



T.C
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**DENEYSEL HEPATİK REZEKSİYON
MODELİNDE DİPİRİDAMOLÜN KARACİĞER
REJENERASYONU ÜZERİNE ETKİSİ**

TIPTA
UZMANLIK TEZİ

DR. HÜSEYİN ESİN

KAYSERİ – 2006



T.C
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**DENEYSEL HEPATİK REZEKSİYON
MODELİNDE DİPİRİDAMOLÜN KARACİĞER
REJENERASYONU ÜZERİNE ETKİSİ**

TIPTA
UZMANLIK TEZİ

DR. HÜSEYİN ESİN

TEZ DANIŞMANI
YRD. DOÇ. DR. TARIK ARTIŞ

TEMMUZ – 2006

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
KISALTMALAR	ii
TABLO LİSTESİ	iv
RESİM VE GRAFİK LİSTESİ	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	viii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	4
MATERYAL VE METOD	25
BULGULAR	31
TARTIŞMA	44
SONUÇLAR	53
KAYNAKLAR	56
TEZ ONAY SAYFASI	67

KISALTMALAR

A	: Arteria
ALT	: Alanin aminotransferaz
ALP	: Alkalen fosfataz
AMP	: Adenozin monofosfat
AST	: Aspartat aminotransferaz
ATP	: Adenozin trifosfat
Ca⁺⁺	: Kalsiyum
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
C/ERB-β	: CCAAT enhancer binding protein-beta
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
H&E	: Hemotoksilen-Eosin
HCC	: Hepatosellüler karsinom
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HGF	: Hepatosit büyüme faktörü
IL-1	: İnterlökin-1
IL-2	: İnterlökin-2
IL-6	: İnterlökin-6
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
Lig	: Ligamentum
MI	: Mitotik indeks
µm	: Mikrometre

NFκB	: B hücreleri kapa zinciri için nükleer faktör
PCNA	: Prolifere olan hücre nükleer antijeni
PT	: Protrombin zamanı
RES	: Retikuloendotelial sistem
STAT-3	: Transkripsiyon aktivatörleri ve transdüksiyon belirteci
TGF	: Transforming büyüme faktörü
TNF	: Tümör nekroze edici faktör
TxA₂	: Tromboksan A ₂
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein

TABLO LİSTESİ

	Sayfa no
Tablo I : Parsiyel hepatektomi sonrası gen aktivasyon dizini	15
Tablo II : Hepatik rejenerasyon sırasında büyümeyi uyaran faktörler	18
Tablo III : Hepatik rejenerasyon sırasında büyümeyi inhibe eden faktörler.....	19
Tablo IV : Hepatik hücrelerin salgıladığı ekstra-sellüler matriks komponentleri..	22
Tablo V : Kontrol gruplarının zaman içerisindeki değişiminin analizi	35
Tablo VI : Dipiridamol gruplarının zaman içerisindeki değişiminin analizi	36
Tablo VII : 24, 48 ve 72. saatte dipiridamol ve kontrol gruplarının analizi	37

RESİM VE GRAFİK LİSTESİ

	Sayfa no
Resim I : Sıçanlara anestezi uygulanması	31
Resim II : Çıkarılan karaciğer dokusu	31
Resim III : İnferior vena kavadan kan alınması	31
Resim IV : H&E ile boyanan Mitotik hücreler (24.saat).....	42
Resim V : PCNA ile işaretli hepatositler (24. saat).....	42
Resim VI : H&E ile boyanan Mitotik hücreler (48.saat).....	43
Resim VII : PCNA ile işaretli hepatositler (48. saat).....	43
Resim VIII : H&E ile boyanan Mitotik hücreler (72.saat).....	44
Resim IX : PCNA ile işaretli hepatositler (72. saat).....	44
Grafik I : Rölatif karaciğer ağırlığının zamana göre karşılaştırılması	38
Grafik II : AST seviyesinin zamana göre karşılaştırılması	38
Grafik III : ALT seviyesinin zamana göre karşılaştırılması	39
Grafik IV : ALP seviyesinin zamana göre karşılaştırılması	39
Grafik V : PT ortalama değerlerinin zamana göre karşılaştırılması.....	40
Grafik VI : Albumin ortalama değerlerinin zamana göre karşılaştırılması	40
Grafik VII : Mitotik indeks ortalama değerlerinin zamana göre karşılaştırılması	41
Grafik VIII : PCNA ortalama değerlerinin zamana göre karşılaştırılması.....	41

ÖZET

Amaç: Ratlarda, fosfodiesteraz inhibitörü olan dipiridamolün deneysel hepatik rezeksiyon modelinde karaciğer rejenerasyonu üzerine etkilerini araştırmak.

Materyal ve Metod: Bu deneysel çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezinde (DEKAM), Nisan-Haziran 2006 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışmada ağırlığı 300-550 gram arasında değişen, 60 adet erkek Wistar-Albino rat kullanıldı. Ratlar, kontrol ve dipiridamol grubu olmak üzere iki gruba eşit olarak paylaştırıldı. Her bir grup daha sonra 10' ar rattan oluşan üç alt gruba ayrıldı. Ratlara juguler venöz kateter yerleştirildi. Çalışma grubundaki ratlara %70'lik karaciğer rezeksiyonu sonrası intravenöz dipiridamol yapıldı. Kontrol grubundaki ratlara ise % 70'lik karaciğer rezeksiyonu sonrası % 0.9 NaCl infüzyonu yapıldı. Rezeke edilen yaş karaciğer ağırlığı kaydedildi. Ratlar 24, 48 ve 72 saat sonunda sakrifiye edildi. Vena kava inferiordan kan örnekleri alındıktan sonra kalan karaciğer dokusu çıkartılarak tartıldı. Alınan kan örneklerinden aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalin fosfataz (ALP), albumin ve protrombin zamanı (PT) ölçümleri yapıldı. Morfolojik rejenerasyon parametresi olarak rölatif karaciğer ağırlığı kullanıldı. Histopatolojik değerlendirme ise mitotik indeks ve proliferen olan hücre nükleer antijeni (PCNA) işaretlemesi ile yapıldı.

Bulgular: 24, 48 ve 72. saatler sonunda dipiridamol ve kontrol grupları arasında rölatif karaciğer ağırlığı, ALP değerleri arasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$). AST, ALT, albumin değerleri arasında ise 24 ve 72. saatte ve PT değerleri için 72. saatte istatistik olarak anlamlı farklılık saptandı. ($p<0.05$).

24, 48 ve 72. saatlerde mitotik indeks ve PCNA işaretlenme oranları dipiridamol grubunda kontrol grubuna göre yüksek olup bu fark istatistik olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Sonuç: Fosfodiesteraz inhibitörü olan dipiridamol karaciğer rezeksiyonu sonrasında gerek morfolojik gerekse fonksiyonel karaciğer rejenerasyonunu artırmaktadır. Yapılacak ileri çalışmalarla klinik uygulamada kullanımı düşünülebilir.

Anahtar kelimeler: Fosfodiesteraz inhibitörü, dipiridamol, karaciğer, rejenerasyon.

THE EFFECT OF DIPYRIDAMOLE ON LIVER REGENERATION IN EXPERIMENTALLY HEPATECTOMIZED RATS

ABSTRACT

Aim: To assess the effect of dipyridamole, a phosphodiesterase inhibitor, on liver regeneration in experimentally hepatectomized rats.

Materials and Method: This experimental study has been performed in Hakan Çetinsaya Experimental and Clinical Research Center (DEKAM) at Erciyes University Medical Faculty between April and June 2006. Sixty Wistar-Albino rats weighting between 300 and 550 g were used in the study. Rats were divided into two groups as control and dipyridamole groups. Each group has been divided into three subgroups containing 10 rats each. First, jugular venous catheters were placed before hepatic resection. After 70% liver resection has been performed to the rats, upon resection dipyridamole infusion to the study group and 0.9 % NaCl infusion to the control group has been done. Rats were allowed to survive for 24th, 48th and 72nd hours and then they were sacrificed. Blood samples were collected from vena cava inferior and remaining liver tissues were resected and weighted. Serum AST, ALT, ALP, albumin and PT were measured. Relative liver weight was used as a morphological parameter for liver regeneration. Histopathologic assessment has been performed to determine mitotic index and PCNA.

Results: There were statistically significant differences between dipyridamole and control groups in ALP and relative liver weights at 24th, 48th and 72nd hours ($p < 0.05$).

There were also statistically significant differences between the groups in PT and albumin levels at all times but 48th hours for PT and 24th and 72th hour for albumin levels ($p < 0.05$). There were no statistically significant differences between dipyridamole and control groups in AST and ALT at 48th hours ($p > 0.05$).

Mitotic index and PCNA labeling index were significantly higher in dipyridamole group for each time period ($p < 0.05$).

Conclusion: Dipyridamole, a phosphodiesterase inhibitor, improves either morphological or functional liver regeneration after liver resection.

With further studies, clinical implementation should be considered.

Key words: Phosphodiesterase inhibitor, dipyridamole, liver, regeneration.

GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer, organizmanın en büyük organı olup, metabolik fonksiyonların düzenlenmesinde büyük rol oynar. Kan glikoz dengesi, plazma protein sentezi, lipit ve lipoprotein sentezi, safra asit sentezi ve sekresyonu, vitamin depolanması (A, D, E, K ve B₁₂), endojen ve eksojen bileşiklerin biyotransformasyonu, detoksifikasyonu ve ekskresyonu gibi birçok temel fizyolojik olaylarda merkezi bir rolü vardır (1).

Bu nedenle karaciğer rezeksiyonları sonrası akut karaciğer yetmezliği, sepsis, böbrek yetmezliği, akciğer işlevsel bozuklukları, çoklu organ yetmezliği gibi majör komplikasyonlar da sık olarak ortaya çıkmaktadır. Karaciğer rezeksiyonu sonrası karaciğer fonksiyonlarının devamı için rezeksiyon öncesi ve rezeksiyon sırasında uygulanan hepatik iskeminin etkisinin ve süresinin azaltılması gereklidir. Bunun yanı sıra rezeksiyon sonrası hepatik kan akımının artırılması ve bir dizi inflamatuvar olayın kontrol altında tutulması günümüzde giderek önem kazanmaktadır (2).

Karaciğer, hem insanlarda hem de hayvanlarda büyüme ve yenilenme kapasitesine sahip benzersiz bir organdır. Normalde nadiren bölünen hepatositler için bu özellik son derece önemlidir. Bu proliferatif kapasite ve adaptasyon yeteneği değişik metabolik koşullara

karşı da sürdürülmektedir. Bu olayları karaciğer dokusunun kaybı ve artışı ortaya çıkarmaktadır (3).

Karaciğer rejenerasyonunun kontrol edilebilir yaygın bir işlem haline gelmesi modern cerrahideki en önemli aşamalardan birisidir. Karaciğeri normal olan hastaların %70-80' lere varan hepatektomiye güvenle tolere edebildiği ve kalan karaciğerin 6-12 ay içerisinde neredeyse preoperatif boyutlara ulaştığı günümüzde iyi bilinmektedir (4, 5).

Karaciğer rejenerasyonunu artırmak üzere yapılan çalışmalar giderek önem kazanmış ve bu konuya yoğunlaşmıştır. Yapılan çalışmalarda follistatinin, amrinonun, tıkanma sarılığı varlığında TGF- β_1 monoklonal antikorla TGF- β_1 blokajının karaciğer rejenerasyonunu artırdığı gösterilmiştir (6-8).

Fosfodiesteraz inhibitörleri; fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek adenozin 3', 5' siklik monofosfatın (cAMP) adenozin monofosfata (AMP) dönüşümünü inhibe etmekte ve intrasellüler cAMP konsantrasyonunu artırmaktadır (2, 3). cAMP düzeyindeki bu artış myokarda iyonize kalsiyum (Ca^{++}) düzeyini artırarak kontraksiyona ve vasküler düz kas hücresinde ise cAMP bağımlı kontraktıl bir proteinin fosforilasyonu sonucu uzamış vazodilatasyona neden olmaktadır (2).

Bu etkileri nedeniyle bu ajanlar klinikte kumadin türevi antikoagulanlar ile birlikte kalp kapak protezlerinde tromboembolik komplikasyonların önlenmesi, aspirin ile kombine edilerek koroner arter by-pass girişimi sonrası iskemik atak olasılığının azaltılması ve geçici iskemik atakların önlenmesi amacıyla kullanılır (9, 10).

Dipiridamol; koroner vazodilatatör olarak uzun yıllardır kullanılan bir ajandır. Nükleozid transport inhibitörü aynı zamanda fosfodiesteraz inhibitörü olarak etki gösterir (9-11).

Dipiridamolün etkileri:

1. Trombositlerin adezyon ve agregasyonunu inhibe eder.
2. Fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek trombositlerde cAMP yıkımını azaltıp düzeylerini arttırır.
3. Trombosit aktivatörü TxA2' nin sentezini inhibe eder.
4. Prostosiklinin antiagregan etkisini potansiyalize eder.
5. Eritrosit ve diğer hücrelerin adenozin tutmasını inhibe eder, trombositlere bağlanmasını engeller (9–11).

Dipridamol, adenozinin hücre içine girişini engeller ve vazodilatör etki gösterir. Aynı zamanda hepatik arteriyel kan akımına rezistansı azaltır. Karaciğer iskemi repürfüzyon hasarındaki koruyucu etkileri indükler. Bu etkisini endojen interstisyel adenozin düzeyini artırarak gerçekleştirir (12–16).

Literatürde dipiridamolün karaciğer rejenerasyonu üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışma saptanmamıştır. Bundan dolayı biz de sıçanlar üzerinde oluşturulacak hepatik rezeksiyon modelinde fosfodiesteraz inhibitörü olan dipiridamolün hepatik rejenerasyon üzerine etkilerini incelemeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

KARACİĞER ANATOMİSİ

Karaciğer, sağ 4-6. interkostal aralıktan midklaviküler hat boyunca kosta arka kadar uzanır. İnférieurunda duodenum, transvers kolon, sağ böbrek, sağ sürrenal bez, medialde ise, özofagus ve mide ile komşudur. Karaciğer üst yüzeyi diafragma ile sınırlıdır. Vücudun deriden sonra en büyük organıdır. Karaciğer ağırlığı, 1300-1700 g, arasında değişmektedir ve yenidoğanda total vücut ağırlığının yaklaşık 1/20' si iken, yetişkinlerde bu oran 1/50' dir (17).

Porta hepatisdeki ve diafragmatik yüzdeki birer küçük alan dışında karaciğerin tamamı periton ile örtülüdür (17). Tüm karaciğer, ince bağ dokusundan oluşan Glisson kapsülü ile örtülüdür. Glisson kapsülü düzenli sıralanmış tip I, daha az oranda tip III kollogen lifler, fibroblastlar ve küçük kan damarlarından oluşmuştur (17, 18).

Karaciğeri falsiform, teres hepatis ve koronar ligamentler ön karın duvarına ve diafragama bağlar. Hepatoduodenal ligament içinde koledok, hepatik arter ve vena porta bulunur. Karaciğeri örten Glisson kapsülü iki yaprağa ayrılarak diafragama yapışır, bu iki yaprak “anterior ve posterior koronar ligamentler” adını alır. Bu ligamentler sağda ve solda “triangüler” ligamentleri oluşturur, önde

birleşerek“falsiform” ligamenti meydana getirirler. Falsiform ligament karaciğeri karın ön duvarına bağlar (17, 19). En alt kısmında oblitere sol umbilikal venin oluşturduğu ligamentum teres hepatis yer alır. Falsiform ligamentin sağa ve sola doğru devamı olan sağ ve sol koroner ligamentler karaciğeri diyafragma bağlar. Lig. hepatogastricum da karaciğeri yerinde tutan ligamentlerden biridir (17).

Önde safra kesesinin sol yanından, arkada inferior vena kavanın sol yanına uzanan çizgiye portal fissür (cantlie çizgisi) adı verilir. Bu fissür karaciğeri sağ ve sol olmak üzere iki loba ayırır. Sol lob falsiform ligament ile medial ve lateral segmentlere ayrılırlar (17, 18). Portal pediküllerin dağılımı ve bunların hepatic venlerle olan ilişkisi, safra yolları ve arteryel anatomi göz önüne alınarak karaciğer sekiz segmente ayrılmıştır. Buna göre sağ lobda segment 5, 6, 7, 8 ve sol lobda segment 2, 3, 4 vardır. Kaudat lob ayrı bir segment kabul edilip segment 1 olarak isimlendirilmektedir (18). Segmenter anatomi kalan segmentlerin biliyer ve vasküler devamlılığını sağlamada, segmenter veya birkaç segmentin birlikte çıkarıldığı rezeksiyonlarda önem kazanır.

VASKÜLER ANATOMİ

Karaciğere dakikada 1500 ml. kan gelir. Bu kanın % 75' ini portal ven, % 25' ini hepatic arter karşılar. Buna karşılık hepatic arter karaciğerin oksijen ihtiyacının % 50'sini karşılar (20, 21).

Hepatic Arter

Arteria gastrica sinistra ve a. lienalis ile birlikte çöliak trunkustan çıkan a. hepatica propria, a. hepatica communis' in dalıdır ve omentum minus içerisinde, koledogun solunda, vena portanın önünde seyrederek karaciğere girer (21). Hepatic arter öncelikle karaciğer pedikülü içinde sağ ve sol sonrasında da karaciğerin segmentlerine göre dallara ayrılarak interlobüler arterleri oluşturur. Bu arterlerden bazıları portal yapılarak akarken, bazıları da portal alanlardan farklı uzaklıklarda sinüzoidler içinde direkt olarak sonlanan arteriyoller (giriş arteriyoller) oluşturur. Bu sayede sinüzoidler içinde arteriyel ve portal venöz kan karışır (17, 22).

Hepatik arterin varyasyonu çöktür. Sağ hepatic arter % 25 oranında superior mezenterik arterden çıkabilir ve portal venin sağ yanında seyreder. Sol hepatic arter % 25 oranında sol gastrik arterden çıkabilir. Sol medial segment arteri % 25 sıklıkta sağ hepatic arterden çıkabilir. Sağ hepatic arter safra yolunun önünde seyredebilir. A. hepatica propria tümüyle superior mezenterik arterden çıkabilir (23-25).

Hepatic Venler

Karaciğerin venöz drenajı üç major hepatic venle sağlanır. Sol hepatic ven 2. ve 3. segmentlerin kanını alır, orta hepatic venle birleşmek üzere yukarı yönde parankim içinde oldukça yüzeysel bir durumda seyreder. Sağ lobun kanı ise; sağ hepatic ven ile inferior vena kavaya boşalır. İnsanların %50'sinde 3. ve 4. segmentten kan alıp sol hepatic vene getiren ve "umbilikal fissür veni" adı verilen bir ven daha vardır. Bu ven orta hepatic venin bağlandığı fakat 4. segmentin rezekte edilmediği durumlarda bu segmentin drenajını sağlar (17, 19, 26). Orta hepatic ven genellikle sol hepatic venle birleşip tek trunkus halinde inferior vena kavaya açılır. Ayrıca, %25 oranında sağ karaciğerden doğrudan inferior vena kavaya ulaşan hepatic venler vardır. İzole segment rezeksiyonlarında bu hepatic venlerin varlığı rezeksiyonu kolaylaştırır (24, 26). Segment 1 (Kaudat lob)' in venöz drenajı üç ana hepatic venden bağımsızdır ve doğrudan vena kava inferiora olmaktadır (27).

Kan, klasik hepatic lobülün periferinden merkezine doğru akar. Sonuç olarak oksijen, metabolitler ve ince barsaktan emilen diğer bütün toksik, non-toksik maddeler önce lobülün periferik hücrelerine, sonrada merkez hücrelerine ulaşır (21).

Portal Ven

Splenik ven ve superior mezenterik ven pankreas boynu hizasında birleşirler. Inferior mezenterik ven bu venlere katılır ve portal ven oluşur. İçerisinde valv sisteminin olmadığı portal venin uzunluğu ortalama 7 cm, çapı 1,2 cm' dir. Portal ven; mide, ince ve kalın barsaklar, pankreas ve dalaktan gelen venöz kanı karaciğere taşır. Hepatoduodenal ligamentin içinde, duodenum birinci kısmının arkasından geçer, porta hepatis'e ulaşır ve orada sağ ve sol olmak üzere iki dala ayrılır.

Portal ven, karaciğer hilusuna gelmeden sol gastrik veni (koronar ven) ve bazı küçük dalları alır. Sol portal ven dalı sağa göre daha uzun ve yataydır. Portal ven dalları karaciğer içinde segmentlere göre dağılım gösterir (21, 28, 29). Portal ven dallanarak portal triadlara portal venüller verir. Bazen interlobüler dallar olarak da isimlendirilen portal venüller lobülün periferinde seyreden dağıtıcı venleri oluştururlar. Dağıtıcı venlerden çıkan küçük giriş venülleri sinüzoidlere açılır. Sinüzoidler lobülün merkezinde santral veni oluşturmak üzere birleşirler. Santral ven,lobül boyunca ilerledikçe daha fazla sinüzoid alır ve çapı giderek artar. Sonunda lobülü terkeder ve daha büyük olan sublobüler ven ile birleşir. Sublobüler venler giderek birbirine yaklaşır ve kaynaşır. Böylece iki ya da daha fazla sayıdaki büyük hepatik venler oluşur. Bu venler de vena kava inferiora açılır (17, 22, 30).

KARACİĞERİN EMBRİYOLOJİSİ VE HİSTOLOJİSİ

Karaciğer, ön barsağın (foregut) endoderminden ve septum transversumun mesoderminden köken alır. Dört haftalık embriyoda ön barsağın, daha sonra duodenumun gelişeceği ventral bölgesinden bir divertikül meydana gelir. Divertikülün kaudal bölümü duktus sistikus ve safra kesesi şeklinde gelişir. Kranial bölümden ise karaciğer meydana gelir (31).

Barsaklar aracılığı ile dışarıdan alınan su, mineral ve her çeşit gıda maddesi karaciğer aracılığı ile vücudun doku ve hücreleri için kullanılabilir hale çevrilir. Bunlar karaciğerde depo edilip kana verilirken, endojen ve eksojen metabolik artıklar da safra veya böbrekler yolu ile vücuttan uzaklaştırılır. Canlı hastalık etkenlerine karşı da makrofajların filtrasyonu ve immünolojik savunma mekanizması işler. Hepatositlerin bir yüzü kan, bir yüzü de safra ile temas halinde olup tüm fonksiyonların aksamadan yürümesini sağlar. Bu yapının organel seviyesinden başlayan bir bozukluğu, fizyolojiyi aksatarak patolojik sendrom ve hastalık tablolarının ortaya çıkması ile sonuçlanmaktadır (21, 22).

Karaciğerin fonksiyonel histolojisi

Karaciğerin temel yapısal elemanı hepatositlerdir. Işık mikroskobu kesitlerinde klasik karaciğer lobülü olarak isimlendirilen yapısal birimler görülebilir. Karaciğer lobülü 0,7x2 mm boyutlarında poligonal bir doku kitlesidir. Bazı hayvanlarda (örneğin domuz) lobüller birbirlerinden bir bağ dokusu tabakası ile ayrılmasına rağmen insanlarda böyle değildir.

Lobüller birbirleriyle yakın ilişkide olduğu içinde kesin sınırlarını belirlemek oldukça güçtür. Bazı bölgelerde lobüller safra kanalları, lenfatikler, sinirler ve kan damarları içeren bağ dokusu ile sınırlanmıştır. Portal alanlar adı verilen bu bölgeler lobüllerin köşelerinde bulunur ve portal triadlar içerir.

İnsan karaciğerinde her lobülde 3-6 portal triad bulunur. Her portal triadta bir venül (portal venin bir dalı), bir arteriyol (hepatik arterin bir dalı), bir kanal (safra kanalı sisteminin bir parçası) ve lenfatik damarlar bulunur. Venül genellikle bu yapıların en büyüğüdür, süperior ve inferior mezenterik ve splenik venlerden gelen kanı içerir. Arterioldeki kan abdominal aortanın çölyak dalından gelir. Kübik epitel ile örtülü olan kanal, parankimal hücrelerden (hepatositler) gelen safrayı taşır ve hepatik kanal içine boşaltır. Lenf, bir ya da daha fazla lenfatikle taşınır ve sonuçta kan dolaşımına geçer. Bu yapıların hepsi bir bağ dokusu kılıfı içindedir (22, 30).

Hepatositler karaciğer lobülü içinde ışımsal olarak dizilmişlerdir. Hücreler bir duvarın tuğlalarına benzer biçimde bir ya da iki hücre kalınlığında bir tabaka oluştururlar. Bu hücre plakları lobülün periferinden merkezine doğru yönlenmişlerdir. Bu plaklar arasındaki boşlukta kapillerler bulunur ve bu kapillerlere karaciğer sinüzoidleri denir. Sinüzoidal kapillerler sadece kesintili bir pencereci endotel tabakasından oluşan düzensiz olarak genişlemiş damarlardır. Pencereci yaklaşık olarak 100 µm çapındadır ve eleğe benzer bir görüntü oluşturan kümeler halinde toplanmışlardır (22, 30).

Endotel hücreleri altlarında bulunan hepatositlerden “Disse aralığı” adı verilen subendotelial bir boşluk ile ayrılmışlardır. Bu aralıkta hepatositlerin mikrovillusları bulunmaktadır (22, 30).

Sonuç olarak, kan endotel duvarından kolayca geçer ve hepatosit yüzeyi ile temas eder. Böylelikle; lipoprotein, albumin, fibrinojen gibi makromoleküller hepatositler tarafından kana verilir. Endotel hücresine ek olarak sinüzoidler mononükleer fagosit hücre serilerinin fagositotik hücrelerini de içerir. ‘Kupffer hücreleri’ adı verilen bu hücreler endotel hücrelerinin lümenine bakan yüzeyinde bulunur. Kupffer hücreleri tipik makrofajlardır. Başlıca fonksiyonları yaşlı eritrositleri metabolize etmek, hemoglobini sindirmek ve immünolojik olaylarla ilgili proteinleri salgılamaktır. Yağ depolayıcı hücreler (İto hücreleri) disse aralığına yerleşmiş yıldız hücrelerdir. Bu hücreler dışarıdan verilen A vitamini lipid damlaları içinde retinil esterler halinde biriktirme kapasitesine sahiptir (22).

Sinüzoidler lobülün periferinde görünmeye başlar ve portal venlerin terminal dalları olan giriş (inlet) venülleri ve hepatik arteriyollerle beslenir. Lobülün merkezine doğru seyrederek santral vene boşalırlar (22, 30).

KARACİĞERİN FONKSİYONLARI

Organizmanın yaşamının devamı açısından karaciğer, gerekli maddelerin üretimi, depolanması, dağılımı yanında, zararlı olabilecek maddelerin yıkımı ve atılımını da sağlamaktadır. Karaciğerde çeşitli metabolik sistemler substrat ve enzimlerini paylaşırlar; vücudun öteki bölgelerine taşınacak birçok madde sentez edilir, işlenir (32, 33).

1. Karbonhidrat metabolizması

Karaciğer karbonhidrat metabolizmasında glikojen depolama, galaktoz ve fruktozu glukozla çevirme, glikoneogenez ve karbonhidrat metabolizmasının ara ürünlerinden birçok önemli kimyasal maddenin oluşturulması gibi birçok önemli fonksiyonları yürütür (32, 34, 35). Kanda normal glukoz konsantrasyonunun devamı için karaciğer

çok önemli bir organdır. Örneğin, karaciğer glukozun fazlasını kandan alıp glikojen olarak depo eder ve glukoz konsantrasyonu düşmeye başladığı zaman da tekrar kana verir (karaciğerin glukoz tamponlama fonksiyonu) (21). Glukoneogenez de, kanda glukozun normal düzeyde kalmasına yardımcı olur. Karaciğerdeki bu fonksiyonlar sinüzoidlerdeki glukoz konsantrasyonu ile bağlantılı olarak insülin, glukagon ve α -adrenerjik reseptör uyarılarının kontrolünde gerçekleşmektedir (32, 35).

2. Protein metabolizması

Karaciğer hücresi, kendisi için gerekli proteinlerin sentezine ek olarak, çeşitli plazma proteinlerini de sentezler. Karaciğerin protein metabolizmasındaki görevleri; aminoasitlerin deaminasyonu, plazma proteinlerinin sentezi, vücut sıvılarından amonyağın temizlenerek üre oluşumu ve değişik aminoasitlerin sentez ve birbirine dönüşümüdür. Karaciğerin sentezlediği plazma proteinleri arasında ise bağlayıcı ve taşıyıcı proteinler (albumin, haptoglobulin, transferrin ve seruloplazmin), proteaz inhibitörleri (anti-trombin-3, alfa-1 antitripsin), hemostaz elemanları (protrombin, fibrinojen vb.) ve doku inflamasyonunda rol oynayan immünglobülinler ve C-reaktif protein bulunmaktadır. Bu fonksiyonların sadece karaciğer tarafından yürütülmesi, başka organların bu fonksiyonları geçici veya kalıcı olarak yerine getirememesi, karaciğeri, protein metabolizması açısından alternatifsiz kılar (21, 32).

3. Lipid metabolizması

Karaciğer yağ asitleri ile nötral yağları hem sentez hem de katabolize eden bir organdır. Kolesterol sentezi ve esterleştirilmesi esas olarak karaciğerde oluşur. Karaciğerin lipid metabolizmasındaki temel fonksiyonları şöyle sıralanabilir: yağ asitlerinin büyük bir hızla beta oksidasyonu ve asetoasetik asit oluşumu, başta şilomikronlar olmak üzere LDL, HDL ve VLDL gibi lipoproteinlerin yapımı, büyük miktarlarda kolesterol ve fosfolipid sentezi ve karbohidrat ve proteinlerin yağlara dönüştürülmesidir (32).

4. Detoksifikasyon fonksiyonu

Karaciğer vücutta salgılanan bir çok hormonun yıkım ve atılımı (örneğin; östrojen, kortizol, aldosteron, tiroksin) fonksiyonunu yürütür. Ayrıca kalsiyum başta olmak

üzere, bazı elektrolitlerin başlıca atılım yeri de safra aracılığı ile karaciğerdir. Bunun yanında, özellikle sefalosporinler ve eritromisin gibi antibiyotikler dahil çeşitli ilaçlar da safra yoluyla karaciğerden atılır (32).

Karaciğer bu detoksifikasyon fonksiyonunu, oksidasyon, metilasyon, asetilasyon, esterifikasyon ve konjugasyon gibi işlemlerle yapar (21).

5. Demir metabolizması

Vücutta demir esas olarak hemoglobindeki hem molekülünde bulunur. Bu demir haricinde demirin büyük bir kısmı karaciğerde ferritin olarak depolanmaktadır. Ayrıca karaciğer hücrelerinde bulunan ve demir ile birleşebilen apoferritin adlı protein kan demirinin tampon işlevini yürütür (21, 32).

6. İmmunolojik fonksiyon

Karaciğer, retiküloendotelial sistemdeki Kupffer hücreleri aracılığı ile bakterilerin, boya maddelerinin ve diğer artıkların fagositoz yoluyla kandan temizlendikleri büyük bir filtre görevi görür. Karaciğerdeki Kupffer hücreleri, RES hücrelerinin % 60' ını oluşturur (21, 36).

7. Vitamin metabolizması

A, D, E, K ve B₁₂ vitaminlerinin ana deposu karaciğerdir (21, 36)

8. Hematolojik fonksiyonlar

Kan pıhtılaşmasında rol oynayan proteinlerin çoğu öncelikle karaciğerde sentez edilir. Bu arada fibrinojen, protrombin ve V, VII, VIII, IX, X, XI ve XII. faktörlerin sentezi karaciğerde yapılır. Protrombin ile VII, IX ve X' uncu faktörlerin yapımı için K vitamini gereklidir. Karaciğer kandaki plazminojen aktivatörlerini uzaklaştırarak kontrolsüz fibrinolizis olayına da engel olur.

Embriyolojik yaşamda hematopoetik sistemin temel hücreleri olan miyelositlerin, megakaryositlerin, eritrosit ve eritroblastların üretim yeri karaciğerdir. Normal şartlarda

doğumdan sonra duran bu fonksiyon, kemik iliğinin görevini yapamadığı durumlarda tekrar aktif hale gelir (21, 23, 32).

9. Safra üretimi ve salınımı

Safra, başta bağlı bilirubin olmak üzere, safra boyaları, safra asitlerinin bağlı tuzları, fosfolipitler (temel olarak lesitin), kolesterol, az miktarda protein (özellikle albumin), inorganik elektrolitler, su ve birçok metabolitin karışımından meydana gelen karmaşık bir çözeltilidir. Osmolalitesi 300 mOsm/kg' dır. Günde 500-1500 ml kadar safra salgılanır. Karaciğer safra asitlerini kolesterolden sentez eder ve safra kolesterolün vücuttan atıldığı başlıca yoldur. Safranın hemen tamamı, başlıca distal ileumda olmak üzere, ince barsaklarda geri emilir ve günde altı-on kez olmak üzere enterohepatik dolaşıma girer (21). Sülfonamid, penisilin, ampisilin vb. birçok ilaç ile östrojen, kortizol, aldesteron gibi hormonlar ile kalsiyumun atılımı safra ile olmaktadır (32, 36).

KARACİĞER REJENERASYONU

Karaciğer kitesindeki azalmanın en sık nedeni cerrahi işlemler olup bunun yanı sıra belirgin kitle kaybı olmaksızın kimyasal ajanlar, virüsler de fonksiyonel kayıplara neden olabilmektedir. Deneysel hayvan modellerinde yaklaşık % 70'lik karaciğer dokusunun rezeke edildiği parsiyel hepatektomiler çalışmalarda en sık uygulanan modeldir (37, 38). Segmental veya lobar rezeksiyonlar ise insanlarda tümör cerrahisi yada canlı donörlerden transplantasyon amacıyla sıklıkla uygulanmaktadır (39).

Fonksiyonel kayba en tipik örnekler kitlede değişiklik olmaksızın doku ve hücre nekrozuna neden olan patolojilerdir. Bunlara örnek olarak akut karaciğer yetmezliği, masif hepatosit nekrozu ile toksik ajanlar ve virüsler gibi yaygın hücre ölümüne neden olan etkenler sayılabilir (4, 40)

Bu saptamalardan yola çıkarak hepatik rejenerasyon için kabul gören genel görüş, organizmadan çıkan sinyallerin düzenleyici etkisi ile karaciğer optimum boyuta ulaşana kadar devam eden son derece mükemmel organize olmuş bir olaylar zinciridir.

Karaciğerin büyümesi vücudun fonksiyonel ihtiyacının üzerine çıkarsa, karaciğer kitlesinin vücut kitlesine oranına göre optimal düzeye geriler (4, 5, 41).

Karaciğerin rejenerasyonu esas olarak kompansatuar bir hiperplazidir. Çünkü, organın morfolojisi parsiyel hepatektomi sonrası orijinal şekline dönmez. Kısmi kayıp ve hepatosit nekrozu sonrası karaciğer büyümesini düzenleyen mekanizmaların bazıları değişebilir, sıkı düzenlenen bu işlem, anatomik olmaktan ziyade fonksiyoneldir. Karaciğer rejenerasyonunda bir çok aşama olmasına karşın kritik önemi olan iki basamaktan bahsedilmektedir. Hepatositlerin hücre döngüsüne (siklusuna) girişi ve döngünün G1 fazında ilerlemenin yanı sıra sınırlamanın da başlamasıdır. Bu aşamaların tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) ve interlökin-6 (IL-6) gibi sitokin ailesi tarafından başlatıldığı, Hepatosit büyüme faktörü (HGF), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve transforming büyüme faktörü- α (TGF- α) gibi büyüme faktörlerince de kontrol altında tutulduğu düşünülmektedir (4, 40, 42- 44).

Parsiyel Hepatektomi Sonrası Hücre Replikasyonu

Parsiyel hepatektomi sonrası karaciğer rejenerasyonu için kaybedilen hepatik dokunun onarımı amacıyla matür karaciğer hücreleri çoğalmaktadır. Bu karaciğer hücreleri hepatositler, endotelial hücreler, bilier epitel hücreleri, hepatik stellat hücreleri ve kupffer hücreleridir. Deri ve kemik iliği gibi diğer rejeneratif dokulardan farklı olarak karaciğerde kök hücrelerin rejeneratif kapasite üzerindeki etkisi daha azdır. Kalan karaciğer hücreleri içinde hepatositler ilk proliferen olan ve parankimal rejenerasyon için majör hedef hücrelerdir.

Yetişkin karaciğeri genellikle sakin, minimal replikatif yetenekte ve yaklaşık her 2000 hepatositte sadece bir tanesinde mitoz saptanan bir dokudur. Doku hasarı veya kaybı sonrasında hepatositler hücre siklusundaki sakin fazdan (G0) prereplikatif faza (G1) girer ve bunu takiben DNA sentezi (S) ve mitoz (M) ile hücre bölünüm dizini tamamlanır. Hücre döngüsünde prereplikatif faz başlangıç (G0, G1) ve ilerleme (G1, S) fazları olarak iki komponente ayrılabilir. Parsiyel hepatektomiye yanıt olarak kalan

hepatositlerde düşük DNA sentez oranı yaklaşık 12 saat devam eder ve takiben hepatositlerin bir kısmı S fazına girmeye başlar. Mitoz DNA sentezinden 6-8 saat sonrasına kadar devam eder (4, 5, 45).

Hepatik rejenerasyon boyunca hepatositlerin çoğu tahminen bir veya iki kez replike olur. Non-parankimal hücrelerin replikasyonu ise genellikle 24 saate gecikebilmektedir ancak DNA sentezi ve mitozun hepatositlerde senkron olduğu gösterilmiştir (33, 38). Karaciğer orijinal boyut ve volüme ulaştıktan sonra hepatositler non-replikatif ancak fonksiyonel duruma dönerler (4, 5, 38).

Sıçanlardaki deneysel rezeksiyon modelinde rejenerasyon cevabı karaciğerin 2/3' ü rezeke edildiğinde maksimumdur (46). Daha küçük miktarda parankim çıkarıldığı zaman restorasyon daha yavaş ilerler. 2/3' ü aşan rezeksiyonlarda DNA sentezi ve mitotik aktivite de bozulma olur, sıçanlarda subtotal (% 90) hepatektomi rejenerasyon olmaksızın ölüme yol açar (47, 48).

Hepatik Yaralanmayı İzleyen Rejenerasyon

Çok sayıda toksik madde, karaciğer parankiminde hasar ve hücre ölümüne yol açarak hücre proliferasyon dalgasını başlatır. Hepatotoksik madde ile yapılan deneysel çalışmalar, karaciğer rejenerasyonu çalışmalarında sınırlı bir role sahiptir. Karaciğer nekrozunun genişliğini güvenilir olarak tahmin etmek zordur. Büyüme cevabı DNA kopyalanması ve DNA tamirinin her ikisini de kapsar ve toksin direkt olarak büyüme kontrolüne ait sellüler ve moleküler mekanizmaları bozabilir. Sonuçta toksik modellerde iki olay, hücre ölümü ve hücrenin tamiri, rejenerasyon çalışmasını karmaşık hale getirir (5, 40).

Karaciğer Rejenerasyonunda Moleküler Mekanizmalar

Karaciğer rejenerasyonunu başlatan faktörleri anlayabilmek için birçok çalışma yapılmıştır. Karaciğer rejenerasyonunun başlangıç aşaması değişik fazlara ayrılmış ve fizyolojik, biyokimyasal, morfolojik ve moleküler yaklaşımlarla değerlendirilmiştir (4).

Karaciğer kitlesinin restorasyonu ile ilgili mevcut olan bilgi parsiyel hepatektomi uygulanan normal sıçanlardan elde edilmiştir. Parsiyel hepatektomiden sonra oluşan hızlı metabolik uyum nedeniyle hepatositlerin ekstrahepatik ve HGF, EGF ile TGF α gibi intrahepatik faktörlere cevap verebildikleri öne sürülmektedir (43). Bu öncü adıma non-parankimal sinüzoidal hücrelerden salınan TNF- α ve diğer sitokinler, esas olarak da IL-6 tarafından aracılık edildiği belirtilmektedir (44).

Parsiyel hepatektomi sonrası çok sayıda gen ya yeni olarak ortaya çıkmakta veya üretimi (ekspresyonu) artmaktadır. Karaciğer rejenerasyonundaki moleküler olayların anlaşılmasını kolaylaştırmak için bu genlerin üretim paternlerinin yeri tablo 1’ de görülmektedir (4)

Tablo 1: Parsiyel hepatektomi sonrası karaciğer rejenerasyonu sırasında gen aktivasyon dizini

O	4.saat	8.saat	20.saat	48.saat
G0	G1		S	
Acil- erken genler	Geç genler	Hücre döngü genleri	DNA replikasyonu ve mitoz	
c-fos	bclx	p53	siklin D1	
c-jun		p21	siklin E	
jun-B		mdm2	siklin C	
c-myc			siklin B	
			ras	

Sıçanlarda DNA replikasyonu parsiyel hepatektomi sonrası yaklaşık 14. saatte başlamakta ve 24. saatte maksimum düzeye ulaşmaktadır (4, 5). Farelerde ise DNA kopyalanımının başlangıcı ve en üst seviyeye ulaşımı yaklaşık 20 saat daha geç olmaktadır. Sıçanlar ve fareler arasındaki DNA kopyalanmasında bu zamanlama farkının nedeni, farelerdeki G₁ fazının daha uzun olmasıdır. Parsiyel hepatektomi sonrası bu olayların zamanlama çalışmaları henüz insanlarda yapılamamaktadır, ancak insan

hepatosit kültürlerinde aynı büyüme faktörlerine karşı rodent hücrelerindeki benzer yanıtlar alınmıştır (4, 5).

Acil-Erken Genler

Parsiyel hepatektomi sonrası gen üretiminin ilk fazı acil erken faz olarak adlandırılmakta ve operasyon sonrası hemen başlayıp yaklaşık 4. saatte sonlanmaktadır. Bu grupta c-fos, c-jun ve c-myc protoonkogenleri ilk tanımlananlardır (46). Takiben yapılan çalışmalarda parsiyel hepatektomi sonrası acil erken fazda en azından 70 genin rol oynadığı gösterilmiştir (49). Zor ve önemli olan nokta, hepatosit replikasyonunda esas rolü oynayan yada oynayanların bu genler arasında hangilerinin olduğunu saptanmasıdır (50).

Parsiyel Hepatektomi Sonrası Transkripsiyon Faktör Aktivasyonu

Transkripsiyon faktörleri genler üzerinde spesifik bağlanma noktaları olan ve onların aktivasyonuna neden olan proteinlerdir. Karaciğer rejenerasyonunun anlaşılmasında önemli bir gelişme parsiyel hepatektomi sonrası B hücreleri kappa zinciri için nükleer faktör (NFκB), CCAAT enhancer binding protein-β (C/EBP-β) ve transkripsiyon aktivatörleri ve transduksiyon belirteci (STAT3) gibi transkripsiyon faktörlerinin aktive olduğunu saptanmasıdır (49, 50). Bu faktörlerin aktivasyonu protein sentezi için gerekli değildir ancak hepatosit replikasyonu için sitokin sinyalinde NFκB ve STAT 3 özellikle önemli rol oynamaktadır (50).

NFκB karaciğer rejenerasyonunda öncü bir kopyalama faktörüdür. NFκB aktivasyonu proteinlerin DNA tercümesi sonrası aktivasyonunu sağlar ve NFκB aktivasyonu endotoksinler (lipopolisakkarit), TNF-α, interlokin-1 (IL-1), interlokin-2 (IL-2), ultraviyole ışığı ve oksidanlar gibi birçok uyarı tarafından sağlanır. Acil erken genlerin çoğu promotor bölgelerinde NFκB'ye cevap veren bölgeler içerirler. NFκB, normalde karaciğerde inaktif formda bulunur. Parsiyel hepatektomi sonrası NFκB hızla, yaklaşık olarak 30 dakika içinde aktive olmaktadır. Bu aktivasyon geçici olup 4-5 saatten daha uzun sürmemektedir ve rejeneratif cevabın önemli bir parçasıdır (51).

Bir diğerk transkripsiyon faktörü STAT 3' de parsiyel hepatektomi sonrası aktive olmaktadır ancak bu aktivasyon NFκB'den daha yavaş ve farklı mekanizmalarla olmaktadır. STAT 3, parsiyel hepatektomi sonrası karaciğerde 1-2 saat içinde saptanmakta ve bu aktivasyon 4-6 saatte sonlanmaktadır (50). STAT 3; "Signal Transduction and Activators of Transcription" olarak bilinen transkripsiyon ailesinin bir üyesidir. Bir dizi olay sonucunda fosforile ve transloke olan STAT 3 inflamasyon, akut faz yanıtı ve proliferasyona katılan çok sayıda genin üretimini regüle etmektedir (51).

Gecikmiş Erken Genler ve Hücre Döngüsü Genleri

Gecikmiş erken genler, parsiyel hepatektomi sonrası birkaç saat içerisinde tetiklenir ve G₀'dan G₁ fazına geçiş sürecinde (progresyon fazı) eksprese olurlar fakat protein sentezine bağımlıdırlar. Bunlar, hepatosit rejenerasyonunun kritik düzenleyicileri olup Bcl-2, p53, H-ras ve K-ras genlerini içerir. Bu genler, rejenere olan karaciğerde G₁ fazı sırasında geç erken gen yapımını düzenlerler. Bu genlerden en iyi bilineni Bcl-XL'dir. Karaciğerdeki esas anti-apoptotik gen olup (Bcl-2) sadece biliyer hücrelerde eksprese olmaktadır. Bcl-XL'nin karaciğer rejenerasyonunda, erken dönemde, hepatositleri apoptozdan koruduğu gösterilmiştir. Bcl-XL'nin bir diğerk olası görevi ise mitokondri tarafından üretilen reaktif oksijen radikallerinden kaynaklanan hasara karşı hücreleri korumaktır (52).

Hücre döngüsü genleri p53, mdm 2, p21, siklinler ve siklin bağımlı kinazlardan oluşmakta ve parsiyel hepatektomi sonrası aktive olmaktadır. Bunlardan siklin D1'in hücre siklusunda hepatosit progresyonu için en güvenli marker olduğu hem invivo hem de in vitro çalışmalarla gösterilmiştir (50). Gerçekten de siklin D1'in aşırı üretimi primer hepatositlerde DNA replikasyonunu büyüme faktörlerinin yokluğunda bile sağlayabilmektedir (4, 53).

Bir diğerk hücre siklus geni olan p21 ise siklin D1 tarafından stümile edilmektedir. Hücre siklusu için inhibitör olan bu siklus geninin düzeyinde başlangıçta paradoks olarak bir artış görülmektedir. Bu durum parsiyel hepatektomi sonrası karaciğer rejenerasyonunun

karakteristik bir özelliği olup rezeksiyon sonrası sadece aktivatörler değil supresörler de aktive olmaktadır. Parsiyel hepatektomi sonrası aktive olan hücre siklus supresörlerine TGF- β , aktivin, p 21 ve p 53 örnek verilebilir. Belkide bu stimulan ve supresörlerin ikili aktivasyonu karaciğer rejenerasyonunun ve büyümenin önceden belirlenen bir noktada durmasını sağlamaktadır (54).

HEPATİK REJENERASYONUN BAŞLATICI VE AKTİVATÖRLERİ

Karaciğer regenerasyonunun bir takım stimülatör ve inhibitör maddelerin karşılıklı kompleks ilişkileri sonucu regüle edildiği kabul edilmektedir (4, 55). Karaciğer rejenerasyonunu hangi faktörün başlattığı yapılan birçok çalışmaya karşın günümüzde hala tam olarak ortaya konulamamıştır.

Rejenerasyon üzerine etkili faktörleri iki grupta toplamak mümkündür. Komplet mitojenler, kültür ortamında ve serum yokken DNA sentezini ve mitozu stimüle ederler. Komitojenler ise, hepatositleri tek başlarına stimüle edemezler. Bu komitojenlerin direkt proliferatif etkileri olmayıp komplet mitojenlerin stimülasyon etkilerini güçlendirmekte ve inhibitör faktörlerin etkisini azaltmaktadır (5).

Tablo II: Hepatik rejenerasyon sırasında büyümeyi uyaran faktörler (38)

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

Tablo III: Hepatik rejenerasyon sırasında büyümei inhibe eden faktörler (38)

İnhibitör faktörler

Transforming growth faktör- β

IL-1

Aktivin

İnhibin

Yetişkin insan veya hayvanlarda normal şartlar altında hepatositler nadiren bölünür. Yetişkin karaciğerinde herhangi bir anda 1.000 hücreden birinde mitoz görülür. Sıçanlarda % 70 parsiyel hepatektomi sonrası mitoz oranı 24-48. saatlerde, köpeklerde 4.gün pik yapar (53, 54). Histopatolojik olarak mitozun en fazla olduğu 30 sahadaki mitotik hepatositlerin her 1.000 hücreye oranı olarak ifade edilen mitotik indeks rejenerasyon parametresi olarak kullanılmaktadır (56).

Normal koşullarda insan karaciğeri 3 gün içinde rejenerasyona başlar ve 6 ay içinde önceki boyutuna ulaşır. Sıçanlarda yapılan parsiyel hepatektomi sonrası rejenerasyon süreci saatler içinde başlar ve 7-10 gün içinde tamamlanır (57). Okano ve arkadaşları preoperatif ve postoperatif karaciğer volümü ve ağırlığı ile bunların oranının rejenerasyon parametresi olarak kullanıldığı bildirmektedirler (58).

PCNA, DNA polimeraz δ için gerekli bir protein olup hücre proliferasyonunun başlamasında son derece önemli rol oynamaktadır. Bu proteinin ekspresyonu, hücre siklusunda S fazını temsil etmekte ve immünohistokimyasal olarak bu proteinin saptanması dokudaki proliferen olan hücre fraksiyonunu göstermesi nedeniyle önemli bir proliferasyon belirteci olarak ortaya çıkmaktadır (59).

Normal karaciğerde PCNA antikorları ile immünohistokimyasal inceleme sonrası önemsenmeyecek kadar az sayıda hücrede boyanma saptanırken, rejeneren olan karaciğerde 24. ve 48. saatlerde son derece yüksek sayıda hücrede pozitif boyanma

saptanmaktadır (56). Selzner ve Clavien sıçanlarda hepatektomi sonrası PCNA oranını 24. saatte % 23, 48. saatte ise % 25 olarak bildirmişlerdir (56).

Rejeneratif yanıtın ayrıntılı bir şekilde incelenmesine rağmen büyümeyi durduran mekanizma net olarak anlaşılamamıştır (5). Karaciğer rejenerasyonunu baskılayan sadece birkaç protein belirlenebilmiştir. Bunlar TGF- β ve aktivin A'dır (60, 61). Karaciğer gelişimi chalone'lar tarafından inhibe olur. Bunlara in vitro hepatosit proliferasyonunu azaltan hepatocyte proliferation inhibitor ve IL-1 β örnek verilebilir (57).

Kısaca, büyüme yanıtının başlaması hepatositler ve non-parankimal hücreler, ekstra-sellüler matriks, endokrin, otokrin, parakrin ve nöroregülatuar faktörler, serbest oksijen radikalleri, metabolitler ve besinler arasındaki karmaşık etkileşimler sonucu olmaktadır. Başlatıcı sinyaller EGF, TNF, IL-6, insülin ve matriks değişiklikleri; ilerletici sinyaller ise HGF, TGF, EGF, insülin olarak görülmektedir. Karaciğer kitlesinin yeniden oluşumunu ve büyümeyi sonlandıran mekanizmalar son yıllarda apoptozise doğru yönlendirilmektedir (5, 62).

HEPATİK REJENERASYON SIRASINDA HÜCRE SIKLUSUNUN BAŞLANGIÇ VE DEVAMININ REGÜLASYONU

Büyüme faktörleri ve sitokinler G0 fazındaki hepatositleri indükleyerek bunların proliferatif yeteneği kazanmasını ve hücre döngüsüne girmesini sağlamaktadır. Bir diğer görüş, sitokinlerin başlatıcı olayları indüklerken diğer büyüme faktörlerinin hücre siklusunun devamlılığını sağladığıdır.

Sonuç olarak büyüme yanıtının başlaması hepatositler ve non-parankimal hücreler, ekstra-sellüler matriks, endokrin, otokrin, parakrin ve nöroregülatuar faktörler, serbest oksijen radikalleri, metabolitler ve besinler arasındaki kompleks etkileşimler sonucu olmaktadır. Başlatıcı sinyaller EGF, TNF, IL-6, insülin ve matriks değişikliklerini içerirken ilerletici sinyaller ise HGF, TGF, EGF, insülin olarak görülmektedir (5).

KARACİĞER NORMAL YAPISININ RESTORASYONU VE EKSTRA-SELLÜLER MATRİKS

Ekstra-sellüler matriks stromal hücreleri çevreleyen kompleks makro-moleküler yapıda bir ağ örgüsü olup çoğunluğu endotelial ve epitelial hücrelerin altında bulunur. Ekstra-sellüler matriks sadece fiziksel bir platform olmayıp hücre bağlantıları, migrasyon, diferansiyasyon, onarım modülatörüdür (63). Yapılan çalışmalar hepatik gelişim, rejenerasyon, normal yapının devamı ve diferansiyasyonun düzenlenmesinde ekstra-sellüler matriksin önemini ortaya koymuştur (63, 64).

Hepatik ekstra-sellüler matriksin karaciğer kapsülü, majör septa ve portal mesafedeki kompozisyon ve dağılımı diğer glandüler organlardakine benzerdir (64). Lobüler ekstra-sellüler matriksin spesifik özelliği interstisyumdan ayrı olarak yerleşmiş olmasıdır (22, 61). Disse aralığında az miktarda ekstra-sellüler matriks vardır. Disse aralığı diğer organlarda interstisyuma denk gelmektedir. Yani kapiller bazal membran ile parankimal bazal membran arasındaki boşluktur. Subsinüzoidal veya perisinüzoidal boşluk olarak da adlandırılmaktadır (22).

Kollogenler, elastin, yapısal glikoproteinler ve proteoglikanlar ekstra-sellüler yapı bloklarını oluşturan majör gruplardır. Bir çok olguda aynı komponentler olmasına karşın ekstra-sellüler matriks içinde doku ve organın ihtiyacı olan patolojik koşullara göre bu komponentlerin konsantrasyonları değişebilmektedir. Bazal membran en az dört majör komponentten oluşmaktadır; laminin, entaktin, kollogen tip IV ve perlekan (63, 64).

EKSTRA-SELLÜLER MATRİKS SENTEZİ

Hepatik lobül içinde bulunan üç hücre tipi ekstra-sellüler matriks komponentlerini sentez ve sekresyon yeteneğine sahiptir. Bunlar hepatositler, endotel hücreleri ve İto hücreleridir. Hepatositler kollagen sentezi için gerekli olan mRNA'yı içermektedir. Sinüzoidal endotel hücrelerinin kollagen tip I, III, IV ve laminin antijenlerini içerdiği gösterilmiştir. İto hücrelerinin ise ekstra-sellüler matriks komponentlerini sentez ve sekrete etme yeteneğine sahip olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (63, 64).

Ekstra-sellüler matriks karaciğer rejenerasyonunda hücre/ekstra-sellüler matriks etkileşimleri nedeniyle yaşamsal öneme sahiptir. Buna karşın parsiyel hepatektomi sonrası ilk 24 saatte ekstra-sellüler matrikste kaydadeğer bir değişiklik saptanmamıştır (63, 64).

Mitotik aktivite; lamininin depolandığı post-hepatektomi dördüncü günde azalmaya başlamaktadır. Hepatik matriks hepatektomi sonrası 10. günde matür karaciğer karakteristiklerine ulaşmakta, böylece ekstra-sellüler matriksin normal dağılımı ve yeni sinüzoid oluşumları tamamlanmaktadır (63–65).

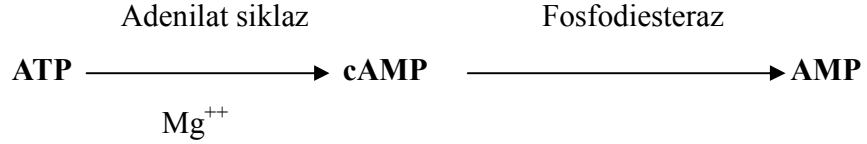
Tablo IV: Hepatik hücrelerin salgıladığı ekstra-sellüler matriks komponentleri (63)

Hepatosit	Endotel hücreleri	Duktal hücreler	Kupffer hücreleri	İto hücreleri
Kollagen tip I, III, IV	Trombospondin	Kollogen tip IV	TGF- β .	Kollogen tip I, III, IV
Fibronektinler	Kollogen tip IV	Laminin		Tenaskin
Entaktin	Laminin	Entaktin		Undulin
Perlekan	Entaktin	Perlekan		Laminin
	Perlekan			Perlekan

FOSFODİESTERAZ İNHİBİTÖRLERİ

Fosfodiesteraz inhibitörleri, non-glikozid non-katekolamin ajanlar grubunda yer alır. Aynı zamanda heterojen bir grup olup fosfodiesteraz izoenzimlerinin kompetitif inhibisyonunun yanı sıra hidrolizi azaltmakta ve myokardial ve vasküler düz kas hücresinde intra-sellüler cAMP konsantrasyonunu artırmaktadırlar. Bu ajanlar pozitif inotropik ve vazodilatör etkilidirler (2).

cAMP hidrolizi ise fosfodiesteraz enzimi ile olmakta ve cAMP'den AMP oluşmaktadır. Adenilat siklaz ve fosfodiesteraz enzimleri arasındaki regülasyon cAMP konsantrasyonu ile belirlenmektedir (2, 3).



cAMP intrasellüler konsantrasyonunun sürdürülmesi organ canlılığı için son derece önemlidir. Artmış hücre içi cAMP konsantrasyonları hepatosit ve endotel hücrelerinde membran stabilitesini sağlayarak karaciğer için koruyucu rol oynamaktadır (66). Sellüler cAMP intrasellüler ikincil mesajcı olup iskemi-reperfüzyon, toksik hasarlar ya da cerrahi travma gibi bir çok uyarana karşı hücresele yanıtta önemli rol oynamaktadır. intrasellüler cAMP konsantrasyonu adenilat siklaz enzim aktivasyonuna bağlı olarak artarken, fosfodiesteraz enzim aktivasyonuna bağlı olarak azalmaktadır (2, 3, 16, 67). cAMP düzeyindeki bu artış myokarda iyonize Ca^{++} düzeyini artırarak kontraksiyona, vasküler düz kas hücresinde ise cAMP bağımlı kontraktıl bir proteinin fosforilasyonu sonrasında uzamış vazodilatasyona neden olmaktadır (2, 68).

Bu etkileri nedeniyle bu ajanlar klinikte kumadin türevi antikoagulanlar ile birlikte kalp kapak protezlerinde tromboembolik komplikasyonların önlenmesi, aspirin ile kombine koroner arter by-pass girişimi sonrası iskemik atak olasılığının kaldırılması ve geçici iskemik atakların önlenmesi amacıyla kullanılır (11). Koroner hastalığı açısından değerlendirilecek, egzersiz yapmakta zorlanan hastalarda talyum miyokard perfüzyon sintigrafisinde egzersize alternatif olarak intravenöz dipiridamol yapılır (69).

Farmakokinetik Özellikleri

Absorbsiyon oranı % 50-80 arasında değişir. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır. Karaciğer tarafından metabolize edilirken, konjugasyona uğrayıp safra yolu ile atılır. Yarılanma ömrü 10 saat olup, etkisi 1 saat içinde başlar 8-12 saat sürer (11).

Uygulama ve Dozaj

Dipiridamol intravenöz ve oral olarak uygulanmaktadır. Oral doz 300-600 mg/gün olarak uygulanmaktadır. İntravenöz olarak talyum miyokard sintigrafisinde uygulanan doz ise 0,142 mg/kg/dak' dır ve dört dakika boyunca infüze edilir (9, 11).

Yan Etkileri

İntravenöz dipiridamol uygulanmasına bağlı olarak en ciddi görülen yan etkileri; kardiyak ölüm, miyokard infarktüsü, ventriküler fibrilasyon, semptomatik ventriküler taşikardi, felç, transient iskemik atak, baş dönmesi, anafilaktik reaksiyon ve bronkospazmdir. Asistoli, sinüs nod depresyonu meydana gelen vakalar bildirilmiştir. Thalyum miyokard görüntüleme yapılmak üzere intravenöz dipiridamol uygulanan 3911 hasta üzerinde yapılan çalışmada, iki ciddi yan etki görülmüştür. Birincisi; dört hasta (% 0,1) miyokard infarktüsü geçirmiştir. İki hasta (%0,04) bu nedenle kaybedilmiştir. İkinci yan etki ise altı vakada (% 0,2) ciddi bronkospazm oluşmuştur(9, 11).

Kontrendikasyonları

Dipiridamole karşı allerji gelişenlerde, gebelerde ve emzirenlerde, astım bronşiti olanlarda, miyastenia gravislilerde, ciddi koroner hastalığı olanlarda kullanılmamalıdır (9, 11).

İlaç etkileşimleri

Ksantin deriveleri (Kafein, teofilin, vb.) dipiridamolün vazodilatatör etkisini zayıflatır. Kan basıncını düşüren ilaçların hipotansif etkisini artırır. Kolinesteraz inhibitörlerinin antikolinesteraz etkisini yok edebilir; bu nedenle miyastenia gravis tetikler. Aspirin, non steroid antiinflatuar ilaçların antitrombositler etkisini artırır (9, 11).

MATERYAL ve METOD

Bu deneysel çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezinde (DEKAM), Nisan-Mayıs 2006 tarihleri arasında yapıldı. Çalışma öncesinde Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun onayı alındı (Onay tarihi: 05.04.2005, karar no: 05-163).

DENEYSEL MODEL

Çalışmada ağırlığı 300-550 gram arasında değişen, erkek ve DEKAM laboratuvarlarında üretilerek standart sıçan diyetiyle beslenen 60 adet Wistar-Albino tipi sıçan kullanıldı. Sıçanlar randomize edilerek her biri 30 sıçantadan oluşan kontrol ve çalışma gruplarına ayrıldı. Daha sonra her bir grup kendi içinde üç ayrı alt gruba ayrıldı.

Sıçanlara intraperitoneal 50 mg/kg ketamin ve 10 mg/kg xylazine ile anestezi sağlanıp, deney süresince spontan solunuma bırakıldı. Anestezi sonrası sıçanlar tartılarak kaydedildi.

CERRAHİ İŞLEM

Juguler Ven Kateterizasyonu

Sıçanlara karaciğer rezeksiyonundan 1 saat önce sağ juguler ven kateterizasyonu yapılarak, majör cerrahi girişim öncesi sıvı replasmanı (% 0.9 NaCl; 10 ml/kg/saat)

yapıldı. Boyun bölgesi traş edildikten sonra povidone iodine ile boyandı. Kateterizasyon için 0.5x0.9 mm (Braun, Melsungen, Germany) kateter kullanıldı.

Hepatik Rezeksiyon

Laparotomi öncesi 25 mg/kg sefazol flakon (Mustafa Nevzat İlaç Sanayi A.Ş., İstanbul, Türkiye) juguler kateterden bakteriyel translokasyonu önlemek amacıyla uygulandı (43). Karın cildi traş sonrası povidone iodine ile temizlendi. Üst orta hat insizyon ile yapılan laparotomi sonrasında sıçanlara % 70'lik karaciğer rezeksiyonu uygulandı (46, 70). % 70'lik rezeksiyon karaciğer yetmezliğinin gelişmediği kritik sınır olması nedeniyle tercih edildi (70, 71). Karına girildikten sonra falsiform ligament kesilerek karaciğer serbestleştirildi. Higgins ve arkadaşlarının tanımladıkları metoda uygun olarak orta ve sol lateral loblar vena kavaya birleşim yerinden 4/0 ipek ile bağlanarak % 70'lik karaciğer rezeksiyonu gerçekleştirildi (46). Çıkartılan karaciğer dokusu tartılarak kaydedildi. Vena kavanın sağında kalan segmentler karaciğer kitlesinin % 30' unu, solunda kalan orta lob ve sol lateral lob ise % 70' ini temsil etmektedir (46, 70). Cerrahi işlem sonrasında fasya 3/0 katgüt, cilt 4/0 ipeklerle kapatıldı ve povidone iodine ile temizlendi.

Rezeksiyonu takiben daha önce sıçanlarda yapılmış olan çalışmalarda kullanılan 0.05 mg/kg intravenöz dozu ile dipiridamol yapıldıktan sonra 6 saat süre ile serum fizyolojik infüzyonuna devam edildi ve post-operatif 24. saatten itibaren oral su ve diyet alınmasına izin verildi (72, 73).

Deney Düzeni

Üç tanesi kontrol ve üç tanesi çalışma grubu olmak üzere sıçanlar altı gruba ayrıldı.

- ❖ **Grup I:** Kontrol grubu (24. saat) (n=10)
- ❖ **Grup II:** Çalışma grubu (24. saat) (n=10)
- ❖ **Grup III:** Kontrol grubu (48. saat) (n=10)
- ❖ **Grup IV:** Çalışma grubu (48. saat) (n=10)
- ❖ **Grup V:** Kontrol grubu (72. saat) (n=10)
- ❖ **Grup VI:** Çalışma grubu (72. saat) (n=10)

Grup I. Kontrol grubu (24. saat) (n=10): Bu gruptaki sıçanlara hepatektomiden sonra intravenöz %0.9 NaCl infüzyonu yapıldı ve hepatektomi sonrası 24 saat süre ile yaşatıldı.

Grup II. Çalışma grubu (24. saat) (n=10): Bu gruptaki sıçanlara hepatektomiden sonra 0.05 mg/kg intravenöz dipiridamol yapıldı ve hepatektomi sonrası 24 saat süre ile yaşatıldı.

Grup III. Kontrol grubu (48. saat) (n=10): Bu gruptaki sıçanlara hepatektomiden sonra intravenöz %0.9 NaCl infüzyonu yapıldı ve hepatektomi sonrası 48 saat süre ile yaşatıldı.

Grup IV. Çalışma grubu (48. saat) (n=10): Bu gruptaki sıçanlara hepatektomiden sonra 0.05 mg/kg intravenöz dipiridamol infüzyonu yapıldı ve hepatektomi sonrası 48 saat süre ile yaşatıldı.

Grup V. Kontrol grubu (72. saat) (n=10): Bu gruptaki sıçanlara hepatektomiden sonra intravenöz %0.9 NaCl infüzyonu yapıldı ve hepatektomi sonrası 72 saat süre ile yaşatıldı.

Grup VI. Çalışma grubu (72. saat) (n=10): Bu gruptaki sıçanlara hepatektomiden sonra 0.05 mg/kg intravenöz dipiridamol infüzyonu yapıldı ve hepatektomi sonrası 72 saat süre ile yaşatıldı.

24, 48 ve 72 saat süre ile yaşatılan sıçanlara bu sürelerin sonunda tekrar laparotomi yapıldı. Vena kava inferiordan ortalama 6 ml kan alınarak hipovolemi oluşturulmak suretiyle denekler sakrifiye edildi. Daha sonra kalan karaciğer dokusu tümüyle çıkartılarak tartıldı. Çıkartılan karaciğer dokusu patolojik incelemeler için formol içinde saklandı. Kan örneklerinden 0.9 ml protombin zamanı çalışılması amacıyla sitratlı tüpe alındı ve diğer kan örnekleriyle birlikte bir saat içinde laboratuvara ulaştırılarak çalışıldı.



Resim 1: Anestezi uygulanması



Resim 2: Çıkarılan karaciğer dokusu



Resim 3: İnférieur vena kavadan kan alınması

PARAMETRELER

I. MORFOLOJİK PARAMETRE

Rölatif karaciğer ağırlığı: Otopsideki karaciğer ağırlığından parsiyel hepatektomi sonrası kalan karaciğer ağırlığı çıkartıldı ve bu değerın tüm karaciğer ağırlığına oranı hesaplandı. Elde edilen değer 100 ile çarpılarak karaciğer rejenerasyon oranı bulundu (74). Tüm karaciğer ağırlığı sıçan ağırlığının % 3,4' ü kabul edildi (75). Sonuçlar % şeklinde ifade edildi.

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

II. BİYOKİMYASAL PARAMETRE

Karaciğer fonksiyon testleri: Alınan kan örnekleri 1500 rpm' de 10 dakika santrifüje edilerek plazmaları ayrıldı. Elde edilen plazmalar AST, ALT, ALP, albümin çalışılmak üzere 1 saat içerisinde laboratuara ulaştırıldı.

III. HEMATOLOJİK PARAMETRE

Protrombin Zamanı (PT): 0,9 ml kan 0,1 ml sitrat içeren tüplere konularak soğuk zincirde bir saat içinde Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Laboratuvarına ulaştırıldı ve standart yöntemle çalışıldı.

IV. HİSTOPATOLOJİK PARAMETRELER

1.Mitotik indeks (MI): % 10' luk formol içinde saklanan karaciğer dokusu Hematoksilen-Eosine(H&E) ile boyanan parafin bloklarda incelendi. Mitotik indeks; 30 büyük büyütme sahasında mitotik hepatositlerin ve total hepatositlerin sayısı hesaplanarak 1000 hücreye oranı şeklinde ifade edildi (56).

2.Prolifere Olan Hücre Nükleer Antijeni (PCNA) ile işaretlenme oranı: % 10' luk formol içinde saklanan karaciğer dokusuna parafin emdirildikten sonra spesmenlerden 5 µm kalınlığında kesitler alınarak PCNA kiti ile (Dako GmbH, Hamburg) immünohistokimyasal inceleme yapıldı. Otuz büyük büyütme sahasındaki PCNA ile boyanmış hücre sayısı ve total hepatosit sayısı hesaplandı ve her 1000 hücreye oranı şeklinde ifade edildi (56).

İstatistiksel Analiz

Veriler ortalama \pm standart sapma ($X \pm SD$) ve median (min.-max.) olarak gösterildi. 24, 48 ve 72. saatlerde kontrol ve ilaç gruplarının karşılaştırılmasında student-T testi yapıldı. Kontrol ve ilaç gruplarının 24, 48 ve 72. saatlerdeki değişkenlerinin ortalamaları arasındaki farkın analizinde tek yönlü varyans analizi kullanıldı.

İstatistik; Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows (13.0 version) programında yapıldı. $P < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bu deneysel çalışmada hepatik rezeksiyon uygulanan sıçanlarda elde edilen bulgular şu şekildedir.

Morfolojik Sonuçlar

Rölatif Karaciğer Ağırlığı Sonuçları:

24, 48 ve 72. saatlerde saptanan rölatif karaciğer ağırlıkları karşılaştırıldığında her üç periyotta kontrol ve dipiridamol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo VII). Kontrol grubu kendi içinde karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken ($p>0.05$), dipiridamol grubunda her üç periyot arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo V, VI).

Biyokimyasal Sonuçlar

1. AST Sonuçları:

Kontrol ve dipiridamol grupları arasında; 24, 48, ve 72. saatlerde saptanan AST değerleri karşılaştırıldığında 24 ve 72. saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanırken; 48. saatte anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p<0.05$) (Tablo VII). Kontrol grubu kendi içinde karşılaştırıldığında 24 ve 48. saatler, 24 ve 72. saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark varken ($p<0.05$),

48. ve 72. saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo V). Dipiridamol grubunda ise her üç süre arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo VI).

2. ALT Sonuçları:

24, 48 ve 72. saatlerde saptanan ALT değerleri karşılaştırıldığında 24 ve 72. saatlerde, kontrol ve dipiridamol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanırken, 48. saatte anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p<0.05$) (Tablo VII). Ayrıca gerek dipiridamol gerekse kontrol grupları kendi içinde karşılaştırıldığında kontrol ve dipiridamol grubunda 24 ve 48 saatler ve 24 ve 72. saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark varken ($p<0.05$), 48. ve 72. saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo V, VI).

3. ALP Sonuçları:

24, 48. ve 72. saatlerde saptanan ALP değerleri karşılaştırıldığında her üç periyotta da kontrol ve dipiridamol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo VII). Kontrol ve dipiridamol grupları kendi içinde karşılaştırıldığında kontrol ve dipiridamol grubunda her üç süre arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (Tablo V, VI).

4. Albumin Sonuçları:

24, 48. ve 72. saatlerde saptanan albumin değerleri karşılaştırıldığında 24. ve 72. saatler arasında kontrol ve dipiridamol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanırken ($p<0.05$), 48. saatte elde edilen değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo VII). Gruplar kendi içinde karşılaştırıldığında ise kontrol grubunda her üç periyot sonunda anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo V). Dipiridamol grubunda ise 24. ve 48. saatler ve 24. ve 72. saatler arasında anlamlı fark vardı ($p<0.05$) ancak 48. ve 72. saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo VI).

Hematolojik Sonuçlar

Protrombin Zamanı (PT) Sonuçları:

24, 48. ve 72. saatlerde saptanan PT değerleri karşılaştırıldığında 24. ve 72. saatlerde kontrol ve dipiridamol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken ($p>0.05$) 48. saatte elde edilen değerler istatistik olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo VII). Ayrıca gerek dipiridamol gerekse kontrol grupları kendi içinde karşılaştırıldığında yine istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo V, VI).

Histopatolojik Sonuçlar

1. Mitotik İndeks (MI) Sonuçları:

24, 48. ve 72. saatlerde saptanan MI değerleri kontrol ve dipiridamol grupları arasında karşılaştırıldığında her üç periyotta da dipiridamol grubunda MI anlamlı olarak yüksek olarak bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo VII). Dipiridamol ve kontrol grupları kendi içinde karşılaştırıldığında; kontrol grubunda 24. ve 48. saatler ve 48. ve 72. saatler arasında anlamlı fark vardı ($p<0.05$) ancak 24. ve 72. saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo V). Dipiridamol grubunda ise 24. ve 48. saatler arasında anlamlı fark vardı ($p<0.05$) fakat 24. ve 72. saatler ve 48. ve 72. saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo VI).

2. Prolifere Olan Hücre Nükleer Antijen (PCNA) Sonuçları:

24, 48. ve 72. saatlerde saptanan PCNA değerleri karşılaştırıldığında her üç periyotta da kontrol ve dipiridamol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ve PCNA ile işaretlenme oranı dipiridamol grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo VII). Dipiridamol ve kontrol grupları kendi içinde karşılaştırıldığında her üç periyot arasında yine istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır ($p<0.05$). Ancak bu farklılık hem dipiridamol hemde kontrol grubunda 24. ve 48., 48. ve 72. saatler arasında anlamlı iken ($p<0.05$) 24. ve 72. saatler arasında istatistik olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo V, VI).

Tablo V: Kontrol gruplarının zaman içerisindeki değişimlerinin analizi

GRUPLAR	PARAMETRE	24. SAAT	48. SAAT	72. SAAT	p
KONTROL	Rölatif Ağırlık (%) (x±ss)	11,46±3,21 ^a	24,78±5,42 ^b	24,49±5,05 ^b	p<0.001
	AST	1482,70±1099,41 ^a	561,10±390,73 ^b	210,90±74,49 ^b	P=0.001
	ALT	622,30±510,70 ^a	245,30±155,33 ^b	91,30±45,15 ^b	P=0.002
	ALP	300,10±53,13 ^a	397,80±69,72 ^a	553,30±172,44 ^b	p<0.001
	Albumin	2,73±0,24 ^a	2,67±0,25 ^a	2,63±0,15 ^a	P=0.588
	PT	19,56±0,66 ^a	17,53±0,83 ^b	16,42±0,86 ^c	p<0.001
	MI(‰)	3,20±0,91 ^a	6,70 ±1,70 ^b	3,80±0,78 ^a	p<0.001
	PCNA(‰)	5,90±2,13 ^a	8,40±1,07 ^b	6,00±1,63 ^a	P=0.003

❖ Ortalamanın üzerindeki alfabetik üst simgeler (a,b,c) çoklu karşılaştırma testi sonucuna göre; benzer harfler grupların birbirine benzediğini, benzemeyen harfler ise grupların farklılığını göstermektedir.

Tablo VI: Dipiridamol gruplarının zaman içerisindeki değişimlerinin analizi

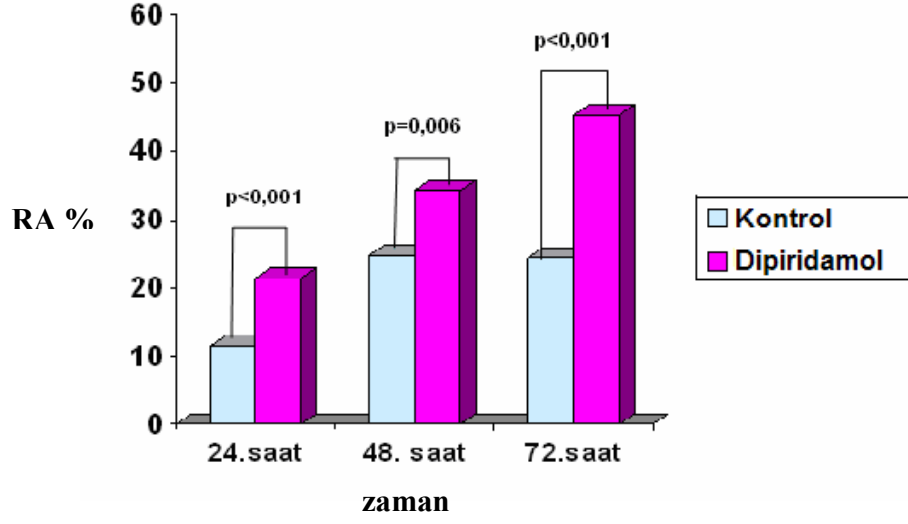
GRUPLAR	PARAMETRE	24. SAAT	48. SAAT	72. SAAT	p
DİPİRİDAMOL	Rölatif Ağırlık (%)	21,47±5,03 ^a	34,31±7,94 ^b	48,33±3,63 ^c	p<0.001
	AST	564,60±187,61 ^a	309,60±136,38 ^b	133,60±17,51 ^c	p<0.001
	ALT	322,20±136,70 ^a	134,10±40,55 ^b	46,30±20,36 ^b	p<0.001
	ALP	218,80±43,53 ^a	311,30±68,81 ^b	398,10±93,77 ^c	p<0.001
	Albumin	3,11±0,37 ^a	2,70±0,14 ^b	2,80±0,18 ^b	P=0.003
	PT	19,38±0,62 ^a	18,41±0,61 ^b	16,75±0,64 ^c	p<0.001
	MI(%o)	7,90±1,91 ^a	11,20±1,68 ^b	9,30±1,94 ^{ab}	p=0,002
	PCNA(%o)	13,90±2,02 ^a	20,90±3,03 ^b	14,70±1,06 ^a	p<0.001

❖ Ortalamanın üzerindeki alfabetik üst simgeler (a,b,c) çoklu karşılaştırma testi sonucuna göre; benzer harfler grupların birbirine benzediğini, benzemeyen harfler ise grupların farklılığını göstermektedir.

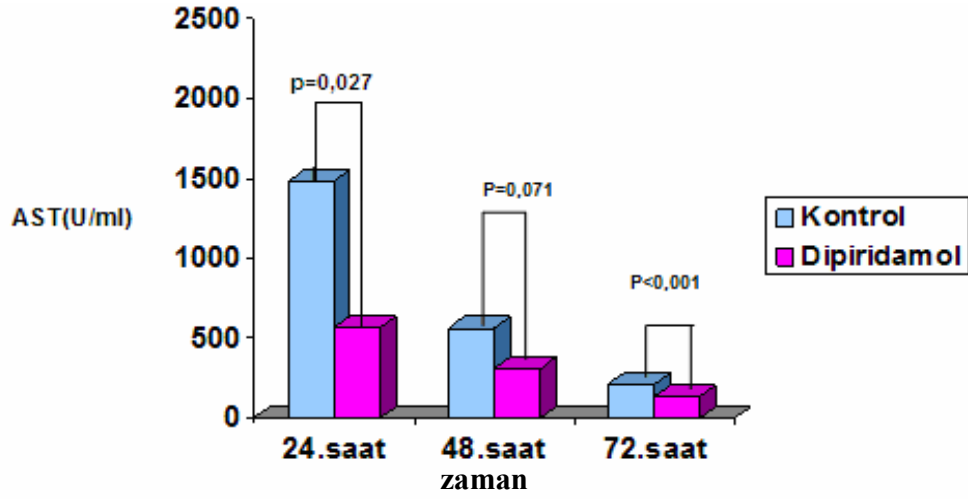
Tablo VII: 24, 48 ve 72. saatte Dipiridamol ve kontrol gruplarının analizi

	GRUPLAR	24. SAAT	48. SAAT	72. SAAT
Rölatif Ağırlık (%)	Kontrol	11,46±3,20	24,77±5,41	24,49±5,05
	Dipiridamol	21,47±5,03	34,31±7,94	48,33±3,63
	p	p<0.001	P=0,006	p<0.001
AST	Kontrol	1482,70±1099,40	561,10±390,72	210,90±74,48
	Dipiridamol	564,60±187,61	309,60±136,38	133,60±17,51
	p	P=0,027	P=0,071	P=0,01
ALT	Kontrol	622,30±510,69	245,30±155,33	91,30±45,15
	Dipiridamol	322,22±136,70	134,10±40,56	46,30±20,36
	p	P=0,01	P=0,053	P=0,01
ALP	Kontrol	300,10±53,12	397,80±69,71	553,30±172,43
	Dipiridamol	218,80±43,53	311,30±68,81	398,10±93,77
	p	P=0,001	P=0,012	P=0,022
Albumin	Kontrol	2,73±0,24	2,67±0,247	2,63±0,14
	Dipiridamol	3,11±0,37	2,70±0,14	2,80±0,18
	p	P=0,015	P=0,741	P=0,035
PT	Kontrol	19,56±0,66	17,53±0,83	16,42±0,86
	Dipiridamol	19,38±0,62	18,41±0,61	16,75±0,64
	p	P=0,542	P=0,015	P=0,347
MI(‰)	Kontrol	3,20±0,91	6,70±1,70	3,80±0,78
	Dipiridamol	7,90±1,91	11,20±1,68	9,30±1,94
	p	p<0.001	p<0.001	p<0.001
PCNA(‰)	Kontrol	5,90±2,13	8,40±1,07	6,00±1,63
	Dipiridamol	13,90±2,02	20,90±4,05	14,70±1,05
	p	p<0.001	p<0.001	p<0.001

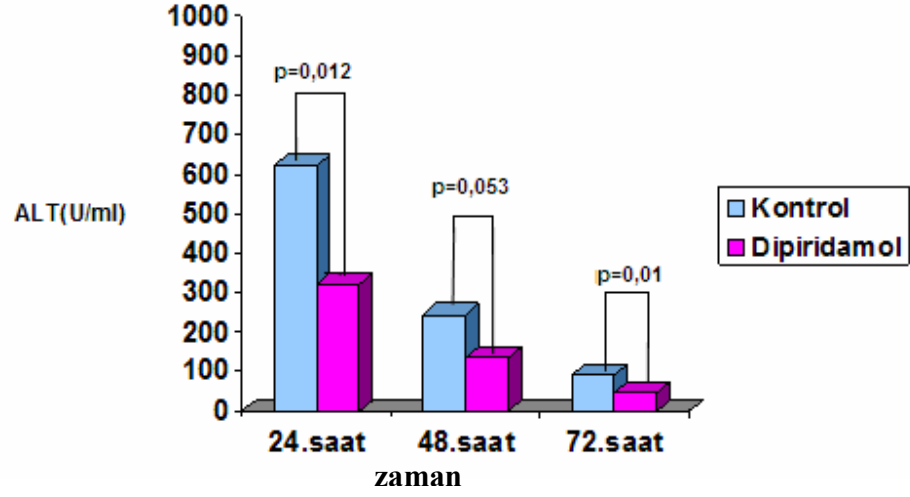
Grafik I: Rölatif karaciğer ağırlığının gruplar arasında zamana göre karşılaştırılması



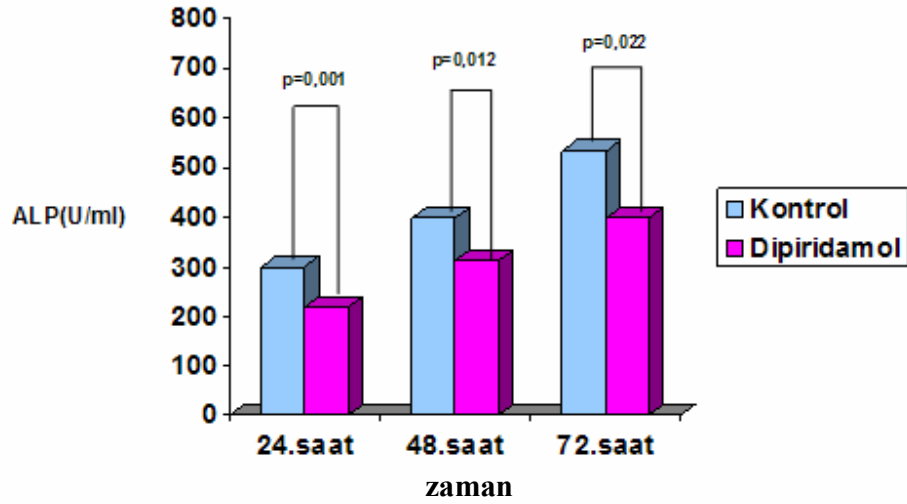
Grafik II: AST seviyesinin gruplar arasında zamana göre karşılaştırılması



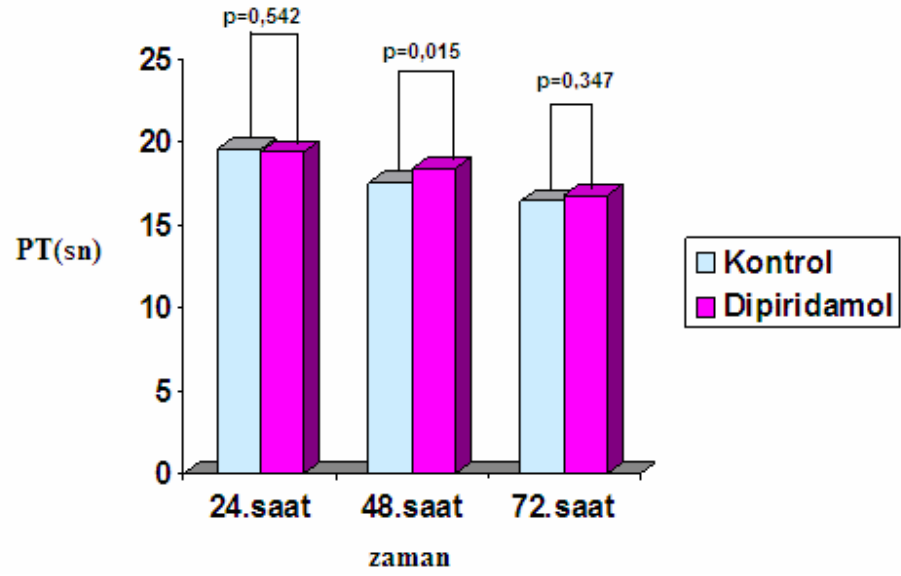
Grafik III: ALT seviyesinin gruplar arasında zamana göre karşılaştırılması



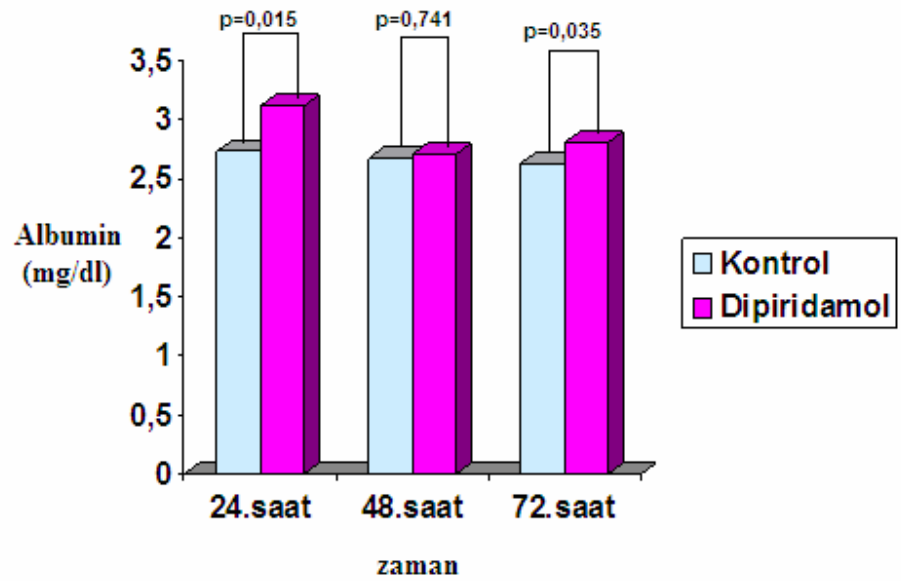
Grafik IV: ALP seviyesinin gruplar arasında zamana göre karşılaştırılması



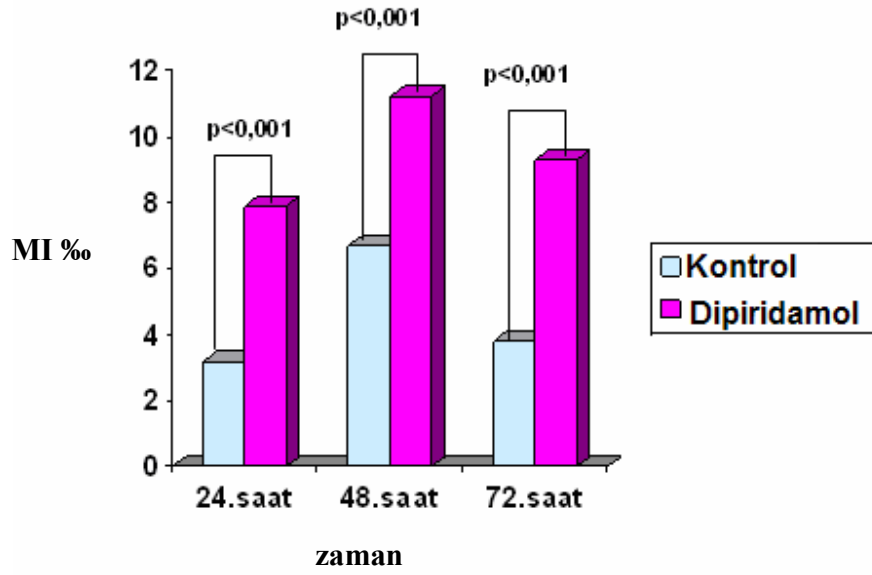
Grafik V: Protrombin zamanı ortalama değerlerinin zamana göre karşılaştırılması



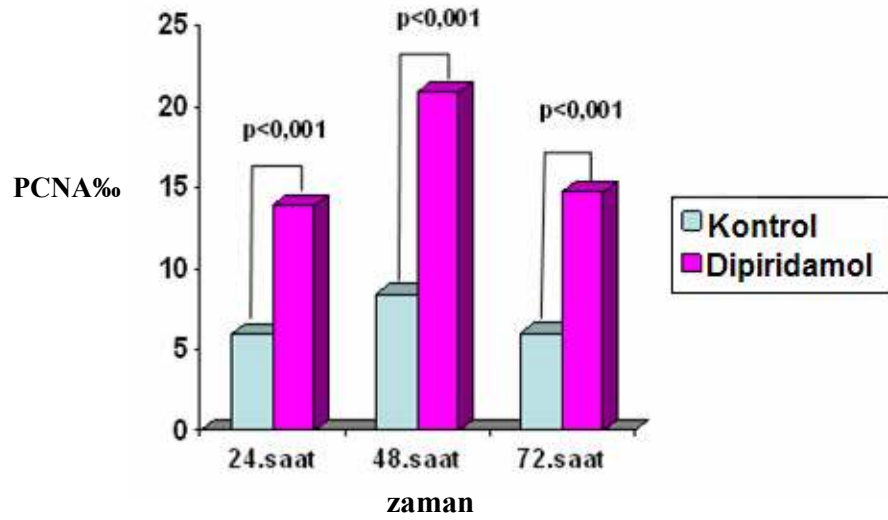
Grafik VI: Albumin değerlerinin zamana göre karşılaştırılması



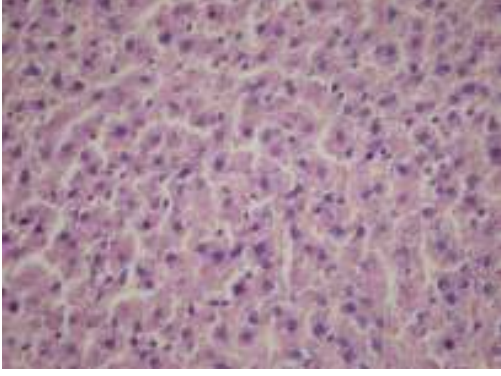
Grafik VII: Mitotik indeks ortalama değerlerinin zamana göre karşılaştırılması



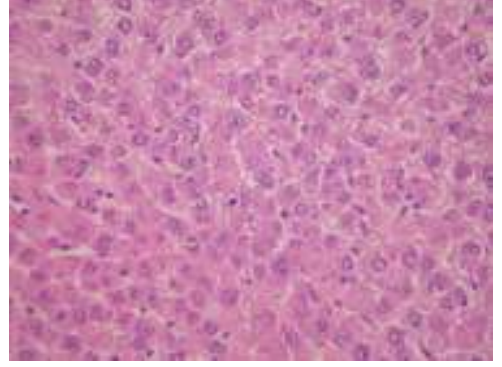
Grafik VIII: PCNA ortalama değerlerinin zamana göre karşılaştırılması



Resim IV: H&E ile boyanan mitotik hücreler (24. saat) (X400)

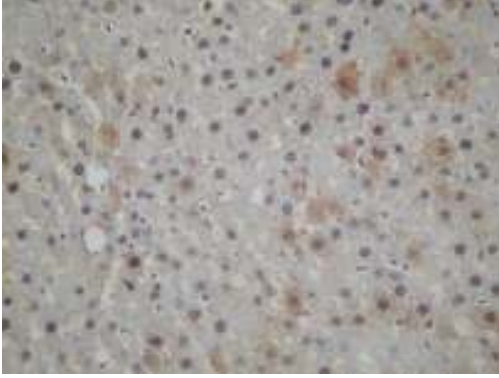


Kontrol grubu

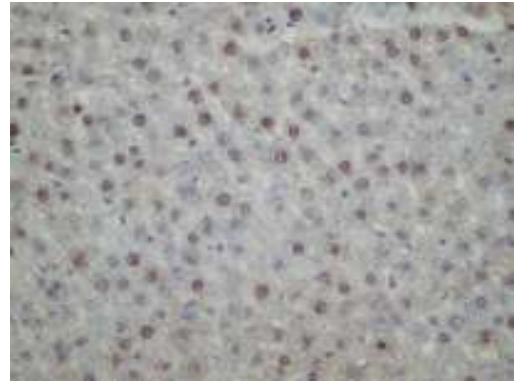


Dipiridamol grubu

Resim V: PCNA ile işaretli hepatositler (24. saat) (X400)

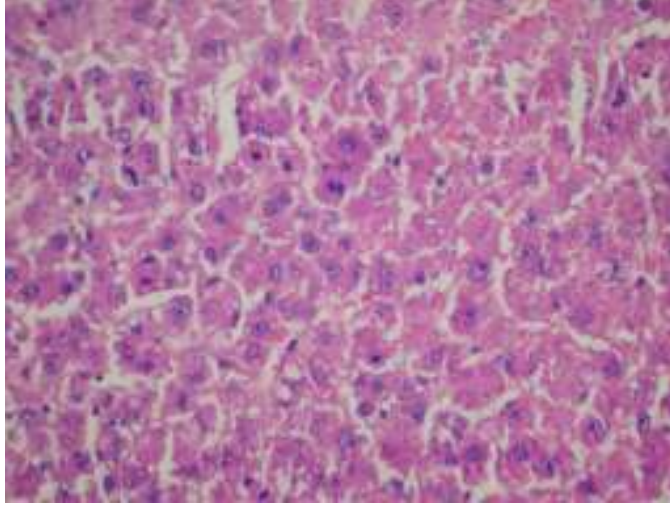


Kontrol grubu

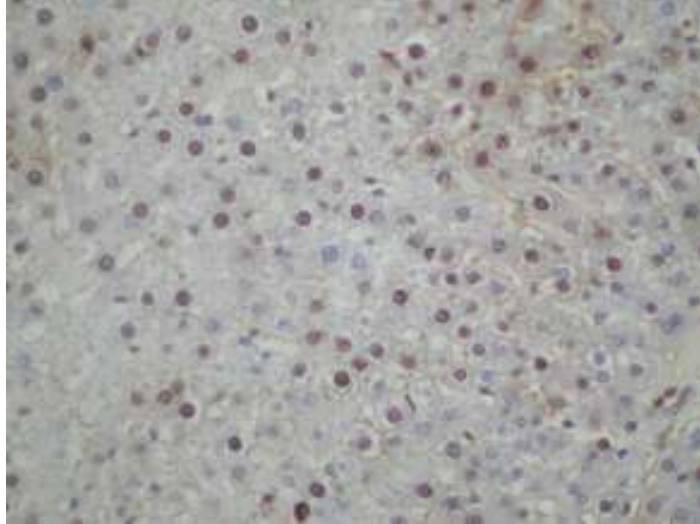


Dipiridamol grubu

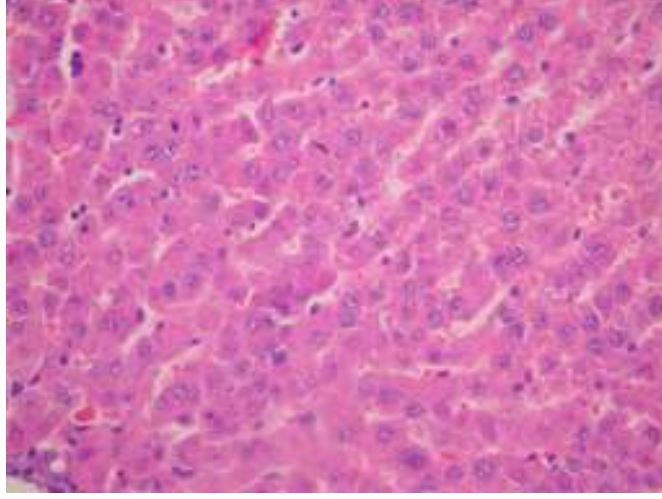
Resim VI: H&E ile boyanan mitotik hücreler (Dipiridamol grubu) (48. saat) (X400)



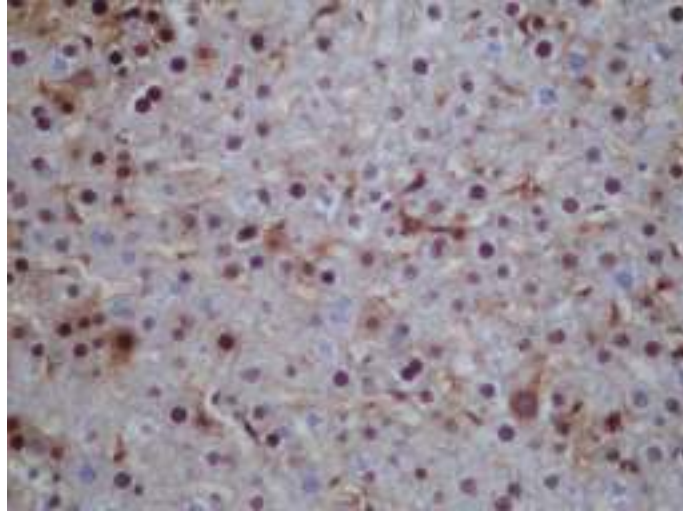
Resim VII: PCNA ile işaretli hepatositler (Dipiridamol grubu) (48. saat) (X400)



Resim VIII: H&E ile boyanan mitotik hücreler (Dipiridamol grubu)(72. saat) (X400)



Resim IX: PCNA ile işaretli hepatositler (Dipiridamol grubu) (72.saat) (X400)



TARTIŞMA

Karaciğer rezeksiyonu günümüzde klinik olarak hem benign hem de malign birçok patolojide sık olarak uygulanmaktadır. Gerek malign hastalıklar özellikle hepatosellüler karsinom (HCC), gerekse transplantasyon amacıyla (özellikle canlı vericili) karaciğer rezeksiyonları günümüzde artan sıklıkla uygulanan cerrahi işlemlerdendir. Hepatik cerrahideki başarının altında yatan preoperatif değerlendirme ile konulan doğru endikasyon, uygun teknikle yapılan cerrahi girişim ve postoperatif dönemde iyi bir bakım yatar ve sonrası kalan karaciğer dokusunun rejenerasyon yeteneğine bağlıdır.

Siroz, toksik reaksiyon, parsiyel hepatektomi gibi karaciğer dokusunun tahribi veya bir kısmının kaybının olduğu durumlarda hepatositlerin kompensatuar hiperplazisi hızla ortaya çıkar ve karaciğer eski büyüklüğüne ulaşana dek devam eder. Karaciğerin kompensatuar hiperplazisi, memelilerdeki bilinen en hızlı doku büyümesidir (4, 5, 76, 77, 78). Parsiyel hepatik rezeksiyondan sonra kalan karaciğer dokusundaki tüm majör hücresel yapılarda hipertrofi ve hiperplazi gelişir. Kompensatuar hiperplazideki karaciğer hücre proliferasyonu somatik büyüme ya da adaptif hücre büyümesinden farklıdır. Somatik büyüme genetik olarak programlanmıştır ve embriyonik dönemde

organogenezisten sonra başlayarak, türden türe değişmekle birlikte, kısıtlı bir zaman sürecinde devam eder. Adaptif büyüme ise hayatın herhangi bir döneminde ortaya çıkar ve somatik büyümeye benzer. Neoplastik büyümede hücre hiperplazisi vardır ancak bu büyüme otonomi gösterir. Kompansatuar hiperplazi diğerlerine benzerlikler göstermekle beraber, temelde metabolik, strüktürel, ve mekanik olarak onlardan farklıdır (79).

Özellikle sirotik hastalarda uygulanan karaciğer rezeksiyonlarında gelişmiş cerrahi teknikler, cihaz ve yoğun bakım koşullarına rağmen hala yüksek morbidite ve mortalite oranlarına rastlanılmaktadır (80, 81). Bu oranlarını azaltmak amacıyla yapılan çalışmalarda; karaciğer rejenerasyonunu etkileyen hücresel yanıtın ve inflamatuvar sitokinlerin rolü vurgulanmaktadır (82–84).

Deri, kemik iliği gibi rejenere olan organ veya dokulardaki rejenerasyon kök hücre ve progenitörlere bağımlıdır. Karaciğer rejenerasyonu ise bunlardan farklı olarak ekstrasellüler matriks, çok sayıda hücre grubu ve büyüme faktörünün etkileşimi ile olmaktadır (4, 5, 45).

Karaciğer rejenerasyonu için en ideal modelin parsiyel hepatektomi olduğu, çünkü hepatik toksinlerin veya virüslerin kullanıldığı yöntemlerdeki doku hasarının inflamasyonu her zaman yeterince başlatamayabileceği belirtilmiştir (38).

Memelilerde karaciğer ağırlığı çok önemli mekanizmalarla düzenlenir ve normal şartlarda karaciğer ve vücut ağırlığı dar bir aralıkta sağlanır. Efektif karaciğer ağırlığının parsiyel hepatektomi ile azaltıldığı durumlarda kalan karaciğer dokusunda parankimal ve non-parankimal hücrelerde büyüme olur. Parankimal hücrelerde DNA replikasyonu başlar ve bunu non-parankimal hücrelerin DNA replikasyonu izler. Hepatektomiden sonra birkaç gün içinde karaciğer ağırlığı vücut ölçüsü için optimal seviyeye ulaşır (4).

İnsan ve büyük deney hayvanlarında (köpekler ve maymunlar) yapılan hepatik rezeksiyon çalışmalarında rejeneratif yanıtın çıkartılan karaciğer dokusunun miktarı ile orantılı olduğu gösterilmiştir. Örneğin büyük köpeklerden küçük köpeklere transplante

edilen karaciğerin boyutu yeni vücut ölçülerine uygun olana kadar azalmaktadır (4, 39, 41, 45). Bunun yanı sıra Shapiro ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada maymunlardan insana transplante edilen karaciğer dokusu hızla büyüyerek normal boyutunun üzerine çıkmakta, normal insan karaciğeri büyüklüğüne erişmektedir ve bu olay sadece bir hafta içerisinde olmaktadır (85). Bu çalışmalar göstermiştir ki, karaciğer kitlesi üzerine büyüme ve küçülme yönünde etkili birçok faktör karaciğer normal boyutuna ulaşana kadar regülatör rol oynamaktadır.

Karaciğer rejenerasyonunun kontrol edilebilir yaygın bir işlem haline gelmesi modern cerrahideki en önemli aşamalardan birisidir. Karaciğeri normal olan hastaların % 70–80' lere varan hepatektomiye güvenle tolere edebildiği ve kalan karaciğerin 6–12 ay içerisinde neredeyse preoperatif boyutlara ulaştığı günümüzde iyi bilinmektedir (4, 5).

Bu çalışmada rejenerasyon oranı hepatektomi öncesi total karaciğer ağırlığına oranlanarak bulunmuştur. Hua-Sheng ve ark. yaptığı parsiyel hepatektomi sonrası safra sekresyonu ve karaciğer rejenerasyonu arasındaki ilişkinin karşılaştırıldığı çalışmada ise rejenerasyon oranı hepatektomi sonrası kalan ağırlığa oranlanarak ifade edilmiştir. Bu yüzden rejenerasyon oranı düşük olarak saptanmıştır (86). Bu çalışmada 24, 48 ve 72. saatlerde kontrol grubundaki rejenerasyon oranları ise sırasıyla % 11.5, % 24.8 ve % 24.5 olarak; dipiridamol uygulanan grupta 24. saat sonunda karaciğer ağırlığı % 21, 48. saat sonunda % 34, 72. saat sonunda % 48,3 oranında bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$). Görüldüğü üzere dipiridamol morfolojik olarak karaciğer rejenerasyonunu artırmaktadır. Kontrol grubunda 48 ve 72. saatlerdeki rejenerasyon oranları arasında fark son derece az iken dipiridamol grubunda bu farkın daha fazla olduğu saptanmıştır. Böylece dipiridamol kullanımı ile karaciğer rejenerasyonunu daha kısa sürede tamamlanacaktır.

Daha önce yapılan çalışmalarda da karaciğer rejenerasyonu sırasında karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesinde indirekt olarak kan proteinleri ve plazma biyokimyasal indeksleri kullanılmıştır (20).

Kan pıhtılaşmasında rol oynayan faktörler, albumin, globulin, protrombin ve fibrinojen karaciğer hücreleri tarafından sentezlenmektedir. Karaciğer hasarının değerlendirilmesinde serum albumin düzeyi son derece önemlidir (20).

Karaciğer fonksiyonlarının takibinde kullanılan AST, ALT, ALP' in sentezlendiği dokulardaki sellüler hasar durumunda serum düzeyleri artar . Bunlar karaciğer haricinde myokard, böbrek, iskelet kası, pankreas kaynaklı olabilir (20).

Bu çalışmada dipiridamol uygulanan gruba kontrol grubu karşılaştırıldığında serum AST, ALT, ALP düzeyleri normale yakın olarak saptanmıştır. Bu farkın istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) bulunması karaciğerde meydana gelen sellüler hasarı dipiridamolün azalttığını göstermektedir.

Karaciğer albumin ve globulin yapan tek organdır. Albumin; kanda birçok maddenin taşınması, kanın osmotik basıncının sürdürülmesinde görev alır ve endojen aminoasit kaynağıdır. Serum albumini karaciğer hastalıklarında azalır. Bu çalışmada albumin düzeyi ise kontrol grubuna oranla dipiridamol grubunda yüksek bulunmasına karşın bu fark 24 ve 72. saatler için anlamlı iken ($p<0.05$) 48. saatte istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Albumin yarı ömrü 21 gün olup serum düzeyindeki azalmalar en az üç haftalık hasarı göstermektedir (20). Bu nedenle hepatektomi sonrası erken dönemde hücresel hasarın şiddeti hakkında bilgi vermemektedir.

Klinikte karaciğer hastalıklarında, pıhtılaşma faktörlerinin değerlendirilmesinde en sık kullanılan test protrombin zamanıdır (20). Protrombin zamanı, parankimal hasar hakkında fikir vermesi nedeniyle pre-operatif dönemde biyopsi ya da cerrahi kararı, post-operatif dönemde ise prognozu değerlendirmede önemli bir parametredir (6).

Bu çalışmada PT değerlerinin karşılaştırılmasında ise dipiridamol grupları ile kontrol grupları arasında 24 ve 72. saatler için istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmazken ($p>0.05$), rejenerasyonun en yüksek seviye ulaştığı 48. saatte istatistiksel olarak anlamlı

fark bulunmuştur ($p<0.05$). Bu sonuç, dipiridamolün hepatektomi sonrası kanama diyatezlerini azaltmak amacıyla kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Ağırlık ölçümü dışında, karaciğer rejenerasyonunun değerlendirilmesinde yapılan bazı proliferasyon indeksi parametreleri kullanılmaktadır. PCNA ve mitotik indeks bunlardan en yaygın kullanılan iki tanesidir, bunların dışında KI-67, AG-NOR ve p53 de bu amaçla kullanılmaktadır (43, 87, 88). Mitotik indeks, karaciğer kesitlerinde ek herhangi bir materyal gerektirmemesi ve kolay değerlendirilmesi nedeniyle günümüzde en yaygın kullanılan proliferasyon indeksidir. Malign nedenlerle yapılan rezeksiyonlarda sağkalım hakkında en doğru bilgiyi veren parametre mitotik indekstir (89). Küratif rezeksiyon yapılan hepatosellüler karsinomlu hastalarda sağkalım üzerine etkili faktörlerle ilgili yapılan çalışmada mitotik indeksin, AgNOR ve PCNA'ya göre prognostik değerinin daha fazla olduğu rapor edilmiştir (90).

Hasarsız karaciğerde normal şartlarda mitotik aktivite görülmezken, karaciğerin kitle kaybı olan veya toksik nedenlerle gelişen doku hasarlarında mitotik aktivite artar (91, 92). Bu artış sıçanlarda ilk 24-48 saatte daha belirgindir ve 72. saatten sonra azalır. Laconi ve ark. %70 hepatik rezeksiyon yaptıkları sıçanlarda mitotik hücre sayısının hepatektomi sonrası 24 ve 48. saatlerde 72 ve 144. saatlere oranla daha yüksek olduğunu gösterdiler (93).

Kim ve ark. parsiyel hepatektomi sonrası siklosporinin hepatosit proliferasyonu üzerine etkisini araştırdıkları çalışmalarında, siklosporinin rejenerasyonu artırdığını göstermişlerdir. Bu çalışmada mitotik indeks kontrol grubundaki sıçanlara göre daha yüksek bulunmuştur (94). Rai ve ark. parsiyel hepatektomi yapılan sıçanlarda gadolinium chloride (GdCl) uygulanması ile karaciğer rejenerasyonunu araştırdıkları çalışmalarında, mitotik indeksin rejenerasyona paralel olarak anlamlı olarak yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (95). Selzner ve Clavien tarafından yapılan çalışmada hepatektomi sonrası mitotik indeks 24. saatte % 2, 48. saatte % 3 oranında bulunmuştur (56). Bu çalışmada bu oranlar; kontrol grubunda 24. saatte % 3,2 iken 48. saatte % 6,7

oranında saptanmıştır. Dipiridamol grubunda ise 24, 48 ve 72. saatte sırasıyla % 7.9, % 11.2 ve % 9,3 olarak bulunmuştur.

PCNA, 36kD ağırlığında asidik nükleer proteindir. Hücre döngüsünün geç G1 ve S fazında, hücre çoğalması ve DNA onarımı esnasında salınır (96). PCNA' nın immünohistokimyasal olarak saptanması dokuda proliferen olan hücre fraksiyonunu göstermektedir (97). PCNA incelemesi için herhangi bir antijenin in vivo uygulanması gerekmemektedir (98–100).

Mitotik aktivite gibi PCNA ile boyanan hücreler normal karaciğer dokusunda oldukça az sayıda iken, rejeneren olan karaciğer dokusunda artar. Bu artış mitotik aktivite gibi rejeneren olan karaciğerde 24. ve 48. saatlerde en üst düzeydedir (59).

Kogure ve ark. parsiyel hepatektomi sonrası rejenerasyonu değerlendirirken PCNA ile işaretlemenin 24. saatten başlayıp artarak 48. saatte en yüksek düzeye geldiğini ve 72. saatte düştüğünü rapor etmişlerdir (101). Hepatektomi sonrası rejenerasyonun değerlendirildiği bir çalışmada da PCNA işaretlenme oranının hepatektomi sonrası 24. saatte yükselmeye başladığını bildirilmiştir (102). Benzer şekilde Selzner ve Clavien sıçanlarda hepatektomi sonrası PCNA oranını 24. saatte % 23, 48. saatte ise % 25 olarak bildirmişlerdir (56). Bu çalışmada ise dipiridamol grubunda 24. saatte PCNA ile işaretlenme oranı % 13.9, 48. saatte % 20.9 ve 72. saatte % 14,7 olarak bulunmuştur.

PCNA'nın da mitotik indekse benzer şekilde hepatosellüler karsinomların histolojik özellikleri ile yakın ilişkili olduğu, rekürrens ve sağkalım hakkında son derece yararlı bir gösterge olduğu belirtilmektedir (103).

Bu çalışmada literatür bilgilerine benzer şekilde mitotik indeks ve PCNA ile işaretlenme oranı 24, 48 ve 72. saatlerde kontrol grubuna oranla daha yüksek saptanmış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Bu sonuçlar dipiridamolün rejenerasyon üzerine olumlu etkilerini doku düzeyinde de ortaya koymuştur.

cAMP intrasellüler konsantrasyonunun sürdürülmesi organ canlılığı için son derece önemlidir. Artmış hücre içi cAMP konsantrasyonları hepatosit ve endotel hücrelerinde membran stabilitesini sağlayarak karaciğer için koruyucu rol oynamaktadır (66). Sellüler cAMP intrasellüler ikincil mesajcı olup iskemi-reperfüzyon, toksik hasarlar ya da cerrahi travma gibi bir çok uyarana karşı hücresele yanıtta önemli rol oynamaktadır. intrasellüler cAMP konsantrasyonu adenilat siklaz enzim aktivasyonuna bağlı olarak artarken, fosfodiesteraz enzim aktivasyonuna bağlı olarak azalmaktadır (2, 3, 16, 67). cAMP düzeyindeki bu artış myokarda iyonize Ca^{++} düzeyini artırarak kontraksiyona, vasküler düz kas hücresinde ise cAMP bağımlı kontraktile bir proteinin fosforilasyonu sonrasında uzamış vazodilatasyona neden olmaktadır (2, 68).

Yapılan başka bir çalışmada da endotelial hücrelerde azalmış cAMP konsantrasyonunun ve azalmış adenilat siklaz aktivitesinin hipoksiye karşı koruyucu fonksiyonunun kaybolduğu gösterilmiştir (104). Ayrıca değişen cAMP konsantrasyonlarının vasküler permeabilitenin regülasyonunda da majör rol oynadığı gösterilmiştir (105).

Nakano ve ark. PGI_2 analoglarının sıçan hepatosit kültürlerinde süperoksit tarafından indüklenen hasarı cAMP konsantrasyonunu artırarak engellediğini göstermişlerdir. Bu koruma esas olarak ekstra-sellüler kalsiyumun hücre içine dönmesine engel olarak gerçekleşmektedir (106).

cAMP myokard kontraktilesini ve etkin olduğu organlarda vazodilatasyonu artırarak organlara yeterli kan akımının devamlılığını sağlamaktadır. Ancak cAMP hücre duvarını aşamadığı için eksojen olarak uygulanması olanaksızdır. Bu nedenle hücre içi cAMP düzeyini artıran fosfodiesteraz inhibitörleri gibi ajanların bu amaçla dolaylı kullanımları veya dibutil cAMP gibi yüksek membran permeabilitesine sahip analoglarının kullanımı ön plana çıkmaktadır (107).

Fosfodiesteraz inhibitörlerinin etkileri birkaç mekanizma ile açıklanabilir (108). Bunlardan ilki; hepatic rezeksiyon sonrası intrasellüler cAMP düzeyinin yüksek kalması ve bunun inflamatuvar reaksiyonlarda da koruyucu rol oynamasıdır (2, 16, 109).

Wattanasirichaigoon ve ark. hemorajik şok-resusitasyon modeli uyguladıkları sıçanlarda bir fosfodiesteraz inhibitörü olan lisofilinin anti-inflamatuvar ve sitoprotektif etkisini kanıtlamışlardır (110). Rice ve ark. sıçanlarda lipopolisakkarit ile oluşturdukları hepatit modelinde fosfodiesteraz inhibitörlerinin erken TNF artışını önleyerek etki gösterdiğini belirtmişlerdir (111).

Diğeri hepatik sinüzoidal endotel hücrelerin korumasıdır ki; hepatik travma sonrası primer hedef sinüzoidal endotel hücreleridir (112,113). Bu hücreler iskemi ile birlikte hasar olsun ya da olmasın; hasar sonrası organ disfonksiyonunda önemli rol oynamaktadır (114). cAMP bu hücrelerin bütünlüğü ve bariyer fonksiyonunda son derece önemli rol oynamaktadır (2,108,109,112,114). Fosfodiesteraz inhibitörleri bu koruyucu etkilerini olasılıkla sitoplazmik Ca^{++} mobilizasyonunu inhibe ederek yapmaktadır (115). Bunun yanı sıra artmış kardiyak output ve hepatik vasküler yatağın dilatasyonu da karaciğer kan akımını artırmaktadır (2). Sansoe ve ark. sirozlu hastalarda dipiridamolün portal dolaşıma etkilerine yönelik yaptıkları çalışmada, dipiridamolün portal akımın vasküler rezistansını düşürdüğünü rapor etmişlerdir (12).

Pulmoner hipertansiyon, kalp kapak hastalığı nedeniyle operasyona alınacak hastaların perioperatif tedavisini güçleştirir. Santini ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada nitrik oksit inhalasyonu ve dipiridamolün kardiyak cerrahi sonrası gelişebilecek sekonder portal hipertansiyonda yararlı olduğunu göstermişlerdir. Ve bunların sağ ventrikül disfonksiyonu olan hastaların tedavisinde faydalı olabileceği sonucuna varılmıştır (10).

Bedetti ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada yüksek doz glukoz, insülin ve potasyum solusyonunun akut miyokard infarktüsü geçiren hastalarda sol ventrikül fonksiyonuna etki ederek mortaliteyi azalttığını ve bu solusyona düşük doz dipiridamol eklenmesinin bu etkiyi arttırdığını saptamışlardır (14).

Bu nedenle karaciğere yönelik cerrahi uygulanacak ve özellikle kalp yetmezliği olan yada siroz gibi fonksiyonel rezervi sınırlı hastalarda fosfodiesteraz inhibitörleri tercih edilmesi gereken ajanlar olarak ön plana çıkmaktadırlar.

Fosfodiesteraz inhibitörlerinin diğerk bir etkisi de hepatik stellat hücrelerinin relaksasyonudur. Hepatik stellat hücreleri myozin fibriller içermekte ve Ca⁺⁺-kalmodülin bağımlı bir mekanizma ile kontrakte olmaktadır. İntrasellüler cAMP bu yolu inhibe ederek stellat hücrelerin relakse kalmasını sağlamaktadır. Bu relaksasyonun da hepatik mikrosirkülasyonu artırdığı düşünölmektedir (16, 109, 116).

İkegami ve ark. hepatik stellat hücrelerinin relakse kalmasının sinüzoidal sirkülasyonu artırarak etkilediğini belirtmişlerdir (108). Kawada ve ark. ise disse aralığında bulunan hepatik stellat hücrelerinin cAMP bağımlı bir mekanizma ile relaksasyonunun sağlandığını bildirmişlerdir (116).

Ayrıca fosfodiesteraz inhibitörlerinin nötrofil kaynaklı reaktif oksijen radikallerinin salınımını inhibe ettiğini belirtilmektedir. Bu etkisini hangi yolla yaptığına ilişkin net bir bilgi elde edilememiştir ancak hücre membran kompozisyonunu değıştirerek yapabileceğini düşünölmektedir (117).

Bu çalışmada da eksojen olarak uygulanan dipiridamol hepatektomi sonrası karaciğerk rejenerasyonunu gerek morfolojik gerekse fonksiyonel zeminde artırmıştır ve başta dolaşım bozukluğu, hepatik yetmezlik olmak üzere birçok oluşabilecek doku hasarının azaltılmasında etkili olacaktır.

Bu nedenle fosfodiesteraz inhibitörleri hepatik rezeksiyon sonrası morbidite ve mortalitenin azaltılmasında etkili olabilecek ajanlar olarak umut vermektedirler.

SONUÇLAR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hakan Çetinsaya DEKAM' da gerçekleştirilen, Deneysel hepatik rezeksiyon modelinde dipiridamolün karaciğer rejenerasyonu üzerine etkisinin araştırıldığı bu çalışmada elde edilen sonuçlar şu şekildedir:

1. Bu çalışmada yaş karaciğer ağırlığı kullanılarak saptanan ve morfolojik olarak karaciğer rejenerasyon oranını temsil eden rölatif karaciğer ağırlıkları karşılaştırıldığında dipiridamol grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Dipiridamol ve kontrol grupları 24, 48 ve 72. saatlerde aralarında karşılaştırıldıklarında kontrol grubunda 48 ve 72.saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken; dipiridamol grubunda her üç zaman periyodunda anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu sonuçlar dipiridamolun deneysel hepatik rezeksiyon modelinde morfolojik karaciğer onarımını artırıcı etkisi olduğunu göstermektedir.

2. Çalışma ve kontrol gruplarında biyokimyasal olarak karaciğerin fonksiyonel rezervini temsil eden serum AST, ALT, ALP ve albumin düzeyleri araştırılmıştır. AST, ALT ve ALP değerleri 24, 48 ve 72. saatler için her iki grup kendi aralarında karşılaştırıldıklarında AST, ALT değerlerinde her iki grupta da 24. ve 72. saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanırken; 48.saatte anlamlı bir fark

saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo VII). ALP değerleri karşılaştırıldığında her üç periyotta kontrol ve dipiridamol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

Bu zaman periyotları açısından gruplar kendi içlerinde karşılaştırıldığında dipiridamol grubunda AST ve ALP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark varken ALT için yalnız 48 ve 72. saatler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Albumin değerleri 24, 48 ve 72. saatler için her iki grup kendi aralarında karşılaştırıldıklarında dipiridamol grubunda 24 ve 72. saatler için kontrol grubundan anlamlı olarak farklı bulunurken 48. saat için anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Gruplar kendi içinde karşılaştırıldığında ise albumin değerleri arasında kontrol grubunda her üç zaman periyodu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Dipiridamol grubunda ise 48 ve 72. saatler arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu biyokimyasal sonuçlar dipiridamolün mevcut karaciğer rezervinin korunması ve fonksiyonel rejenerasyonunda olumlu etkileri olduğunu göstermektedir.

3. Bu çalışmada parankimal hasar ve fonksiyonel rejenerasyon hakkında önemli bulgular veren protrombin süreleri karşılaştırılmış. Dipiridamol grubu ile kontrol grubu arasında sadece 48. saat için anlamlı farklılık saptanırken 24 ve 72. saatler için istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Gruplar kendi içlerinde karşılaştırıldığında ise gerek dipiridamol gerekse kontrol grubunda her üç zaman periyodu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu sonuçlar dipiridamolün protrombin süresi üzerine etkisi olduğunu ve sadece 48. saatteki değerlerde anlamlı bir değişiklik yaptığını göstermiştir.

4. Karaciğer rejenerasyonunun histopatolojik göstergeleri olan mitotik indeks ve PCNA ile işaretlenme oranlarının karşılaştırıldığı bu çalışmada; dipiridamol grubu ile kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Gruplar kendi içinde karşılaştırıldığında ise Dipiridamol grubunda 24, 48 ve 72. saatlerdeki mitotik indeks oranları arasında ise 24 ve 48. saatler ve 24 ve 72. saatler arasında anlamlı fark vardı

($p < 0.05$). Kontrol grubunda ise 24. ve 72. saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

PCNA ile işaretlenme oranı gruplar kendi içlerinde karşılaştırıldıklarında hem dipiridamol hemde kontrol grubunda 24, 48 ve 72. saatler arasında anlamlı iken ($p < 0.05$) 24. ve 72. saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Bu sonuçlar dipiridamolun karaciğer rejenerasyonunu artırdığını göstermektedir. Yapılacak ileri çalışmalarda dipiridamolün klinik olarak karaciğer rezeksiyonlarında kullanımı dikkate alınabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Andreoli TE. Liver. In: Fallon MB, McGuire BM, Abrams GA, Arguedas MR (Eds). Cecil Essentials of Medicine 5th Edition. WB Saunders Company 2001; pp 365-398.
2. Skoyles J.R, Sherry M. Pharmacology, mechanisms of action and uses of selective phosphodiesterase inhibitors. Br J Anaesth 1992; 68: 293-302.
3. Campbell P.N, Smith A.D. Biochemistry Mustrated. Churchill Livingstone International Student Editions, New York 1988, pp 188-194.
4. Fausto N. Liver regeneration. J Hepatology 2000; 32 (suppl 1): 19-31.
5. Victor Ankoma-Sey. Hepatic regeneration. News in Physiological Sciences 1999; 14: 149-155.
6. Akcan A, Kucuk C, Ok E ve ark. The effect of amrinone on liver regeneration in experimental hepatic resection model. J Surg Res 2006; 130: 66-72.
7. İnce Ö. Deneysel hepatik rezeksiyon modelinde follistatinin hepatik rejenerasyon üzerine etkisi. Erciyes Üni. Tıp Fak. Uzmanlık tezi ; 2003.
8. Deneme M. A. Ratlarda oluşturulan deneysel tıkanma sarılığı modelinde transforming growth factor beta 1 blokajının parsiyel hepatektomi ile indüklenen karaciğer rejenerasyonu üzerine etkisi. Erciyes Üni. Tıp Fak. Uzmanlık tezi ; 2005.
9. Kayaalp O. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji 2002; 2. Cilt ss: 1417-1418.

10. Santini F, Casali G, Franchi G et al. Hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and phosphodiesterase inhibitor (dipyridamole) on secondary pulmonary hypertension following heart valve surgery in adults. *Int J Cardiol* 2005; 103; 156-163.
11. Gacar M.N, Komsuoğlu B, Utkan T. Kalp-Damar Hastalıkları Farmakolojisi 2005; ss 237-238
12. Sansoe G, Ferrari A, D'Alimonte P, Trenti T, Zoboli P, Romagnoli R, Villa E, Manenti F. Beneficial Hemodynamic Effects of Dipyridamole on Portal Circulation in Cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1998; 3; 429-433.
13. Riksen N.P, Oyen W.J.G, Remakers B.P, Broek P.H.H, Engbersen R, Boerman O.C, Smits P, Rongen G.A. Oral therapy with dipyridamole limits ischemia-reperfusion injury in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78; 52-59
14. Bedetti G, Pizzi C, Gabrieli L, Varga A, Pasanisi E, Bugiardini R, Picano. The beneficial effect of insulin, glucose, and dipyridamole on regional left ventricular function early after acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2005; 102; 255-258.
15. Chakrabarti S, Vitseva O, Iyu D, Varghese S, Freedman J. Beyond hemostasis: The antiinflammatory and antioxidant effects of dipyridamole. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77; 11.
16. Polson JB, Strada SJ. Cyclic nucleotid phosphodiesterases and vascular smooth muscle. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1996; 36: 403-427.
17. Kuran O. Sistematik Anatomi. Filiz Kitabevi, İstanbul 1983; ss 429-443.
18. Lafortune M, Madore F, Patriguin H. Segmental anatomy of the liver. *Radiology* 1991; 181: 443- 448.
19. Meyers WC, Jones RS. Anatomy. In Meyers WC, Jones RS (eds) *Textbook of liver and biliary surgery*. 18-38, JB Lippincott Company Philadelphia 1990.
20. Brunnicardi FC. Liver. In : Brunnicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, (Eds). *Schwartz's Principles of Surgery* (8th Int. ed.). McGraw-Hill, Philadelphia 2005; pp 1139-1187.

21. Townsend MC, Beauchamp RD, Evers BM. Liver. In: Meyers WC, Chan RS (Eds). Sabiston Textbook of Surgery 16th. WB Saunders Company, Philadelphia 2001; pp 997-1059.
22. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Basic histology 9th. Lange, Connecticut 1998; pp 307-320.
23. Norton JA, Bollinger RR, Chang AE, et al. Liver. In: Hemming A, Gallinger S (Eds). Surgery, Basic Science and Clinical Evidence. Springer, San Francisco 2000; pp.585-616.
24. Skandalakis JE, Gray SW, Rowe JS. Anatomical complications in general surgery. McGraw-Hill Book Company, New York 1986; pp.103-24.
25. Huguet C, Addario-Chieco P, Gavelli A, et al. Technique of hepatic vascular exclusion for extensive liver resection. Am J Surg 1992; 163:602-605.
26. Bismuth H. Surgical anatomy of the liver. In Bengmark S, Blumgart LH (eds) Liver surgery. Churchill Livingstone, Edinburgh 1986; pp.1-7.
27. Launois B, Jamieson GG. Modern operative techniques in liver surgery. Churchill Livingstone Edinburgh 1993; pp.673-679.
28. Delattre JF, Avisse C, Flament JB. Anatomic basis of hepatic surgery. Surg Clin N Am 2000; 80: 345-362.
29. Dominioni L, Chiappa A, Cuffari S, Dionigi R. Vascular occlusions during resection of the liver. In: Dionigi R, Madariaga J (eds). New technologies for liver resections. Karger Landes Systems Basel 1997; pp. 68-94
30. Gerbe MA, Swan NT. Histology of the liver. Am J Surg Pathol 1987; 11:709-722.
31. Jarnagin WR, Fong Y, Blumgart LH, Launois B. Hepatic resection. In: Schein M, Wise L(eds). Crucial controversies in surgery. Karger Landes Systems Basel 1997; pp. 201-216.
32. Guyton AC. Liver. In: Guyton AC (Ed.). Textbook of medical physiology (7th ed.). WB Saunders, Philadelphia 1986; pp.1203-1208.
33. Gall EA, Mostofi FK (Eds). The liver. Huntington NY, R.E. Krieger Publishing Co. 1980; pp.136-144.

34. Kraus-Friedman N. Hormonal regulation of hepatic gluconeogenesis. *Physiol. Rev.* 1984;64:170-171.
35. Keppens S, Vandekerckhove A, Moshage H, Yap SH, Aerts R, Wulf HD. Regulation of glycogen phosphorylase activity in isolated human hepatocytes. *Hepatology* 1993; 17: 610-614.
36. Ratych RE, Smith GW. Anatomy and Physiology of the Liver. In: Zuidema GD, Orringer MB, Ritchie WB, et al (Eds). *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract* (4 th). WB Saunders, Philadelphia 1996; pp. 357-373.
37. Bucher NLR, Larmer SR. Liver regeneration following partial hepatectomy; genes and metabolism. In: Strain AJ, Diehl AM. (Eds). *Liver Growth and Repair*. London: Chapman & Hall: 1998; pp. 3- 27.
38. Micholopoulos GK, De Frances MC. Liver regeneration. *Science* 1997; 276: 60-66.
39. Francavilla A, Zeng Q, Polimeno L. Small-for-size liver transplanted in to larger recipient: a model of hepatic regeneration. *Hepatology* 1994; 19: 210-16.
40. Souba WW, Wilmore DW. Animals Models of Liver Regeneration. In: Rozga J (Eds). *Surgical Research*. Academic Press, San Diego California 2001; pp 623-636.
41. Schulte-Hermann R, Grasl-Kraupp E, Bursch W. Apoptosis and hepatocarcinogenesis. In: Jirtle RL, (Ed). *Liver Regeneration and Carcinogenesis. Molecular and Cellular Mechanisms*. Academic Press, San Diego California; 1995; pp.141–178.
42. McGowan JA, Strain A and Bucher NLR. DNA synthesis in primary cultures of adult rat hepatocytes in a defined medium: Effects of epidermal growth factor, insulin, glucagon and cyclic-AMP. *J Cell Physiol* 1981; 108 :353-360.
43. Taub R, Greenbaum LE and Peng Y. Transcriptional regulatory signals define cytokine-dependent and –independent pathways in liver regeneration. *Sem Liver Dis* 1999;19:117-127.
44. Diehl AM, and Rai RM. Regulation of signal transduction during liver regeneration. *FASEB J.* 1996; 10: 215-227.

45. Kam I, Lynch S, Svanas G. Evidence that host size determines liver size; studies in dogs receiving orthotopic liver transplants. *Hepatology* 1987; 7: 362–366.
46. Higgins GM, Anderson RM. Experimental pathology of the liver: Restoration of the liver on the white rat following partial surgical removal. *Arch Pathol* 1931; 12: 186-202.
47. Tuzcek HV, and Rabes H. Loss of proliferation capacity of hepatocytes following subtotal hepatectomy. *Experientia* 1971 ;27: 26-530.
48. Eguchi S, Kamlot A, Ljubimova J, et al. Fulminant hepatic failure in rats: Survival and effect on blood chemistry and liver regeneration. *Hepatology* 1996;24:1452-1459.
49. Alcorn J, Feitelberg MJ, Brenner D. Transient induction of c-jun during hepatic regeneration. *Hepatology* 1990; 11: 909-915.
50. Haber AH, Mohn KL, Diamond RH. Induction patterns of 70 genes during nine days after hepatectomy define the temporal course of liver regeneration. *J Clin Invest* 1993; 91:1319-1326.
51. Fitz Gerald M, Weber E, Donovan J, Fausto N. Rapid DNA binding by nuclear faktor- κ B in hepatocytes at the start of liver regeneration. *Cell Growth Diff* 1995; 6: 417–427.
52. Cresman DE, Diamond RH, Taub R. Rapid activation of the STAT 3 transcription complex in liver regeneration. *Hepatology* 1995; 21: 1443-1449.
53. Iimura Y, Nishiura T, Hellerbrand C. NF κ B prevents apoptosis and liver dysfunction during liver regeneration. *J Clin Invest* 1998; 101: 802-811.
54. Tzung SP, Fausto N, Hockenbery DM. Expression of Bcl–XL family during liver regeneration and identification of Bcl–XL as a delayed early response gene. *Am J Pathol* 1997;150:1985-1995.
55. Selden AC, Hodgson HJF. Growth factors and the liver. *Gut* 1991;32:601-603.
56. Selzner M, Clavien PA. Failure of regeneration of the steatotic rat liver: Disruption at two different levels in the regeneration pathway. *Hepatology* 2000; 31: 35-42.

57. Court FG, Wemyss-Holden SA, Dennison AR, Maddern GJ. The mystery of liver regeneration. *Br J Surg* 2002; 89: 1089-1095.
58. Okano T, Tsubouchi T, Yamashita Y, Wakanabayashi H, Tanaka S. Hepatic protein synthesis in the regenerating rat liver after hepatopancreatectomy. *Surg Today* 1997; 27: 511-517.
59. Tanno M, Taguchi T. Proliferating cell nuclear antigen in normal and regenerating rat livers. *Exp Mol Pathol* 1999; 67: 192-200.
60. Bursch W, Oberhammer F, Schulte-Hermann R. Cell death by apoptosis and its protective role against disease. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13: 245-251.
61. Yasuda H, Mine T, Shibata H, et al. Activin A: An autocrine inhibitor of initiation of DNA synthesis in rat hepatocytes. *J Clin Invest* 1993; 92: 1491-1496.
62. Taira K, Hiroyasu S, Shiraishi M, Muto Y, Koji T. Role of the Fas system in liver regeneration after a partial hepatectomy in rats. *Eur Surg Res* 2001; 33: 334-341.
63. Martinez-Hernandez A, Amenta PS. The extra-cellular matrix in hepatic regeneration. *FASEB J* 1995; 9: 1401-1410.
64. Martinez-Hernandez A, Amenta PS. Morphology, localization and origin of the hepatic extracellular matrix. In *Extracellular Matrix; Chemistry, Biology and Pathobiology with Emphasis on the liver*. Zern MA, Reid L (eds). Marcel Dekker-NewYork.1993.pp.255-327.
65. Cressner AM, Bachem MC. Cellular sources of non-collagenous matrix proteins: role of fat-storing cells in fibrogenesis. *Semin Liver Dis* 1990; 26: 30-46.
66. Tomita I, Sawa M, Munakata T, Tanaka K. The beneficial effect of dibutyryl cyclic adenosine monophosphate on warm ischemic injury of the rat liver induced by cardiac arrest. *Transplantation* 1996; 62: 167-173.
67. Reuter H. Localisation of beta adrenergic receptors and effects of noradrenaline and nucleotides on action potentials, ionic currents and tension in mammalian cardiac muscle. *J Physiology (London)* 1974; 242: 429-451.
68. Garcia-Rinaldi R, Soltero ER, Carballido J, Mojica J. Intraluminal milrinone for dilation of the radial artery graft. *Tex Heart Inst J* 1999; 26: 189-191.

69. Chow B J W, Beanlands R, Lee A, Dasilva J, Kemp R, Alkahtani A, Ruddy T. Treadmill exercise produces larger perfusion defects than dipyridamole stress N-13 ammonia positron emission tomography. *J Am Coll Card.*2006;47:411-416.
70. Emond J, Capron-Leadereau M, Merrigi F, Bernuau J, Reynes M, Houssin D. Extent of hepatectomy in rats. *Eur Surg Res* 1989; 21: 251-259.
71. Wang X, Anderson R, Soltesz V, et al. Effect of portal hypertension on bacterial translocation induced by major liver resection in rats. *Eur J Surg* 1993; 159: 343-350.
72. Taniguchi M, Magata S, Suzuki T et al. Effect of dipyridamole on Ischemia and reperfusion injury of canine liver. *Transplantation proceedings.* 2001; 33(1-2), 933.
73. Taniguchi M, Magata S, Suzuki T, Shimamura T, Jin MB, Lida J, Furukawa H, Todo S. Dipyridamole protects the liver against warm ischemia and reperfusion injury. *J Am Coll Surg.*2004, 198(5), 758-769.
74. Fishback FC. A morphologic study of regeneration of the liver after partial removal. *Arch Pathol* 1929; 7: 956-977.
75. Kagure K, Zhang YQ, Shibata H, Kojima I. Immediate onset of DNA synthesis in remnant rat liver after 90% hepatectomy by an administration of follistatin. *J Hepatol* 1998; 28: 977-984.
76. Steer CJ. Liver regeneration. *FASEB J* 1995; 9; 1396-1400.
77. Sauba WW, Wilmore DW. Animal Models of Liver Regeneration. In: Rozga J (Eds). *Surgical Research.* Academic Press, San Diego California 2001; pp 623-636
78. Palmes D, Spiegel H. Animal Models of Liver Regeneration. *Biomaterials* 2004; 1601-1611.
79. Weinbren K, Hadjis NS. Compensatory hyperplasia of the liver. In "Surgery of the Liver and the Biliary Tract" (Ed). LH Blumgart. Vol I. Churchill Livingstone inc. 1988;p.49.
80. Takano S, Oishi H, Kano S, Kawakami S, Nakamura M, Kubota N. Retrospective analysis of type of hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2000; 87: 65-70.

81. Franco D, Borgonova G. Liver resection in cirrhosis of liver. In: Blumgart LH (Ed). Surgery of the liver and biliary tract. 2nd ed. Edinburg: Churchill Livingstone, 1994: 1539-1555.
82. Torzilli G, Makuuchi M, Inoue K, Takayama T. No-mortality liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic and non-cirrhotic patients: is there a way? A prospective analysis of our approach. Arch Surg 1999; 134: 984-992.
83. Midorikawa Y, Kubota K, Takayama T et al. A comparative study of prospective complications after hepatectomy in patients with and without chronic liver disease. Surgery 1999; 126: 484-491.
84. Fan S-T, Lo C-M, Liu C-L, Lam C-M. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma toward zero hospital deaths. Ann Surg 1999; 229: 322-330.
85. Shapiro R, Venkataraman R, Warty VS et al. FK 506 interaction with danazol. Lancet 1993; 341: 8853-8856.
86. Hua-Sheng H, Rosenlof L, Jones S. Bile secretion and liver regeneration in partially hepatectomized rats. Ann Surg 1993; 218: 176-182.
87. Hall PA, Levison DA. Assessment of cell proliferation in histological material. J Clin Pathol 1990; 43: 184-192
88. Baak JPA. Mitosis counting in tumors. Hum Pathol 1990; 21: 683-685.
89. Ouchi K, Sugawara T, Ono H, et al. Mitotic index is the best predictive factor for survival of patients with resected hepatocellular carcinoma. Dig Surg 2000;17:42-48.
90. Ebel J, Neid M, Tannapfel A, et al. Prognostic significance of proliferation markers in hepatocellular carcinoma (HCC). Zentralbl Chir 2000;125:597-601.
91. Border WA, Noble NA. Transforming growth factor β in tissue fibrosis. N Engl J Med 1994;331:1286-1292.
92. Bachem MG, Sell KM, Melchior R, Kropf J, Eller T, Gressner AM. Tumor necrosis factor alpha and transforming growth factor β 1 (TGF β 1) stimulate fibronectin synthesis and the transdifferentiation of fat-storing cells in the rat liver into myofibroblasts. Virchows Arch B Cell Pathol 1993;63:123-130.

93. Laconi S, Curreli F, Diana S, et al. Liver regeneration in response to partial hepatectomy in rats treated with retrorsine: a kinetic study. *J Hepatol* 1999;31:1069-1074.
94. Kim YI, Salvini P, Auxilia F, Calne RY. Effect of cyclosporin A on hepatocyte proliferation after partial hepatectomy in rats: comparison with standard immunosuppressive agents. *Am J Surg* 1988;155:245-249.
95. Rai RM, Yang SQ, McClain C, et al. Kupffer cell depletion by gadolinium chloride enhances liver regeneration after partial hepatectomy in rats. *Am J Physiol* 1996;193:909-918.
96. Yamano T, Hirai R, Hato S, et al. Delayed liver regeneration with negative regulation of hepatocyte growth factor and positive regulation of transforming growth factor- β RNA after portal branch ligation in biliary obstructed rats. *Surgery* 2002;131:163-171.
97. Hall PA, Levison DA, Woods AL. Proliferating cell nuclear antigen immunolocalization with evidence of deregulated expression in some neoplasms. *J Pathol* 1990; 162: 285-290.
98. Iatropoulos MJ, Williams GM. Proliferation markers. *Exp Toxicol Pathol* 1996;48: 175-181.
99. Andıran F, Ayhan A, Tanyel C, Abbasoğlu O, Sayek İ. Regenerative capacities of normal and cirrhotic livers following 70% hepatectomy in rats and effect of alfa-tocopherol on cirrhotic regeneration. *J Surg Res.* 2000; 89: 184-188.
100. Rudolph P, Peters J, Lorenz D, Schmidt D, Parwaresch R. Correlation between mitotic and Ki-67 labeling indices in paraffin-embedded carcinoma specimens. *Hum Pathol* 1998; 29:1216-1222.
101. Kogure K, Zhang YQ, Shibata H, Kojima I. Immediate onset of DNA synthesis in remnant rat liver after %90 hepatectomy by an administration of follistatin. *J Hepatol* 1998; 28: 977-984.
102. Assy N, Spira G, Paizi M, Shenkar L, Kraizer Y. Effect of vascular endothelial growth factor on hepatic regenerative activity following partial hepatectomy in rats. *J Hepatol* 1999; 30: 911-915.

103. Kitamoto M, Nakanishi T, Kira S, Kawaguchi M, Nakashio R, Suemori S. The assessment of proliferating cell nuclear antigen immunohistochemical staining in small hepatocellular carcinoma and its relationship to histologic characteristics and prognosis. *Cancer* 1993; 72: 1859-1865.
104. Ogawa S, Koga S, Kuwabara K, et al. Hypoxia-induced increased permeability of endothelial monolayers occurs through lowering of cellular cAMP levels. *Am J Physiol* 1992; 262: 546-550.
105. Stelzner TJ, Weil JV, O'Brien RF. Role of cAMP in the induction of endothelial barrier properties. *J Cell Physiol* 1989; 139: 157-164.
106. Nakano H, Monden M, Umeshita K. Cytoprotective effect of prostaglandin I₂ analogues on superoxide-induced hepatocyte injury. *Surgery* 1994; 116: 883-889.
107. Hsie AW, Kawashima K, O'Neill JP. Possible role of adenosine cyclic 3'-5' monophosphate phosphodiesterase in the morphological transformation of Chinese hamster ovary cells mediated by N₆O₂ dibutryl adenosine cyclic 3'-5' monophosphate. *J Biochem* 1975; 250: 980-989.
108. Ikegami T, Nishizaki T, Hiroshige S et al. Experimental study of a type III phosphodiesterase inhibitor on liver graft function. *BJS* 2001; 88: 59-64.
109. Beavo JA, Conti M, Heaslip RJ. Multiple cyclic nucleotide phosphodiesterases. *Mol Pharmacol* 1994; 46: 399-405.
110. Wattanasirichaigoon S, Menconi MJ, Fink MP. Lisofylline ameliorates intestinal and hepatic injury induced by hemorrhage and resuscitation in rats. *Crit Care Med* 2000; 28: 1540-1549.
111. Rice CG, Brown PA, Nelson RJ. Protection from endotoxic shock in mice by pharmacologic inhibition of phosphatidic acid. *Proc Soc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 3857-3861.
112. Nishizaki T, Okana S, Uchiyama H, Ikegami T, Hashimoto K, Minogawa R. Intraoperative hyaluronic acid clearance predicts postoperative graft function in living related liver transplantation. *Int Surg* 1999; 84: 262-265.

113. Soejima Y, Yanaga K, Nishizaki T, Yoshizumi T, Uchiyama H. Effect of specific neutrophil elastase inhibitor on ischemia/ reperfusion injury in rat liver transplantation. *J Surg Res* 1999; 86: 150-154.
114. Pober JS, De Slavik MR, Luca LG, Richia AJ. Elevated cyclic AMP inhibits endothelial cell synthesis and expression of TNF- induced endothelial leukocyte adhesion molecule-1, and vascular cell adhesion molecule-1, but not intercellular adhesion molecule-1. *J Immunol* 1993; 150: 5114-5123.
115. Sill JC, Bertha B, Berger I, Uhl C, Nugent M, Folts J. Human platelet Ca²⁺ mobilization, glycoprotein II b/ III a activation and experimental coronary thrombosis in vivo in dogs are all inhibited by the inotropic agent amrinone. *Circulation* 1997; 96: 1647-1653.
116. Kawada N, Inone M. Effect of adrenomedullin on hepatic pericytes (stellate cells) on the rat. *FEBS Lett* 1994; 356: 109- 113.
117. Mikawa K, Akamatsu H, Nishina K, Shiga M, Maekawa N, Obara H, Niwa Y. The effect of phosphodiesterase III inhibitors on human neutrophil function. *Crit Care Med* 2000; 28: 1001-1005.

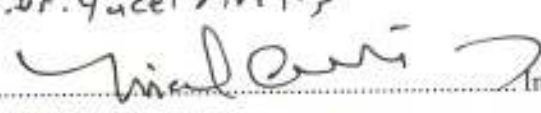
TC.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Arş. Gör.Dr. Hüseyin Esin' e ait, deneysel hepatik rezeksiyon modelinde dipiridamolün karaciğer rejenerasyonu üzerine etkisi adlı çalışma, jürimiz tarafından Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : 28.07.2006

İmza



prof. Dr. Yücel Arıtaş
Başkan.......... İmza

Üye Prof. Dr. Firdağ M. Sözüer..... İmza 

Üye Prof. Dr. Halit Madençin..... İmza 

Üye Doç. Dr. Can Küçük..... İmza 

Üye Dr. Tahir Altın..... İmza 