu teknikte karaciğer soğuk bir solüsyon ile hepatik arterlyal veya portal venöz perfüzyon ile iskemi süresince soğutulmaktadır. (9)(Şekil 2)

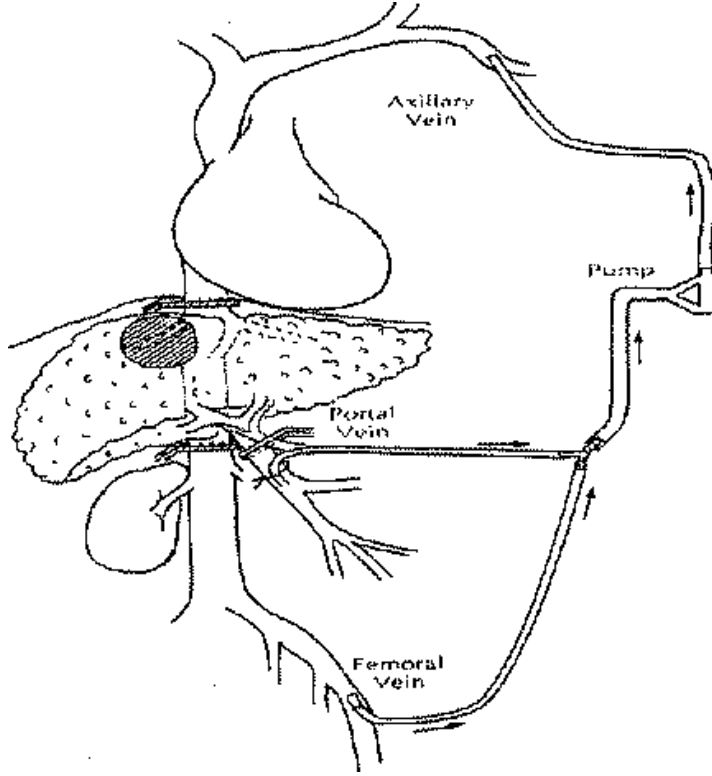
*Huguet* ve *Bismuth*'un uygulamalarıyla normotermik ortamda TVE yönteminin uygulanması yaygınlaşmıştır.(10-13)



Şekil 2: Hipotermik perfüzyon tekniğinin TVE yöntemine adaptasyonu

Transplantasyon cerrahisinde yaşanan gelişmeler TVE tekniğini de etkilemiştir. *Hannoun* ve *Delriviere* TVE sırasında klempaj süresini uzatmak amacıyla karaciğeri Wisconsin Üniversitesi solüsyonuyla infüze ederek soğutmuşlardır.(14)

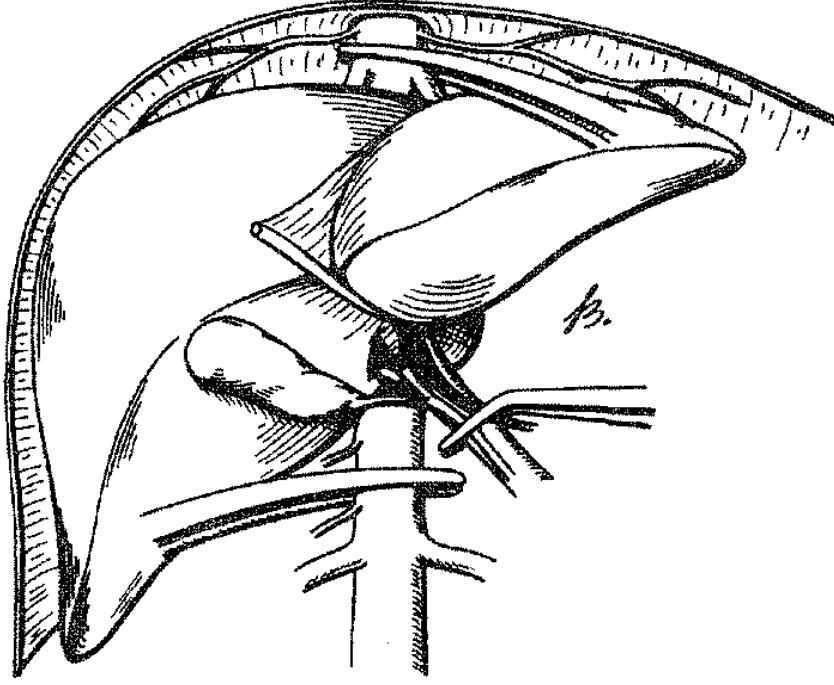
TVE tekniği sırasında venö-venöz by-pass yöntemlerinin kullanımı ise *Yamaoka* ve arkadaşları tarafından, portal ve femoral venlerden aksiller vene uzanan eksternal devreyle sağlanmıştır. (15) (Şekil 3)



Şekil 3: Venö-venöz by-pass tekniğinin TVE yöntemi sırasında kullanımı.

*Edwards* ve *Bentley* aksiller ven ile femoral ven arasında venö-venöz by-pass uygulamışlardır.(16) Ancak venö-venöz by-pass yöntemleri yaygın kullanılmamışlardır. *Stephen* ve arkadaşları TVE sırasında eşzamanlı aort klemplenmesini uygulamışlar ancak bu da diğer araştırmacılarca nadiren kullanılmıştır.(17-18)

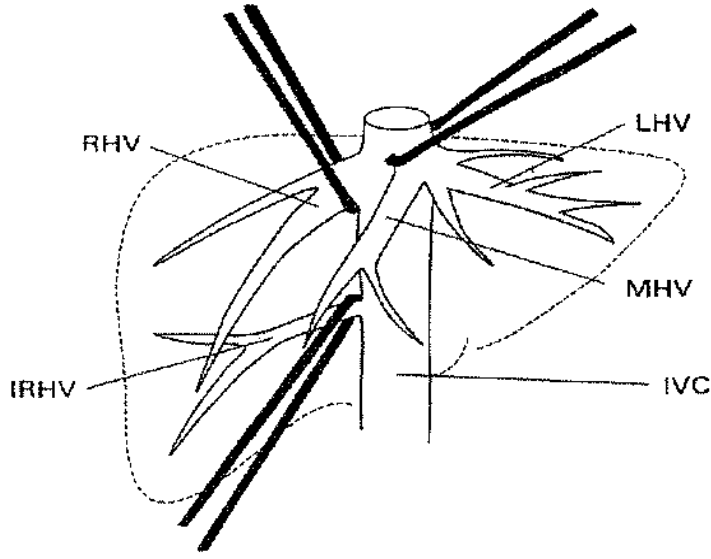
Günümüzde TVE tekniği; sırası ile portal akımın kesilmesi, renal ven ve sağ adrenal ven üzerinden inferior vena kavanın (İVC) klemplenmesi ve takiben suprahepatik vena kavanın klemplenmesi yoluyla yapılmaktadır. (13-19) (Şekil 4)



Şekil 4: En yaygın kullanım şekli ile TVE yöntemi.

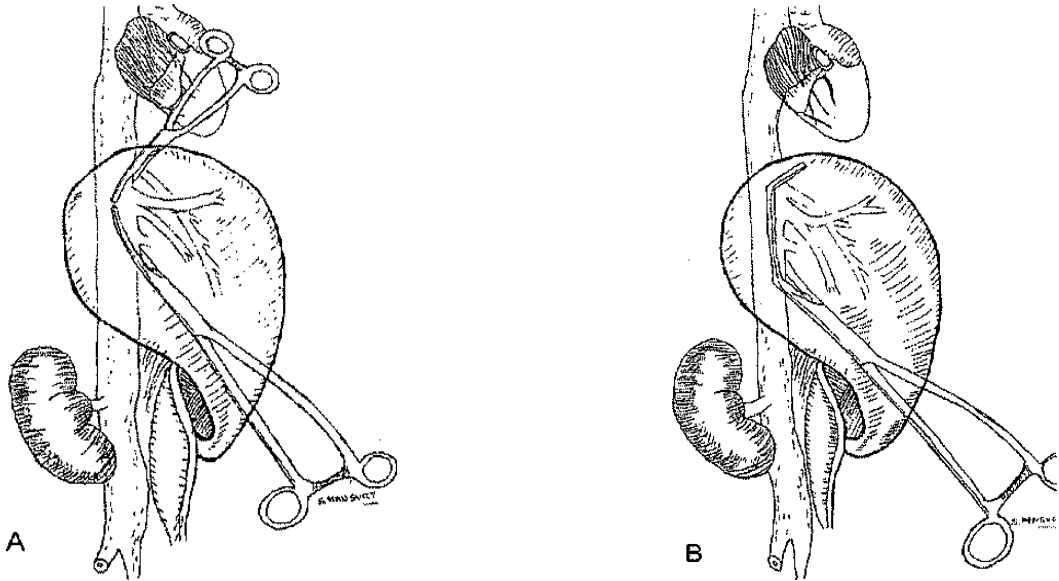
TVE sırasında, vena kavanın tam obstrüksiyonuna bağlı gelişen hasarı azaltmak için, *Elias* ve arkadaşları hepatik venleri sonlandıkları bölgeden vasküler loop yardımıyla dönerek askıya almışlardır. Böylece, vena kava akımını etkilemeden vasküler kontrolü sağlayarak, selektif TVE uygulamasını tanımlamışlardır. (20) (Şekil 5)

TVE ve STVE'nin kan kaybının aynı oranda kontrol ettiği, ancak selektif TVE' de daha az komplikasyon ve hastanede kalış süresi nedeniyle morbiditenin azaldığı gösterilmiştir.(21)



Şekil 5: Elias ve arkadaşlarının tariflediği selektif TVE yöntemi.

*Mansvelt* ve arkadaşları ise vena kavayı inkomplet tıkayarak hem akımın devamına izin vermiş, hem de yeterli hepatik vasküler kontrolü sağlamışlardır. (22) (şekil 6) *Cherkui* ve arkadaşları, selektif vasküler oklüzyonun sürekli klempaj süresinin 30 dakika altında olmasını önermişler, daha uzun sürelerde ise aralıklı oklüzyonun daha uygun olacağını belirtmişlerdir.(5)



Şekil 6: *Mansvelt* ve arkadaşlarının tariflediği vena kavayın inkomplet şekilde kontrol edilerek TVE' nin uygulanması.

## 2.2.TVE Metodu

Konvansiyonel TVE metodu, karaciğerin parankimal transeksiyonu sırasında major kanamaların kontrolü için Pringle Manevrası' na bir alternatiftir. Bu teknik ile karaciğere giren ve çıkan tüm kan akımı kesilmiş olur. Sırasıyla portal pedikülde portal ven, hepatik arter, renal ve sağ sürrenal ven üzerinden inferior vena kava ve karaciğer üzerinden suprahepatik vena kava klemplenir. İşlem sonucunda sıralamanın sonundan başlayarak klempler açılır. (13, 19, 23)

TVE tekniğinin karaciğerin santralinde yer alan, vena kava yada hepatik venlere bası yapan geniş hepatik tümörlerin cerrahisinde önemli yeri vardır. Bu tekniğin uygulanması esnasında gelişebilecek komplikasyonları azaltmak ve splenik rüptürü önlemek için splenik akımı venöz dolaşıma katan venö-venöz by-pass teknikleri kullanılabilir.(15, 16, 19, 24)

Yine tekniğin uygulanması esnasında oluşabilecek karaciğer hasarını azaltmak için hipotermik solüsyonlar kullanılabilir. Vena kavayı invaze eden, büyük ve geniş santral tümörlerde, vena kava yada hepatik venlere rekonstrüksiyon gereken durumlarda karaciğerin çıkarılıp rezeksiyon ve rekonstrüksiyonun ekstrakorporal yapılabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur.(4,24)

TVE uygulamasına bazı komplikasyonlar eşlik edebilir. Retrohepatik vena kavanın mobilizasyonu sırasında lomber ve adrenal ven yaralanması, hemodinamik intolerans, uzamış klempaja bağlı ince bağırsaklarda ödem bunlardan bazılarıdır. (23)

Hepatoselüler kanser veya kolorektal metastaz nedeniyle yapılan karaciğer rezeksiyonlarından sonra kan kaybını yerine koymak için yapılan transfüzyonlar sebebiyle tümör rekürrensini arttırdığı gösterilmiştir. Yine yapılan transfüzyonun mortaliteyi arttırdığına dair veriler de mevcuttur.(25-31)



*Jones* ve arkadaşları TVE esnasında, Santral Venöz Basınç'ın (CVP) 5 cm H<sub>2</sub>O'nun altında olmasının kanama miktarını azalttığını göstermişlerdir. Aralıklı klempaj esnasında bir miktar sızıntı tarzında kanamaların olabileceği, ancak kompres yardımıyla bu kanamaların kontrol edilebileceği bildirilmiştir.(23)

### **2.3. TVE'nin Klinik Etkileri**

TVE yönteminin endikasyonunun sınırlı olması, sadece deneyimli cerrahlarca ve belli merkezlerde uygulanabilmesi randomize çalışmaların yapılabilmesini zorlaştırmaktadır. Yapılan az sayıda çalışmadan, operasyon esnasında ve operasyon sonrasında hemodinamik metabolik değişikliklerle ilgili önemli sonuçlar alınmıştır. TVE esnasında, özellikle kaval akımın kesilmesi sonucu kardiovasküler kollaps görülebilir. Karaciğer rezeksiyonu yapılan hastalardaki çalışmalarda, TVE sırasında pulmoner arter basıncında % 19–25 azalma, arterial basınçta % 14 azalma, kardiak indekste % 40-50 azalma sistemik vasküler dirençte % 80 artma görüldüğü rapor edilmiştir.(23, 32)

Komorbiditesi olan hastalar arterial yol, CVP ve pulmoner arter kateteri ile monitörize edilmelidirler.(23) TVE yönteminin hastaların hemodinamik tablolarında olumsuz değişikliklerin yanında hastanede yatış süresini uzatarak olumsuz etki gösterdiği ileri sürülmüştür.(7,15)

TVE uygulanan hastalarda, karaciğer fonksiyon testlerindeki değişiklikler, çok sayıda çalışma ile incelenmiştir. İşlem sırasında ve erken postoperatif dönemde, karaciğer fonksiyon testlerindeki bozulmanın, daha sonraki takip sürecinde iyileşme gösterdiği bu çalışmalarda rapor edilmiştir.( 14, 20, 33–39)

TVE sırasında gelişen bu ciddi hemodinamik ve klinik değişiklikler nedeniyle etkili reanimasyon desteği gerekli olduğuna dikkat çekilmiştir.(21, 40)

## 2.4.TVE'nin Patofizyolojisi

TVE hasarının temelinde, arterial ve venöz kan akımının aynı anda bloke edilmesi yatmaktadır. Bu hasar sadece arterial blokaj ile oluşan hasardan farklı özelliklere sahiptir (41). TVE ile oluşan hasarın patofizyolojisi hakkında ayrıntılı bilgi yoktur. TVE sıcak karaciğer iskemisine neden olmaktadır. Hasarı açıklayan iki ayrı teori mevcuttur. İlk teori, hepatik iskemiye bağlı oluşan karaciğere zararlı toksik metabolitlerin ve inflamatuvar hücre kaynaklı sitokinlerin, sistemik dolaşıma atılmasında gecikme olmasına bağlı olarak reaktif metabolitlere uzun süre maruz kalma yolu ile hasarı açıklamaktadır. (43, 44)

Diğer teori ise hepatik venlerden geriye dönük akımın varlığına işaret eder. Yapılan deneysel çalışmalarda, hepatik hiler iskemi olan deneklerde, Lazer Doppler Flowmetre (LDF) ile yapılan ölçümlerde hepatik venlerde geriye dönük akımın olduğu gösterilmiştir. Bu akımın TVE'ye göre portal oklüzyon uygulanılarda daha az hasar oluşmasına etken olduğu öne sürülmüştür. TVE'de portal oklüzyon yolu ile oluşandan daha ağır hasar geliştiği *Jungraitmaz* ve *Topaloğlu*'nun yaptığı çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak hasarın patofizyolojisi üzerine daha fazla çalışmaya gerek olduğu bildirilmiştir. (42, 44, 45)

## 2.5. Karaciğer İskemisi

Kompleks karaciğer yaralanmaları, tümör, kist ve granülomların cerrahisinde kanamayı azaltmak, cerrahi teknik sırasında uygulama kolaylığı sağlamak, karaciğerde iskemi ve iskemi-reperfüzyon hasarını azaltmak amacıyla çeşitli metotlar denenmektedir. Bunlardan bazıları aralıklı portal triat klempajı yapılarak perfüzyon sağlanması, aralıklı TVE, Selektif Hepatik Vasküler Eksklüzyon (SHVE) ve karaciğer cerrahisi esnasında topikal hipotermi uygulamalarıdır. (7, 20, 46-49)

Karaciğerin normotermik iskemi süresi tam olarak bilinmemekle birlikte, portal pedikül klempajı ile sıcak iskemi süresinin 90 dakikaya kadar uzayabileceği ve bu dakikadan sonra geri dönüşümsüz hasarın başladığı kabul edilmektedir (5,13,50, 51) Aralıklı iskemi yöntemleri ile sürenin uzatılabileceği ve komplikasyonların azaltılabileceğine dair çalışmalar mevcuttur.

İnsan hepatositlerinde reperfüzyon sonrası lipit peroksidasyonuna bağlı olarak şiddetli hasarın oluşabilmesi için, 150 dakikadan uzun anoksi periyodunun gerektiğine dair görüşler de bildirilmiştir.(52).

## **2.6.İskemi Reperfüzyon Hasarı**

İskemi, dokunun, oksijen ile diğer metabolitlere olan ihtiyacının dolaşım tarafından sağlanamaması ve oluşan artık ürünlerin dolaşım tarafından dokudan uzaklaştırılmaması olarak tanımlanır. Bu durumun düzeltilmemesi infarkt ile sonuçlanır. Reperfüzyon ise bu iskemik dokudaki kan dolaşımının yeniden sağlanması, bir başka deyişle kan desteğinin restorasyonudur. (15, 53)

Hücrel fonksiyonların gerçekleştirilebilmesi için hücreye girmesi gereken ana yakıt oksijendir. Dokuda oksijen yetmezliği durumunda anaerobik metabolizma devreye girer. Sonuçta hücrede laktik asit ve toksik metabolitler birikir. Asidoza neden olan bu tablo enzim kinetiğini değiştir ve yüksek enerjili fosfat bağlarının yapımı azalır. Neticede hücre kendi homeostazı için gerekli enerjiden yoksun kalır. Dokuların iskemiye dayanıklılığı birbirinden farklıdır. İskelet kası uzun süre dayanabildiği halde, nöronlar kısa süre içinde geri dönüşümsüz hasara uğrarlar. (54)

İskemik dokunun reperfüzyonu, dokunun oksijen ve diğer metabolik ihtiyaçlarını karşılar, paradoksal olarak dokularda hasar oluşturur. Bu mekanizma iskemi-reperfüzyon hasarı olarak adlandırılır. (15, 55)

Herhangi bir dokuda iskemi ve reperfüzyon sonucu oluşan hasar, dokunun aynı toplam sürede sadece iskemiye maruz kalması sonucu oluşan hasardan daha fazladır. Günlük klinik uygulamalar içerisinde, iskemi-reperfüzyon hasarı genellikle hemorajik şok, sepsisin geç dönemi, büyük bir travmaya yönelik cerrahi girişim, büyük tümöral kitlelerin rezeksiyonu, karaciğer transplantasyonu, yanık, pankreatit gibi durumlarda görülürken, akciğer, karaciğer, kalp, beyin ve bağırsaklar gibi pek çok organda ayrıntılı olarak bu hasarın fizyopatolojisi araştırılmıştır. (12, 29, 56–59)

Reperfüzyonun iskemik dokuda enerji ihtiyacının sağlanması, toksik metabolitlerin uzaklaştırılması gibi iki olumlu etkisi vardır. İskemik hasarın düzeltilebilmesi için gerekli bir süreçtir. İskemik dokuya oksijenlenmiş kanın dönmesi ise dokuda iskemi döneminden daha fazla hasar oluşturan reaksiyon sürecini başlatır.(54)

Ancak, iskemi-reperfüzyon hasarının fizyopatolojisi tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. İskemik-reperfüzyon hasarında, serbest oksijen radikallerinin oluşumu, polimorf nüveli lökositlerin aktivasyonu, endotel ve kompleman sistemi gibi komponentlerin rol oynadığı bilinmektedir.(59)

Reperfüzyonun başlamasını takiben oluşacak karaciğer hasarı iki fazda incelenir. Erken dönemde endotelyal hücre şişmesi, vazokonstrüksiyon, lökosit birikmesi ve intravasküler hemokonsantrasyon sonucunda mikro dolaşımda yetersizlik oluşur. İkinci fazda ise inflamatuvar stokinler ve serbest oksijen radikallerinin üretilmesi gerçekleşir. Hipoksi veya iskemi döneminin uzaması sonucu intrasellüler reaktif oksijen türleri oluşur. Bu durum hepatosit için ciddi iskemik hasarın göstergesidir. (60–66)

Reperfüzyonda hasarı tetikleyen asıl mekanizmanın, endotel hücrelerindeki zedelenme olduğu düşünülmektedir.(56) Başlangıç fazı reperfüzyonun ilk iki saatinde gerçekleşir. (67–69) Bu fazda Kupffer hücreleri salınan reaktif oksijen radikallerinin kaynağıdır. (69) Yine Kupffer hücreleri reperfüzyon esnasında salınan sitokinlerin de ana kaynağıdır. TNF- $\alpha$  ve IL-1'in katıldığı karmaşık olaylar zinciriyle nötrofiller aktive olur. Yani önce Kupffer hücreleri sonra nötrofiller aktive olurlar. Aktive olmuş nötrofiller de endotel hücrelerine yapışarak miyeloperoksidaz, elastaz, kollajenaz gibi çeşitli proteazları ve süper oksit radikallerini (SOR) salgırlar ve hasarı daha da kötüleştirirler.(67–70)

*Dawson* ve arkadaşları, hücre içinde en önemli SOR kaynağının mitokondri olduğunu, oksijen radikallerinin nötrofil aktivasyonunu uyardığını göstermişlerdir. İskemi reperfüzyon hasarı sonucunda oluşan serbest radikaller lipidleri hedef alırlar. SOR radikalleri doymamış yağ asitlerinden, hidrojen atomu alarak lipit peroksidasyonunu başlatırlar. Bu olay sonucunda hidroperoksitler oluşur, hücre membranı akışkanlığını yitirir ve membran bütünlüğü bozularak hücre ölümü gerçekleşir. Etrafa salınan subsellüler yapılarda inflamatuvar olayları tetikler ve hasarı daha da artırırlar. Bazı araştırmacılar lipit peroksidasyonunun iskemi reperfüzyon hasarında en önemli basamak olduğunu kabul ederler.(59)

Karaciğerde sinüzoidal nötrofil sekestrasyonu, direkt olarak perfüzyon yetersizliğine neden olmaz. Vazokonstrüktör ve vazodilatörlerin oluşması ve hastalık bağımlı vasküler yetmezliğin artması, iskemik hasara neden olmaktadır. (71, 72)

## **2.7.Serbest Radikallerin Oluşum Mekanizması**

Reperfüzyon hasarına direkt veya indirekt etki eden bir çok ajan ve biyokimyasal reaksiyon tanımlanmıştır. Bu faktörlerin birbirleriyle etkileşimi sonucunda iskemi reperfüzyon hasarının mediatörleri olan serbest oksijen radikalleri ortaya çıkar. Serbest oksijen radikallerini ortaya çıkaran bu mekanizmalar şunlardır: (54)

### **2.7.1. Ksantin Oksidaz Yolu**

İskemi oluşan dokuda serbest radikallerin ana kaynağı ksantin oksidaz enzimidir. Hipoksantin ve ksantin oksidasyonu serbest radikal oluşumuna neden olur. Dehidrogenaz ve oksidaz aktivitesine sahip iki şekilde bulunan bu enzimin özellikle iskemi sırasında dehidrogenaz aktivitesinin ksantin oksidaza dönüşmesinin süresi dokularda farklı zamanlarda gerçekleşir. İntestinal dokuda 10 sn., kalp kasında 8 dk., karaciğer ve böbrekte 30 dk. olan bu süre farkı, dokuların iskemi reperfüzyon hasarına farklı oranda cevap vermesi konusunu aydınlatılabilir. (54)

### 2.7.2. Nötrofillerin Aktivasyonu

İskemi-reperfüzyon hasarında, özellikle de reperfüzyon döneminde polimorf nüveli lökosit aktivasyonu ve endotele artmış adhezyon oluşumunda önemli role sahiptir. Ksantin oksidaz yoluyla oluşmuş ajanlar lökositlerin migrasyonuna ve kümelenmesine neden olurlar. Sonuçta proteazlar salınır, endotelial bariyer bozulur ve mikrovasküler tıkaçlar oluşur. Böylece toksik metabolitlerin salındığı yeni iskemik alanlar meydana gelir. Aktive olmuş nötrofiller endotel hücreleriyle etkileşerek serbest oksijen radikallerinin oluşumuna neden olurlar. (54, 73, 74)

### 2.7.3. Endotelyal Faktörler

Çeşitli endotelial faktörler de iskemi hasarında rol alırlar. Vasküler endotel duvarı çeşitli lokal ajanlar salgılayarak vasküler düz kas tonusunu düzenlerler. İlk grupta araşidonik asit metabolitleri yer alır. Bunlardan biri olan Prostatiklin (PGI<sub>2</sub>), endotelden salınan ilk vazodilatördür. Araşidonik asitten siklooksijenaz yolu ile oluşan Tromboksan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) iskemi varlığında endotele nötrofil adhezyonunu indükler. Aynı zamanda trombositleri agrege eder ve güçlü bir vazokonstriktördür. Lökotrien B<sub>4</sub> (LB<sub>4</sub>) ise nötrofil yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanarak adhezyon moleküllerinin aktivasyonunu, endotelyal hücrelere yapışmayı, serbest oksijen radikalleri ve proteaz üretimine neden olur. LB<sub>4</sub>'ün özellikle reperfüzyonda arttığı gözlenmiştir.(54)

İkinci grupta nitrik oksit (NO) yer alır. Endotel Türevli Relaxing Faktör (EDRF) olarak bilinir. L-argininden, Nitrikoksit Sentetaz (NOS) aracılığı ile oluşur. NOS enziminin üç izoformu vardır. Yapısal olanlar Kalsiyuma yanıt olarak az miktarda NO salınımına yol açarlar. İndüklenebilir NOS, TNF- $\alpha$ , İnterloklin-1 (IL-1) ve İnterferon- $\gamma$  gibi stokinler ve endotelin ile uyarılır. Yapısal NOS'un 100 katı kadar NO salınımına yol açar. İndüklenebilir NOS glikokortikoidlerle, Transforming Growth Faktör- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), IL-4 ve IL-10 ile inaktive edilebilir. (75, 76)

NO, süper oksit radikali ile reaksiyona girerek temizleyici rol oynar. Ancak ortamda fazla miktarda olduğunda süper oksitle etkileşip çok toksik olan peroksinitrit radikalini oluşturur. NO yüksekliği hücresel hasar yanında parakrin ve otokrin fonksiyonların bozulmasına ve bölgesel kan akımında dağılım bozukluğuna neden olur. (54, 77)

Üçüncüsü ise Endotelindir. Arter ve venlerde güçlü vazokonstrüktör etki gösterir. İskemi-reperfüzyon hasarının sistemik etkilerinden sorumlu tutulmaktadır. (54)

#### **2.7.4. Komplemanlar**

Komplemanların aktivasyonu C3a ve C5a üretimine yol açarak serbest oksijen radikali üretimine ve salınımına neden olur. (54)

#### **2.7.5. Platelet Aktive Edici Faktör (PAF)**

PAF trombosit agregasyonu yanında kuvvetli nötrofilik kemoatraktan ve aktivatör etki gösterir. Dokuların reperfüzyonu sonucu lökosit aktivasyonuna, adhezyona ve vasküler permeabilitede artışa yol açar. (54)

#### **2.7.6. Sitokinler**

İskemi reperfüzyonunda, dolaşımda IL-1,IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi stokinler artmaktadır. Bu stokinler endotel adhezyon moleküllerini de artırarak vasküler yaralanmaya neden olurlar ve permeabilite artışını tetiklerler. (54)

Serbest oksijen radikallerinin diğer endojen kaynakları ise mitokondrial elektron transport sistemi, mikrozomal elektron transport sistemi, siklooksijenaz ve lipooksijenaz enzimleri, uratoksidaz ve transizyon metalleri olan demir ve bakırdır. (78)

## 2.8. Serbest Radikaller ve Antioksidan Sistemler

En dış yörüngede tek sayıda elektron içeren, çok yüksek oranda reaktivite gösteren, yarı ömrü çok kısa anstabil moleküllerdir. Molekül yapılarına göre oksijen merkezli ( $O_2^-$ ) ve karbon merkezli ( $CCl_3^-$ ) olarak isimlendirilirler. Yine oksijen radikali üretiminde işlev gören, ancak oksijen radikali olmayan hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) de SOR grubunda yer alır. SOR, hücrel metabolizmanın normal ürünleri olarak sürekli oluşurlar. İnsan vücudunda en sık rastlanan serbest radikaller SOR'lerdir.

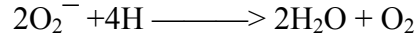
Oksijen redüksiyonu ile süperoksit ( $O_2^-$ ) radikali oluşur. Bu radikal lipid peroksidasyonunu başlatabilir. Bu radikalın dismutasyonu ile süperoksit dismutaz (SOD) vasıtası ile daha zayıf bir oksidan ara ürün olan  $H_2O_2$  oluşur. Bu da katalaz ile parçalanarak suya dönüştürülür. Mitokondrilerde oluşan diğer bir oksijen radikali de hidroksil ( $OH^-$ ) radikalidir. SOR'leri içinde en aktif ve en toksik olanlarıdır. Oksidan hasardan sorumludur. Azot oksitleri olan nitrik oksit ( $NO^-$ ) ve nitrojen di oksit ( $NO_2^-$ ) tek sayıda elektron taşıdıkları için serbest radikaldirler. Nitroz oksit ( $N_2O$ ) ise serbest radikal değildir. Yine aktive olan nötrofiller tarafından oluşturulan hipokloröz asit ( $HOCl$ ) güçlü bir oksidandır. (54, 79, 80)

Aerop canlılarda oksijenin % 90'dan fazlası mitokondrial sitokrom oksidaz sistemi aracılığıyla, sırayla dört elektron ( $e^-$ ) alarak suya redüklenmektedir. Moleküler oksijenin ( $O_2$ ) tamamen suya redüklenmesi dört basamakta gerçekleşir. Geriye kalan oksijen ise kısmi indirgenme ile süperoksit radikali, hidrojenperoksit radikali, hidroksil radikali gibi SOR'lere dönüşmektedir. Serbest oksijen radikalleri süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz enzimleri ile etkileşerek su ve oksijene çevrilirler. Bu mekanizmalar enzimatik antioksidan sistemleri olarak adlandırılırlar.(54,81) Bu enzimatik sistemlerle katalizlenen reaksiyonlar şu şekildedir:



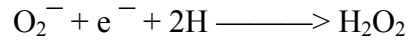
- SOD :

Bu enzimle katalizlenen reaksiyonda iki molekül süper oksit, hidrojen peroksit ve moleküler oksijen oluşturur. Son derece hızlı bir reaksiyondur. Karaciğerde SOD aktivitesinin ksantin oksitaz aktivitesinden daha fazla olması dolayısıyla, karaciğer, akciğer ve ince bağırsak gibi hipoksiye daha az duyarlı olduğu ve reperfüzyondan daha az etkilendiği söylenmektedir.(78)



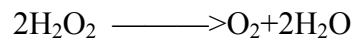
- Süperoksit Redüktaz :

Süperoksidin doğrudan indirgenmesini katalizler. Demir içerir ve anaerobik sülfat indirgeyici bakterilerde bulunur.(78)



- Katalaz:

Birçok organizmadaki katalazlar Hem içeren proteinlerdir. Peroksizonlarda bulunurlar ve hidrojen peroksidin suya ve moleküler oksijene dismutasyonunu katalizlerler. (78)

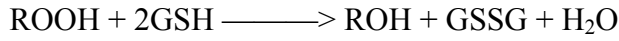


- Peroksi Redoksin (Prx) :

Hidrojen peroksit gibi peroksitleri doğrudan indirgeyen enzimlerdir. (78)

- Glutasyon Peroksidaz (Gpx) :

Glutasyonu (GSH) substrat olarak kullanarak  $H_2O_2$ 'nin indirgenmesini katalizler. Ayrıca diğer peroksitleri alkollere indirgerler. İki molekül GSH okside glutasyonlara (GSSG) oksitlenir. Ardından glutasyon redüktaz (Gr) tarafından indirgenir. (78)



- GSH Türevli Sistemler:

GSH hücreler arasında en çok bulunan tiyol kaynaklı anti oksidandır. Serbest radikallerle direkt reaksiyona girerek, GSH peroksidazlara ve GST'lere substrat olarak anti oksidan etki oluştururlar. (78)

- Glutasyon -S Transferazlar (GST) :

Redükte glutasyonun toksik ve karsenogenik bileşiklerinin ve ksenobiyotiklerden biyotransformasyonlarla oluşan elektrofilik yapıların konjugasyonunu katalizleyen bir grup multigen enzim ailesidir. GST'yi indükleyen bileşiklerin bazılarının enzimin kendi substratı olduğu bilinmektedir.

Diğer taraftan enzimatik sistemlerin yanında nonenzimatik antioksidan sistemlerde bulunmaktadır. Vitamin C, vitamin E, selenyum bileşikleri, lipoik asit ve ubikinon içeren düşük molekül ağırlıklı bileşikler nonenzimatik antioksidan olarak görev yaparlar. (54, 55, 81–84)

Aşırı dozda oksidana maruz kalma veya antioksidan kapasitede azalma gibi nedenlerle hücre fonksiyonları etkilenerek hasar oluşur. (85, 86) Major antioksidan olan glutasyon seviyesini muhafaza ettirmek için yukardaki enzimler ile birlikte hareket etmelidirler. (82) Bu enzimlerin eksiğinde veya inhibisyonuna yol açan durumlarda oluşan hasar artar ve geri dönüşü olmayan tablo ile hücre ölümü meydana gelir. (83, 84)

## **2.9.İskemi-Reperfüzyon Hasarında Serbest Radikallerin Rolü**

Serbest radikaller, radikal olmayan bir molekülle reaksiyona girerse uzayan reaksiyon zincirlerini başlatırlar. SOR paylaşılmamış elektronlardan dolayı nükleik asit, protein, karbonhidrat ve lipit gibi moleküller oksitadif hasara sebep olabilir. Hasarın mekanizmaları aşağıdaki şekillerde olabilir:

### **2.9.1. Lipit Peroksidasyonu:**

SOR'nin en zararlı etkisi lipit peroksidasyonudur. Çoklu doymamış yağ asitlerinin serbest radikaller ile oksidasyonu, lipit peroksidasyonu olarak tanımlanır. Yağ asidi zincirinden bir hidrojen atomunun uzaklaştırılması ile bu zincir radikal niteliği kazanır. Lipit peroksidasyonu, eritrosit membranı, mitokondri ve hücre zarında membran akışkanlığı kaybına, membran potansiyelinde azalmaya, hidrojen ve diğer iyonlara karşı geçirgenliğinin artışına neden olarak hücre hasarı meydana getirir. Lipit peroksidasyonunun son ürünlerinden biri olan malondialdehit (MDA) membran bileşenlerinin polimerizasyonuna ve çapraz bağ yapmalarına yol açar. Bu da hücre yüzeyinin durumunu, enzimatik aktivitesini, iyon transportunu etkileyebilir.(54, 59)

MDA mutajenik, genotoksik ve karsinojeniktir.(87) Eikosanoit sentezi ve yağ asidi oksidasyonu sonucu oluşan siklik endoperoksitler, MDA'lerin asıl kaynağını oluştururlar. Ayrıca hemoglobin ve miyoglobin aracılığı ile de bu oluşum gerçekleşebilir. Hemoglobin ve miyoglobinin H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile etkileşmesi halinde hemaprotein aracılığı ile radikaller oluşur. Oluşan bu radikaller lipid peroksidasyonuna yol açarlar. Hb- H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> kompleksi oluştuğunda ortamda araşidonik asitte varsa MDA oluşumu gerçekleşir. (88) MDA proteinlerin ana gruplarına fosfolipidlere veya nükleik asitlere bağlanarak, toksik etki göstermektedir. MDA doku, kan ve vücut sıvılarında ölçülerek lipid peroksidasyonunun göstergesi olarak kullanılmaktadır. (47)

### **2.9.2. Protein Oksidasyonu:**

Serbest radikal yolu ile oluşan proteinlerin oksidasyonu sonucu metionin sülfokside, histidin oksihistidine, tirozin ditirozine, sistein disülfidlere dönüşür. Bu değişiklikler proteinlerin bağlanma özelliklerinde ve enzimatik aktivitelerinde farklılaşmaya neden olarak hücre fonksiyonlarında bozulmaya yol açabilirler. (54)

### **2.9.3. DNA:**

SOR'leri adenin ve piridin gibi nükleotid durumlarının sürdürülebilmesi için gerekli yollara engel olabilirler. SOR'leri DNA ile reaksiyona girerek 8-Hidroksiguanin'i ortaya çıkarırlar ve mutajenik etki meydana gelir. (54)

### **2.9.4. Kovalen Bağlanma:**

SOR'leri nitrozaminler, polisiklik hidrokarbonlar, aromatik aminler gibi ksenobiyotiklerin çeşitli biyomoleküllerine kovalen bağlanmasına neden olarak hücre hasarına yol açabilirler. (54)

### 2.9.5. Kalsiyum:

Kalsiyum ATPaz enzimleri önemli sülfidril gruplarına sahiptir. SOR tarafından inaktive edilebilirler ve hücre enerjisini azaltarak hücre fonksiyonlarını olumsuz yönde etkileyebilirler.(54)

İskemik dokuda SOR üreten mekanizmalar hücre içinde aktif durumdadır. Ancak oksijen eksikliğinden dolayı fonksiyon göstermezler. Kan akımı geri döndürüldüğünde ve oksijen sağlanması gerçekleştiğinde büyük oranda SOR oluşarak reperfüzyon hasarı indüklenir.(54) Aerop organizmalar hayatlarının devamı için oksijene ihtiyaç duyarlar. Normal havadan daha yüksek konsantrasyonlardaki oksijen bu canlılarda hasara neden olur. (89)

Serbest oksijen radikallerinin iskeminin ilk anlarında, anaerobik metabolizma ile artışı geçici olarak önlenir. İskemi süresi uzarsa, hücresel enerji kaynaklarının tükenmesi ile hücre ölümü gerçekleşir. Bu durumu ortadan kaldırmak için kan akımı tekrardan başlatıldığında hücrelerin yenilenmesi ve toksik metabolitlerin temizlenmesi beklenirken karşıt olarak reperfüzyon hasarı meydana gelir. Reperfüzyon ile oluşan hasarın iskemi ile oluşandan daha fazla olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur. *Zimmermann* üç saat iskemi ve bir saat reperfüzyon sonucu oluşan hasarın dört saatlik iskemiye göre daha fazla olduğunu bildirmektedir.(90)

İskemiye takiben ortaya çıkan SOR, mikrovasküler yapılarda permeabilite bozukluğuna yol açarlar. Mikrovasküler yapıda permeabilite bozukluğu iskemi reperfüzyon hasarının önemini göstermekte hassas bir parametredir. Hipoksik reperfüzyonun postiskemik mikrovasküler hasarı azalttığı bilinmektedir (55).

## 2.10. İskemi-Reperfüzyon Hasarında Apoptozisin Rolü

Apoptozis, bir dizi biyokimyasal ve morfolojik olayların gerçekleştiği nükleer DNA'nın internükleozomal fregmantasyonunun görüldüğü, programlı şekilde gerçekleşen hücre ölümü olarak tanımlanabilir (91-95).

Nekroz ise stoplazmik ve nükleer lizis ile karakterize, enerjiden bağımsız halde gerçekleşebilen hücre ölümü olarak tanımlanabilir. Nekroz, lokal inflamatuvar cevabı da indüklemektedir (91, 96).

Hipoksi ve anoksi tipik olarak nekrozu indükler. Anoksinin apoptozis içinde güçlü bir uyaran olduğu düşünülmektedir. Böbrek, kalp ve beyinde iskemi sonucu oluşan nekroz ile apoptozisin indüklenebildiği bilinmektedir. Ancak karaciğer iskemisi ile apoptozis ilişkisi az bilinen bir konudur. Karaciğer iskemisinde apoptozisin sentrilobüler zonlarda daha fazla olduğu gözlenmiştir. Bunun nedeni olarak apoptozisin düşük hepatik perfüzyon ve düşük oksijen basıncı ile arttığı düşünülmektedir. Bir başka teori, hepatositlerin apoptozise yatkınlığında farklılık olabileceği üzerinedir (97-107).

## 2.11. İskemik Ön Koşullama (İÖK) Tekniği

İÖK tekniği, iskemi-reperfüzyon hasarından önce dokuların direncini artırmak amacıyla yapılan, kısa süreli vasküler oklüzyon tekniğidir. Bu yöntem, tetik mekanizması ile dokuların endojen savunma sistemlerini harekete geçirir. Koruyucu etkisi miyokartta tanımlanmakla birlikte, karaciğer, barsaklar ve diğer organlarda da bu etki gösterilmiştir (108). *Saita* ve arkadaşları karaciğerde iskemi-reperfüzyon hasarını azaltan en etkili İÖK yönteminin üç kez 10 dk. iskemi ve 10 dk. reperfüzyon şeklinde olması gerektiğini bildirmişlerdir (109).

İÖK yapılan ratlarda karaciğer mikrodolaşımının portal oklüzyon grubuna göre daha iyi olduğu, LDF, biyokimyasal ve histolojik incelemelerle de gösterilmiştir. 90 dk. sürekli iskeminin geri dönüşümsüz hasara neden olduğu bu durumda İÖK'nin de koruyucu etkisinin ortadan kalktığı görülmüştür.(108).

İskemi süresinin 40 dk.dan az olmasının İÖK'nin koruyucu etkisinin gösterilmesinde yetersiz olduğu savunulmuştur. *Şahin* ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada uzak bir alana uygulanan İÖK'nin karaciğeri iskemi reperfüzyon hasarından koruduğu savunulmuştur (109).

İÖK'nin etki mekanizması tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte, NO, Adenozin, Isı Şok Proteinleri ve Protein Kinaz C düzeylerinin artışı, ATP yıkımının azalması ve P selektin artışının önlenmesi sonucu lökosit adezyonu ve migrasyonunun azaldığı ve böylece mikro dolaşımın korunduğu düşünülmektedir (109)

*Azoulay* ve arkadaşları yaptıkları klinik çalışmalarda İÖK'nin erken dönemde iskemi-reperfüzyon hasarını azalttığını ancak kadavradan alınan karaciğer ile yapılan transplantasyonda etkisinin yeterli olmadığını vurgulamışlardır. Ayrıca İÖK'nin, % 50–70 hepatektomi uygulananlarda etkin olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (109).

İÖK ile TVE'yi karşılaştırmak amacıyla 271 hastada yapılan bir çalışmada ise kan transfüzyonu ihtiyacının İÖK grubunda daha az olduğu, ancak hastanede kalış süresi, mortalite, diğer perioperatif morbitide, operasyon süresi ve kan kaybı açısından iki grup arasında önemli fark olmadığı saptanmıştır. Aynı çalışmada karaciğer enzimlerinin erken postoperatif dönemde İÖK grubunda daha düşük olduğu rapor edilmiştir (110).

## **2.12. İskemi-Reperfüzyon Hasarının Karaciğerde Topoğrafik Dağılımı**

Hipoksi ve iskeminin karaciğer üzerinde oluşturduğu hasarın topoğrafik dağılımı üzerine farklı görüşler ortaya atılmıştır. *Shiboyama* invivo deneysel modelinde, iskemik karaciğer hasarının hücresel düzeydeki etkilerinin periportal ve midzonal alanlarda daha fazla olduğu göstermiştir. İzole karaciğer perfüzyon sisteminde yapılan bir başka

çalışmada, hücrel hasar ve nekrozun midzonal ve perisentral alanlarda daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. Bazı araştırmacılar hasarın reperfüzyon sonucunda da iskemi dönemlerindeki dağılıma paralel olarak midzonal ve perisantral alanlarda daha belirgin olduğunu savunmuşlar, diğerleri ise reperfüzyon sonucu oluşan hasarın iskeminin aksine periportal zonlarda yoğunlaştığını rapor etmişlerdir. Hasarın topografik dağılımının ksantin oksidaz sistemi, mitokondrial disfonksiyon ve ATP yıkımı sonucu midzonal alanda yoğunlaştığına dair çalışmalar da mevcuttur (111–121).

İskemi sonucu gelişen karaciğer hasarının topoğrafik dağılımı üzerine *Topaloğlu* ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışmada, 30 dk. süre ile portal pedikül klempajı ile iskemi oluşturulan grupta iskemi sonrası histolojik hasarın midzonal ve perisantral alanlarda daha fazla ve birbirine yakın olduğu gözlemlenmiştir. TVE grubunda 30 dk. iskemi sonrası histolojik hasarın, diğer gruptan farklı olarak, perisantral alanda kümelendiği rapor edilmiştir (78).

### **2.13.Lazer Dopler Flowmetre (LDF)**

Sıvı içinde hareket eden partiküllerin hızını ölçmek amacıyla 1964 yılında *Yeh* ve *Cummins*'in çalışmalarıyla başlamış olan bu teknik Anemometri olarak da adlandırılmaktadır.(122) Tıpta kullanımı yeni olan bu metod ile doku kan akımı sürekli ve noninvaziv olarak ölçülebilmektedir. Ölçüm probu içerisinde, ışını dokuya taşıyan verici fiber ile dokudan geri saçılan ışınları foto detektöre taşıyan toplayıcı fiber bulunmaktadır. Hareketli kan hücreleri (eritrositler) dopler kaymasına neden olarak sinyal oluşturur. Bu sinyaller monitöre aktarılarak dalga boyundaki değişikliğin büyüklüğü ve frekansı incelenir. Bu ölçüm direkt olarak kan eritrositlerinin sayısını ve hızını yansıtır. Bir başka deyişle doku perfüzyonunun monitörizasyonu sağlanmış olur.(122–127)

Doku mikrosirkülasyonunu değerlendirmek amacıyla birçok araştırmacı LDF ile ölçüm yaparak sonuçlarını rapor etmişlerdir. *Almond* ve *Wheatly*, noninvaziv LDF ile invivo olarak karaciğer mikro dolaşımını değerlendirmişlerdir (108)



Bazı yazarlar kan akımının LDF ile ölçümünü birçok değişkenin etkileyebileceği yönünde uyarılarda bulunmuşlardır. Hayvanın hareket etmesinin, probun karaciğer üzerine uyguladığı basıncın değişmesinin, ortam sıcaklığının, karaciğerde ölçüm yapılan standart segment dışında ölçüm yapılmasının ve doku kalınlığının ölçümleri etkileyebileceği bildirilmiştir.(108)

Dokuların kan perfüzyonu ısı bağımlı olduğu için yapılan ölçümlerin karşılaştırılabilmesi eşit ısı ortamının sağlanmasına bağlıdır. Ölçüm derinliği de karaciğer ve böbrek gibi dokularda yaklaşık 1 mm civarındadır. Bu dokulardaki ölçüm, kan içeriği ve oksijenasyon derecesinden etkilenir. Ölçülen değerler cihazların kendine özgü olan Perfüzyon Üniteleri (PU) birimleri ile ifade edilirler. Bu değer, ölçülen hareketli hücre sayısı ile hücrelerin ortalama hızının çarpımı olarak ifade edilir. (108, 122–129)

#### **2.14. Karaciğer Hasarında Kanın Biyokimyasal Analizi**

ALT primer olarak karaciğerde bulunurken AST kalp, iskelet kası, böbrek ve beyin gibi birçok dokuda bulunmaktadır (130). ALT, AST ve LDH, aminoasit ve karbon hidrat metabolizmasıyla ilişkili intrasellüler enzimlerdir. Kanda bu enzimlerin yükseklikleri, özellikle yukarıdaki dokulara özgü nekroz veya hastalıkların işaretidir. AST'nin sitozolik mitokondrial izoenzimlerinin olması nedeniyle miyokard enfarktüsü, geniş nekrozlar ve kronik karaciğer hastalıklarında artmaktadır. ALT ise akut enfeksiyöz hepatit gibi karaciğere spesifik hasarlarda daha belirgin artmaktadır. AST/ALT oranı viral, toksik ve kolestatik hepatitlerde <1 iken, sirozda >1 şeklindedir. Karaciğer iskemisinde yükselen transaminazlar ancak günler sonra normal değerlerine dönmektedirler. (108, 130, 131)

LDH laktat ve pirüvatın birbirlerine dönüşümlerini katalize eder. Genellikle vücut hücreleri ve sıvılarda dağılmıştır. Doku nekrozunun eşlik ettiği tüm durumlarda, özellikle kalp, kırmızı kan hücreleri, böbrek, iskelet kası ve karaciğerin akut hasarı ile ilişkili olaylarda LDH seviyesi yükselmiştir. Enzim aktivitesi kronik karaciğer hastalığında nadiren yükselir. (131)

Karaciğer doku hasarını değerlendirmede ALT, AST, LDH, Malondialdehyde (MDA) Miyeloperoksidaz, (MPO) Tümör Nekrozis Faktör, Bilirubin gibi birçok parametre de kullanılabilir.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan 31.05.2007 tarihinde 2007/15 protokol numarası ile alınan ön onay neticesinde çalışmaya başlandı. Çalışmamızda ağırlığı 180–200 gr olan 24 adet Wistar Albino sıçan kullanıldı. Sıçanlar KTÜ Hayvan Araştırma Laboratuvarı'nda rutin laboratuvar şartlarında saklanmışlardır. Sıçanlara standart laboratuvar yemi ve su verilmiştir. Sıçanlar cerrahi işlemden 12 saat önce aç bırakılmış, ancak su alımları kısıtlanmamıştır.

#### **3.1. Deneyel Model**

Çalışmada kullanılacak sıçanlar 3 gruba (n=8) ayrıldı. İşlem öncesinde sıçanların karın ön duvar tüyleri traş edildi. Hayvanların tümüne orta hat karın insizyonu yapıldı. İskemi öncesi her gruptaki hayvanın karaciğerinin bazal mikro dolaşımının ölçümü için Laser Dopler Flowmetre (LDF) ile ölçüm yapıldı. İlk gruba (Grup A) 15 dakika süreyle portal oklüzyon yoluyla karaciğere iskemi uygulandı. İskemi süresinin son 5 dakikalık bölümünde LDF ile karaciğerin hiler, dom (kubbe) ve santral segmentlerinden ölçüm yapıldı. Biyokimyasal analiz için venöz kan örneği alındı. Ardından histopatolojik analiz için karaciğerin bu 3 ayrı bölgesinde doku örnekleme yapıldı.

İkinci gruba (Grup B) 15 dakika süreyle TVE yöntemiyle karaciğer iskemisi uygulandı. LDF ile üç segmentten ölçüm yapıldı. Biyokimyasal analiz için kan örneği, mikroskopik analiz için karaciğer doku örneği alındı.

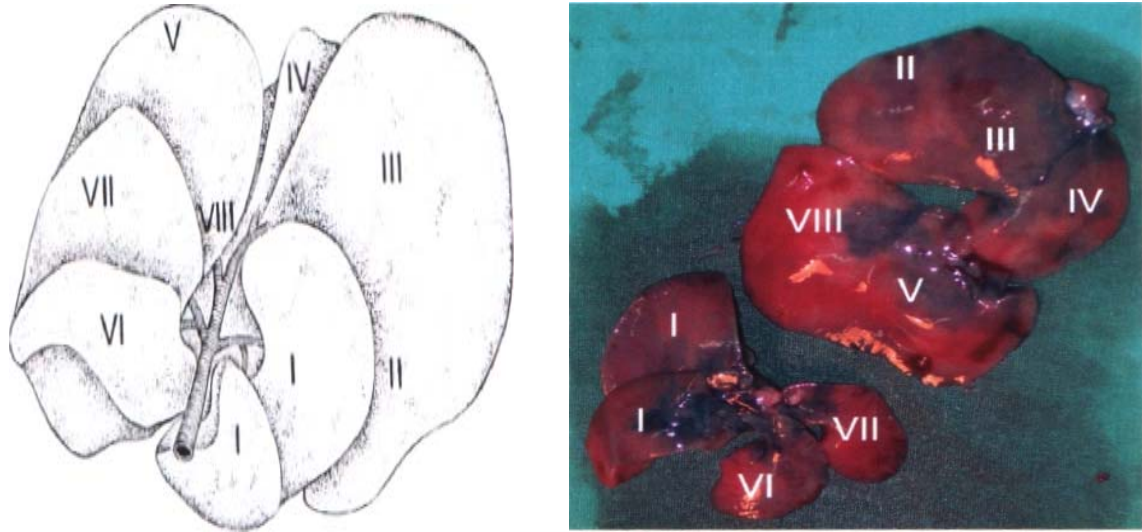
Üçüncü gruba (Grup C) beş dakika TVE uygulandı. Ardından klempler beş dakika süreyle açıldı ve tekrar beş dakika süreyle klempler kapatılarak toplam 15 dakika süre ile aralıklı TVE uygulandı. İşlem sırasında diğer gruplardaki gibi LDF ölçümü yapıldı ve biyokimyasal analiz için kan, histopatolojik değerlendirme için karaciğer doku örneği

alındı. Tüm gruplarda işlem süresi 15 dakika ile sınırlandırıldı ve tüm gruptaki hayvanlar işlem sonunda İVC açılıp kanatılarak öldürüldü.

### 3.2. Cerrahi Teknik

Tüm cerrahi uygulamalar 40 mg/kg ketamin (Ketalar, Darke Davis Inc., Ann. Arbor, MI) ve 4 mg/kg Xylazine (Rompun, Bayer AG, Germany) anestezisi altında yapıldı. Laparotomi orta hat insizyonu ile yapıldı. Daha önce sıçan karaciğerinde yapılan iskemi-reperfüzyon modellerindeki metotlardan farklı olarak, çalışmamızda karaciğer, bir ya da iki segmenti yerine karaciğerin tamamını değerlendirmek amacıyla üç bölümde incelendi.

Bu sınıflandırma *Köckerling*'in tariflediği *Topaloğlu* ve ark. modifiye ettiği şekilde yapılmıştır. (132) Segment 1, 6 ve 7 hiler segmentler, segment 5 ve 8 santral segmentler, segment 2, 3, 4 ise dom (kubbe) segmentler olarak adlandırılmıştır.(şekil 7)



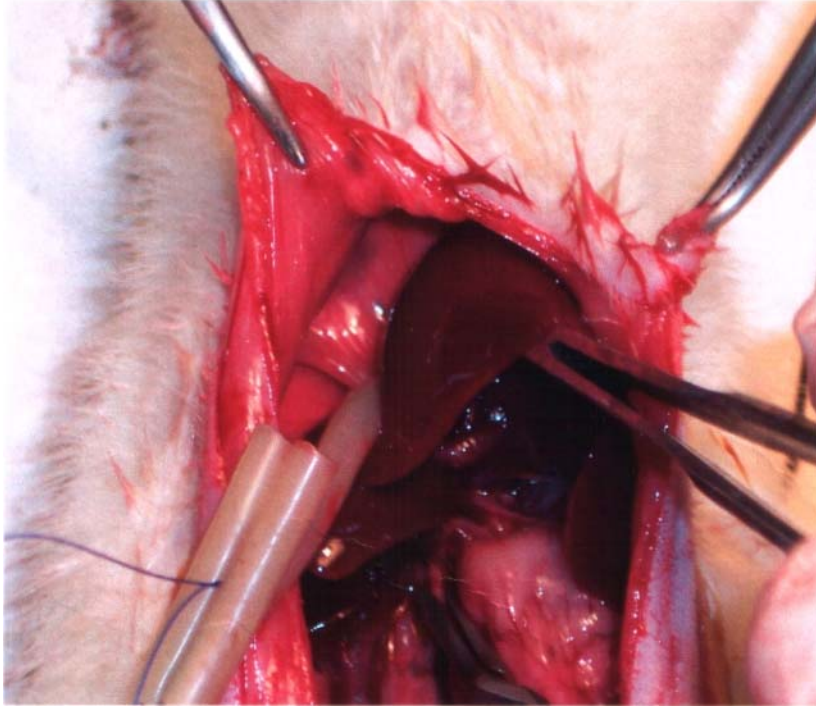
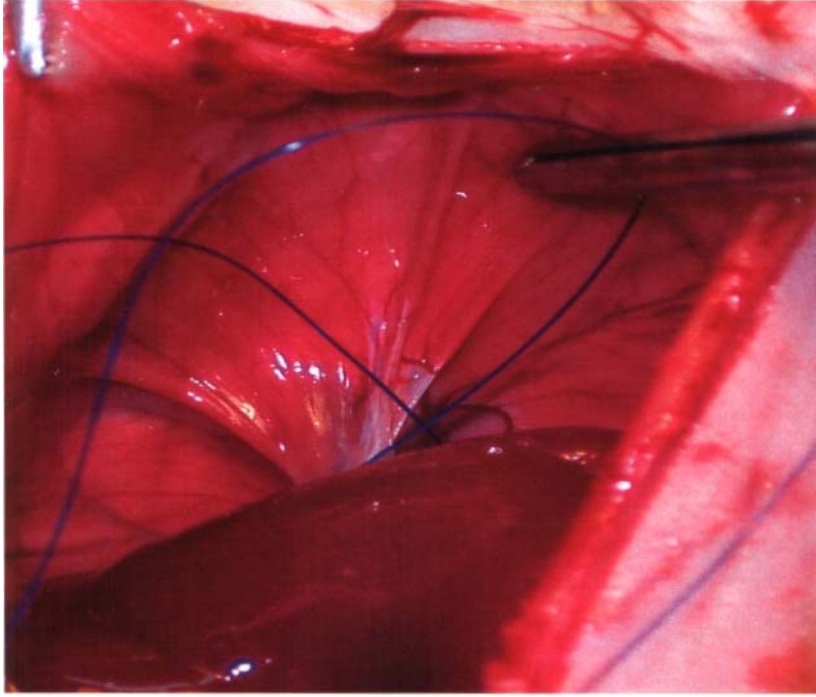
Şekil 7: *Köckerling*'in tariflediği, *Topaloğlu* ve arkadaşlarının modifiye ettiği sıçan hepatic segmentlerinin makroskopik sınıflandırılması.

İlk gruba orta hat laparotomi yapıldıktan sonra iskemi öncesinde, bazal mikrosirkülasyonu değerlendirmek amacıyla, LDF ile bu üç ayrı grup segmentten ölçüm yapıldı ve veriler kayıt edildi. Ardından portal pedikül 15 dakika süreyle ezmez vasküler klemplerle kapatıldı. İskemi periyodunun son 5 dakikası boyunca üç ayrı segmentten mikrosirkülasyonun segmental dağılımını ölçmek amacıyla LDF ile ölçümlere devam edildi. Veriler kayıt edildikten sonra klempler açılarak biyokimyasal analizler için İVC'dan 2 cc venöz kan örneği alındı. İVC yırtılıp hayvan kanatılarak öldürüldükten sonra portal venden kateter ile girilerek karaciğere tripan mavisi enjekte edildi (Şekil 12) Boyama tamamlandıktan sonra 5 dakika süreyle salin infüze edilerek boyanın fazlası dışarı atıldı. Daha sonra 6 dakika süreyle 1% paraformaldehit perfüze edilerek doku fiksasyonu sağlandı. Mikroskopik analiz için karaciğer eksize edilerek yukarıda tariflenen segmental gruplara göre üç parçaya ayrıldı.

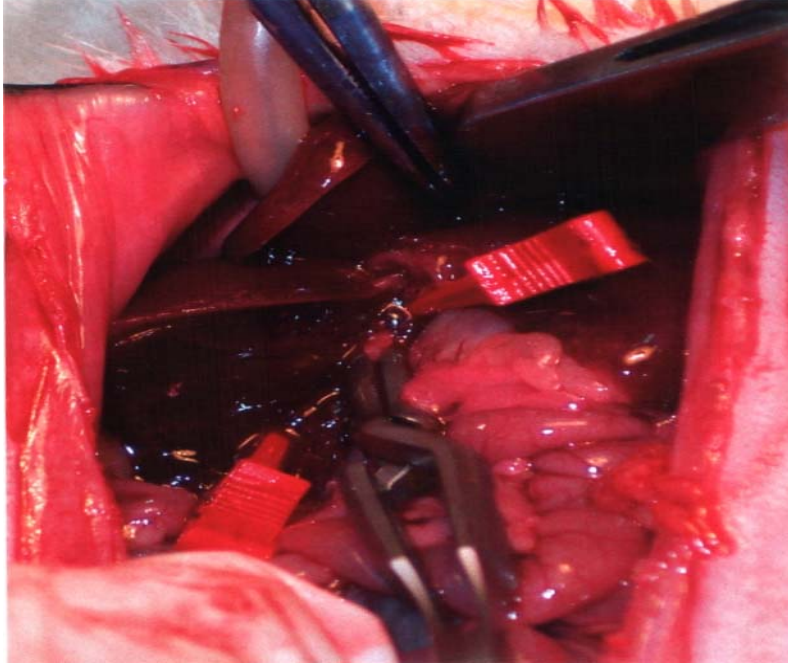
İkinci gruba (grup B) laparotomi yapıldıktan sonra karaciğer bazal mikrosirkülasyonunun değerlendirilmesi amacıyla LDF ile ölçüm yapıldıktan sonra *Topaloğlu* ve arkadaşlarının daha önceki çalışmalarında da tarif ettiği gibi TVE metodu uygulandı.(43, 44) Falsiform ligament kesilerek karaciğer hepatik venlerin bileşkesine dek karın duvarından ayrıldı. Karaciğerin sağ karın duvarı ile olan bağlantıları kesilerek serbestleştirildi. Ardından hepatogastrik bağlantılarda serbestleştirildi.

Daha sonra 3/0 prolon loop santral hepatik venlerin etrafından geçirildi.(Şekil 8) Ardından sırasıyla portal triad klemplerle oklüze edildi.(Şekil 9) Sağ ve sol kaudat segmentlere ait venlere klemp konuldu. (Şekil 10) Santral hepatik venleri kontrol eden loop sıkıştırıldı. (Şekil 11).

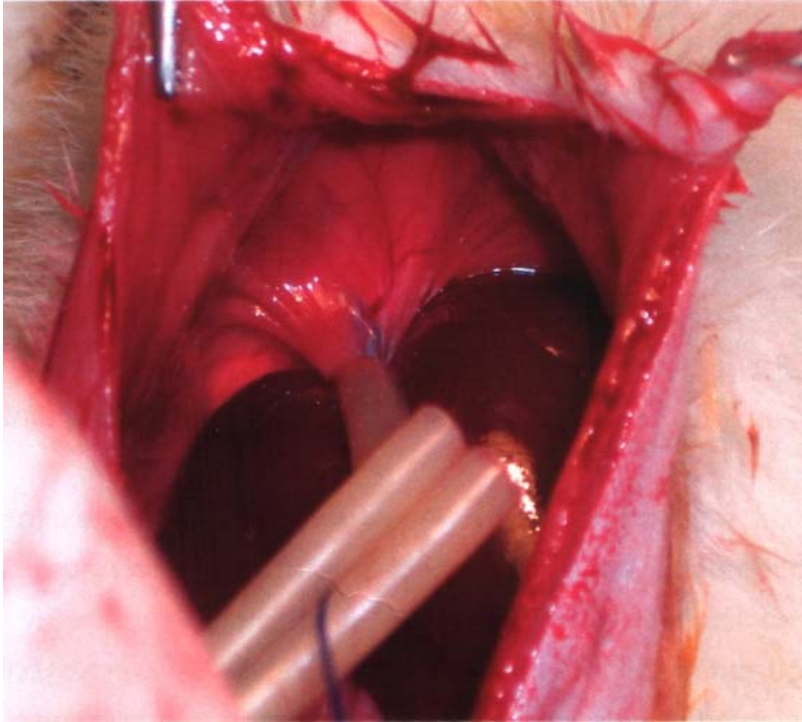
Şekil 8: 3/0 prolene loopun santral hepatik venlerin etrafından geçirilişi.



Şekil 9: Portal triada klemp konuluşu.

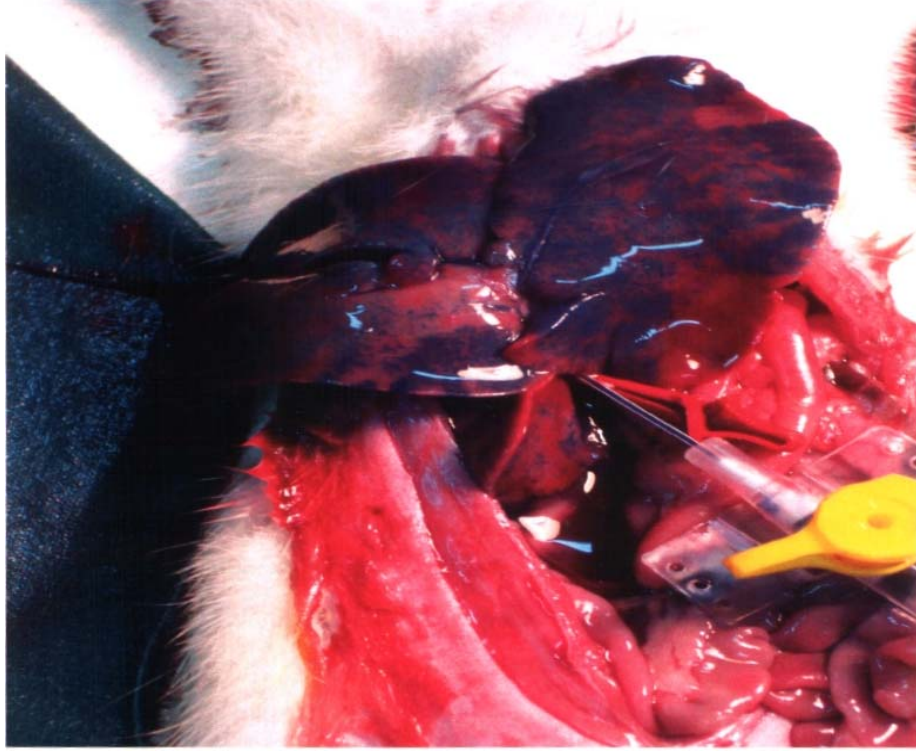


Şekil 10: Sol, sağ ve kaudat segmentlere ait venlere klemp konuluşu.



Şekil 11: Santral hepatik venleri kontrol eden lopun sıkıştırılması





Şekil 12: Tripan Mavisi infüzyonu

15 dakika süreyle TVE uygulanırken LDF ile üç segment grubundan uygulamanın son 5 dakikası boyunca ölçümler alındı. Klempler ters sıra işleme açılarak İVC'dan biyokimyasal analiz için 2 cc kan örneği alındı. Diğer işlemler grup A'daki gibi yapılarak histopatolojik analiz için karaciğer doku örnekleri hazırlandı.

Aralıklı TVE grubunda (grup C) laparotomi ve bazal mikrosirkülasyon ölçümü yapıldıktan sonra vasküler izolasyon, grup B' de tanımlandığı gibi yapılarak 5 dakika süreyle TVE uygulandı. Sonrasında klempler 5 dakika süreyle açıldı. Ardından aynı sıra ile klempler yapılarak 5 dakika daha TVE uygulanarak aralıklı TVE tamamlanmış oldu. Klempler açılmadan önce (son TVE uygulaması esnasında) karaciğerin her üç segment bölgesinden LDF ile ölçüm yapıldı. Daha sonra klempler açılarak kan örneği ve doku örnekleri yukarıda tanımlanan sıra ile alındı.

### 3.3. Karaciğerin Histolojik Değerlendirmesi

Doku örnekleri formaldehit içindeki şişelerde toplandı. Karaciğer hasarının segmental dağılımını belirlemek amacıyla, karaciğerin her 3 bölümünden kesitler alındı. (Şekil 13) Örnekler Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında *Prof. Dr. Cenk Sökmensüer* ve arkadaşları tarafından incelenmek üzere hazırlandı. *Thurman* ve arkadaşlarının tariflediği gibi ışık mikroskopisinde incelenmesi ve tripan mavisi ile işaretlenmiş membran hasarı olan hepatositlerin tespiti için karaciğerden alınan doku örnekleri 5 µm kesitler deparafinize edilerek eozin ile boyandı.(130) (şekil 14)

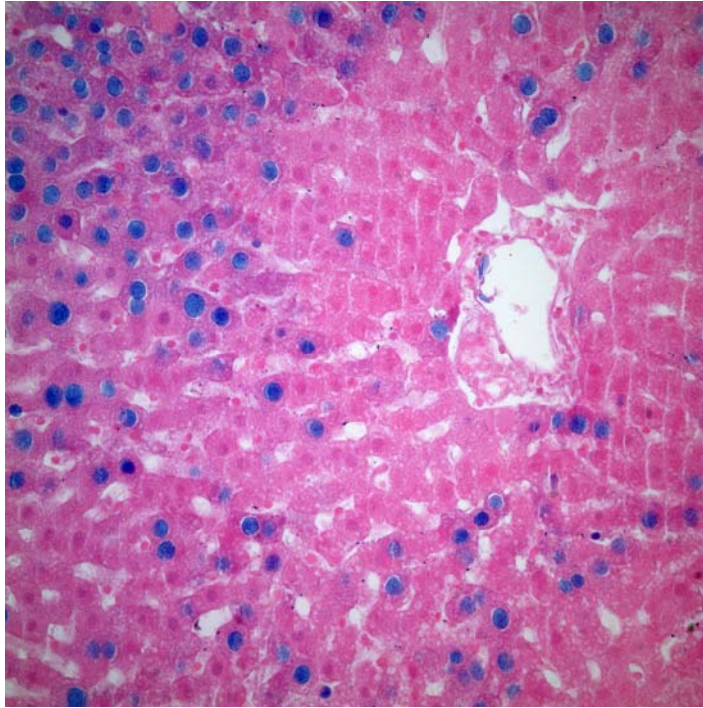
Hasarlı hücrelerin boyalı nükleuslarının tespiti için *Topaloğlu* ve *Sökmensüer*'in daha önce tariflediği gibi periportal, midzonal peri santral alanlar ışık mikroskopisinde (Zeis-Germany) incelendi. Analiz için her bir kesitten on ayrı alan 400 büyük büyütme alanında her kesitte yaklaşık bin hücre sayılarak yapıldı. Hücre hasarının oranı yüzde olarak verilerek segmenter ve histolojik alanlardaki hasar dağılımı sıralandı (120).



Şekil 13: Tripan Mavisi ile boyandıktan sonra karaciğerin aşağıdan yukarı, hiler, santral ve dom(kubbe) segmentlere ayrılması.



Hasar oranları, boyanma yok, % 0,1 boyanma, % 0,1–1 boyanma, % 1 boyanma, % 1–5 boyanma ve >% 5 boyanma şeklinde kategorize edildi. Trypan blue ile boyanan hücreler ölü hücreler olarak kabul edildi. Ölü hücrelerin yüzde oranı hepatosit hasarının göstergesi olarak kabul edildi. Boyalı hücrelerin görülmediği alan, hasarsız, % 0,1 ve % 1 az hasarlı, % 1–5 arası orta hasarlı, % 5 ve üzeri boyanma da yaygın hücresel hasarlı olarak tanımlandı.



Şekil 14: Eozin ile boyanmış zemin üzerinde tripan mavisi tutmuş periportal alan etrafındaki hepatositler gözlenmektedir. (X400 büyütme alanı, C grubuna ait 5 nolu denekten alınmış, kubbe segmentlerden hazırlanan örnek) .

### 3.4. Biyokimyasal Parametrelerin Seçimi

Histopatolojik değerlendirme ve LDF ölçümü ile kıyaslamak amacıyla hepatosellüler nekrozu göstermede en sık kullanılan testler olan serum Aspartat Aminotransferaz (AST), Alanin Aminotransferaz (ALT) ve Laktat Dehidrogenaz (LDH) seviyeleri ölçüldü.

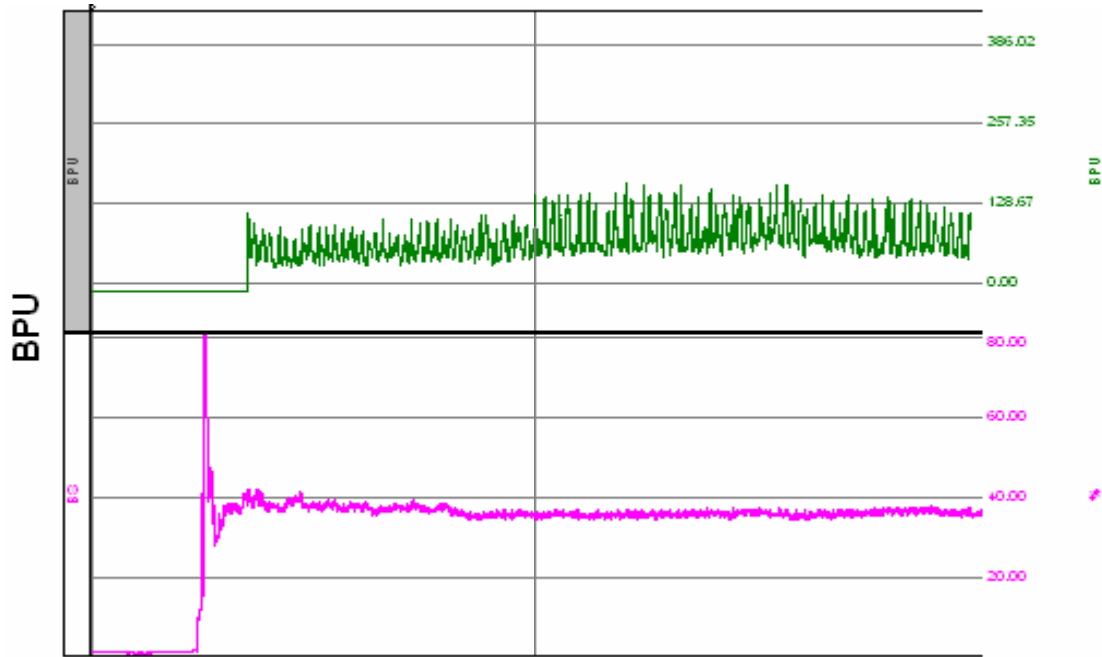
Biyokimyasal analiz için alınan kan örneğinde her bir hayvan için ALT, AST ve LDH ölçümü standart biyokimyasal teknikle yapıldı. Farklı klempleme yöntemleri kullanılan üç grubun, iskemi sonrası gelişen karaciğer hasarının erken dönemi karşılaştırıldı. Bu amaçla bu üç parametrenin hangi grupta daha fazla arttığı ve bu artışın bu üç biyokimyasal parametrenin hangisinde daha anlamlı değişikliğe neden olduğunu belirlemek amacıyla gruplar arasındaki dağılım istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

### **3.5. İskemi Sonrası Karaciğerin Mikrodolaşımının Değerlendirilmesi**

Karaciğerin mikrosirkülasyonu LDF ölçümü ile değerlendirildi. Çalışmalar, sıcaklığı 22–24 °C olan oda içerisinde gerçekleştirildi. Standardizasyon amacı ile her hayvanın iskemi öncesinde bazal mikrosirkülasyonunun ölçümü, segment beş üzerinden yapıldı. Segment beş, tüm segmentler içinde en büyük olanı ve karaciğerin bazal mikrosirkülasyonunu en iyi gösteren segment olduğu için tercih edildi.(108) İskemi sonrası tüm gruptaki hayvanların, üç segment grubuna (hiler, santral, dom) bölünmüş karaciğer alanlarının segmenter mikrosirkülasyonunu değerlendirmek amacıyla, bu üç segment bölgesinden ölçümler alındı.

Ölçümler middle (iğne) prob ile yapıldı (MNP 100XP, SN PR 90990). Biopac Student Lap Pro, Biopac Systems INC MP35 programıyla grafiğe dökülen ölçümler, Oxylab Microvascular Perfusion Monitör ile sayısal değerlere dönüştürülerek, Blood Perfusion Unit (BPU) birimi ile kaydedildi. Ölçüm aralığı 0–1000 BPU arasındaki değerlerle tanımlandı. Karaciğer kan akımı denekten deneğe değiştiği için bazal ölçüm değerlerinin %100 kabul edilerek değişikliğin bunun üzerinden gösterilmesi tercih edildi.(108) Grafik plato çizdiği anda ölçülen değer 100 kabul edildi.

İskemi sonrası ölçülen değerler bu ilk ölçüm ile karşılaştırılarak yüz üzerinden karşılık gelen matematiksel değeri ile ifade edildi. Böylece bazal değerleri farklı olan ve zaten hayvandan hayvana değişen bu ölçümler hem standardize edilmiş, hem de matematiksel ifadeye dönüştürülmüş oldu. Tüm veriler toplandıktan sonra, aynı grup içinde segmentler arası karşılaştırma ve gruplar arasında kıyaslama yapma imkanı oldu. Harekete bağlı sinyaller ayıklanarak, frekans ve dalga boyunun değeri BPU cinsinden ortalaması alınarak kaydedildi. (Şekil 15) Toplanan verilerin diğer gruplarla da karşılaştırması yapıldı ve istatistiksel olarak anlamlı olanlar biyokimyasal analiz ve histopatolojik veriler ile ayrıca karşılaştırıldı.



Şekil 15: LDF ile ölçüm yapılarak Biopac Student Lap Pro, Biopac Systems INC MP35 programıyla BPU birimine dönüştürülmüş grafik.

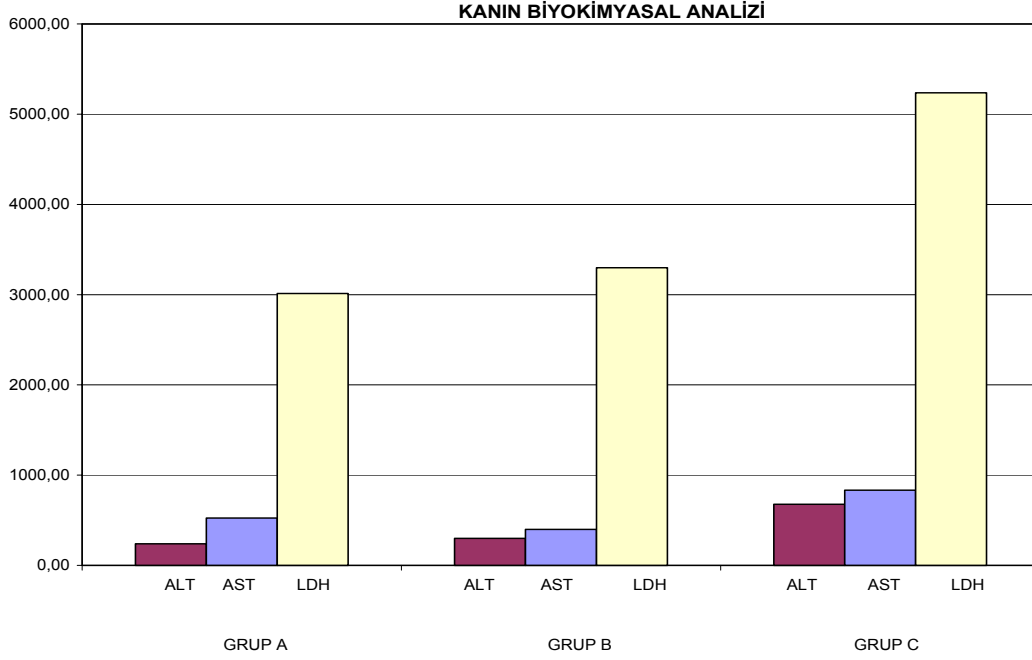
### 3. 6. İstatistik

Çalışmamızda elde edilen üç grubun biyokimyasal değerleri arasındaki istatistiksel farklılığı incelemek için Kruskal Wallis testi kullanıldı. Histolojik sonuçların analizinde de skor olarak dönüştürüldükten sonra aynı test kullanıldı. Gruplar arasındaki fark önemli bulunduğunda ikili (Pairwise) karşılaştırmaları Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı.

Her grubun kendi içinde üç farklı bölgeden alınan ölçülerini karşılaştırmak için Friedman testi kullanıldı. Fark önemli çıktığında ikili karşılaştırmaları Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon işaretlenmiş iki örnek testi ile yapıldı.

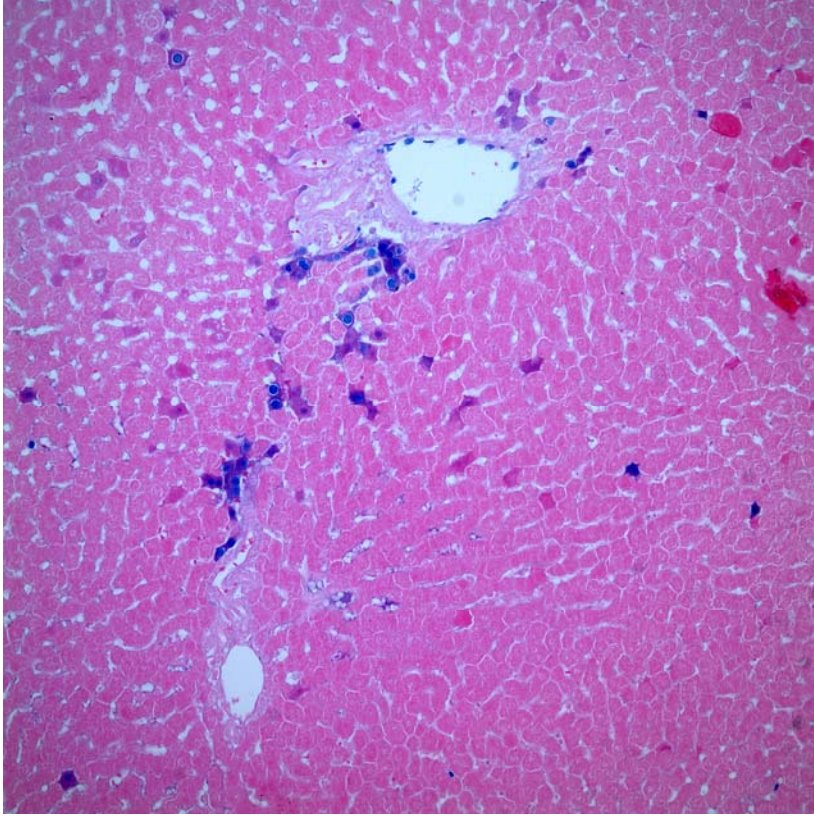
## 4. BULGULAR

ALT, AST ve LDH seviyesinin Grup C’de, Grup A ve Grup B’ye göre istatistiksel olarak anlamlı oranda arttığı gözlemlendi ( $p < 0,01$ ). Grup A’da enzim artışının ortalama değerleri ALT için 241U/L(min:125U/L, max:352U/L), AST için 526U/L(min:305U/L, max:734U/L) ve LDH için 3103U/L(min:1836U/L, max:5107U/L) idi. Grup B’de ALT 266 U/L(min:100U/L, max:456U/L), AST 401 U/L(min:223U/L, max:672U/L) ve LDH 2574U/L(min:1567U/L, max:4897U/L) olarak ölçüldü. Grup C’de enzim artışının ortalama değerlerine bakıldığında, ALT 678 U/L(min:450U/L, max:978U/L), AST 834 U/L(min:622U/L, max:1141U/L), LDH 5237 U/L(min:3817U/L, max:7593U/L) seviyesinde ölçüldü. (şekil 16) Grup A ve grup B’deki enzim artış oranları birbirine yakın oranlarda olmakla birlikte grup B ‘de istatistiksel olarak anlamlı olmayan oranlarda daha yüksek değerler ölçüldü. Grup C’de tüm enzimler anlamlı oranda yükseldiği halde, en fazla yükselme ALT seviyesinde ölçüldü.



Şekil16: Serum ALT, AST ve LDH değerlerinin gruplar arasındaki dağılımının U/L cinsinden ortalama değerleri görülmektedir.

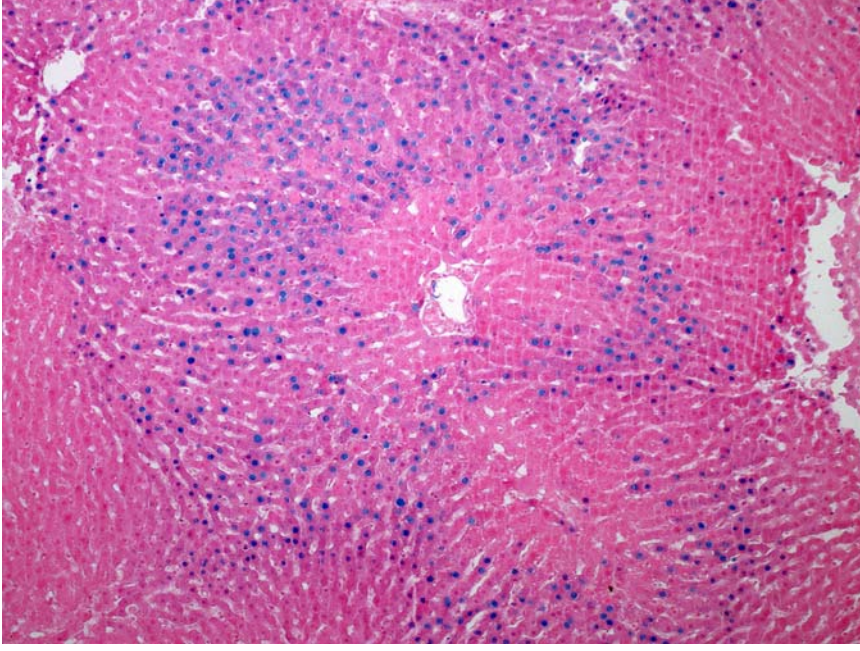
Deneklerden alınan doku örneklerinin histolojik incelemesinde Grup A'da hiler segmentlerde hücresel hasar çok hafif düzeyde izlendi. Bu grupta en fazla hasar kubbe segmentlerde görüldü. (Şekil 17). Grup B ve Grup C'de ise Grup A'ya göre tüm segmentlerde yüksek hepatosit hasarı görüldü. Grup B'de kubbe segmentlerde daha fazla olmak üzere, her üç segmentteki hasar oranları birbirine yakın idi (Şekil 18). Grup C' de santral segmentler diğer iki segmente göre, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha az etkilenmişti.(Şekil 19)



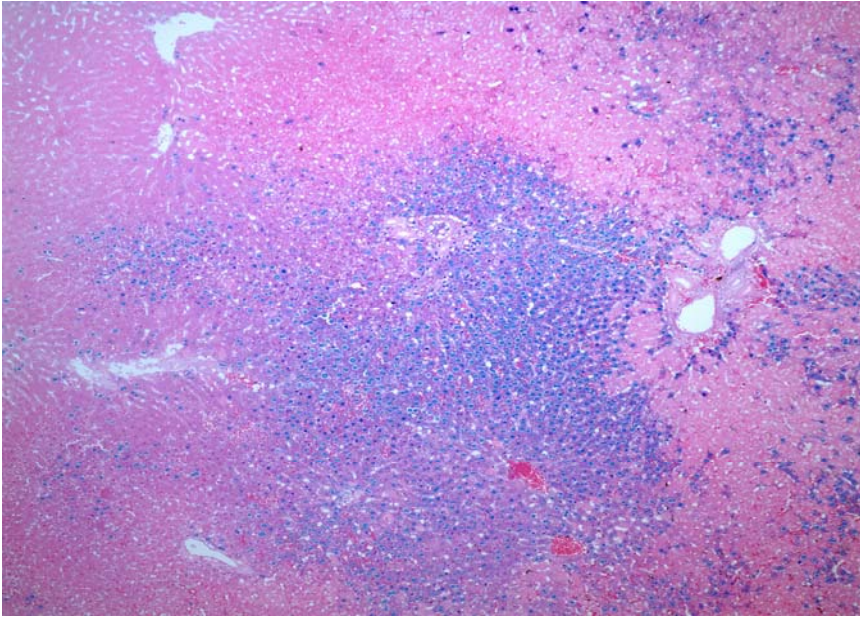
Şekil 17: Portal klempaj sonrasında özellikle kubbe segmentlerde dikkat çeken periportal ve perisentral alanlarda belirgin tripan mavisi boyanması. (X400 büyütme alanı, A grubuna ait 4 nolu denekten alınmış, kubbe segmentlerden hazırlanan örnek) .

Tüm gruplar içerisinde en şiddetli hasar grup C’de (aralıklı TVE grubu) görüldü. Yine hasarın segmental dağılımı analiz edildiğinde dağılım her grupta farklı özelliklere sahipti. Hasarın zonal dağılımı analiz edildiğinde, boyalı (ölü) hepatositlerin tüm gruplarda midzonal ve perisantral alanlara toplandığı gözlemlendi.





Şekil 18: TVE sonrasında özellikle kubbe segmentlerde dikkat çeken periportal ve perisentral alanlarda portal oklüzyon uygulanan sıçanlarla karşılaştırıldığında daha belirgin olan tripan mavisi boyanması. (X100 büyütme alanı, B grubuna ait 2 nolu denekten alınmış, kubbe segmentlerden hazırlanan örnek).



Şekil 19: Aralıklı TVE sonrasında özellikle kubbe ve hiler segmentlerde dikkat çeken periportal ve perisentral alanlarda, diğer gruplardaki sıçanlarla karşılaştırıldığında daha belirgin olan, tripan mavisi boyanması. (X40 büyütme alanı, C grubuna ait 6 nolu denekten alınmış, kubbe segmentlerden hazırlanan örnek).

Tüm grup ve segmentlerde en sık görülen hepatosit hasar oranı % 0,1 boyanmayla, hafif hasar ile tanımlanan oranda görüldü. % 5 ve > %5 boyanma ile tanımlanan şiddetli hasar ise Grup C’de diğer gruplara oranla daha sık görüldü.(Tablo 1)

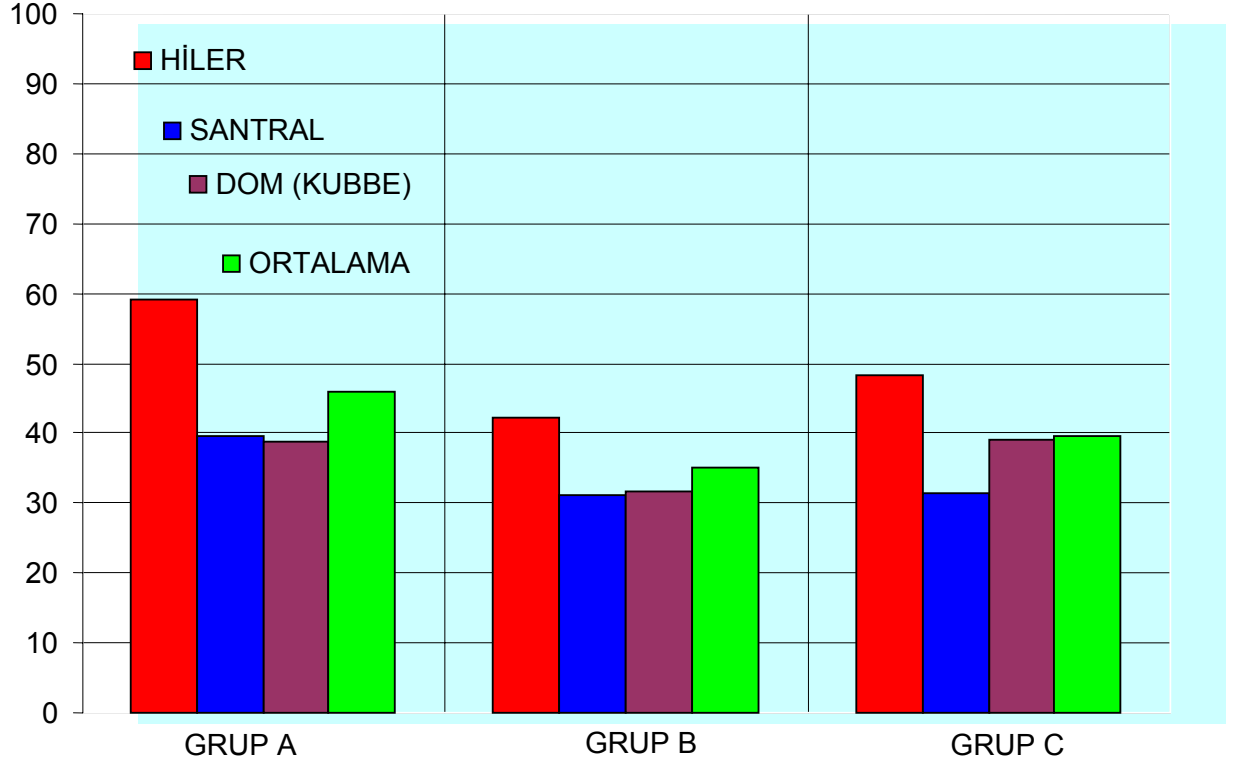
	Hiler			Santral			Dom		
	Zon I	Zon II	Zon III	Zon I	Zon II	Zon III	Zon I	Zon II	Zon III
<b>GRUP A</b>	%0.25	%0.50	%0.65	%0.50	%0.70	%1.00	%0.80	%1.50	%1.75
<b>GRUP B</b>	%0.63	%0.88	%1.63*	%0.50	%0.87	%1.13	%1.50	%1.30	%1.87
<b>GRUP C</b>	%1.63*	%1.50	%1.88*	%0.75	%1.50	%1.75	%1.50*	%1.80	%2.63*
* P < 0.05									

Tablo 1: Boyalı (apoptotik ve nekrotik) hepatositlerin, segmental ve zonal dağılımı: Bin hücrenin sayıldığı her alanda ölü hücrelerin yüzde oranlarının ortalaması, tablodaki gibidir.( **Zon I**: periportal alan, **Zon II**: midzonal alan, **Zon III**: perisentral alan )

Tüm gruplarda LDF ölçümleri bazal ölçümlerden farklı bulundu. Oklüzyon öncesi değerlerle oklüzyon sırasında segmentlerden ölçülen ortalama değerler sırası ile kaydedildi. Grup A da segment 5’ten ölçülen bazal değer 586 BPU (min:316 BPU, max: 903BPU) iken, oklüzyon sonrası ortalama değerler, hiler segmentlerde 347 BPU (min: 236 BPU, max: 613 BPU), santral segmentlerde 232 BPU (min:121 BPU, max: 372 BPU), kubbe segmentlerde 227 BPU (min: 99 BPU, max: 407 BPU) idi.Grup B de bazal değer ortalama 341 BPU(min:197BPU, max:601BPU), oklüzyon sonrası hiler segmentlerde 143 BPU(min:50BPU, max:239BPU), santral segmentlerde 106 BPU(min:39BPU, max:201BPU), kubbe segmentlerde 107 BPU(min:34BPU, max:196BPU) olarak kaydedildi. Grup C de ise bazal ölçüm 354 BPU(min:289BPU, max:742BPU), oklüzyon sonrası hiler segmentlerde 171 BPU(min:98BPU, max:235BPU), santral segmentlerde 111 BPU(min:45BPU, max:189BPU), kubbe segmentlerde 137 BPU(min:61BPU, max:243BPU) olarak ölçüldü. İskemi sırasında mikrosikülasyon iskemi öncesine göre anlamlı olarak düşük bulundu. Ancak iskemi anındaki mikrosirkülasyon Grup B ve Grup



C'dekine göre Grup A'da daha yüksek bulundu. Bazal değerler % 100 ile ifade edildiğinde, grup A, B ve C'nin klempleme anındaki mikrosirkülasyon değerleri sırası ile % 46, % 35 ve % 40 oranlarında idi. (  $p < 0,05$  ). (Şekil 20)



Şekil 20: İskemi sonrası karaciğer mikrodolaşımının LDF ile ölçümü. Bazal ölçüm değerleri % 100 kabul edildiğinde iskemi anındaki değerler yüz üzerinden, sırası ile hiler, santral ve dom (kubbe) segmentler ile her grubun ortalama yüzdesi tablodaki gibidir.

Grup A'da oklüzyon esnasında segmental mikrosirkülasyon irdelendiğinde, hiler segment, bazal değerlerin % 60'ı civarında idi. Bu değer, tüm gruplar içerisinde ölçülen en yüksek değer idi. Grup A'da hiler segmentlerdeki mikrosirkülasyon dolaşım, santral ve dom segmentlere oranla anlamlı oranda yüksek idi ( $p < 0,01$ ). LDF ölçümüne göre iskemiden en fazla etkilenen segmentler, tüm gruplarda santral segmentler olarak izlendi. Yine tüm gruplarda mikro dolaşım hiler segmentlerde daha iyi bulundu.

## 5.TARTIŞMA

TVE yöntemi sırasında karaciğerdeki değişiklikler birçok klinik ve deneysel çalışma ile değerlendirilmeye çalışılmıştır. Hepatik venöz kan akımının, yakın infrared spektroskopi ile değerlendirildiği bir çalışmada, TVE grubunda oksijen saturasyonu önemli oranda düşük bulunmuş, TVE'nin Pringle manevrasına göre daha fazla karaciğer hasarına neden olduğu, hepatik kan akımı kesildiğinde, hepatik venöz dolaşımın, karaciğer doku oksijenasyonunda önemli rol oynadığı gösterilmiştir. (136) TVE metodu öncesinde karaciğerin, tüm ligamanlarının diseke edilerek serbestleştirilmesi gerekliliği cerrahi işlem süresini uzatmaktadır. İntrahepatik İVC'nin klemplenmesi esnasında lomber ve adrenal ven injürisi, uzamış klempaja bağlı ince barsaklarda ödem oluşması yöntemin diğer önemli dezavantajlarıdır. Bu nedenle intraoperatif kan kaybını azaltmak ve karaciğer iskemi-reperfüzyon hasarını azaltmak amacıyla TVE ve Pringle Manevrasına alternatif, modifiye ve daha selektif yöntemlerin kullanılması ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. *Elias* ve arkadaşlarının yaptıkları klinik çalışmalarda, aralıklı klempleme ile vasküler oklüzyon tekniğinin uzun süre uygulanabileceği, kanama miktarını anlamlı ölçüde azalttığı ve iyi tolere edildiği bildirilmiştir. (20, 49) Koruyucu Kaval Akımlı TVE'nin, sistemik hemodinamik yan etkileri azalttığı, kanamayı da etkili şekilde kontrol ettiği bildirilmiştir. (5) Ancak bu yöntemde İVC'ya klemplerin uygun şekilde yerleştirilmesi oldukça zordur. Hepatik venlerin diseksiyonu esnasında hepatik ven yaralanması önemli bir sorun olmaktadır. (23) Başka bir çalışmada da, uzun ameliyat sırasında, SHVE'un Pringle Manevrasına göre daha güvenli olduğu ve iyi tolere edildiği savunulmuştur.(7) TVE ile SHVE'nun karşılaştırıldığı bir klinik çalışmalarda, iki grubun eşit miktarda kanama kontrolü sağladığı halde, TVE grubunda sistemik komplikasyonlar ve karaciğer hasarının daha ağır olduğu, yine bu grupta hastanede kalış süresinin daha uzun olduğu vurgulanmıştır.(21) İskemik Ön Koşullama (İÖK) yöntemi ile Pringle Manevrası'nı karşılaştıran başka bir klinik çalışmada, intraoperatif kan kaybının İÖK grubunda daha az olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda İÖK'nin iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruyucu etki sağlayarak Pringle manevrasına göre daha avantajlı bir yöntem olduğu vurgulanmıştır. (135)

*Szijarto* ve ark yaptıkları çalışmada da 90 dakikaya kadar sürekli iskemi uygulanan ratlarda İÖK'nın hasarı azalttığı, bu süreden sonra İÖK'nın koruyucu etkisinin bulunmadığı rapor edilmiştir. (108) İÖK tekniğinin, TVE ile uygulanamaması ve yukarıda belirtilen süre kısıtlaması önemli dezavantajlarından. TVE tekniğinin süresinin 116 dakikaya kadar uzatılabildiği gösterilmiştir.(23) Bizim çalışmamızda özellikle patofizyolojik değişiklikler üzerinde durulduğu için ve hayvanların düşük toleransı dikkate alınarak iskemi süresi kısa tutulmuştur. Uzun süreli iskemi uygulandığında TVE ve aralıklı TVE yöntemlerinden hangisinin önerilebileceği konusunda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Uzun süreli iskemi planlanan olgularda SHVE yöntemleri de alternatif uygulama olarak akılda tutulmalıdır. Ancak karaciğerin rejenerasyon kapasitesi, siroz varlığı, fibrozis, steatozis, geride kalan karaciğer volümü gibi değişkenlerin varlığında, operasyon süresinin uzatılması, komplikasyonları ve ölüm riskini artırdığı da unutulmamalıdır.(23)

Kontrollü randomize çalışmaların klinik uyarlanmasının zorluğu, kontrollü çalışmaların ancak deneysel ortamda yapılabilirliği ve sıçanların en kolay kullanılan hayvan olması genel olarak kabul gören görüşlerdir. (137) Sıçan karaciğeri insan karaciğerinden farklı morfolojik özelliklere sahip olması yanında, kolay mobilize edilmesi, vasküler oklüzyon tekniklerine uygun anatomik yapısının olması, kolay temin edilmesi gibi özellikleri nedeniyle çalışmamızda tercih edildi. TVE, aralıklı TVE ve Pringle manevrası ile iskemi oluşturarak bu gruplar arasındaki karaciğer hasarını, LDF, histolojik veriler ve biyokimyasal enzim değerleriyle karşılaştırdık. LDF, karaciğer mikrodolaşımını değerlendirmede, spektroskopiye alternatif, güvenilir, kolay uygulanabilir bir yöntemdir. (126–129,136) Bazal ölçümler sıçan karaciğerinin tüm segmentlerinden kolaylıkla yapılabilmesine karşın daha önce yapılan çalışmalarda segment 5'in tüm segmentlerin dolaşımını yansıttığı gösterildiği için ve diğer segmentlere göre daha büyük olduğu için bazal ölçümler çalışmamızda segment 5'den yapıldı. (108) Daha kolay uygulanabildiği için LDF ölçümlerinde iğne uçlu prob kullanıldı. Ölçüm sonuçları BPU birimi kullanılarak derlendi. Ancak her hayvanın bazal değerleri farklı olduğu ve daha objektif bir değerlendirme sağlayacağı için bazal değerleri yüzde yüz kabul ederek değişikliği bu değer üzerinden yansıttık. (108)

Çalışmamızda biyokimyasal değerlendirme için ALT, AST ve LDH kullanıldı. Bu üç parametrenin hepatosit hasarının şiddetini yansıttığı birçok çalışma ile gösterilmiştir. (108, 130, 131) İşlem öncesinde bu üç parametrenin bizim çalışmamızda bazal değerlerini ölçmek amacı ile kan örneği alınmadı. Daha önceki birçok çalışmada sıçanlarda bu parametrelerin bazal değerleri gösterilmiştir. Biz çalışmamızda enzim artışının miktarına değil, artışın gruplar arasındaki dağılımına bakarak karşılaştırma yaptığımız için enzimlerin işlem öncesi değerleri ölçülmemiştir. Histolojik değerlendirme yapmak amacıyla Tripan Blue infüzyonu yapılan tüm karaciğer segmentleri 3 subgruba ayrıldı. Böylelikle *Topaloğlu ve Sökmensüer*'in yaptıkları diğer çalışmada da gösterildiği gibi karaciğerin tümü hakkında daha ayrıntılı ve daha az maliyetli bir inceleme yapılabilmektedir. (137) Histopatolojik veriler değerlendirilirken sadece boyalı hücre yüzdesi kullanılmıştır. Boyalı (ölü) hücre yüzdesi hepatosit hasarının şiddetini değerlendirmede yeterli kabul edilmiştir. Benzer çalışmalar hücresel düzeydeki nükleer ve stoplazmik değişiklikleri karşılaştırarak yapılabilir. Çalışmamızda iskemi süresi kısa tutulmuş ve reperfüzyona izin verilmeden karşılaştırma yapılmıştır. Dolayısı ile bizim metodumuz kullanılarak uzun süreli iskemi veya iskemi-reperfüzyon hasarını değerlendirmek amacıyla farklı çalışmalar yapılabilir. Ancak sıçanların daha uzun iskemi sürelerine parenteral destek olmaksızın toleransı özellikle TVE yönteminde oldukça düşük olduğu için çalışmamızda süre kısıtlı tutulabilmiştir.

*Topaloğlu* ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışmada, TVE sonrası gelişen karaciğer hasarının segmenter dağılımının homojen olmadığı gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada, TVE grubunda kubbe segmentlerde hasar daha fazla iken, portal pedikül oklüzyonu grubunda hasar santral segmentlerde daha şiddetli bulunmuştur.(137) Bizim çalışmamızda iskemi süresi daha kısa olmakla birlikte, histolojik veriler açısından portal oklüzyon grubunda benzer bulgular elde edildi. TVE ve aralıklı TVE grubunda hasar tüm segmentlerde benzer oranlarda şiddetliyen, portal oklüzyon grubunda kubbe segmentlerde daha yoğun hasar tespit edildi. TVE ve aralıklı TVE gruplarında, segment grupları arasındaki histolojik hasarın dağılımı açısından, anlamlı farklılık yoktu. Boyalı (ölü) hepatositlerin zonal dağılımı incelendiğinde, klasik iskemi-reperfüzyon bulguları gözlemlendi. Boyalı hepatositlerin tüm gruplarda midzonal ve perisantral alanlara toplandığı gözlemlendi. Daha önce yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar ortaya çıkmıştır.(112-116)

Mikrodolaşımı iyi olan dokuların aynı zamanda daha iyi oksijenlendiği göz önüne alındığında, bizim çalışmamızda da portal oklüzyon yolu ile oluşturulan iskemi grubunda, TVE grubuna göre daha iyi karaciğer oksijenizasyonu tespit ettik. Portal oklüzyon grubunda LDF ile ölçülen mikrosirkülasyon sırası ile hiler segmentlerden, santral ve kubbe segmentlere gidildikçe azalmaktaydı. Bu bulgular ile portal oklüzyon grubunda mikrosirkülasyon ile hepatosit hasarının korelasyon gösterdiğini tespit ettik. Bu grupta iskemi sırasında, hepatik venlerden karaciğere olan geri akımın, karaciğeri iskemik hasardan koruduğu söylenebilir. Aralıklı TVE grubunda enzim artışları ile de desteklenen, daha ağır hepatosit hasarının olduğunu, bu hasarın santral segmentlerde daha az şiddetli olduğunu tespit ettik. Aralıklı TVE grubunda tüm segmentlerde, mikrodolaşım TVE grubuna göre daha iyi olduğu halde, histolojik hasar aralıklı TVE grubunda daha şiddetli idi. Bu durumda erken iskemi döneminde dahi, kısa süreli reperfüzyonun hepatosit hasarını şiddetlendirdiği söylenebilir. Ancak bu durumun patofizyolojisini aydınlatmak için ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır. TVE grubunda histolojik hasar ile mikrosirkülasyon arasında segmental dağılım açısından anlamlı ilişki bulunmamasıyla birlikte kubbe segmentlerde iskemi döneminde, hepatik venöz geri akımın hepatosit hasarını azalttığı yönündeki varsayım desteklenmiştir. Histolojik değerlendirmeler ile kıyaslandığında, hepatosit hasarının şiddeti ile enzim değerlerindeki artış arasında anlamlı benzerlik bulunması her üç enzimin de, erken dönem karaciğer hasarını değerlendirmede kullanılabileceğini göstermektedir.

TVE metodu tüm dezavantajlarına rağmen, karaciğerin posterior yerleşimli ve vena kavaya invaze tümörlerinde uygulama alanı bulmaktadır. Bu yöntemin uygulanması esnasında, aralıklı klempaj yerine tek sefer sürekli klempaj daha uygun bir yaklaşım olacaktır. Klempleme süresi mümkün olduğunca kısa tutularak cerrahinin hızlıca tamamlanması, cerrahi süresinin uzamasına neden olan aralıklı TVE yöntemine göre klinik açıdan daha yararlı olabilir. Kolay ulaşılabilen, periferik yerleşimli tümörlerde ise Pringle manevrası tercih edilebilir. Bizim çalışmamızda aralıklı TVE yönteminin, TVE yöntemine karşı herhangi bir üstünlüğü tespit edilmemiştir. Bu çalışma ile kısa süreli cerrahi uygulamalarında aralıklı TVE yönteminin uygun bir seçenek olmadığı söylenebilir. Bizim deneysel çalışmamızda, kısa süreli iskemi uygulanmasına rağmen, TVE ve aralıklı TVE grubunda, enzim artışlarıyla da desteklenen yaygın hepatosit hasarı görüldü. Elimizdeki bilgiler ışığında her iki yöntemin, mümkün olduğunca az kullanılması, endikasyonların dikkatli ve itina ile koyulması gerektiği söylenebilir.

## 6.SONUÇ

1. İskemi hasarı, karaciğer cerrahisinde hemostatik amaçla kullanılan klempaj tekniklerinin tümünde farklı oranlarda görülmektedir.
2. Venöz oklüzyonun portal oklüzyona eklenmesi ile portal oklüzyona göre daha ağır histopatolojik ve biyokimyasal değişiklikler oluşmaktadır.
3. Aralıklı TVE grubunda iskemi döneminde oluşan hasar aralıklı portal oklüzyon uygulamasında gösterilmiş olan avantajlara sahip değildir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Foster JH, Berman MM. Solid liver tumors. *Major Probl Clin Surg.* 1977; 22: 1–342.
2. Fortner JG, Blumgard LH, A historic perspective of liver surgery for tumors at the end of the millennium. *J Am Coll Surg* 2001; 193:210–22.
3. Lortat-Jacop j, Robert H. Well defined technic for right hepatectomy. *Presse Med* 1952; 60: 549–51.
4. Thomas M, van Gulik, Wilmar de Graaf, et al. Vascular Occlusion Techniques during Liver Resection. *Dig Surg* 2007; 24: 274–281 (DOI: 10.1159/000103658)
5. Cherkui D, Malassagne B, Colau PI, Brunetti F, Rotman N, et al. Hepatic vascular exclusion with preservation of the caval flow for liver resections. *Ann. Syrg.* 1999 July; 230(1):24.
6. Pringle JH: Note on the arrest of hepatic hemorrhage due to trauma. *Ann Surg* 1908; 48: 541–549.
7. Zhou W, Li A, Pan Z, et al. Selective hepatic vascular exclusion and Pringle maneuver: a comparative study in liver resection. *Eur J Surg Oncol*, 2008 Jan; 34(1): 49–54, Epub 2007 Aug 20.
8. Heaney JP, Stanton WK, Halbert DS, Seidel J and Viec T. An improved technique for vascular isolation of the liver: experimental study and case reports. *Ann. Surg.* 1996; 163:237
9. Fortner JG, Shiu MH, Kine DW, Kim DK, Castro EB, Watson RC, Howland WS, Beattie EJ Jr: Major hepatic resection using vascular isolation and hypothermic perfusion. *Ann Surg* 1974; 180:644–652.
10. Huguet C, Nordlinger B, Galopin JJ, Bloch P and Gallot D. Normothermic hepatic vascular exclusion for extensive hepatectomy. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1978; 147:689
11. Bismuth H, Castaing D and Garden J. Major hepatic resection under total vascular exclusion. *Ann. Surg.* 1989; 210: 13

12. Huguet C, Chieco PA, Gavelli A, Arrigo E, Harb J, Clement RR. Technique of hepatic vascular extension for extensive liver resection. *Am. J. Surg.* 1992; 163:602
13. Huguet C, Gavelli A, Chieco PA, Bona S, Harb J, Joseph JM, Jobard J, Gramaglia M and Lasserre M. Liver ischemia for hepatic resection: Where is the limit? *Surgery* . 1992; 111:251
14. Delriviere L, Hannoun L. In situ and ex situ in vivo procedures for complex major liver resections requiring prolonged hepatic vascular exclusion in normal and diseased livers. *J. Am. Coll. Surg.* 1995; 181:272
15. Yamaoka Y, Ozwa K, Kumada K, Shimahara Y, Tanaka K, Mori K, Takayasu T, Okamoto O, Kobayashi N, Konishi Y, et al. Total vascular exclusion for hepatic resection in cirrhotic patients: Application of venovenous bypass. *Arch. Surg.* 1992;127:276
16. Edwards MJ and Bentley FR. Major hepatic resection under total vascular exclusion with extracorporeal venovenous bypass. *Am. Surg.* 1994; 60: 231
17. Stephen MS, Sheil AGR, Tompson JF, Wilson T and Boland SL. Aortic occlusion and vascular isolation allowing avascular hepatic resection. *Arch. Surg.* 1990, 25: 1482
18. Stephan MS, Gallagher J, Sheil AGR, Sheldon DM, Storey DW. Hepatic resection with vascular isolation and routine supraceliac aortic clamping. *Am. J. Surg.* 1996; 171:351
19. Belghiti J, Noun R, Zante E, Balet T, Sauvanet A: Portal triad clamping or hepatic vascular exclusion for major liver resection: a controlled study. *Ann Surg* 1996; 224: 155–161.
20. Elias D, Lasser P, Debaene B, Doidy L, Billard V, Spencer A, Leclercq B. Intermittent vascular exclusion of the liver ( without vena cava clamping) during major hepatectomy. *Br. J. Surg.* 1995;82: 1535–1539
21. Smyrniotis VE, Kostopanagiotou GG, Gamaletsos EL, Vassiliou JG, Voros DC, Fotopoulos AC, Contis JC,: Total versus selective hepatic vascular exclusion in major liver resections. *Am. J. Surg.* 2002;183: 173–178.
22. Mansvelt B, Bertrand C, Versaille H, Nokerman P, Etienne P, de Neve de Roden A. Systematic use of total vascular exclusion in 14 elective hepatic resections. *Acta Chir Belg.* 1999;99(4):159–62.
23. Dixon E, Volimer CM, Bathe OF, Sutherland F. Vascular occlusion to decrease blood loss during hepatic resection. *Am. J. Surg.* 2005 July;190(1) :75–86



24. Cunci O, Coste T, Vacher B, et al: Resection da la veine cave inferieure retro hepatiche au cours d'une hepatectomie pour tumeur. *Ann. Chir.* 1983; 37: 197
25. Sitzmann JV, Grene PS. Perioperative predictors of morbidity following hepatic resection for neoplasm. A multivariate analysis of a single surgeon experience with 105 patients. *Ann. Surg.* 1994;219: 13–7.
26. Shimada M, Matsumata T, Akavaza K, Kamakura T, et al. Estimation of risk of major complications after hepatic resection. *Am. J. Surg.* 1994;167: 399–403.
27. Kooby DA, Stockman J, Ben–Porat L, Gonen M, et al. Influence of transfusions on perioperative and long-term outcome in patients following hepatic resection for colorectal metastases. *Ann. Surg.* 2003;237: 860–9.
28. Takeneka K, Kawahara N, Yamamoto K, Kajiyama K, et al. Results of 280 liver resections for hepatocellular carcinoma . *Arch. Surg.* 1996;131: 71–6.
29. Delva E, Camus Y, Nordlinger B, Hannoun L, et al. Vascular occlusions for liver resections. Operative management and tolerance to hepatic ischemia: 142 cases. *Ann. Surg.* 1989;209: 211–8.
30. Gozzetti G, Mazziotti A, Grazi GL, Jovine E, et al. Liver resection without blood transfusion. *Br. J. Surg.* 1995; 82: 1105–10.
31. Yamamoto J, Kosuge T, Takayama T, Shimada K, et al. Preoperative blood transfusion promotes recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Surgery* 1994;115: 303–9.
32. Huguet C, Gavelli A. Total vascular exclusion for liver resection. *Hepatogastroenterol.* 1998; 45: 368
33. Kaya H, Karademir S, Tuncel P, Astarcioglu H, Sagol Ö, Astarcioglu İ. The comparative effects of total hepatic vascular isolation techniques performed at different durations in rat. *Journal of Surgical Research.* 2008 April;145(2): 223–228
34. Mansvelt B, Bertnard CI, Versaille H, Nokerman P, Etienne P, de Neve Roden A. Systematic use of total vascular exclusion in 14 elective hepatic resections. *Acta. Chir. Belg.* 1999;99: 159–162.
35. Evans PM, Vogt DP, Mayes III JT, Henderson M, Walsh M. Liver resection using total vascular exclusion. *Surgery* 1998;124: 807–815.
36. De Cosmo GA, Adduci E, Gualtieri EM. Hemodynamic and metabolic changes during major liver resection with use of hepatic total vascular exclusion. *Int. Surg.* 2000;85: 243–247.
- 37.

38. Stephen MS, Gallagher J, Sheil AGR, et al. Hepatic resection with vascular isolation and routine supraceliac aortic clamping. *Am. J. Surg.* 1996;171: 351–355.
39. Habib N, Zografos G, Dallaserra G, Greco L, Bean A. Liver resection with total vascular exclusion for malignant tumors. *Br. J. Surg.* 1994;81: 1181–1184.
40. Grace PA. Ischaemia-reperfusion injury. *Br. J. Surg.* 1994;81: 637–647.
41. Jamieson GG, Corbel L, Champion JP, Launois B. Major liver resection without a blood transfusions: is it a realistic? *Surgery* 1992;112: 32–6.
42. Selzner N, Rudiger H, Graf R, Clavien PR. Protective strategies against ischemic injury of the liver. *Gastroenterology* 2003;125: 917–936
43. Badia JM, Ayton LC, Evans TJ, et al. Systemic cytokine response to hepatic resections under total vascular exclusion. *Eur. J. Surg.* 1998;164:185
44. Topaloğlu S, Izci E, Ozel H, et al. Effects of TVE application during 70% hepatectomy on regeneration capacity of rats. *J. Surg. Res.* 2005;124:139
45. Darilmaz G, Topaloglu S, Topaloglu E, et al. Evaluation of liver damage after application of TVE in the rat model. *Transplant. Proceed.* 2005; 37: 4550
46. Hiratsuka K, Kim YI, Nakashima K, et al: Tissue oxygen pressure during prolonged ischemia of the liver. *J. Surg. Res.* 2000; 92: 250
47. Eidelman Y, Glat PM, Pachter HL, Cabrera R, Rosenberg C. The effects of topical hypothermia and steroids on ATP levels in an invivo liver ischemia model. *J. Trauma* 1994;37: 677–681.
48. Usami M, Furuchi K, Shiroiwa H, Saitoh Y. Effect of repeated portal-triad cross-clamping during partial hepatectomy on hepatic regeneration in normal and cirrhotic rats. *J. Surg. Res.* 1994;57: 541–543.
49. Ezaki T, Seo Y, Tomoda H, Furusawa M, Kanamatsu T, Sugimachi K. Partial hepatic resection under intermittent hepatic inflow occlusion in patients with chronic liver disease. *Br. J. Surg.* 1992;79: 224–226.
50. Elias D, Dube P, Bonvalot S, Debanne B, Plaud B, Lasser P. Intermittent complete vascular exclusion of the liver during hepatectomy: technique and indications. *Hepatogastroenterology.* 1998; 45(20): 389–95.
51. Foschi D, Castoldi L, Lesma A, Musazzi M, Benevento A, Trabucchi E. Effects of ischaemia and reperfusion on liver regeneration in rats. *Eur. J. Surg.* 1993; 159: 393–398

52. Emre S, Schwartz ME, Kartz E, Miller CM: Liver resection under total vascular isolation. Variations on a theme. *Ann. Surg.* 1993 Jan;217(1): 15–9. 44
53. Welbourn CRB, Goldman G, Paterson IS, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB. Pathophysiology of ischaemia reperfusion injury : Central role of the neutrophil. *Br. J. Surg.* 1991;78: 651–655
54. Manjino G, Jorris I. Apoptosis, oncosis and necrosis. An overview of the cell death. *Am. J. Pathol.* 146: 3–9, 1995.
55. Basım S, Demirkay O. Alt ekstremitede iskemi-reperfüzyon oluşturulan ratlarda Ginkgo Biloba EGB 761’in barsak anastomoz iyileşmesi üzerine etkisi. *Uzmanlık Tezi*; 2005-İstanbul
56. Zimmerman BJ, Grenger N. Reperfusion injury. *Surg. Clin. North. Am.* 72: 65–83, 1992.
57. Kawasaki T, Marubayashi S. Liver in shock. İn: Barret JM, Nyhus LM(Eds). *Treatment of shock.* 2nd Edition. Philadelphia: Lea&Febiger, 1986;pp. 151–162
58. McCuskey RS, Urbaschek R, Urbaschek B. The microcirculation during endotoxaemia. *Cardiovasc. Res.* 1996;163: 602–605.
59. Ploeg RJ, D’Alessandro AM, Knechtle SJ, et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation-a multivariate analysis. *Transplantation* 1993;55:807-813.
60. Özel Y. Ratlarda karaciğer iskemi-reperfüzyon hasarında Grape Seed Proanthocyanidin koruyucu etkilerinin incelenmesi. *Uzmanlık Tezi*; İstanbul-2006.
61. Vollmar B, Glasz J, Leiderer R, et al. Hepatic microcirculatory perfusion failure is a determinant for liver dysfunction in warm ischemia-reperfusion. *Am. J. Pathol.* 1994;145: 1421–1423.
62. Marzi I, Takei Y, Rüker M, et al. Endothelin-1 is involved in hepatic sinusoidal vasoconstriction after ischemia and reperfusion. *Transpl. Int.* 1994;7: 503–506.
63. Jaeschke H, Farhood A, Smith CW. Neutrophils contribute to ischemia-reperfusion injury in rat liver in vivo. *FASEB J.* 1990;4: 3355–59.
64. Menger MD, Sack FU, Barker JHF, et al. Quantitative analysis of microcirculatory disorders after prolonged ischemia in skeletal muscle: therapeutic effects of prophylactic isovolemic haemodilution. *Res. Exp. Med.* 1988;188: 151–165.

65. Coletti LM, Kunkel SL, Walz A, et al. The role of cytokine Networks in the local liver injury following hepatic ischemia-reperfusion in the rat. *Hepatology* 1996;23: 506–514.
66. Shirasugi N, Wakabayashi G, Shimazu M, et al. Up-regulation of oxygen derived free radicals by interleukin-1 in hepatic ischemia-reperfusion injury. *Transplantation* 1997;64: 1398–1403.
67. Jaeschke H, Mitchell JR. Mitochondria and xanthine oxidase both generate reactive oxygen species after hypoxic damage in isolated perfused rat liver. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1989;160:140–147.
68. Jaeschke H. Reactive oxygen and ischemia-reperfusion injury of the liver. *Chem. Biol. Interact.* 79: 115–136,1991.
69. Jaeschke H, Smith CW, Mitchell JR. Reactive oxygen species during ischemia-reflow injury in isolated perfused rat liver. *J. Clin. Invest.* 81: 1240–45,1988.
70. Jaeschke H, Farhood A. Neutrophil and Kupffer cell-induced oxidant stress and ischemia-reperfusion injury in rat liver. *Am. J. Physiol.* 1991; 260: 355–362
71. Suzuki S, Toledo-Pereira LH. Interleukin-1 and tumor necrosis factor production as the initial stimulants of liver ischemia and reperfusion injury. *J. Surg. Res.* 1994; 57, 253–8
72. Zang JG, Jones DV, Clemens MG. Effect of activation on neutrophil induced hepatic microvascular injury in isolated rat liver. *Shock* 1994;I: 273–8
73. Clemens MG, Bauer M, Pannes BHJ, Bauer I, Zang JX. Remodeling of hepatic microvascular responsiveness after ischemial reperfusion. *Shock* 1997;8: 80–85
74. Tumage RH, Guice KS, Oldham KT. Endotoxemia and remote organ injury following intestinal reperfusion. *J. Surg. Res.* 1994;56: 571–8.
75. Lee SM, Clemens MG. Effect of a tocopherol on hepatic mixed function oxidases in hepatic ischemia-reperfusion. *Hepatology* 1992;15: 276–281.
76. Forstermann U, Closs E, Pollock J, Nakane M, Schwartz P, Gath I, Kleinert H. Nitric oxide synthase isoenzymes. *Hypertension.* 1994; 1121–31.
77. Kobzik L, Reid MB, Bredt DS, Stamter JS. Nitric oxide in skeletal muscle. *Nature* 1994;372: 546–8
78. Shah V, Haddad FG, Garcia-Cardena G, et al. Liver sinusoidal endothelial cells are responsible for nitric oxide modulation of resistance in the hepatic sinusoids. *J. Clin. Invest.* 1997;100: 2923–30.

79. Polat E. Total vasküler eksklüzyonun sıçan karaciğerinde segmenter düzeydeki etkileri. Tıp'ta Uzmanlık Tezi. Sh: 9;2006-Ankara.
80. Meister A. Glutathione Metabolism. *Methods in Enzymology* 1995;251: 3–7
81. Reilly PM, Schiller HJ, Bulkley GB. Pharmacologic approach to tissue injury mediated by free radicals and other reactive oxygen metabolites. *Am. J. Surg.* 1991;161: 488–503.
82. Marcus C, Habig W, Jacoby W. *Archives of biochemistry and biophysics.* 1978;188(2), 287–293.
83. Sanchez Alvarez R, Almedia A, Medina J. *Pediatric Research.*2002;51(1),34–9.
84. Carlberg I, Mannervik B.J. *Biol. Chem.*1986;261(4),1629–1635.
85. Moncada S, Higgs A. The L-Arginine nitric oxide pathway. *N. Engl. J. Med.* 329:2002,1993.
86. Mannervik B, Guthenberg C. *Methods in Enzymology.* 1981; 77: 28
87. Sies H, Angew C. *Hem. Int. Ede. NGL.* 1986;25: 1058–71.
88. Seven A, Candan G. Serbest radikaller ve lipid peroksidasyonu. *Klinik Gelişim* 1995;8: 3906–11.
89. Bremer C, Bradford BU, Hunt KJ, et al. Role of Kupffer cells in the pathogenesis of hepatic reperfusion injury. *Am. J. Physiol. (Gastrointest Liver Physiol 30)* 1994;267: 630–6
90. Im MJ, Manşon PN, Bulkley GB, Hoopes JE. Effects of superoxide dismutase and allopurinol on the survival of acute island skin flaps. *Ann Surg* 1985;201: 357–359.
91. Pogetti RS, Moore FA, Moore EE, Bensard DD, Anderson BO, Banerjee A. Liver injury is a reversible neutrophil-mediated event following gut ischemia. *Arch. Surg.* 1992;127: 175–9.
92. Kerr JFR. Shrinkage necrosis: A distinct mode cellular death. *J Pathol.* 1971;105:13–20.
93. Kerr JFR, VVyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomen with wideranging implications in tissue kinetics. *Br. J. Cancer.* 1972;26: 239–257.
94. Cohen JJ. Apoptosis: Mechanism of life and death in the immune system. *J. Allergy Clin. Immunol.* 130: 548–554, 1999.

95. Stewart BW. Mechanisms of apoptosis: Integration of genetic, biochemical, and cellular interactions. *J. Natl. Cancer. Inst.* 1994;86:1286–1296.
96. Hockenbery D. Defining apoptosis. *Am. J. Pathol.* 1995;146: 16–19.
97. Wylie AH, Kerr JFR, Currie AR. Cell death: The significance of apoptosis. *Int. Rev. Cytol.* 1980;68: 251–306.
98. Gobe GC, Axelsen RA, Searle JW. Cellular events in experimental unilateral ischemic renal atrophy and in regeneration after contralateral nephrectomy. *Lab Invest* 1990;63: 770–9.
98. Schumer M, Colombel MC, Swaczuk IS, Globe G, Connor J, O'Toole KM, et al. Morphologic, biochemical, and molecular evidence of apoptosis during the reperfusion phase after brief periods of renal ischemia. *Am. J. Pathol.* 1992;140: 831–8.
99. Tanaka M, Adachi S, Akimoto H, Nishikawa T, Kasajima T, et al. Hypoxia induces apoptosis with enhanced expression of Fas antigen Messenger RNA in cultured neonatal rat cardiomyocytes. *Circ. Res.* 1994;75: 426–433.
100. Itoh G, Tamura J, Suzuki M, Suzuki Y, Ikeda H, Koike M, et al. DNA Fragmentation of human infarcted myocardial cells demonstrated by the nick end labeling method and DNA agarose gel electrophoresis. *Am. J. Pathol.* 1995;146: 1325–1332.
101. Linnik MD, Zobrist RH, Hatfield MD. Evidence supporting a role for programmed cell death in focal cerebral ischemia in rats. *Stroke* 1993;24: 2002–9.
102. Li Y, Sharov VG, Jiang N, Zaloga C, Sabah HN, Chopp M. Ultrastructural and light microscopic evidence of apoptosis after middle cerebral artery occlusion in the rat. *Am. J. Pathol.* 1995;146: 1045–1051.
103. Fukuda K, Kojiro M, Chiu J-F. Demonstration of extensive chromatin cleavage in transplanted Morris hepatoma 7777 tissue: Apoptosis or necrosis? *Am. J. Pathol.* 1993;142: 935–946.
104. Ikeda K, Kinoshita H, Hirohashi K, Kubo S, Kaneda K. The ultrastructure, kinetics and intralobular distribution of apoptotic hepatocytes after portal branch ligation with special reference to their relationship to necrotic hepatocytes. *Arch. Histol. Cytol.* 1995;58: 171–184.

105. Borghi-Scoazec G, Scoazec JY, Durand F, Bernuau J, Belghiti J, Feldmann G, Henin D and Degott C. Apoptosis after ischemia-reperfusion in human liver allografts. *Liver Trans and Surg.* Vol 3, No 4, 1997; 407–415.
106. Goto M, Kawano S, Yoshihara H, Takei Y, Hijioka T, Fukui H, et al. Hepatic tissue oxygenation as a predictive indicator of ischemia-reperfusion liver injury. *Hepatology* 1992;15: 432–9.
107. Benedetti A, Jezequel A-M, Orlandi F. A quantitative evaluation of apoptotic bodies in rat liver. *J. Hepatol.* 1988;8: 172–7.
108. Szijarto A, Hahn O, Lotz G, Schaff Z, Madarasz E, Kupcsulik PK. Effect of ischemic preconditioning on rat liver microcirculation monitored with laser doppler flowmetry. *J. Surg. Res.* 2006;131: 150–7.
109. Şahin E, Olguner Ç, Bodur HA, Koca U ve ark. Uzak ve doğrudan iskemik önkoşullanmanın karaciğerin reperfüzyon hasarı üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2009;29(2): 381–7.
110. Gurusamy KS, Kumar Y, Pamecha D, Davidson BR. Ischaemic pre-conditioning for elective liver resections performed under vascular occlusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jan 21;(1):CD 007629.
111. De La Monte SM, Arcidi JM, Moore GW, et al: Midzonal necrosis as a pattern of hepatocellular injury after shock. *Gastroenterology* 1984; 86: 627.
112. Shibayama Y, Asaka S, Nishijima A: Mechanism of liver injury following ischemia. *Exp. Mol. Pathol.* 1991; 55: 251.
113. Marotto ME, Thurman RG, Lemasters JJ: Early midzonal cell death during low-flow hypoxia in the isolated, perfused rat liver: protection by allopurinol. *Hepatology* 1988; 8: 585.
114. Suzuki S, Nakamura S, Koizumi T, et al: The beneficial effect of a prostaglandin I2 analog on ischemic rat liver. *Transplantation* 1991; 52: 978
115. Suematsu M, Tsuchiya M. Microtopographic analysis of oxidative stress in organ microcirculatory units. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1992;316:211.
116. Suematsu M, Suzuki H, Ishii H, et al: Topographic dissociation between mitochondrial dysfunction and cell death during low-flow hypoxia in perfused rat liver. *Lab. Invest.* 1992; 67: 434.

117. Suzuki H, Suematsu M, Ishii H, et al: Prostaglandin E1 abrogates early reductive stress and zone-specific paradoxical oxidative injury in hypoperfused rat liver. *J. Clin. Invest.* 1994; 93: 155.
118. Straatsburg IH, Frederiks WM: In situ analysis of ischemia-reperfusion injury in rat liver studied in three different models. *Int. J. Exp. Pathol.* 1997; 78: 149.
119. Kato Y, Tanaka J, Koyama K: Intralobular heterogeneity of oxidative stress and cell death in ischemia-reperfused rat liver. *J. Surg. Res.* 2001; 95: 99.
120. Topaloglu S, Abbasoglu O, Ayhan A, et al: Antiapoptotic and protective effects of roscovitine on ischemia-reperfusion injury in rat liver. *Liv. Int.* 2003; 23: 300.
121. McCord JM: Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N. Engl. J. Med.* 1985;312:159.
122. Adriaal R. J., Selected Papers on Laser Doppler Velocimetry. II. Series. SPIE Optical Engineering, 1993.
123. Erdem M. Klinik Tanıda Laser Doppler Flowmetry Metotundan Yararlanılması. Doktora Tezi, Ankara, 1997.
124. User's manual. Stockholm: Perimed. 1991.
125. Periflux Systems, System 4000, Perimed.
126. Öberg P.A, Laser-Doppler Flowmetry. *Critical Reviews in Biomedical Engineering.* 18(2): 125–163,1990.
127. Vongsavan N, Matthews B, Some aspects of the use of laser Doppler Flowmeters for recording tissue blood flow. *Experimental Physiology.* 78: 1–14,1993.
128. Arvidsson D, Svensson H, Haglund U. Laser-Doppler Flowmetry for estimating liver blood flow. *The American Physiological Society.* 1988;0193:1857–1888.
129. Wheatley AM, Almond NE, Stuart ET, Zhao D. Interpretation of the laser-doppler flow signal from the liver of the rat. *Microvasc Res.* 1993 My; 45 (3): 290–301.
130. Kınacı E. Karaciğer parankim kanamasında Kalsiyum Alginatın etkinliği. Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul–2007.
131. Harper's Biochemistry 1990; 22.baskı:867
132. Köckerling F, Schneider C, Scheuerlein H, et al: Intrahepatic vascular anatomy of the liver after regeneration. In: Köckerling F, and Schwartz, S. I. (Eds), *Liver Surgery, Operative Techniques and Avoidance of Complications.* Heidelberg: J. A. Barth, 2001.Pp 47–50.



133. Belinsky SA, Popp JA, Kaufmann FC, et al: Trypan blue uptake as a new method to investigate hepatotoxicity in periportal and pericentral regions of the liver lobule: studies with allyl alcohol in the perfused liver. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1984;230:755.
134. Grazi GL, Mazziotti A, Jovine E, Pierangeli F, Ercolani G, Gallucci A, Cavallari A. Total vascular exclusion of the liver during hepatic surgery. Selective use, extensive use, ora buse? *Arch. Surg.* 1997 Oct; 132(10):1104–1109.
135. Chouker A, Schachtner T, Schauer R, et al. Effects of Pringle manoeuvre and ischaemic preconditioning on haemodynamic stability in patients undergoing elective hepatectomy :a randomized trial. *Br. J. Anaesth.* 2004 Aug; 93(2): 204–211.
136. Sato T, Asanuma Y, Kusano T, Sasaki N, Shindo Y, Koyama K. Difference in hepatic tissue oxygenation between total vascular exclusion and inflow occlusion of the liver and the possible role of hepatic venous blood under liver ischemia. *Dig. Surg.* 1998;15(1): 15–20.
137. Polat E, Topaloglu S, Sokmensuer C, et al. Heterogeneity of damage between segments of rat liver after inflow-outflow obstruction. *Transplant Proc.* 2006,38: 3075–3081.

# ÖZET

## TOTAL VASKÜLER EKSKLÜZYON UYGULANAN SIÇANLARDA OLUŞAN KARACİĞER HASARININ SEGMENTAL DAĞILIMI VE ARALIKLI AKIM SAĞLANMASININ HASAR ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ (DENEYSEL ÇALIŞMA)

### 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Karaciğer rezeksiyonları sırasında kan kaybını azaltmak için çeşitli metotlar geliştirilmiştir. Total Vasküler Eksklüzyon (TVE) metodu bu anlamda en etkili yöntemlerden biridir. Oluşturulan iskemi neticesinde gelişen karaciğer hasarının topografik dağılımı üzerine yapılan çalışmalar, çelişkili ve sınırlı sayıdadır. Deneysel çalışmamızda farklı vasküler oklüzyon yöntemlerinin karaciğer üzerinde oluşturdukları etkileri incelemeyi amaçladık.

### 2. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda 24 adet Wistar Albino sıçan 3 gruba (n=8) ayrıldı. Hayvanların tümüne orta hat laparotomi insizyonu yapıldı. İskemi öncesi her gruptaki hayvanın karaciğerinin bazal mikro dolaşımının ölçümü için Laser Dopler Flowmetre (LDF) ile ölçüm yapıldı. A grubuna, 15 dakika süreyle portal oklüzyon yoluyla karaciğere iskemi uygulandı. B grubuna, 15 dakika süreyle TVE yöntemiyle karaciğer iskemisi uygulandı. C grubuna, 15 dakika süre ile aralıklı TVE uygulandı. İskemi sırasında her grupta, LDF ile karaciğerin hiler, dom(kubbe) ve santral segmentlerinden ölçüm yapıldı. Biyokimyasal analiz için her hayvandan venöz kan örneği alındı ve standart biyokimyasal tekniklerle ALT, AST ve LDH düzeyleri ölçüldü. Ardından histopatolojik analiz için karaciğerin bu üç ayrı bölgesinden, her grup için ayrı ayrı doku örnekleme yapıldı.

### **3. BULGULAR**

Histopatolojik incelemede, tripan mavisi ile boyalı hepatositler, aralıklı TVE grubunda daha yüksek oranda görüldü. Hasarın zonal dağılımı analiz edildiğinde, boyalı (ölü) hepatositlerin tüm gruplarda midzonal ve perisentral alanlara toplandığı gözlemlendi. TVE ve aralıklı TVE grubunda hasar tüm segmentlerde benzer oranlarda şiddetliken, Portal Oklüzyon grubunda dom (kubbe) segmentlerde daha yoğun hasar tespit edildi. Grup C’de ALT, AST ve LDH düzeyleri diğer gruplara göre anlamlı oranda yüksek bulundu. LDF ile yapılan ölçümler ile iskemi anındaki mikrodolaşım, Portal oklüzyon grubunda diğer gruplara göre daha yüksek değerlerdeydi. Aralıklı TVE grubundaki mikrodolaşım, TVE grubuna göre daha yüksek değerlere sahip olduğu halde enzim artışı ve histolojik hasar bu grupta daha yüksek oranlarda bulundu.

### **4. SONUÇ**

Portal oklüzyon, TVE ve aralıklı TVE grupları arasında en şiddetli karaciğer hasarı aralıklı TVE grubunda görüldü. Aralıklı TVE’nin diğer yöntemlere herhangi bir üstünlüğü tespit edilmemiştir. İskemi esnasında karaciğerin mikro dolaşımı, oluşan karaciğer hasarı ve bu hasarın segmental dağılımı vasküler oklüzyon tekniklerinden etkilenmektedir.

## **ABSTRACT**

### **SEGMENTARY PERFUSION CHARACTERISTICS OF RAT LIVER AFTER INFLOW AND INFLOW-OUTFLOW OCCLUSION (EXPERIMENTAL STUDY)**

#### **1.INTRODUCTION AND AIM**

Various methods have been developed for control of bleeding during liver resections. The most effective one is Total Vascular Exclusion (TVE). However, ischemia-reperfusion related liver damage associates with this application. The nature and distribution of the damage in liver tissue have been still unresolved. We aimed to evaluate alterations in liver during application of vascular occlusion methods.

#### **2.MATERIAL AND METHODS**

Twenty-four Wistar Albino rats were divided into 3 groups (n=8). After midline laparotomy, baseline measurement of liver microcirculation was done with LDF. Animals in the group A were exposed to portal occlusion for 15 minutes. Continuous TVE was applied for 15 minutes in group B and intermittent TVE was performed in group C. During the ischemia period, alterations in liver microcirculation was measured with LDF. ALT, AST and LDH levels were evaluated in venous blood samples. Histopathological examination was also performed.

### **3.RESULTS**

The most severe microscopic liver damage was observed in group C. Trypan blue stained hepatocytes were generally localized in midzonal or pericentral areas in study groups. Microscopic damage in group B and C was distributed equally in liver segments, however especially dome segments were suffered from portal occlusion in group A. ALT, AST and LDH levels were found higher in group C, compared to group A and group B. Liver micsocirculation was relatively preserved in group A compared to other groups. Intermittant application of TVE was associated with better liver microcirculation compared to continous application of TVE. However, liver damage was found higher in group C.

### **4.CONCLUSION**

According to our study, most severe liver damage associates intermittant TVE application. Microcirculation of liver, damage severity and distribution were variously influenced from kind of vascular occlusion methods.