

40650

T.C.
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

**SIÇANLARDA PARSİYEL HEPATEKTOMİDEN SONRA KARACİĞER REJENERASYONU
ÜZERİNE APROTİNİN, SİKLOSPORİN VE SOMATOSTATİN ETKİLERİNİN
KONTROLLÜ OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI**

(DENEYSEL ÇALIŞMA)

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Metin Kapan

İZMİR İLİ SAĞLIK BAKANLIĞI
T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İstanbul-1994

ÖNSÖZ

Genel Cerrahi ihtisasım süresince her türlü desteğini gördüğüm İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof.Dr.Hürol İnel ve yetişmemde büyük emeği geçen tez yönetmenim Sayın Prof.Dr.Feridun Şirin ile tüm hocalarıma, başasistan ve asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi ifade ederim.

Ayrıca tez çalışmam sırasındaki yardımlarından dolayı Patoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Feriha Öz ve Doç. Dr. Süha Göksel ile Op. Dr. Turgut İpek ve Dr. Aslı Şad' a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

1-GİRİŞ.....	2
2-GENEL BİLGİLER.....	3
3-GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
4-BULGULAR.....	38
5-TABLolar.....	48
6-GRAFİKLER.....	53
7-TARTIŞMA	59
8-SONUÇ.....	78
9-KAYNAKLAR	81

GİRİŞ

Organizmanın vazgeçilmez organı olan karaciğerin büyük bir rejenerasyon yeteneği vardır. Karaciğer fonksiyonlarının normal olması şartıyla insanda %70-80 oranında hepatektomi güvenle yapılır ve 6-12 ay arasında değişen bir sürede karaciğerin bakiye dokusu preoperatif boyutlarına erişir^{1,2,3}.

Karaciğer dokusunun kaybı halinde önce geriye kalan hücrelerde hipertrofi gelişir ve bunu hızlı bir hiperplazi izler. İşte karaciğer dokusunun bu yeteneği sayesinde karaciğer üzerinde majör cerrahi girişimler yapılabilir³.

Karaciğer rejenerasyonu enzimatik ve humoral mekanizmalar yoluyla gerçekleşmektedir. Bugüne kadar karaciğerin rejenerasyonu üzerine etkisi olduğu düşünülen birçok faktör araştırılmıştır (yaş, portal dolaşım, hormonlar, vitaminler, enfeksiyon...). Bazı kimyasal maddelerinde (ilaçlar, otokoidler...) karaciğer rejenerasyonu üzerinde etkileri vardır. Bunların bir kısmının direkt hepatotrofik etkisinin olduğu, bir kısmının da hepatotrofik faktörleri uyardığı öne sürülmektedir. Bu noktadan hareketle, karaciğer rejenerasyonu üzerine etkili olabilecek; aprotinin, somatostatin, ve siklosporinin rejenerasyon üzerindeki etkilerini ortaya koymak üzere deneysel bir çalışma yapılmıştır.

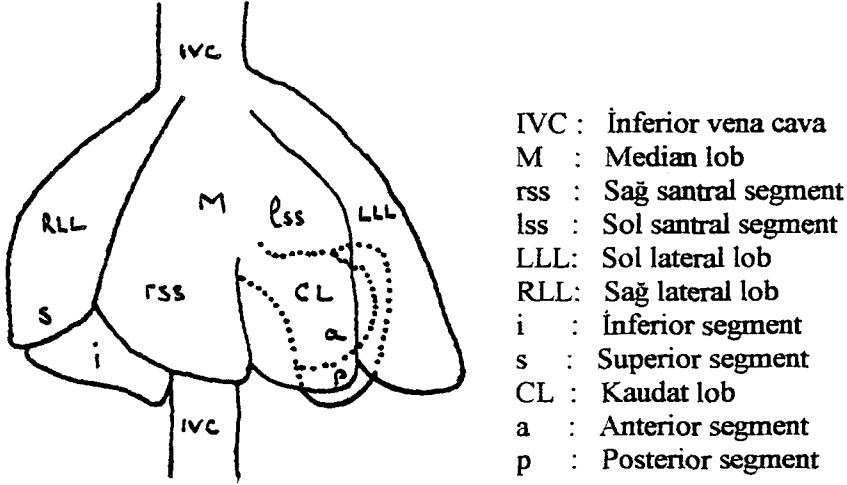
GENEL BİLGİLER

ANATOMİ

Sıçan karaciğeri; dört ana lobdan oluşan koyu kırmızı renkte, sert parankimatöz bir organdır (şekil 1). Median lob, hepatik ligamana ait olan derin bir longitudinal fissür ile sağ ve sol santral segmentlere ayrılır. Sağ santral segmentin hemen arkasında, transvers bir fissürle superior ve inferior olmak üzere iki küçük segmente ayrılan sağ lateral lob yer alır. Sol lateral lob ise en büyük lobdur ve sol santral segmentin hemen arkasında yer alır. En derin planda da anterior ve posterior segmentleri bulunan kaudat lob yer alır^{4,5,6}.

Sıçanda safra kesesi bulunmaz, çeşitli segment ve loblardan çıkan safra kanalcıkları hilus civarında birleşerek ana safra kanalı olan duktus koledokusu meydana getirirler.

Anatomik olarak şekil' 1 de görülen, her iki santral segmenti ile median lob ve sol lateral lob birlikte cerrahi olarak çıkartılmaya uygun durumdadırlar. Deneysel çalışma esnasında yaptığımız % 70' lik hepatektomi, bu iki lobun rezeksiyonu ile gerçekleştirildi.



- IVC : İnferior vena cava
 M : Median lob
 rss : Sağ santral segment
 lss : Sol santral segment
 LLL: Sol lateral lob
 RLL: Sağ lateral lob
 i : İnferior segment
 s : Superior segment
 CL : Kaudat lob
 a : Anterior segment
 p : Posterior segment

Şekil 1: Sığan karaciğer anatomisi (şematik)⁵

FİZYOLOJİ

Karaciğerde birbiriyle ilişkili dört fizyolojik-anatomik ünite yer alır. Bunlar:

1-Dolaşım sistemi: Karaciğerin çift kan desteği vardır, bu sistemle intestinal sistemden absorbe edilen materyal metabolize edilmek üzere karaciğere taşınır. Kan damarlarına da lenfatikler ve sinir lifleri eşlik eder ki, bunlarda kan akımının ve intrasinüzoidal basıncın regülasyonunu temin eder.

2-Bilier sistem: Karaciğer hücreleri tarafından sekrete edilen, bilirubin, kolesterol ve detoksifiye ilaçlar gibi maddelerin karaciğerden atılmasını temin eden kanallar sistemidir.

3-RES: Retikuloendotelial sistem, hücrelerinin yaklaşık % 60' ı, karaciğerde bulunur. Karaciğerdeki RES elemanları Kupffer hücreleri ve endotel hücreleridir.

4-Fonksiyonel karaciğer hücreleri: Çok geniş aktivite alanları vardır. Depolama, sekresyon, anabolik ve katabolik aktiviteleri olan hücrelerdir. Bu fonksiyonları için büyük miktarda enerji gereksinimleri olur⁷.

Karaciğerin metabolik fonksiyonları şu şekilde özetlenebilir;

a) Karbonhidrat metabolizması ile ilgili olarak; glikojen depolama, galaktoz ve fruktozun glikoza çevrilmesi, glikoneojenez, karbonhidrat metabolizmasının ara ürünlerinden birçok önemli kimyasal maddenin oluşturulması,

b) Yağ metabolizması ile ilgili olarak; yağ asitlerinin β oksidasyonu ve asetoasetik asit oluşumu, lipoproteinlerin büyük kısmının yapılması, kolesterol ve fosfolipid sentezi, karbonhidrat ve proteinlerin yağa çevrilmesi,

c) Protein metabolizması ile ilgili olarak; aminoasitlerin deaminasyonu, üre oluşumu ile amonyağın vucut sıvılarından uzaklaştırılması, plazma proteinlerinin sentezi,

d) Başlıca A, D ve B12 vitaminlerinin depolanması,

e) Koagülasyon faktörlerinin büyük bölümünün yapılması,

f) İlaçlar dahil olmak üzere birçok maddenin detoksifikasyonu,

g) Ferritin tarzında demir depolanması, olarak sıralanabilir^{3,7,8}.

FONKSİYONEL ANATOMİ:

Karaciğerin fonksiyonel ünitesi birkaç mm uzunluğundaki lobüldür. Karaciğer lobülleri hepatik venlere, oradan da v.cavaya boşalan bir santral ven etrafındaki yapılardan oluşur. Lobülü santral venden etrafa ışınal tarzda uzanan hepatik hücresel plaklar oluşturur. Her bir plak bir ya da iki hücre kalınlığındadır. Komşu hücreler arasında bulunan küçük safra kanalcıkları komşu karaciğer lobüllerini ayıran fibröz

bölmelerden kaynaklanan safra kanallarına dökülür. Bu bölmeler içinde bulunan portal venüllere kan, portal venden gelir. Venüllerden kan, hepatik plaklar arasında dallanarak uzanan yassı hepatik sinusoidlere, oradan da santral vene dökülür. Böylece karaciğer hücreleri sürekli olarak portal venöz kana maruz kalır.

Portal venüllerden başka, hepatik arterioller de interlobüler septalarda bulunmaktadır. Bu arterioller septal dokuların arteriel kanını sağlarlar ve çoğu kez kanını, interlobüler septadan lobülün uzunluğunun 1/3' ü kadar uzaklıkta doğrudan hepatik sinusoidlere boşaltırlar.

Venöz sinusoidlerin çevresinde iki çeşit hücre bulunur ;

- a)Tipik endotel hücreleri,
- b)Büyük Kupffer hücreleri,

Doku makrofajları olan bu hücreler kandaki bakteri ve öteki yabancı maddeleri fagosit ederler. Venöz sinusoidleri çevreleyen endotel hücrelerinde hemen hemen 1 mikron çapında çok geniş porlar bulunur. Bu tabakanın altında, endotel hücreleriyle karaciğer hücreleri arasında çok dar bir doku aralığı vardır ki, buna Disse aralığı denir. Endotelin büyük porları nedeniyle plazmadaki çeşitli maddeler, hatta plazma proteinlerinin büyük bir bölümü Disse aralığına serbestçe difüze olabilirler.

İnterlobüler septumlarda çok sayıda terminal lenfatik damarlar bulunur. Disse aralığı doğrudan bu lenfatiklere bağlandığından bu aralardaki sıvının fazlası lenfatikler yardımıyla uzaklaştırılır⁸.

KARACİĞER REJENERASYONU

Karaciğer dokusunun tahribinden ya da bir bölümünün kaybindan sonra majör hepatik reaksiyon olarak kompensatuar hiperplazi ortaya çıkar⁹.

Karaciğeri normal olan hastaların % 70-80' lere varan hepatektomiye güvenle tolere edebildiği ve karaciğerin geriye kalan bölümlerinin 6-12 ay içerisinde preoperatif boyutlarına ulaştığı iyi bilinmektedir. Sirotik karaciğerlerde ise tolere edilebilecek hepatektomi genişliği daha az ve rejenerasyon ise daha geçtir, bu nedenle de sirotik hastalarda geniş karaciğer rezeksiyonları kontrendikedir^{1,2}.

Karaciğer parsiyel rezeksiyonundan sonraki rejenerasyon fenomeni birçok canlı türünde tanımlanmıştır. Komplikasyonsuz bir cerrahi girişim ile karaciğerin bir kısmı çıkarıldıktan sonra bakiye karaciğer dokusunda rejenerasyonun görülmediği, bilinen hiçbir canlı türü yoktur⁹.

Karaciğerin kompensatuar hiperplazisi memelilerdeki bilinen en hızlı doku büyümesidir. Parsiyel rezeksiyondan sonra bakiye karaciğer dokusundaki tüm majör hücresel yapılarda hipertrofi ve hiperplazi gelişir¹⁰.

Karaciğerin yenilendiğine ait ilk kayıtlara mitolojik efsanelerde rastlanmaktadır "Prometheus' un geceleri rejenere olan karaciğeri hergün bir kartal tarafından yeniden parçalanmaktaydı ve bu olay yıllarca devam etmişti"¹⁰.

Rejenerasyon fenomeni ilk kez Ponfick (1889) ve Von Meister (1894) tarafından tanımlanarak, farklı türler ile farklı çevreler arasındaki değişiklikler karşılaştırmalı olarak verilmiştir⁹.

Bilimsel anlamda rejenerasyonun deneysel olarak gösterilmesi Higgins ve Anderson, Mann ve Fishback ile arkadaşlarının yaptığı çalışmalarla başlamıştır. Onlar sıçanlarda %70 oranındaki hepatektominin düşük mortalite ile yapılabildiğini ve aynı hayvanda benzeri geniş rezeksiyonların birçok kez tekrarlanabileceğini gösterdiler^{6,10}.

Karaciğerin tüm memelilerde, ciddi bir yaralanmadan sonra kendini yenileme yeteneği vardır. Sıçanlarda %70 oranındaki hepatektomiden 24-30 saat sonra mitoz başlar, mitoz oranı yaklaşık 1/20000' den 3/100'e çıkar ve 7-10 günde karaciğer ağırlığı preoperatif haline gelir ve rejenerasyon işlemi durur. Karaciğer rejenerasyonu parsiyel hepatektomiden sonra insanda da görülür, ancak preoperatif volüme ulaşması 6-8 ay sürer, buna karşı karaciğer fonksiyonlarının büyük kısmı postoperatif 2-3. aylarda düzelir^{2,10,11,12}.

Karaciğer rejenerasyonu, hepatositlerin, matriks yapıların ve endoteliumun kombine hipertrofi ve hiperplazileriyle ortaya çıkar. Regenere olan karaciğer dokusunda hızlı hücre bölünmesi mikroskopik olarak ortaya konur. Hücre bölünmesi malignitelere kadar süratlidir, mitotik indeks normale göre 300 kat artmıştır. Normalde hepatositlerin büyük çoğunluğu, mitoz açısından yıllarca inaktif halde kalır. Normal erişkin karaciğerinde hepatositler genellikle pasiftirler ve ortalama yaşam süreleri 200-400 gündür, hepatosit replikasyonu çok nadirdir ancak 1/10000-20000 oranında mitoz görülür. Hepatik hücrelerin kaybına yol açan durumlar halinde (viral hepatit, siroz, toksik reaksiyon, parsiyel hepatektomi) kompensatuar hiperplazi hızla ortaya çıkar, karaciğer eski büyüklüğüne geldiğinde de rejenerasyon durur^{10,12}.

Mitozlar cevabın ilk 24 saatinde karaciğer fonksiyonel ünitesinin periferinde daha konsantre olur. Rejenerasyonun erken fazında, hücre nükleus ve nükleoluslarının

boyutları iki katına çıkar, ayrıca sitoplazma yağ ve diğer inklüzyon cisimleri ile dolar, hızlı bir hücre hipertrofisi ortaya çıkar, bunu da hücre bölünmesi takip eder. Tüm hepatositler en azından bir kere, bazıları birçok kere bölünürler. Duktal hücreler ve kenar hücreleride aynı fazlardan ancak daha yavaş olarak geçerler. Bundan sonra rejenerasyon giderek azalarak hızla normal şekline döner. Bu olayları kontrol eden faktörler oldukça komplikedir¹⁰.

Kompansatuar hiperplaziyi düzenleyen mekanizmalar ile ilgili araştırmalar yıllardır sürmektedir. Başlangıçta hepatik dolaşım ile ilgili, daha sonra da tür, yaş, diet ve günlük ritimlerin rejeneratif cevaba etkileri incelenmiş, kontrol mekanizmalarını ortaya koyabilmek için endokrin organlar üzerinde çalışılmıştır.

Devaskularizasyon yapılmaksızın uygulanan parsiyel karaciğer rezeksiyonlarında normal olarak beklenen total karaciğer kan akımında minimal değişiklik olmasıdır. Bunun sebebi de total kan akımının büyük bölümünü oluşturan portal venin, prehepatik portal yataktaki arteriyel rezistansının kontrol mekanizmalarından fazla etkilenmemesidir. Daha küçük bir karaciğer kütesine yaklaşık aynı miktardaki total kan hacmi dağılıma uğradığından, bakiye karaciğer dokusunun perfüzyonunda bir artma ortaya çıkacaktır (ml/dk/doku ağırlığı ünitesi). Eksperimental çalışmalarda bu beklentileri doğrulamıştır. ⁸⁵Kr klirens tekniği ile hepatik doku perfüzyonunun, 2/3' lük hepatektomi yapılmış sıçanlarda, %150-250 oranında arttığı ortaya konmuştur^{9,10}.

Bu artış rölatifdir, perfüze olan karaciğer dokusu azalmıştır ve rejenerasyon işlemi ilerlerken de bu oran düşer. Sıçanlarda normal transhepatik kan akımına dönüş, karaciğer ağırlığının preoperatif düzeyine ulaşmasından önce gerçekleşir. Kan akımı ile karaciğer rejenerasyonu arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu ilk kez Mann tarafından 1944' te ortaya atılmıştır. Ona göre parsiyel hepatektomiden sonraki rejeneratif

hiperplazi, portal kan akımı fonksiyonudur ve portal kan akımının diversiyonu ile rejenerasyon önlenebilecektir. Ancak bu artan akış, organın ağırlığını arttırmasına karşın, hücre bölünmesini stimüle etmez. Porto-kaval anastomoz yapılan deneklerde de parsiyel karaciğer rezeksiyonundan sonra rejeneratif hiperplazi gerçekleşmektedir. Yani hem direkt portal kan akımı yokluğunda hem de parsiyel hepatektomi sonrasındaki olağan doku perfüzyon artışı olmaksızın rejenerasyon oluşmaktadır^{9,10,13}.

Ayrıca hepatic arter akımının varlığı ya da yokluğu da kaba rejeneratif olaylar üzerinde çok az etkilidir. Günümüzde hepatic kan akım miktarının karaciğer rejenerasyonu üzerinde sadece kolaylaştırıcı bir rol oynadığına inanılmaktadır.

Hemodinamik faktörlerin karaciğer rejenerasyonu üzerindeki etkilerinin önemini yitirmesinden sonra çalışmalar, rejenerasyonun temel kontrolünü sağlayan ve kanda bulunan birtakım trofik faktörler üzerine yoğunlaşmıştır^{9,10,13}.

Parsiyel hepatektomiden sonra, bakiye karaciğer dokusunda, orijinal karaciğer ağırlığının temini için bir seri biyokimyasal ve morfolojik değişiklikler olur. Hepatic dokunun restorasyonu, hücrelerde büyüme ve çoğalmanın başlatılması ve kontrolü gibi kompleks olaylar zinciri sonucu gerçekleşir. Sıçanlarda parsiyel hepatektomiden, yaklaşık 12 saat sonra DNA sentezinde keskin bir artış olur ve yaklaşık 20 saat sonra bu artış en yüksek değerlerine ulaşır. Bundan sonrada mitoz artışı ortaya çıkar. Bakiye karaciğer dokusunun tüm lobüllerinde simültane olarak yeni hücre formasyonu oluşur. Bu oluşum ilk 24 saatte en hızlıdır, bundan sonra giderek azalarak, gerçek karaciğer kütlelerini tamamlayıncaya kadar sürer, bu seviyeye gelince rejenerasyon durur. Hepatic rejenerasyonu başlatan ve kontrol eden birtakım faktörlerin varlığını kanıtlayan çeşitli deney modelleri ve teoriler ortaya konmuştur :

1- Yeni gelişen hepatositler karaciğer içi kan akımı yönünde oluşur.

2- Parabiotik veya çapraz dolaşimli sıçan modellerinde, sıçanların birine parsiyel hepatektomi yapıldığında, diğer sıçandaki normal karaciğerde de DNA sentezi ve mitozlarda artma görülür.

3- %5-10 gibi küçük bir karaciğer parçasının heterotopik ototransplantasyonundan sonra, orjinal karaciğere parsiyel rezeksiyon yapıldığında transplante karaciğerde de DNA sentezi ve mitozlarda artma görülür.

4- Daha önce parsiyel hepatektomi yapılan sıçanlardan elde edilen serum yada plazmanın normal sıçanlara enjeksiyonu halinde, rezeksiyonsuz karaciğerde de mitoz indeksinde artma olur.

5- Karaciğer hücresi ve fibroblast hücre kültürlerine, parsiyel hepatektomize sıçan serumu ilave edildiğinde, hücrelerin büyüme ve çoğalmaları artar^{10,11,14}.

Karaciğer rejenerasyonunun başlamasında, regülasyonunda ve optimal şekilde sürdürülmesinde rol oynayan hepatotrofik faktörlerin varlığı, sıçanlarda çapraz sirkülasyon modellerinde araştırılmıştır. Bu modellerde parsiyel hepatektomi yapılan karaciğerden başka diğer parabiotik sıçanın rezeksiyonsuz karaciğerinde de DNA sentezi stimüle olmaktadır.

Bundan sonra bir seri deneyde, normal hayvanlar ile rejenerasyonun başladığı hayvanlar arasında ekstrakorporeal çapraz dolaşım oluşturularak yapılmıştır. Büyük volümde kan değişiminde carotis-juguler anastomozlar ile temin edilmiştir. Bu çift

deneklerin her ikisinde de deoksiribonükleik asit prekürsörlerinin uptake oranları anlamlı şekilde artmıştır.

Rejenere olan karaciğer hücreleri, embriyojenik karaciğer hücreleri gibi hatta daha fazla olmak üzere invitro çoğalma kapasitesine sahiptir. Karaciğer hücre kültürüne, parsiyel hepatektomize sıçanın serumu ilave edildiğinde hepatositlerin büyüme ve çoğalması stimüle olmaktadır.

Çapraz dolaşım ve invitro deneylere ilave olarak humoral bir faktör varlığını kanıtlamak üzere hepatic otoplastlar heterotopik olarak yerleştirilmiştir. Bu tür deney modellerinde sistemik arteriyel akım hepatic venlere yöneltilmiş ve portal ven yoluyla geri alınmıştır. Akımın normal olduğu modellerde rejenerasyon fonksiyonel karaciğer ünitesinin periferinden başlayıp santral vene doğru devam ederken, ters çevrilmiş dolaşım modelinde rejeneratif cevap öncelikle santral ven çevresinde başlayarak ünitenin periferine doğru devam etmektedir. Buna göre, arteriyel kan akımı ile ilk karşılaşan karaciğer hücrelerinde DNA sentezi daha önce başlamaktadır.

Portal kanın, karaciğer rejenerasyonundan sorumlu bir faktörü taşıdığı hipotezi oldukça mantıklı teorilerden biridir. Child ve arkadaşları köpeklerde parsiyel hepatektomi yaptıktan sonra, karaciğere doğru olan total kan akımını değiştirmeden portokaval transpozisyon yaptıklarında, karaciğerde rejenerasyonun devam ettiğini sadece daha yavaş seyrettiğini ortaya koydular. Uç-yan portokaval anastomoz ile tüm portal kan akımının diversiyonu sağlandığında da bir ölçüde hiperplazi görülür ama hipertrofi görülmez. Sonuçta daha küçük karaciğer kütlesi ortaya çıkar.

Portal kan faktörünün varlığını destekleyen fikir birçok kaynaktan çıkmaktadır. Ornitin dekarboksilaz aktivitesi, rejenere olan karaciğerde normale göre 70 kat fazladır.

Bu artış portal akımın tam diversiyonu ile önlenmektedir, fakat yan-yana yapılan anastomozlarda olduğu gibi portal akımın parsiyel diversiyonu halinde aktivitede değişiklik olmamaktadır. Portal kanın tam diversiyonundan sonra Growth Hormon (GH) verilmesi ile ornitin dekarboksilaz aktiviteleri yeniden artar. Sadece portal ven ile beslenmesi temin edilen hepatik greftlerde, yalnızca sistemik kan ile beslenmesi temin edilen greftlere göre mitoz indeksi daha yüksektir. Değişik hayvanlardan hazırlanan ve bu faktörleri içerdiği düşünülen α ve β globulin ekstraları büyük miktarlarda normal sıçanlara verildiğinde, hepatik deoksiribonükleik asit prekürsörlerinin uptake oranında artma meydana gelir, bu artma parsiyel hepatektomiden sonra görülenin 1/3' ü kadardır. Rejenere olan köpek karaciğerinden elde edilen aktif sitozol ekstresi normal köpek portal dolaşımına verildiğinde normal karaciğerde stimülatör etki belirgin değilken, minör hepatektomi yapılan köpekte bu etki çok belirgindir. Tüm bu çalışmalar portal kanda stimulan faktörlerin varlığına işaret etmektedir ^{10,15,16,17}.

Karaciğer hücre hipertrofisini temin eden faktörler :

Bu faktörlerin temininde portal kan önemli rol oynar. Karaciğer hücre büyümesinde çok değişik hormonların rolü olduğu ortaya konmuştur; insülin, glukagon, östrojen, ACTH, GH, vasopressin, kortizol ve tiroksin bunlardandır. Porto-kaval, uç-yan anastomoz yapılmış sıçanlardaki karaciğer atrofisi insülin, glukagon uygulanması ile önlenmektedir. İnsülin ile bu olay fizyolojik dozlarda gerçekleşirken, glukagon için farmakolojik dozlar gerekmektedir¹¹. Growth hormon (GH) anabolik, mitotik etkileri olan ve invivo/invitro şartlarda hücre değişimini stimüle eden bir hormondur. Karaciğerde GH reseptörleri vardır, hipofizektomili sıçanlarda hepatik rejenerasyon normal sıçanlara göre baskılanmıştır. Bu nedenle GH ve diğer hipofiz faktörlerinin karaciğer rejenerasyonunda önemli pozitif rol oynadığı düşünülmektedir¹⁸.

Karaciğer hücre hiperplazisini temin eden faktörler :

Daha 1975' lerde La Breaque ve arkadaşları rejenere olan karaciğerde, sitozollerde üretilen HSS (hepatik stimulatör substans) adlı maddeden bahsetmişlerdir. HSS organa spesifiktir ama türe spesifik değildir. 12 kDa protein fraksiyonundadır. İn vivo ve invitro şartlarda DNA sentezini % 600 oranında artırır. HSS asit ve ısıya dirençli, tripsine duyarlıdır. HSS ile DNA sentezinin uyarılması ancak 12 saatlik bir latent periyoddan sonra başlar. HSS normal sıçanların serumunda bulunmaz^{11,19}.

Karaciğer proliferasyonunun diğer stimulatörleri; Hepatopoitine (HP), Hepatopoitine A (HPA), Hepatopoitine B (HPB), Liver Growth Faktör (LGF), Hepatosit Proliferasyon Faktörü (HPF) ve Trombositik Growth Faktördür (TGF). Bunların önemli özellikleri tablo 1' de özetlenmiştir.

Günümüzde HSS ve TGF en çekici olanlarıdır, çünkü hepatik DNA sentezi üzerinde çok büyük etkileri vardır^{11,19}.

	HSS	HP	HPA	HPB	LGF	TGF	HPF
Molekül ağırlığı kDa	12-18	38	150-200	3	64	27	?
Karaciğer spesifikliğı	+	-	-	+	+	?	+
DNA sentezi % invitro	600	300	300	150	200	800	200
DNA sentezi % invivo	600	300	300	?	200	?	?
Maksimal etki dozu	$5 \cdot 10^{-6}$	25-56	6.2	5.1	$150 \cdot 10^{-6}$	$2-20 \cdot 10^{-6}$	1
Kaynak	rej.olan karaciğer	peyer plakları	normal serum	normal serum	normal plazma	trombosit	rej. olan karaciğer

Tablo 1: Karaciğer proliferasyonunu stimule eden faktörler

Karaciğer rejenerasyonunu inhibe eden faktörler :

İnvitro kültürlerde hücre-hücre teması hücre çoğalması üzerine etkilidir. Örneğin düşük yoğunluktaki kültürlerde, DNA sentezi, protein sentezi ve kolesterol sentezi

stimüle olurken, yüksek yoğunluktaki kültürlerde trigliserid sentezi stimüle olur, mitotik aktivite azalır. Değişik yoğunluktaki hücre kültürlerinde EGF'e (Epidermal Growth Faktör) karşı mitotik cevapta değişiktir. Bu değişikliğe yol açanda hücre membranındaki protein fraksiyonlarından biri olabilir. İlave olarak Mac Mahon tarafından 26 kDa molekül ağırlığında ve normal karaciğerde bulunan HPI (hepatik proliferation inhibitor) faktörü tanımlanmıştır (1980). HPI temelde venöz akım alanında bulunur ve rejenerasyon esnasında bu alanda daha az mitotik aktivite gözlenir¹¹.

Splenektominin de karaciğer rejenerasyonu üzerine stimülatör etkisi vardır. Miyata ve Kihara 1982' de dalaktan 14 kDa molekül ağırlığında inhibitör bir faktör (SIF 1) elde ettiler. Bir diğer inhibitör SIF 2' de 50-60 kDa fraksiyonundadır ve Ohira ve arkadaşları tarafından 1987' de elde edilmiştir. Ancak tüm bu inhibitör faktörlerin karaciğer rejenerasyonu üzerindeki kesin etkisi henüz bilinmemektedir¹¹.

Karaciğer rejenerasyonunun regülasyonu :

Karaciğer rejenerasyonu kan kökenli growth faktörler ile bunların spesifik reseptörleri arasındaki kimyasal denge ile kontrol edilmektedir²⁰.

Rejeneratif cevabın senkronize olması ve bir son nokta ile sınırlı olması parsiyel hepatektomiden sonraki karaciğer rejenerasyonunun çok sıkı bir şekilde kontrol edilen ve otonomi göstermeyen büyüme işlemi olduğunu ortaya koymaktadır. Kontrol mekanizmalarında hepatositlere, hücre siklusuna girmeleri, DNA sentezine başlamaları ve çoğalmaları için stimulus gönderir, ancak bu stimulus organ eski ağırlığını kazanınca durur. Karaciğer rejenerasyonunda parankimal ve nonparankimal hücreler birlikte rejeneratif cevaba katılırlar. Bu işlemler esnasında karaciğer hücreleri intrahepatik yada

ekstrahepatik sinyallere yanıt verirler (parakrin ve endokrin mekanizmalar), ayrıca kendi büyümelerini temin eden faktörleri de sentezlerler (otokrin mekanizma)²¹ .

İnsülin, glukagon ve epidermal growth faktör (EGF) gibi endokrin orijinli, β TGF gibi parakrin orijinli, very low density lipoprotein (VLDL) gibi otokrin faktörler ve insülin like growth faktörler (IGF 1, IGF 2) karaciğer rejenerasyonunda regülatör rol oynarlar²⁰ .

Çapraz dolaşım çalışmalarında, DNA sentezindeki stimülatör ajanlardan birinin ileum kökenli olduğu ortaya konmuştur. Doku kültürü çalışmalarında stimülatör ajanların barsaklardan, inhibitör faktörlerinde splenopankreatik alandan köken aldığı gösterilmiştir. Portal venöz kanda, hepatik rejenerasyon başlangıcında insülin seviyeleri düşmektedir, bu da insülinin rejenerasyon için başlatıcı etki göstermediğini ortaya koymuştur. Somatotropin hem insülin, hem glukagon düzeylerini düşürdüğü için hepatik rejenerasyonu baskılayabilir. İnsülin ve glukagon seviyelerindeki düşme, rejenerasyon oranındaki baskılanma ile orantılı değildir. Yüksek insülin ve düşük glukagon seviyelerinde DNA sentezi piki gecikmektedir ²² .

İnsülin ve glukagon birlikte karaciğer rejenerasyonunun majör regülatörleridir. Polipeptid yapıdaki bu iki hormonun hücre proliferasyonundaki sinerjik etkisi hücre kültürlerinde ortaya konmuştur. Pankreatik hormonlar karaciğer rejenerasyonunun primer aktivatörleri değildir, yalnızca majör düzenleyicileridir²³ .

Parsiyel hepatektomiden sonraki normal karaciğer rejenerasyonunda kalsiyumun DNA sentezi ve hücre mitozunda esansiyel eleman olduğu düşünülmektedir. Tiroparatiroidektomize sıçanlardaki hipokalsemi halinde, timidin sentetaz, timidin kinaz ve ribonükleotid redüktaz aktiviteleri ve hücresel DNA' ya H³ timidin katılması

ve mitoz oranı ciddi biçimde deprese olur. Ayrıca tüm özelliklerin, ekstrasellüler kalsiyum değerlerinin normale döndürülmesi ile normale döndüğünde gösterilmiştir. Parathormon, Kalsitonin ve D vit. ve/veya eksojen kalsiyum uygulaması ile tüm fonksiyonlar normale döner. İntrasellüler kalsiyumun hücreleri, hücre siklusundaki S fazına soktuğu ve mitozla yönlendirdiğini düşündüren veriler vardır. Ayrıca intrasellüler kalsiyumu mobilize ettiği bilinen α 1 adrenerjiklerde hepatosit kültürlerinde DNA sentezini artırırlar. Ayrıca parsiyel hepatektomiden sonra *invivo* şartlarda DNA sentezi spesifik olarak prazosin (α 1 adrenerjik antagonist) ile selektif kalsiyum kanal blokerleri tarafından bloke edilir. D endokrin sistemi sadece normal hücre büyüme/çoğalması ve maturasyonu üzerine değil ayrıca kompansatuar hiperplaziyede etkilidir. 1-25 dihidroksi vit.D3, kalsiyum metabolizması üzerindeki etkileri yanı sıra, birçok normal ve malign hücrenin proliferasyonu ve değişimi işlevlerinde de etkilidir. Bu nedenle karaciğerin kompansatuar hiperplazisi üzerinde, D endokrin sistemi esansiyel regülatördür¹².

Hepatik rejenerasyondaki DNA sentezi özellikle timidilat sentetaz (TS) ve timidin kinaz (TK) enzimleri üzerinden gerçekleşmektedir. Rejenere olan karaciğerdeki DNA sentezi primer olarak sempatik sinir sisteminden salınan katekolaminler ile regüle edilir. Katekolaminler α 1 reseptörler üzerinden etki eder. *In vitro* çalışmalarda izole karaciğer hücrelerinin α ve β reseptör stimülasyonuna cevaplarının yaş, cins ve endokrin durumlarına göre değiştiği ortaya konmuştur. Erkek ve dişi sıçanlar arasında net farklılıklar vardır. Rejenere olan erkek sıçan karaciğerinde katekolaminler, TS ve TK indüksiyonunu, selektif olarak α 1 reseptörler üzerinden gerçekleştirir, dişilerde ise hem α hem de β reseptörler üzerinden gerçekleştirir. Ayrıca gerek α , gerekse β antagonistler efektif olarak TS ve TK aktivite artışını bloke ederler, buna karşı ne α . ne de β antagonistler epinefrin ile gerçekleşen fosforilaz aktivite artışını etkilemezler.

Ooferektomize sıçanlar katekolaminler için β reseptör duyarlılığını kaybeder. Sex hormonlarının adrenerjik reseptörlerin regülasyonunu sağladığı ortaya konulmuştur^{24,25}.

Parsiyel hepatektomiye takiben, kan östrojen düzeylerinde artma ortaya çıkar ayrıca karaciğerdeki östrojen reseptörleride artarak, sitozolden nükleusa doğru hızlı bir translokasyona uğrarlar. Östrojen antagonisti olan tamoksifen ile hepatosit proliferasyonu inhibe olur²⁶.

Parsiyel hepatektomiden sonra portal kandaki gastrin düzeylerinde de anlamlı artış olur. Gastrin gastrointestinal kanalda trofik etkiye sahiptir, mukozada DNA, RNA ve protein sentezini artırır, tüm gastrointestinal kanalda bu etki yalnızca antrum ve özofagusta görülmez. Karaciğer üzerindeki etkilerini ortaya koymak üzere, 3 hafta önce antrektomi yapılmış sıçanlara parsiyel hepatektomi yapıldığında karaciğer rejenerasyonunun kontrol grubuna göre anlamlı biçimde azaldığı gözlenmiştir, daha sonra eksojen gastrin verilmesiyle rejeneratif cevap artırılmıştır. Gastrinin karaciğer üzerine de trofik etkisi vardır, ancak bu etkinin direkt hepatotrofik etki mi, yoksa insülin, glukagon, tiroid hormonları ve EGF gibi regülatuar etki mi olduğu bilinmemektedir²⁷.

H₂ reseptör blokerlerinden cimetidine ve ranitidin karaciğer rejenerasyonunu olumsuz yönde etkilerken, famotidin de bu etki yoktur²⁸.

Karaciğer rejenerasyonundaki protoonkogen ekspresyonu :

En az dört protoonkogen rejenerasyon işlevinde rol oynamaktadır. Bunlar c-ras-geni, c-myc-geni, c-fos-geni ve p53 tür. Parsiyel hepatektomiden 18 saat sonra c-ras-genin ekspresyonu artmaya başlar, buna karşın c-fos ve c-myc ekspresyonları 1-3 saat

içinde 10-15 kat artar. 21 kDa molekül ağırlığındaki plazma membran proteini, c-ras-
geni kodu ile eksternal büyüme sinyalini, cAMP tarzındaki intrasellüler büyüme
sinyaline çevirirler.

Karaciğer rejenerasyonundaki protoonkogen ekspresyonunun üç temel özelliği
vardır.

1-Spesifiktir, sadece bazı protoonkogenleri ilgilendirir (fos, myc, p53, ras
genlerinin transkriptleri artarken abl, mos, svc genleri ilgili değildir).

2-Sıralıdır, parsiyel hepatektomiden sonra spesifik protoonkogenlerden
kaynaklanan mRNA düzeyleri fos, myc, p53, ras sıralamasına uyar.

3-Geçicidir, çeşitli genlere ait transkriptlerin artışı, birkaç saat kadar süren bir
period için geçerlidir, sonra normal bazal düzeylerine dönerler.

EGF ile DNA sentezi stimüle edilmiş hepatosit kültürlerindeki protoonkogen
ekspresyonu karaciğer rejenerasyonunda görülene benzer^{11,21}.

PATOLOJİ

Parsiyel hepatektomiden sonra görülen kompensatuar hiperplazi fizyolojik tipte
bir hiperplazidir. Parsiyel hepatektomiden sonra hepatositlerin mitotik aktivitesi artar ve
karaciğer normal ağırlığını kazanıncaya kadar da bu sürer (sıçanlarda ortalama 12 gün),
daha sonra büyüme durur. Karaciğer rejenerasyonunda düzenli hiperplazi oluşur ve
fonksiyon bozukluğu görülmez²⁹.

Karaciğer büyürken hepatositlerin organizasyonunda anlamlı yapısal değişiklikler ortaya çıkar. Birçok vertebralının embriyoner karaciğer dokusu, iki sıralı hücresel plaklardan oluşur, bu plaklar vasküler kanallar yada sinuzoidlerle ayrılırlar. Bu yapı kuşlar, balıklar ve sürüngenlerin matür dönemlerinde de devam eder ancak, karada yaşayan memelilerde böyle değildir. Bu son grupta çift hücreden oluşan plaklar, tek hücreden oluşan plaklara dönüşür. Bu dönüşüm türden türe farklılık gösterebilir, hayatın erken evrelerinde gerçekleşir. İnsanda bu değişim ortalama 5 yaş civarında gerçekleşir. Somatik büyümede hücre proliferasyonu ile birlikte karaciğer yapısı yeniden şekillenir. Bu transformasyonun mekanizması henüz bilinmemektedir. Ayrıca çift hücre plaklarından, tek hücre plaklarına geçişte herhangi bir hücresel nekroz reaksiyonunda oluşmamaktadır. Karaciğerde normal tek hücreli plakların kalınlaşması kompansatuar hiperplaziye işaret eder ancak bu tür yapısal değişiklik birçok kronik karaciğer hastalığında da görülebilir. Kalınlaşmış hücre plakları buldukları yere göre isim alır. Vasküler destek ve drenajın bütünlüğü kronik karaciğer hastalıklarında prognoz açısından önemlidir, bu nedenle de portal yapılar ile efferent venler arasındaki ilişki göz önüne alınarak hiperplastik değişikliklerin kategorizasyonu yapılır. Buna göre hiperplastik plakların diffüz kalınlaşması ve normal vasküler ilişkiler lobuler hiperplazi olarak adlandırılır, eğer normal vasküler ilişkiler kaybolmuşsa nodüler hiperplazi olarak isimlendirilir. Kompansatuar hiperplazi lobuler hiperplazilere örnektir⁹.

Karaciğer hücre topluluğunun % 40' ını oluşturan nonparankimal hücrelerinde (Kupffer, endotelial, pit hücreleri ve lipositler) rejenerasyona eşlik ettiği sitokimyasal yöntemlerle gösterilmiştir. Gerek lipositler ve Kupffer hücreleri, gerekse endotelial hücreler olsun rejenerasyona aktif olarak katılır ve rejenerasyon esnasında yüksek oranda mitoz gösterirler. Parsiyel hepatektomiden sonraki 48. saatte Kupffer hücrelerinin ve 96. saatte endotelial hücrelerin mitoz aktiviteleri pik değerlerine ulaşır^{30,31}.

Parsiyel hepatektomiden sonraki ilk 24 saatte, hepatosit sitoplazmalarında, masif lipid cisimcikleri, fagolizozomlar ve dağınık granüler endoplazmik retikulum (ER) izlenir, ayrıca glikojen depolarında boşalma ve Golgi cisimciklerinde hipertrofi görülür. 24-48. saatlerde granüler ER artışı meydana gelir ve artan granüler ER perinükleer alana yerleşirler. Hücresel yapıların aktif biosentezi enerji gerektirdiği için mitokondrial fonksiyonlar artar^{32,33}.

Hızlı çoğalan, yüksek metabolik aktivite gösteren ve protein sentezi artan hücrelerde nukleoluslar belirgindir. Ribozomal RNA' nın kodlandığı kromozom segmentinde NOR (nukleoler organizör region) adı verilir. Bunlar ribozom sentezini kontrol eden ve hücre çoğalmasında hayati önemi olan bölgelerdir. Özel boyama teknikleri ile bu alanlar görünür hale getirilebilir (AgNOR).

AgNOR' lar rRNA transkripsiyonu ile ilgili kromozom segmentlerinin aktivitelerini yansıtır. Bu temel özellikten hareket edilerek metabolik ve proliferatif aktivite farklılıkları gösteren normal, selim ve malign tümöral hücrelerin AgNOR sayılarının farklı olduğu ifade edilmektedir. Bu nedenle AgNOR, normal, rejeneren olan ve malign hücrelerin ayırımında bir kriter olarak kullanılabilir^{34,35}.

APROTİNİN

Bir proteinaz inhibitörüdür. İnhibitör etkisini proteazlara reversibl bağlanmasıyla gösterir. Bu inhibitör etki Kallikrein, Trypsin, Chymotripsin, Plazmin ve bir seri doku ve lökositik proteinazlar üzerindedir. Aprotinin aynı zamanda koagülasyonun ön fazında, plazma faktörlerinin aktivasyonunu da inhibe eder. Kardiyotorasik cerrahi girişimlerde ve karaciğer transplantasyonunda kan kaybını azaltmaktadır. Akut

pankreatitte, şokun değişik tiplerinde ve hiperfibrinolitik hemorajilerde etkili olduğu gösterilmiştir^{36,37,38}.

Hepatik rezeksiyon esnasında hepatoduodenal ligamanın oklüzyonu intraoperatif kanamayı önlemek için sıklıkla uygulanır. Bu işlem esnasında hepatosellüler iskemik hasarı azaltmak için aprotinin uygulanabilir. Yapılan çalışmalarda hem sirotik hem normal karaciğerlerde iskemik karaciğer hasarına karşı aprotininin koruyucu etkisi olduğu ortaya konmuştur, ancak ilacın bu etkisinden yararlanabilmek için uygulama dozu ve uygulama zamanı önemlidir. Intravenöz uygulamadan sonra 3 saat içinde ilacın 3/4 ü dokulara geçer ve çok az bir bölümünde idrarla atılır. Bu nedenle etkili olabilmesi için karaciğer iskemisinin başlamasından 3 saat önce uygulanmalıdır. Karaciğer rezeksiyonu uygulanacak hastalara ameliyattan 3-4 saat önce yüksek dozlarda uygulanmalıdır³⁹.

Karaciğer transplantasyonundaki soğuk iskemi döneminde de iskemik hasarı önleyebileceği öne sürülmüşse de, Morgan ve arkadaşlarının izole sıçan karaciğeri kullanarak yaptığı çalışmalarda, aprotinin uygulanan grupta safra akımının kontrol grubuna göre anlamlı olarak düştüğü, ayrıca AST, ALT, LDH ve potasyum konsantrasyonlarının da anlamlı biçimde yükseldiği saptanmıştır. Bunların dışında saklama döneminde organdaki ağırlık artışı daha fazla olmuştur. Bu nedenle karaciğer allogreftleri için aprotininin yararlı olmadığı gibi zararlı olabileceği öne sürülmüştür⁴⁰.

Nakamura ve arkadaşları, aprotininin hücre yüzeyinde etkili olduğunu ve hepatosit kültürlerinde plazma membranlarındaki tripsin-benzeri proteazların inhibisyonu ile hepatosit yaşam süresini uzattığını göstermiştir. Buna karşılık Kwon ve arkadaşlarının yaptığı, parsiyel hepatektomiden sonraki karaciğer rejenerasyonunda aprotinin etkilerini araştıran çalışmalarında ilacın anlamlı pozitif etkisi saptanmamıştır³⁸.

SİKLOSPORİN

Lipofilik, fungal orijinli siklik undekapeptiddir. Selektif olarak T-hücre immün yanıtını inhibe eder, hematopoeitik hücreler ve fagositler üzerine etkisi yoktur. 1978 den beri insanlarda transplantasyonlardan sonraki allogreft rejeksiyonu veya greft versus host reaksiyonlarını önlemek için kullanılmaktadır. Ayrıca bazı otoimmün hastalıkların tedavisinde de başarıyla kullanılmaktadır. Biyotransformasyonu bileşiğin çok daha polar metabolitlere dönüşmesi ile olur, bu işlem başlıca karaciğerde meydana gelir ve oluşan metabolitler de safra ile, daha az oranda da idrarla atılır. Hepatotoksik ve nefrotoksik bir ilaçtır, ancak, kullanımında hem majör, hem minör bazı karaciğer fonksiyon değişiklikleri olsada terapötik dozlarda ciddi bir hepatotoksisite görülmemektedir^{41,42,43,44,45,46,47}.

Siklosporin, absorpsiyonundan sonra portal ven aracılığı ile karaciğere gelerek, genel dolaşıma katılır. Bu esnada ilacın büyük bölümü (%90) karaciğerde metabolize olur ve safra ile itrah edilir. Siklosporin hepatositlere enerji gerektirmeden, basit difüzyonla konsantrasyon ve zaman gradientlerine bağlı olarak girer. Oral kullanımda biyoyararlanımı %30' dur⁴².

Siklosporin hepatik rejenerasyonu arttırmaktadır, insülin ve Growth hormon gibi anabolik hormonlara benzer etkileri vardır. Ancak siklosporinin hepatotrofik etkisinin immünsüpresif etkilerinin bir sonucu olup olmadığı bilinmemektedir. Parsiyel hepatektomiden sonra lenfoid dokuda da DNA sentezi artar, lenfoid doku kültürlerine hepatektomize sıçan serumu ilave edildiğinde proliferasyon artmaktadır, ayrıca splenektomide karaciğer rejenerasyonunu arttırmaktadır. Bunlara karşılık nonspesifik immünsüpresyon (azathioprin, steroid) ile karaciğer rejenerasyonu deprese olmaktadır⁴⁸.

Siklosporin karaciğere direkt etkilidir. Moleküler etkisi bilinmemektedir, ancak cyclophilin ve calmodulin gibi sitoplazmik proteinleri bağladığı düşünülmektedir. Siklosporin fizyolojik dozlarda Eck fistülü yapılmış deneklerde ki karaciğer atrofisi ve hepatositlerdeki organel harabiyetini önlemektedir. Eck fistülü ile oluşan karaciğer hasarındaki en önemli faktör endojen insülin ve hipertrofi için diğer daha az önemli splanchnik maddelerin, portokaval shunt yoluyla karaciğerden uzaklaştırılmasıdır. Bunlar içerisinde en önemli rolü insülin oynasa da, diğer bir çok faktörün kümülatif hepatotrofik etkisi de gözardı edilmemelidir⁴².

Parsiyel hepatektomi yapıp siklosporin etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda siklosporin grubunda, kontrol grubuna göre belirgin olarak daha fazla rejeneratif cevap gözlenmektedir. Siklosporin grubunda ameliyattan 6 saat sonra ornitin dekarboksilaz ve timidin kinaz aktiviteleri artmaktadır⁴⁹.

Parsiyel hepatektomiden sonra, serum estradiol seviyeleri ve total hepatik östrojen reseptörleri artarken, testesteron seviyeleri ve hepatik androjen reseptörleri azalmaktadır. Rejenerasyon esnasında total hepatik östrojen reseptörleri artarken, sitozoldeki reseptörler nukleusa doğru yer değiştirdiğinden, sitozoldeki reseptörlerde giderek azalır. Östrojen reseptörlerinin bu hareketi, hepatik rejeneratif cevabın başlamasında kritik bir rol oynamaktadır. Parsiyel hepatektomiden sonra siklosporin uygulanan sıçanlarda sitozolde bulunan östrojen reseptör konsantrasyonu artmaktadır⁴⁹.

Karaciğer transplantasyonunda, iskemi, rejeksiyon, enfeksiyon ve ilaç toksisitesi gibi bir çok nedenle hepatik hasar ortaya çıkabilir. Birçok hastada tüm bu faktörlerle oluşan total karaciğer hasarı oldukça minimal olurken, bazı hastalarda daha ciddi olabilir. Bu tip hasardan sonra karaciğerin rejenerasyon kapasitesi oldukça önem kazanır. Bu yönden düşünülünce karaciğer transplantasyonunda rutin olarak kullanılan

potent bir immünsüpresif ajan olan siklosporinin rejenerasyonu olumlu yönden etkilemesi önemlidir^{42,46,49,50}.

Siklosporin ile karaciğer arasında, birbirinden ayrı en az 6 ilişki vardır:

1-Siklosporin karaciğerde metabolize olur. Oral absorpsiyonu karaciğer fonksiyonlarına bağlıdır, kolestatik karaciğer hastalıklarında tüm yağda çözünür maddelerin absorpsiyonu azalır. Serum bilirubin düzeyleri ile siklosporin biyoyararlanımı korelasyon gösterir. Safra ve safra tuzları, yağ ve yağda erir maddelerin absorpsiyonu için gereklidir. T-tüp drenajı siklosporin emilimini azaltır.

Karaciğerde hidrosilasyon, demetilasyon ve dekarboksilasyon reaksiyonları ile metabolize edilir ve metabolitleri safra ile itrah edilir.

2-Siklosporin hepatotoksiktir. Hepatotoksisitesinde kolestatik tipte karaciğer test profili görülür, serum bilirubin düzeyleri artar, alkalen fosfataz ve γ glutamil transferaz düzeyleri artar, LDH ve serum aminotransferazlarında orta derecede artar. Yüksek dozlarda hepatosellüler protein yapımını inhibe eder. Ayrıca glikojen sentezini azaltır, A vitamini depolarını boşaltır, lökotrien metabolizmasını inhibe eder, yağ asitlerinin β oksidasyonunu azaltır ve plazma membranlarının Ca^{++} geçirgenliğini artırır.

3-Transplantasyonlardan sonra allogreft rejeksiyonunu önlemede kullanılır.

4-Karaciğeri etkileyen otoimmün hastalıkların tedavisinde yararlı etkileri vardır. Eksperimental çalışmalarda primer bilier siroz, kronik aktif hepatit ve primer sklerozan kolanjit tedavisinde yararlı olduğu gösterilmiştir.

5-Parsiyel hepatektomiden sonra rejenerasyonu arttırmaktadır. Eksperimental olarak bakteriyel ve endotoksinlere bağıli hepatic hücre hasarını azaltmaktadır. İskemik karaciğer hasarını, lizozomal membran stabilizasyonu ile azaltır.

6-Hepatic tümör büyümesini indüklemekte yada modifiye etmektedir. Karaciğerde lenfoma gelişimini indüklerken, transplantasyondan sonraki hepatosellüler karsinom, nüks oranlarını azaltmaktadır. Buna karşı karaciğer de metastatik tümör gelişimini ve büyümesini artırır⁴¹.

SOMATOSTATİN

Somatostatin inhibitör özellikleri olan tetradekapeptiddir. Başlıca beyinde ve gastrointestinal traktusta bulunur. Somatostatin salgılayan hücreler tarafından pre-hormon olarak sentez edildikten sonra, biyolojik olarak aktif formu olan somatostatin-14 ve rezidüel peptid olan somatostatin-28 formlarına dönüştürülür. İlgili hücrelerden, ihtiyaca göre bu farklı formlar değişik oranlarda sekrete edilirler. Sekresyondan sonra somatostatin plazmada % 65 oranında lipoproteinlere bağlanırlar. Hedef hücrede somatostatin spesifik membran reseptörlerine bağlanır ve adenilat siklazı inhibe eder. Somatostatin sekrete eden hücreler, santral sinir sisteminde (hipotalamus, periventriküler nükleus, median eminens ve ekstrapitotalamik alanlar) ve gastrointestinal sistemde (mide, ince barsak, pankreas D hücreleri) bulunurlar. Ayrıca gastrointestinal sistemde vagal sinirlerle, submukozal ve myenterik pleksuslarda da somatostatin bulunur. Bunun dışında böbrek ve tiroid dokuları ile göz ve tükürük bezlerinde de somatostatin bulunur^{51,52,53}.

Somatostatin, gastrointestinal traktusta inhibitör etkilidir, insülin, glukagon ve gastrointestinal hormonların sekresyonunu inhibe eder. Pankreasta D hücreleri, B ve A

hücrelerinin çok yakınında bulunurlar ve bu insülin, glukagon salgılayan hücreler somatostatin reseptörleri içerirler. Somatostatin, pankreas ekzokrin fonksiyonunu, barsak motilitesini, intestinal absorpsiyonu ve gastrointestinal kan akımını inhibe etmektedir. Hipofiz seviyesinde somatostatin nörohormon gibi davranır, hem GH, hemde TSH salınımını inhibe eder^{52,54,55,56}.

Polipeptid yapıdaki somatostatinin, pankreas ve mide ekzokrin fonksiyonları üzerine olan inhibitör etkisi dışında safra sekresyonunu azaltıcı, splanchnik sirkülasyonu azaltıcı ve özofagus varis basınçlarını düşürücü etkileri vardır⁵⁷.

Octreotide asetat (SMS 201-995) 8 aminoasitli uzun etkili somatostatin analogudur. 1989 da FDA (The Food and Drug Administration) tarafından malign karsinoid sendrom ve VIP (vazoaktif intestinal peptid) salgılayan tümör tedavisinde kullanılmak üzere ruhsatlandırılmıştır^{52,53}.

Octreotide değişik peptidler üzerine somatostatinden daha farklı supresyon etkisi gösterir. Sırayla GH, insülin ve glukagon inhibisyonu sıçanlarda 19, 4.7 ve 5 kez, Rhesus maymunlarında 45, 1.3 ve 11 kez daha potenttir. İnsanda da GH' u insüline göre daha fazla inhibe eder.

İnsanda somatostatin-14 yarı ömrü 1-3 dk. dır. Octreotide ise serum ve doku peptidazlarına dayanıklıdır ve yarı ömrü 1.5 saattir^{52,57,58}.

Subkütan octreotide uygulamasını takiben absorpsiyon hızlı ve biyoyararlanımı tamdır. İntravenöz (IV) uygulamadan sonra 3 dk.da ve subkütan uygulamadan sonra 15-30 dk.da serum pik değerlerine ulaşır. Oral absorpsiyonu, IV uygulamanın %2-3' ü

kadardır ve bu yolla serum pik değerleri 90 dk. sonra oluşur. %11-30 oranında idrarla değişmeden itrah edilir. Renal yetmezlikte plazma klerensi azalır^{52,53,56}.

Somatostatin gastrin, sekretin ve kolesistokinin salınımını güçlü bir şekilde inhibe eder. Gastrin ile oluşan tüm gastrik ve sekretuar cevapları inhibe eder. Sekretin ile oluşan, pankreastan bikarbonat sekresyonunu inhibe eder, ancak kolesistokinin ile oluşan pankreas enzim sekresyonu üzerine olan etkisi zayıftır. Kolesistokinin ile meydana getirilen safra kesesi kontraksiyonlarını inhibe eder. Bunlara ilave olarak jejunum, ileum yada kolon ile hazırlanmış izole preparatlardaki iyon transportu üzerinede inhibitör etkilidir.

Köpekler üzerinde yapılan eksperimental çalışmalarda somatostatinin potent antikolinergik etkisi olduğu ortaya konmuştur. Somatostatin, safra volümü ile bikarbonat ve klorür konsantrasyonlarını azaltır. Bu etkisini duktuslardaki elektrolit ve sıvı hareketlerini değiştirmekle sağlar. Safra yapımının kanaliküler fazında değişme olmaz. Somatostatin bunu duktulustan, bikarbonattan zengin sıvının reabsorpsiyonunu artırarak sağlar.

Sıçanlarda ise daha çok kanaliküler safhayı etkileyerek etkili olmaktadır. Somatostatin hepatik kan akımını azaltmaktadır, antikoleretik etkide bu yolla olmaktadır. Kolinergik mekanizmaları inhibe etmez. Duktuler reabsorpsiyonun artması kolesterol sekresyonunuda azaltır. Somatostatinin safra akımını azaltıcı etkisi safra yapım aşamasında iken olduğu için, bu etki kolestatik değil, antikolereik olarak adlandırılır⁵¹. Somatostatin insanda da safra akımını % 30 oranında azaltmaktadır. Hepatik safra, Na, K, Cl, safra asitleri, kolesterol ve fosfolipidler total olarak azalmaktadır, yani somatostatin, insanda safra yapımının kanaliküler fazına etki etmektedir. Yapılan çalışmalarda eritritol klerensini % 25 oranında azalttığı ortaya

konmuştur. Somatostatinin bu etkisi sekretin ve kolesistokinin inhibisyonu ile indirekt olabilir, çünkü söz konusu hormonların yüksek dozda verilmesi halinde somatostatine bağlı antikolereik etki kaybolmaktadır⁵⁴.

Somatostatin analogu SMS 201-995, izole karaciğer hücrelerinde CC14 ile oluşan karaciğer hücre nekrozunu azaltmaktadır, aynı etki farelerde de görülmektedir. Düşük doz SMS ile plazma ALAT düzeylerindeki anlamlı artışa karşılık karaciğer hücre hasarı daha az olmaktadır⁵⁹.

Octreotide çok iyi tolere edilen, yan etkileri olmayan ve karaciğer parankimal hücrelerini etkilediğine dair bulgu olmayan bir ilaçtır⁶⁰.

Octreotide hem normal, hem de sirotik olgularda splanchnic ve hepatik kan akımını uzun süre için azaltmaktadır. Sirotik olgularda portal venöz basıncı azaltmaktadır. Hepatik kan akımını % 30-35 oranında azaltmaktadır, ancak buradaki etkide doz-cevap ilişkisi söz konusudur^{53,61,62}.

Somatostatin veya sentetik analogları Antiproliferatif Growth Faktör özellikleri göstermektedirler. EGF ve/veya somatomedin C gibi stimulator etkili faktörleri antogonize ederler. İntestinal hücre proliferasyonu ve pankreas hipertrofisi üzerine inhibitör etkilidir. Bu nedenle gastrointestinal tümörlerin supresyonunda da parsiyel olarak etkili olabilirler. Pankreatik karsinomların gelişmesini baskıladığı hayvan modellerinde gösterilmiştir, buna karşın nonendokrin gastrointestinal tümörlerin büyüme oranlarını etkilediğine ait kesin deliller yoktur⁵⁶.

GEREÇ-YÖNTEM

Karaciğer dokusunun büyük bir hiperplazi yeteneği vardır ve bu rejeneratif yetenek sayesinde de geniş karaciğer rezeksiyonları güvenle yapılabilmektedir. Yine bu yetenek sayesinde, karaciğer transplantasyonundan sonraki iskemik karaciğer hasarı büyük ölçüde geri dönebilmektedir. Rejenerasyon işlemi çok iyi denetlenen mekanizmalar ile gerçekleşir ve otonomi göstermez. Karaciğerin kompensatuar hiperplazisiyle ilgili mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Rejenerasyonun denetim mekanizmalarına etki ederek, gerektiğinde rejeneratif cevabı hızlandırmak mümkün olabilir.

Bu amaçla aprotinin, siklosporin ve somatostatin' in parsiyel hepatektomiden sonraki kompensatuar karaciğer hiperplazisine olan etkilerini ortaya koymak üzere deneysel bir çalışma modeli oluşturduk.

Bu çalışmada İ.Ü.DETAM' dan alınan Sprague-Dawley türü, ağırlıkları 140-350 gr. arasında değişen, erkek sıçanlar kullanıldı.

Sıçanlar oda ısısında ve standart kafeslerde beşli gruplar halinde muhafaza edildiler. Gerek preoperatif, gerekse postoperatif dönemde hayvanlara standart laboratuvar yemi ve çeşme suyu verildi.

Ameliyatlar, gruplar halinde ve diüurnal değişikliklerin sonuca yansımısını standardize edebilmek için sabah 9-12 saatleri arasında yapıldı.

Çalışmadaki sıçanlar, herbiri 20 sıçandan oluşan, 4 (A,B,C,D) gruba ayrılarak incelendiler. Grup A daki sıçanlara (kontrol), %70 lik hepatektomi yapıldı. Grup B deki sıçanlara %70' lik hepatektomi yapıldı ve 25000Ü/kg aprotinin intraperitoneal olarak uygulandı. Grup C deki sıçanlara %70' lik hepatektomi yapıldı ve 10mg/kg dozunda siklosporin intraperitoneal olarak uygulandı. Grup D deki sıçanlara %70' lik hepatektomi yapıldı ve 2µg/kg dozunda somatostatin analogu SMS 201-995 (sandostatin) intraperitoneal olarak uygulandı.

Deney gruplarının herbiri kendi içerisinde 5 er sıçandan oluşan 4 alt gruba ayrıldı. Herbir alt grupta 1, 2, 3, 4 olarak numaralandırıldı. Herbir deney grubu için karaciğerin rejeneratif cevabı postoperatif; 1. gün (alt grup 1), 3. gün (alt grup 2), 5.gün (alt grup 3) ve 10. günde (alt grup 4) değerlendirildi. Ayrıca tüm denekler F1 den ...F 80 'e kadar numaralandırıldı (Tablo 2).

Sıçanlar kapalı kavanoz içinde hafif eter anestezisi altında uyutuldu. Karın cildi, tüyleri traş edildikten sonra, Batticon solusyonu ile temizlendi (Resim 1). Median laparotomi ile batına girildi (Resim 2). Higgins ve Anderson' un standart %70' lik sıçan hepatektomisi tekniği ile karaciğerin sol ve median lobları ortaya konuldu (Resim 3), önce karaciğerin sol lob pedikülü 4/0 ipek ile bağlanıp rezeke edildi (Resim 4) Ve daha sonra da median lob pedikülü 4/0 ipek ile bağlanarak rezeke edidi (Resim 5). Tüm sıçanlarda geriye

karaciğer sağ lobu ve Caudat lobu bırakıldı. Bu aşamadan sonra, batın kapatılmadan önce A grubuna 2cc serum fizyolojik, B grubuna 25000Ü/kg dozunda serum fizyolojik ile sulandırılmış aprotinin, C grubuna 10mg/kg dozunda serum fizyolojik ile sulandırılmış siklosporin ve D grubuna da 2µg/kg dozunda serum fizyolojik ile sulandırılmış somatostatin analogu SMS 201-995 intraperitoneal olarak enjekte edildi. Batın 2/0 atravmatik ipek ile, tek kat halinde ve kontinü dikişle kapatıldı. Tüm ameliyatlar steril olmayan, temiz şartlarda yapıldı.

Ameliyatın ortalama süresi 15 dk olarak saptandı. Grupların operatif mortalitesi % 0 dı. Erken postoperatif mortalite %20 olarak belirlendi. Ölen sıçanlar değerlendirme dışı bırakılarak yerlerine, yeni sıçanlar aynı yöntemle, aynı şartlarda ameliyat edilerek gruplar tamamlandı.

Daha sonra belirli zaman aralıklarında (postoperatif 1., 3., 5., 10. günlerde) alt grupları oluşturan sıçanlar yoğun eter anestezisi ile sakrifiye edildi. Sıçanların total vücut ağırlığı standart terazi ile ölçüldükten sonra relaparotomi yapıldı. Meydana gelen batın içi yapışıklıkların künt ve keskin diseksiyonlarla ayrılmasından sonra tüm bakiye karaciğer dokusu çıkartıldı (Resim 6). Rezeke edilen karaciğerin nemli ağırlığıda hassas terazi ile ölçüldü.

Deneklerde rejeneratif cevabı değerlendirmek için şu parametreler kullanıldı.

I- Rejenere olan karaciğer ağırlığı (R) ; Sakrifiye edilen sıçanın nemli karaciğer ağırlığının (K), sıçanın toplam vücut ağırlığına (V) oranının yüzdesi R değeri olarak ifade edilmiştir.

$$R = K/V \times 100$$

Bu formülün kullanılması ile önce tüm sıçanlara ait R değerleri bulundu. Bundan sonra her alt grubu oluşturan 5 sıçanın R değerlerinin aritmetik ortalamaları alındı ve alt

gruba ait ortalama R değeri bulundu. Alt gruplara ait ortak R değerlerinin elde edilmesinden sonra n, x, SD, SE değerleri hesaplandı.

II- Histolojik inceleme ; Karaciğer hücrelerindeki proliferasyon kapasitesinin bir göstergesi olan, ortalama AgNOR sayısı ve ışık mikroskobu düzeyinde mitotik indeks, Kupffer hücre sayısı, çift çekirdek ve hiperkromatik çekirdek gibi rejenerasyon bulguları değerlendirildi.

Ortalama AgNOR sayısını elde etmek için, sakrifiye edilen sıçan karaciğerleri rezeksiyondan hemen sonra uzun eksenlerinden kesilerek, kesit yüzeyine lamların dokundurulması (imprint) yöntemiyle elde edilen hücelere AgNOR boya tekniği uygulandı. İmprint örnekleri Carnoy fiksatifinde 10 dk bekletildikten sonra, sırasıyla absolut alkol, %96 lık alkol ve % 70 lik alkolden geçirilerek, %70 lik alkol içinde 10 dk bekletildi. Deiyonize su ile 15 dk yıkandı ve karanlık ortamda 2 ölçü %50 AgNO₃ + 1 ölçü % 1 lik formik asit içeren % 2 lik jelatin solusyonunda 30 dk bekletildi ve yeniden deiyonize su ile yıkandı. Bundan sonra % 5 lik Na-tiyosulfatta 10 dk bekletildi ve alkol, aseton, xylene muamelesinden sonra ışık mikroskobunda değerlendirildi.

Her imprint preparatında, ışık mikroskobunda, immersiyon tekniği ile 50 hücredeki Ag-NOR sayısı saptandı. Bu Ag-NOR sayılarına göre o sıçana ait n, x, SD, SE değerleri hesaplandı. Daha sonra her alt grubu oluşturan 5 sıçanın ortak n, x, SD, SE değerleride hesaplandı.

Ayrıca karaciğerdeki mikroskopik rejenerasyon bulguları ve karaciğerde görülen diğer histopatolojik değişiklikleri araştırmak amacıyla her sıçan karaciğerinden 2-3 doku örneği alınarak rutin fiksasyon ve doku takibi işlemlerinden sonra Hematoxylene-Eosine ile boyandı.

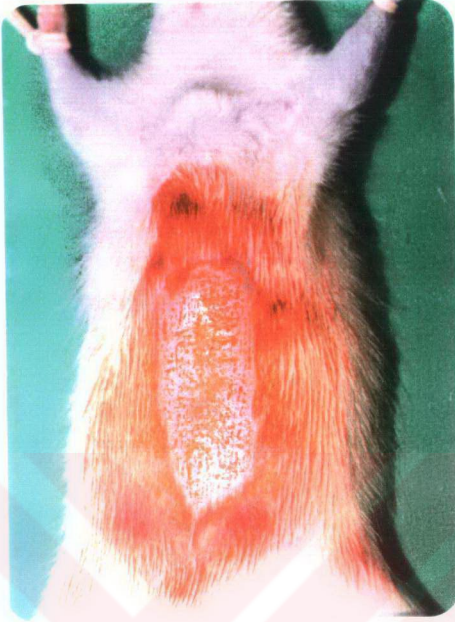
Mitoz indeksini saptamak için, her sıçan karaciğerinde 10 ayrı sahada, 40 büyük büyütmede görülen mitoz sayısı kaydedildi ve bu değerlerin aritmatik ortalaması o sıçan için mitoz indeksi olarak kabul edildi. Her alt grubu oluşturan 5 sıçanın mitoz indekslerinin aritmatik ortalaması ise o alt grubun mitotik indeksi olarak belirlendi.

Benzer şekilde, her sıçan karaciğerinde 10 ayrı sahada, 40 büyük büyütmede saptanan çift çekirdek sayısı, hiperkromatik büyük çekirdekli hücre sayısı, Kupffer hücre sayısı, çift çekirdekli hücre sayısı hesaplanıp önce o sıçan için, sonrada alt grubu oluşturan 5 sıçan için aritmatik ortalamalar hesaplandı. Alt gruplara ait mitoz indeksi (MI), hiperkromatik büyük çekirdekli hücre sayısı, çift çekirdekli hücre sayısı ve Kupffer hücre sayısı ortalamalarının n, x, SD, SE değerleri hesaplandı.

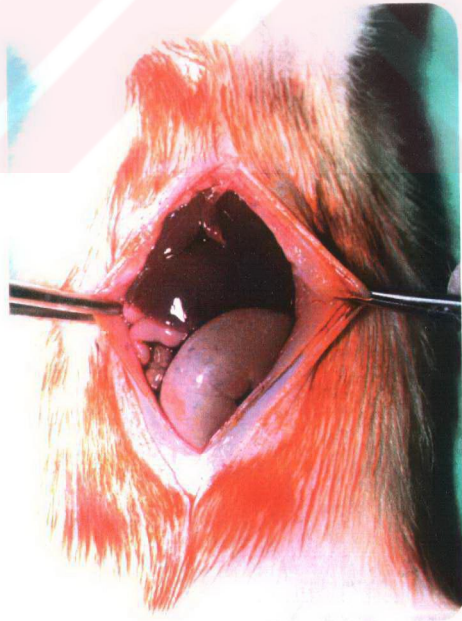
Gruplar bundan sonra, hem kendi içlerinde postoperatif 1., 3., 5., ve 10. günlerdeki rejeneratif cevaplar açısından, hemde alt gruplar aynı postoperatif günlerde farklı ilaçların rejenerasyona etkisi açısından, student-t testi ile değerlendirildi.

Gruplar	A Kontrol	B Aprotinin	C Siklosporin	D Somatostatin
1 Postop. 1. gün	A1 (F1...F5)	B1 (F21...F25)	C1 (F41...F45)	D1 (F61...F65)
2 Postop. 3. gün	A2 (F6...F10)	B2 (F26...F30)	C2 (F46...F50)	D2 (F66...F70)
3 Postop. 5. gün	A3 (F11...F15)	B3 (F31...F35)	C3 (F51...F55)	D3 (F71...F75)
4 Postop. 10. gün	A4 (F16...F20)	B4 (F36...F40)	C4 (F56...F60)	D4 (F76...F80)

Tablo 2 : Gruplar ve alt gruplar



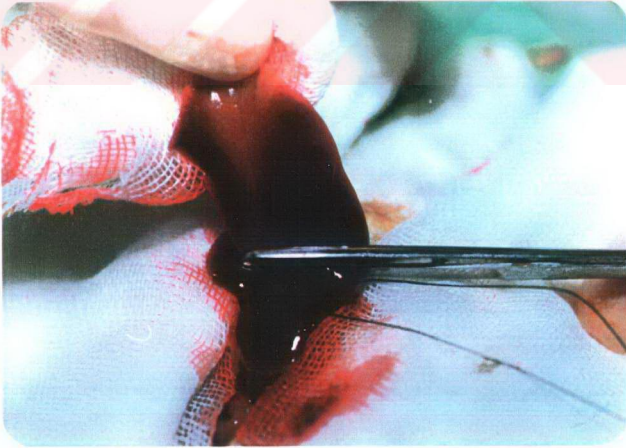
Resim 1: Karın cildi tüyleri traş edilip, batticon solusyonu ile temizlendi.



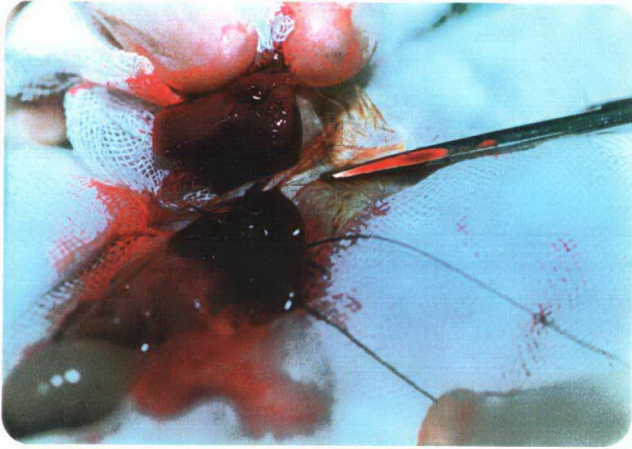
Resim 2 : Median laparotomi ile batına girildi.



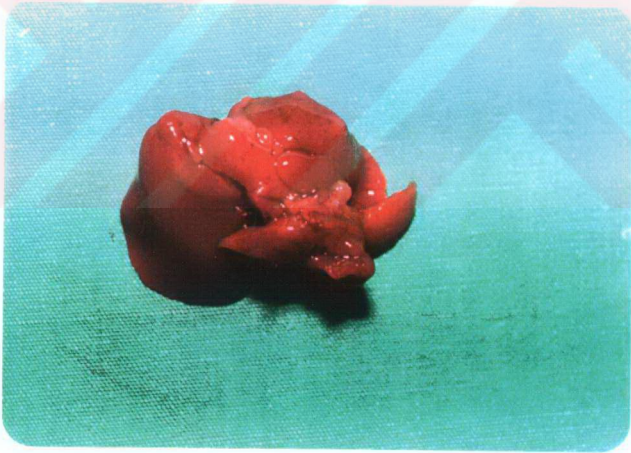
Resim 3 : Siçan karaciğerinin median ve sol lobları



Resim 4 : Karaciğerin sol lobunun rezeksiyonu



Resim 5 : Karaciğerin median lobunun rezeksiyonu



Resim 6 : Postoperatif 5. gün, rejener olmuş karaciğer dokusu

BULGULAR

Karaciğerin parsiyel hepatektomiden sonraki kompensatuar hiperplazisi üzerine aprotinin, siklosporin ve somatostatin etkilerinin incelendiği bu çalışmada, elde ettiğimiz verileri istatistiksel olarak student-t testi ile karşılaştırabilmek için: %70' lik hepatektomi yapıp, intraperitoneal olarak serum fizyolojik uygulanan kontrol grubu A, %70'lik hepatektomi yapıp, intraperitoneal olarak aprotinin uygulanan grup B, %70'lik hepatektomi yapıp, intraperitoneal olarak siklosporin uygulanan grup C ve %70'lik hepatektomi yapıp, intraperitoneal olarak somatostatin uygulanan grup D olarak nitelendirildi. Ayrıca postoperatif birinci güne ait gruplara (1), postoperatif üçüncü güne ait gruplara (2), postoperatif beşinci güne ait gruplara (3), postoperatif onuncu güne ait gruplara (4) numaraları verildi (Tablo 2).

Alt gruplar önce kendi aralarında A1 ile A2, A1 ile A3, A1 ile A4, A2 ile A3, A2 ile A4, A3 ile A4, B1 ile B2, B1 ile B3, B1 ile B4, B2 ile B3, B2 ile B4, B3 ile B4, C1 ile C2, C1 ile C3, C1 ile C4, C2 ile C3, C2 ile C4, C3 ile C4, D1 ile D2, D1 ile D3, D1 ile D4, D2 ile D3, D2 ile D4, D3 ile D4 olarak daha sonrada kendi aralarında A1 ile B1, A1 ile C1, A1 ile D1, B1 ile C1, B1 ile D1, C1 ile D1, A2 ile B2, A2 ile C2, A2 ile D2, B2 ile C2, B2 ile D2, C2 ile D2, A3 ile B3, A3 ile C3, A3 ile D3, B3 ile C3, B3 ile D3.

C3 ile D3, A4 ile B4, A4 ile C4, A4 ile D4, B4 ile C4, B4 ile D4, C4 ile D4 olarak student-t testi ile karşılaştırıldı ve $p \leq 0.05$ değeri istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

KARACİĞER AĞIRLIK DEĞİŞİMLERİ

Grupları oluşturan deneklere ait rejenere olmuş karaciğer ağırlığı (K), sıçanın sakrifiye edildiği andaki vücut ağırlığı (V) ve $R=K/V \times 100$ formülü ile elde edilen ve rejenere olan karaciğerin ağırlığını gösteren R değerleri tablo 3' te topluca görülmektedir.

Her denek için K, V, R değerleri saptandıktan sonra, 5 sıçandan oluşan alt gruba ait ortak R değeri, o alt grubu oluşturan sıçanlara ait R değerlerinin aritmetik ortalaması alınarak bulundu. Alt grupların ortak R değerleri tablo 3' te görülmektedir. Daha sonra her alt grup için ortak n, x, SD ve SE değerleri hesaplandı. Bu değerler de toplu olarak tablo 4' te görülmektedir.

Postoperatif 1. gün ortalama R değerlerini A1 için 2.6758, B1 için 2.6696, C1 için 2.2908 ve D1 için 2.1084 olarak tespit ettik. Postoperatif 3. gün ortalama R değerlerini A2 için 4.9348, B2 için 4.0392, C2 için 3.5748 ve D2 için 2.1953 olarak tespit ettik. Postoperatif 5. gün ortalama R değerlerini A3 için 4.4714, B3 için 4.7056, C3 için 5.3982 ve D3 için 4.3921 olarak tespit ettik. Postoperatif 10. gün ortalama R değerlerini A4 için 6.8183, B4 için 5.6190, C4 için 6.4309 ve D4 için 5.9462 olarak tespit ettik.

Altgrupların kendi aralarında ki karşılaştırmalarında A1 ile A2 p değerini 0.001, A1 ile A3 p değerini 0.023, A1 ile A4 p değerini 0.001, A2 ile A4 p değerini 0.001, A3 ile A4 p değerini 0.007, B1 ile B2 p değerini 0.005, B1 ile B3 p değerini 0.001, B1 ile B4 p değerini 0.001, B2 ile B4 p değerini 0.002, B3 ile B4 p değerini 0.008, C1 ile C2 p

değerini 0.009, C1 ile C3 p değerini 0.004, C1 ile C4 p değerini 0.001, C2 ile C3 p değerini 0.035, C2 ile C4 p değerini 0.001, D1 ile D3 p değerini 0.001, D1 ile D4 p değerini 0.001, D2 ile D3 p değerini 0.001, D2 ile D4 p değerini 0.001, D3 ile D4 p değerini 0.008, A2 ile B2 p değerini 0.041, A2 ile C2 p değerini 0.008, A2 ile D2 p değerini 0.001, B2 ile D2 p değerini 0.001, C2 ile D2 p değerini 0.008, A4 ile B4 p değerini 0.005, A4 ile D4 p değerini 0.017, B4 ile C4 p değerini 0.007, C4 ile D4 p değerini 0.017 olarak tespit ettik. $p \leq 0.05$ anlamlı kabul edildiğinde bu karşılaştırmaları anlamlı, diğerlerini anlamsız olarak değerlendirdik.

Ag-NOR DEĞERLERİ

Çalışmamızda her sıçanın sakrifiye edilerek çıkarılan karaciğerinden imprint yöntemi ile elde ettiğimiz hücrelerin Ag-NOR boya tekniği ile boyanmasından sonra, her imprint preparatında 50 hücredeki AgNOR sayıları saptandı (resim 7.8). Bu AgNOR sayılarına göre her bir deneğe ait n, x, SD, SE değerleri hesaplandı. Daha sonra alt grubu oluşturan 5 sıçanın AgNOR değerlerine ait ortak n, x, SD, SE değerleri hesaplandı. Altgruplara ait ortak n, x, SD, SE değerleri tablo 5' te toplu olarak görülmektedir.

Postoperatif 1. gün ortak AgNOR değerlerini A1 için 4.9240, B1 için 3.2880, C1 için 5.0600, D1 için 4.2720 olarak tespit ettik. Postoperatif 3. gün ortak AgNOR değerlerini A2 için 5.3080, B2 için 4.1960, C2 için 5.0160, D2 için 4.3720 olarak tespit ettik. Postoperatif 5. gün ortak AgNOR değerlerini A3 için 4.0760, B3 için 4.4160, C3 için 4.6520, D3 için 7.3840 olarak tespit ettik. Postoperatif 10. gün ortak AgNOR değerlerini A4 için 4.7280, B4 için 7.0080, C4 için 7.0480 ve D4 için 7.2840 olarak tespit ettik.

Altgrupların kendi içlerinde karşılaştırmalarında B1 ile B3 p değerini 0.044, B1 ile B4 p değerini 0.001, B2 ile B4 p değerini 0.001, B3 ile B4 p değerini 0.001, C1 ile C4 p değerini 0.001, C2 ile C4 p değerini 0.072, C3 ile C4 p değerini 0.064, D1 ile D3 p değerini 0.001, D1 ile D4 p değerini 0.001, D2 ile D3 p değerini 0.001, D2 ile D4 p değerini 0.001, A1 ile B1 p değerini 0.006, B1 ile C1 p değerini 0.002, A3 ile D3 p değerini 0.001, B3 ile D3 p değerini 0.001, C3 ile D3 p değerini 0.041, A4 ile B4 p değerini 0.002, A4 ile C4 p değerini 0.002, A4 ile D4 p değerini 0.001 olarak tespit ettik. $p \leq 0.05$ anlamlı kabul edildiğinde, bu karşılaştırmaları anlamlı, diğerlerini anlamsız olarak değerlendirdik.

MORFOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Sıçanların sakrifiye edilmesini takiben çıkarılan karaciğer dokusundan 2-3 doku örneği alındı. Doku örnekleri rutin fiksasyon ve doku takibi işlemlerinden sonra Hematoxylene-Eozine ile boyandı. Mikroskopik rejenerasyon bulgularını gösteren mitoz indeksi, çift çekirdekli hücre, hiperkromazik büyük nükleuslu hücre, dev hücre sayısı gibi parametrelerle Kupffer hücre oranındaki değişiklikler ile diğer histopatolojik değişiklikler araştırıldı (resim 9.10,11,12). Bunun için her sıçana ait karaciğer preparatında o denek için küçük büyütmeye ile 10 ayrı mikroskop alanında hücre sayımı yapıldı.

Mitoz İndeksi

Mitoz indeksi için 10 mikroskop alanında saptanan mitoz gösteren hücre sayısının aritmetik ortalaması alınarak o sıçan için mitoz indeksi belirlendi. Deneklerin herbiri için elde ettiğimiz mitoz indeksi değerleri tablo 6' da görülmektedir.

Altgrupları oluşturan her 5 sıçanın mitoz indekslerinin aritmatik ortalamaları alındıktan sonra, o altgruba ait n , x , SD , SE değerleri hesaplandı. Elde ettiğimiz veriler tablo 7' de toplu olarak gösterilmiştir.

Postoperatif 1. gün için ortak mitoz indeksi değerlerini A1 grubu için 0.1600, B1 grubu için 0.3000, C1 grubu için 0.2400, D1 grubu için 0.2000 olarak tespit ettik. Postoperatif 3. gün ortak mitoz indeksi değerlerini A2 grubu için 1.900, B2 grubu için 3.5600, C2 grubu için 3.9400, D2 grubu için 0.0400 olarak tespit ettik. Postoperatif 5. gün için ortak mitoz indeksi değerlerini A3 grubu için 0.5200, B3 grubu için 0.1000, C3 grubu için 0.1600, D3 grubu için 0.9800 olarak tespit ettik. Postoperatif 10. gün ortak mitoz indeksi değerlerini A4 grubu için 0.4000, B4 grubu için 0.0800, C4 grubu için 0.5200, D4 grubu için 0.1000 olarak tespit ettik.

Altgrupların kendi içlerinde karşılaştırmalarında A1 ile A2 p değerini 0.013, A2 ile A3 p değerini 0.025, A2 ile A4 p değerini 0.019, B1 ile B2 p değerini 0.029, B2 ile B3 p değerini 0.001, B2 ile B4 p değerini 0.001, D2 ile D3 p değerini 0.041, D3 ile D4 p değerini 0.050, A2 ile D2 p değerini 0.010, B2 ile D2 p değerini 0.001, B3 ile D3 p değerini 0.050, B4 ile C4 p değerini 0.038, C4 ile D4 p değerini 0.046 olarak tespit ettik. $p \leq 0.05$ anlamlı kabul edildiğinde, bu karşılaştırmaları anlamlı, diğerlerini anlamsız olarak değerlendirdik.

Hiperkromazik Büyük Çekirdekli Hücreler

Her denek için 10 küçük mikroskop alanında saptanan hiperkromazik büyük çekirdekli hücre sayısının aritmatik ortalaması alınarak, o denek için hiperkromazik büyük çekirdekli hücre sayısı ile ilgili indeksi belirledik. Deneklerin herbiri için elde ettiğimiz bu veriler topluca tablo 6' da görülmektedir. Daha sonra altgrupları oluşturan

her 5 sığana ait değerlerin aritmetik ortalaması alınarak, altgruplara ait ortak n, x, SD, SE değerleri hesaplandı. Altgruplara ait ortak n, x, SD, SE değerleri tablo 7' de görülmektedir.

Altgruplara ait ortak hiperkromazik büyük çekirdekli hücre indeksi ile ilgili postoperatif 1. gün değerlerini A1 grubu için 1.0400, B1 grubu için 0.8000, C1 grubu için 1.9800, D1 grubu için 1.8800 olarak tespit ettik. Postoperatif 3. gün değerlerini A2 grubu için 1.8800, B2 grubu için 3.5600, C2 grubu için 3.9400, D2 grubu için 1.3800 olarak tespit ettik. Postoperatif 5. gün değerlerini A3 grubu için 2.6000, B3 grubu için 1.4200, C3 grubu için 2.4400, D3 grubu için 2.9400 olarak tespit ettik. Postoperatif 10. gün değerlerini A4 grubu için 2.6600, B4 grubu için 0.2600, C4 grubu için 2.4600, D4 grubu için 0.2800 olarak tespit ettik.

Altgrupların birbiri ile karşılaştırılmalarında A1 ile A4 p değerini 0.001, B1 ile B2 ile p değerini 0.002, B2 ile B3 p değerini 0.018, B2 ile B4 p değerini 0.002, D1 ile D4 p değerini 0.005, D2 ile D3 p değerini 0.039, D2 ile D4 p değerini 0.026, D3 ile D4 p değerini 0.007, B2 ile D2 p değerini 0.006, A4 ile B4 p değerini 0.001, A4 ile D4 p değerini 0.001, B4 ile C4 p değerini 0.017, C4 ile D4 p değerini 0.017 olarak tespit ettik. $p \leq 0.05$ anlamlı kabul edildiğinde, bu karşılaştırmaları anlamlı diğerlerini anlamsız olarak değerlendirdik.

Çift Çekirdekli Hücreler

Her denek için 10 küçük mikroskop alanında saptanan çift çekirdekli hücre sayısının aritmetik ortalaması alınarak, o denek için çift çekirdekli hücre sayısı ile ilgili indeksi belirledik. Deneklerin herbiri için elde ettiğimiz bu veriler tablo 6' da görülmektedir. Daha sonra alt grupları oluşturan her 5 sığana ait değerlerin aritmetik

ortalaması alınarak, altgruplara ait ortak n, x, SD, SE değerleri hesaplandı. Altgruplara ait ortak n, x, SD, SE değerleri tablo 7' de görülmektedir.

Altgruplara ait ortak çift çekirdekli hücre indeksi ile ilgili postoperatif 1. gün değerlerini A1 grubu için 2.820, B1 grubu için 2.300, C1 grubu için 3.780, D1 grubu için 6.420 olarak tespit ettik. Postoperatif 3. gün değerlerini A2 grubu için 0.880, B2 grubu için 1.800, C2 grubu için 1.900, D2 grubu için 5.000 olarak tespit ettik. Postoperatif 5. gün değerlerini A3 grubu için 1.280, B3 grubu için 2.420, C3 grubu için 1.700, D3 grubu için 1.440 olarak tespit ettik. Postoperatif 10. gün değerlerini A4 grubu için 1.740, B4 grubu için 0.600, C4 grubu için 1.420, D4 grubu için 0.620 olarak tespit ettik.

Altgrupların kendi aralarında birbiri ile karşılaştırılmalarında A1 ile A2 p değerini 0.013, A1 ile A3 p değerini 0.021, B2 ile B4 p değerini 0.001, B3 ile B4 p değerini 0.003, C1 ile C2 p değerini 0.001, C1 ile C3 p değerini 0.001, C1 ile C4 p değerini 0.001, D1 ile D3 p değerini 0.006, D1 ile D4 p değerini 0.006, D2 ile D3 p değerini 0.002, D2 ile D4 p değerini 0.001, A1 ile D1 p değerini 0.025, B1 ile D1 p değerini 0.015, A2 ile B2 p değerini 0.002, A2 ile C2 p değerini 0.006, A2 ile D2 p değerini 0.002, B2 ile D2 p değerini 0.003, C2 ile D2 p değerini 0.004, A3 ile B3 p değerini 0.023, A4 ile B4 p değerini 0.025, A4 ile D4 p değerini 0.025 olarak tespit ettik. $p \leq 0.05$ anlamlı kabul edildiğinde, bu karşılaştırmaları anlamlı, diğerlerini anlamsız olarak değerlendirdik.

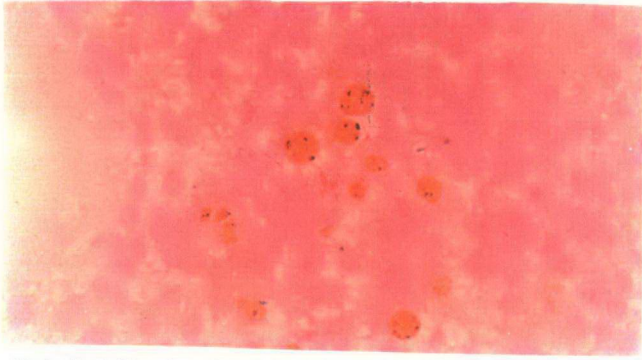
Kupffer Hücreleri

Karaciğerin rejeneratif cevabında Kupffer hücre oranlarında meydana gelen değişiklikleri ortaya koyabilmek için, her denek için 10 küçük mikroskop alanında

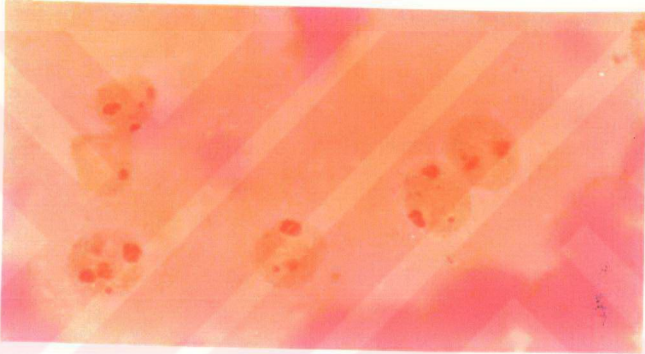
saptanan Kupffer hücreleri sayıldı ve aritmetik ortalamaları alınarak o denek için ortalama değerler elde edildi. Her deneğe ait ortalama değerler tablo 6' da görülmektedir. Daha sonra altgrupları oluşturan her 5 sıçana ait değerlerin aritmetik ortalaması alınarak, altgruplara ait ortak n, x, SD, SE değerleri hesaplandı. Altgruplara ait ortak n, x, SD, SE değerleri tablo 7' de görülmektedir.

Altgruplara ait ortak Kupffer hücre indeksi ile ilgili postoperatif 1. gün değerlerini A1 grubu için 41.780, B1 grubu için 13.120, C1 grubu için 30.940, D1 grubu için 24.620 olarak tespit ettik. Postoperatif 3. gün değerlerini A2 grubu için 49.800, B2 grubu için 29.240, C2 grubu için 25.500, D2 grubu için 28.500 olarak tespit ettik. Postoperatif 5. gün değerlerini A3 grubu için 20.820, B3 grubu için 46.660, C3 grubu için 51.840, D3 grubu için 44.440 olarak tespit ettik. Postoperatif 10. gün değerlerini A4 grubu için 43.140, B4 grubu için 42.100, C4 grubu için 41.300, D4 grubu için 50.500 olarak tespit ettik.

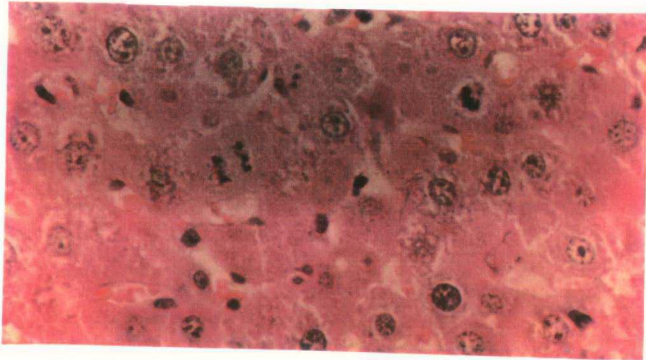
Altgrupların birbirleriyle kendi aralarındaki karşılaştırılmalarında A1 ile A3 p değerini 0.049, A2 ile A3 p değerini 0.024, A3 ile A4 p değerini 0.010, B1 ile B2 p değerini 0.018, B1 ile B3 p değerini 0.006, B1 ile B4 p değerini 0.035, C1 ile C3 p değerini 0.019, C2 ile C3 p değerini 0.001, C2 ile C4 p değerini 0.029, D1 ile D3 p değerini 0.011, D1 ile D4 p değerini 0.005, D2 ile D3 p değerini 0.032, D2 ile D4 p değerini 0.009, A1 ile B1 p değerini 0.015, B1 ile C1 p değerini 0.037, A2 ile C2 p değerini 0.048, A3 ile B3 p değerini 0.020, A3 ile C3 p değerini 0.000, A3 ile D3 p değerini 0.004 olarak tespit ettik. $p \leq 0.05$ anlamlı kabul edildiğinde bu karşılaştırmaları anlamlı, diğerlerini anlamsız olarak değerlendirdik.



Resim 7 : F-42'ye ait ortalama AgNOR değeri 5.22 olan hepatositler (x500)



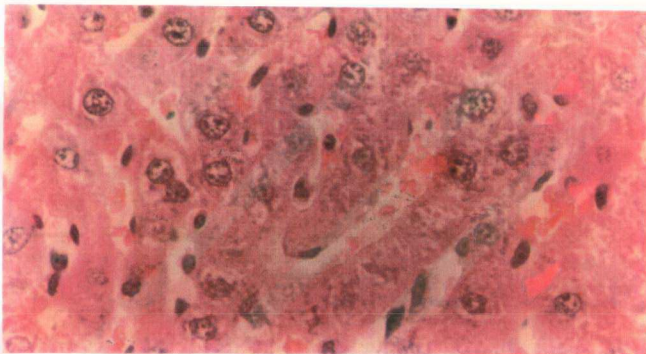
Resim 8 : F-43'e ait ortalama AgNOR değeri 4.16 olan hepatositler (x1250)



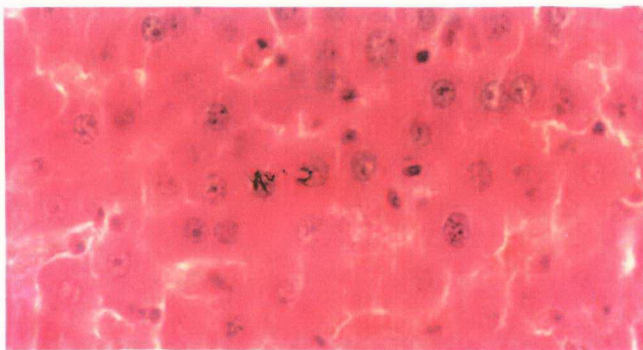
Resim 9 : Mitoz indeksi 2 olan F-6'ya ait karaciğer dokusu (H.E. x500)



Resim 10 : F-8'in karaciğer dokusunda hiperkromatik çekirdekler (H.E.x500)



Resim 11 : F-6'da yüksek Kupffer hücre oranı (H.E.x 500)



Resim 12 : F-8'de yüksek çift çekirdek oranı (H.E.x500)

Gruplar	A					B					C					D					
	Kontrol					Aprolitin					Siklosporin					Somatostatim					
Postop. 1. gün	F	1	2	3	4	5	21	22	23	24	25	41	42	43	44	45	61	62	63	64	65
	V	200	160	180	180	180	200	220	240	210	200	180	180	140	170	180	270	210	290	350	210
	K	4,30	4,10	4,50	6,60	4,50	6,40	5,20	7,30	4,50	5,20	5,00	3,60	3,50	3,70	3,60	4,60	5,10	5,00	7,90	5,10
	R	2,15	2,56	2,50	3,67	2,50	3,20	3,04	2,14	2,60	2,78	2,00	2,50	2,18	2,00	1,70	2,43	1,73	2,26	2,43	
	*	2.675					2.669					2.290					2.108				
Postop. 3. gün	F	6	7	8	9	10	26	27	28	29	30	46	47	48	49	50	66	67	68	69	70
	V	220	160	150	160	200	160	200	210	190	210	170	170	150	180	170	330	230	300	220	230
	K	9,55	7,90	7,25	9,30	9,50	7,75	9,00	7,20	7,50	7,30	5,95	4,30	6,10	7,70	5,95	5,70	4,70	6,00	6,00	5,70
	R	4,34	4,94	4,83	5,81	4,75	4,84	4,50	3,43	3,95	3,48	3,50	2,53	4,07	4,28	3,50	1,73	2,04	2,00	2,73	2,48
	*	4.934					4.039					3.574					2.195				
Postop. 5. gün	F	11	12	13	14	15	31	32	33	34	35	51	52	53	54	55	71	72	73	74	75
	V	140	210	160	150	140	240	200	190	160	200	180	170	200	140	180	250	290	250	260	250
	K	6,40	7,10	5,60	9,50	6,40	10,60	9,20	8,50	8,70	9,20	7,90	9,30	10,20	10,70	7,90	12,95	10,00	9,90	10,90	12,95
	R	4,57	3,38	3,50	6,33	4,57	4,42	4,60	4,47	5,44	4,60	4,39	5,47	5,10	7,64	4,39	5,18	3,45	3,96	4,19	5,18
	*	4.471					4.705					5.398					4.392				
Postop. 10. gün	F	16	17	18	19	20	36	37	38	39	40	56	57	58	59	60	76	77	78	79	80
	V	130	150	150	145	150	210	210	210	160	210	140	200	155	165	140	220	200	170	200	200
	K	9,70	9,20	10,70	10,00	9,70	11,50	12,70	10,70	9,60	11,50	9,25	12,25	10,00	10,50	9,25	12,00	12,20	10,00	10,50	12,00
	R	7,46	6,13	7,13	6,90	6,47	5,48	6,05	5,10	6,00	5,48	6,61	6,13	6,45	6,36	6,61	5,45	6,10	5,88	5,25	6,00
	*	6.818					5.619					6.430					5.946				

Tablo 3; Deneklere ait V, K, R değerleri

V- sıçan nemli vücut ağırlığı K- sıçan nemli karaciğer ağırlığı

*=- Altgruplara ait ortak R değerleri

<i>Gruplar</i>		A	B	C	D
1 Postop. 1. gün	n	5	5	5	5
	x	2.675	2.669	2.290	2.108
	SD	0,577	0,446	0,340	0,367
	SE	0,258	0,199	0,152	0,164
2 Postop. 3. gün	n	5	5	5	5
	x	4.934	4.039	3.574	2.195
	SD	0,540	0,624	0,678	0,401
	SE	0,242	0,279	0,303	0,179
3 Postop. 5. gün	n	5	5	5	5
	x	4.471	4.705	5.398	4.392
	SD	1.185	0,417	1.339	0,768
	SE	0,530	0,186	0,599	0,343
4 Postop. 10. gün	n	5	5	5	5
	x	6.818	5.619	6.430	5.946
	SD	0,527	0,401	0,200	0,285
	SE	0,236	0,179	0,090	0,127

Tablo 4: Grupların R değerlerine ait n,x,SD,SE değerleri

AgNOR	Grup A		Grup B		Grup C		Grup D	
	%70 hepatoktomli	%70 hepatoktomli + Aprotinin	%70 hepatoktomli + Aprotinin	%70 hepatoktomli + Siklosporin	%70 hepatoktomli + Siklosporin	%70 hepatoktomli + Somatostatatin	%70 hepatoktomli + Somatostatatin	
1 Postop. 1. gün	n	A1	B1	C1	D1			
		255	250	256	256			
	x	4,924	3,288	5,06	4,272			
	SD	0,717	0,682	0,551	0,906			
2 Postop. 3. gün	SE	0,321	0,305	0,246	0,405			
	n	A2	B2	C2	D2			
		259	263	239	250			
	x	5,308	4,196	5,016	4,372			
3 Postop. 5. gün	SD	1,973	0,981	1,875	0,619			
	SE	0,882	0,439	0,838	0,277			
	n	A3	B3	C3	D3			
		260	256	250	250			
4 Postop. 10 gün	x	4,076	4,416	4,652	7,384			
	SD	0,85	0,805	2,156	0,555			
	SE	0,38	0,36	0,964	0,248			
	n	A4	B4	C4	D4			
Postop. 10 gün		250	250	250	250			
	x	4,728	7,008	7,048	7,284			
	SD	0,864	0,786	0,687	0,539			
	SE	0,387	0,351	0,307	0,241			

Tablo 5; Grupların AgNOR değerlerine ait, n,x,SD,SE değerleri

Gruplar	A				B				C				D							
	F	M.I	Ç.C.	H.B.Ç.	Kupffer	F	M.I	Ç.C.	H.B.Ç.	Kupffer	F	M.I	Ç.C.	H.B.Ç.	Kupffer	F	M.I	Ç.C.	H.B.Ç.	Kupffer
1	1	0,2	2,6	1,2	37,1	21	0,1	2,2	0,2	27,9	41	0,1	3,4	0,5	20,8	61	0,2	5,9	1,2	21,0
	2	0,2	2,5	1,4	50,2	22	0	5,5	0	13,7	42	0,2	2,8	2,4	22,4	62	0,2	8,7	2,3	43,2
	3	0	4,5	1,3	64,8	23	0,7	1,5	2	6,6	43	0,4	4,3	3,2	44,8	63	0,2	3	2,6	39,8
	4	0,2	1,9	0,1	19,7	24	0	0,8	0	10,8	44	0,1	4,1	0,6	21,2	64	0,2	8,6	2,1	18,9
	5	0,2	2,6	1,2	37,1	25	0,7	1,5	1,8	6,6	45	0,4	4,3	3,2	45,5	65	0,2	5,9	1,2	21,2
2	6	2	0,9	0,4	66	26	0,7	2	2,6	37	46	3,2	2,7	3,5	17,9	66	0,1	5,4	1,7	24,8
	7	1	1	1,8	49	27	0,9	1,3	4	17	47	0,1	1,3	0,4	17,7	67	0	3,8	1,7	43,6
	8	3,3	1,1	3,2	46,5	28	0,9	2,2	5,1	28,8	48	0,5	1,9	5,6	26,5	68	0	6,8	0,5	29,5
	9	1,2	0,5	3,6	19,6	29	0,9	1,5	3,5	25,4	49	0,5	1,7	4,6	38,1	69	0	3,6	2,2	20
	10	2	0,9	0,4	67,9	30	0,7	2	2,6	38	50	0,5	1,8	5,6	27,3	70	0,1	5,4	0,8	24,6
3	11	0,8	0,8	3,9	18,6	31	0,1	2,1	0,8	52	51	0,1	1,6	3,9	51,5	71	0,1	1	1,3	61,3
	12	0,3	1,9	1,8	31	32	0	3,6	1,5	67,5	52	0,1	1,4	1,8	54,7	72	1,7	2,2	4,1	36
	13	0,7	2	2,6	21,6	33	0,1	2,3	3,5	31,8	53	0,2	2	2	56	73	0,6	0,6	3,9	42,4
	14	0	0,9	0,8	13,6	34	0,2	2	0,5	29,7	54	0,2	1,5	2,5	43	74	0,8	1,2	2,8	46,2
	15	0,8	0,8	3,9	19,3	35	0,1	2,1	0,8	52,3	55	0,2	2	2	54	75	1,7	2,2	2,6	36,3
4	16	0	0,6	2,1	46,8	36	0,1	0,4	0,3	60,7	56	1	1,1	3,7	47,1	76	0,1	0,4	0,3	61,7
	17	0,3	2	3	31,6	37	0,1	0,6	0,2	43,1	57	0,5	0,8	2,6	47,5	77	0,1	0,5	0,3	34,9
	18	1	2,6	2,6	59,5	38	0,1	1,1	0,1	34,8	58	0,1	2,6	0,4	24	78	0,1	1,3	0,3	46,3
	19	0,4	1,5	2,6	46,8	39	0	0,5	0,4	11	59	0,5	1,8	2,6	39,6	79	0,1	0,5	0,4	47,7
	20	0,3	2	3	31	40	0,1	0,4	0,3	61,5	60	0,5	0,8	3	48,3	80	0,1	0,4	0,1	61,9

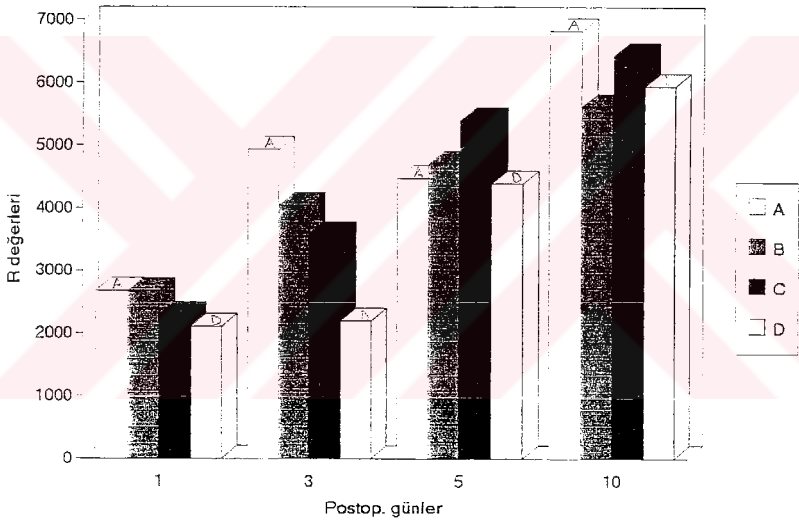
Tablo 6; Deneelerde saptanan morfolojik değişikliklere ait ortalama değerler
MI=Mitoz indeksi, ÇÇ=Çift çekirdekli hücre, H.BÇ=Hiperkromatik büyük çekirdekli hücre

Gruplar	A				B				C				D				
	M.I	Ç.Ç.	H.B.Ç	Kupifer	M.I	Ç.Ç.	H.B.Ç	Kupifer	M.I	Ç.Ç.	H.B.Ç	Kupifer	M.I	Ç.Ç.	H.B.Ç	Kupifer	
1	n	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
	x	0,160	2,820	1,040	41,780	0,300	2,300	0,800	13,120	0,240	3,780	1,980	30,940	0,200	6,420	1,880	24,620
	SD	0,089	0,983	0,532	16,824	0,367	1,856	0,917	8,792	0,152	0,661	1,346	12,756	0,158	2,355	0,646	8,577
2	n	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
	x	1,900	0,880	1,880	49,800	0,820	1,800	3,560	29,240	0,960	1,900	3,940	25,500	0,040	5,000	1,380	28,500
	SD	0,906	0,228	1,507	19,033	0,110	0,381	1,050	8,324	1,264	0,510	2,161	8,386	0,055	1,319	0,705	8,981
3	n	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
	x	0,520	1,280	2,600	20,820	0,100	2,420	1,420	46,660	0,160	1,700	1,440	51,840	0,980	1,440	2,940	44,440
	SD	0,356	0,614	1,347	6,726	0,071	0,669	1,219	15,800	0,055	0,283	0,856	5,158	0,705	0,727	1,184	10,430
4	n	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
	x	0,400	1,740	2,660	43,140	0,080	0,600	0,260	42,100	0,520	1,420	2,460	41,300	0,100	0,620	0,280	50,500
	SD	0,367	0,747	0,371	11,798	0,045	0,292	0,114	20,728	0,319	0,776	1,236	10,283	0,079	0,383	0,110	11,387
Postop. 10 gün	n	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
	x	0,164	0,334	0,166	5,276	0,020	0,130	0,051	9,270	0,143	0,347	0,553	4,599	0,035	0,171	0,049	5,092
	SE	0,164	0,334	0,166	5,276	0,020	0,130	0,051	9,270	0,143	0,347	0,553	4,599	0,035	0,171	0,049	5,092

Tablo 7; Morfolojik değişiklikler ile ilgili n,x,SD,SE değerleri

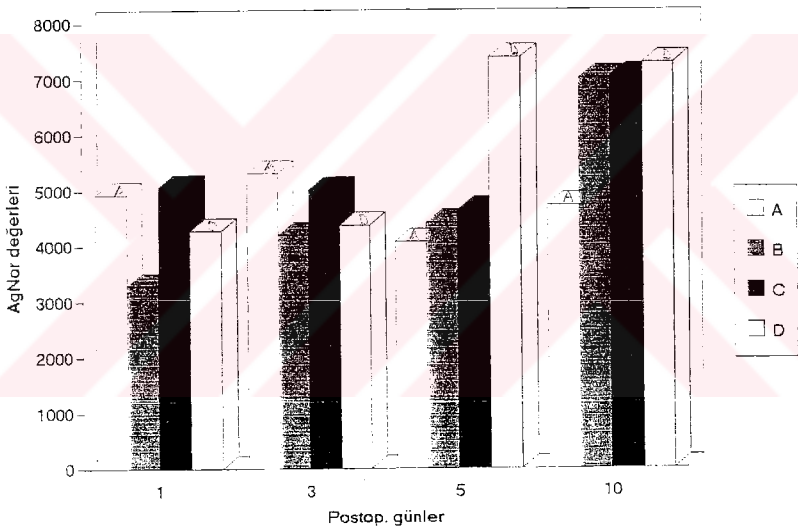
Mİ=Mitoz indeksi, ÇÇ=Çift çekirdekli hücre, HBÇ=Hiperkromatik büyük çekirdekli hücre

KARACİĞER AĞIRLIK DEĞİŞİMLERİ

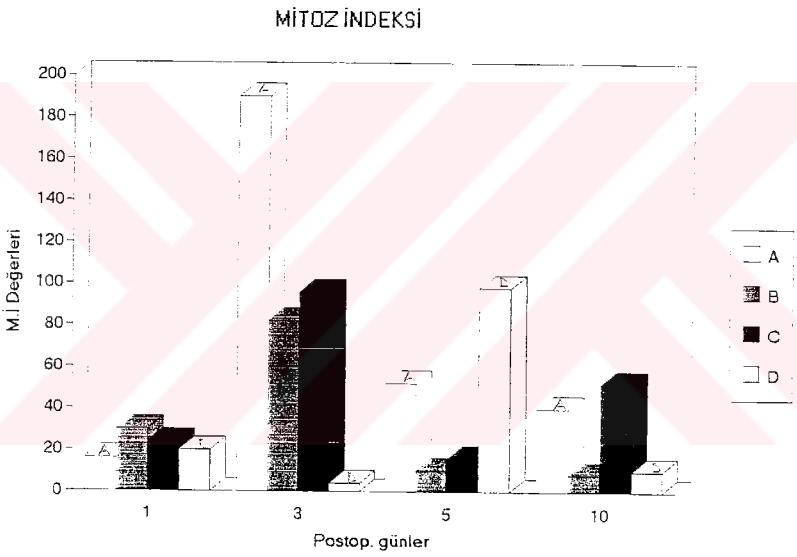


Grafik 1

AgNOR DEĞERİ DEĞİŞİMLERİ

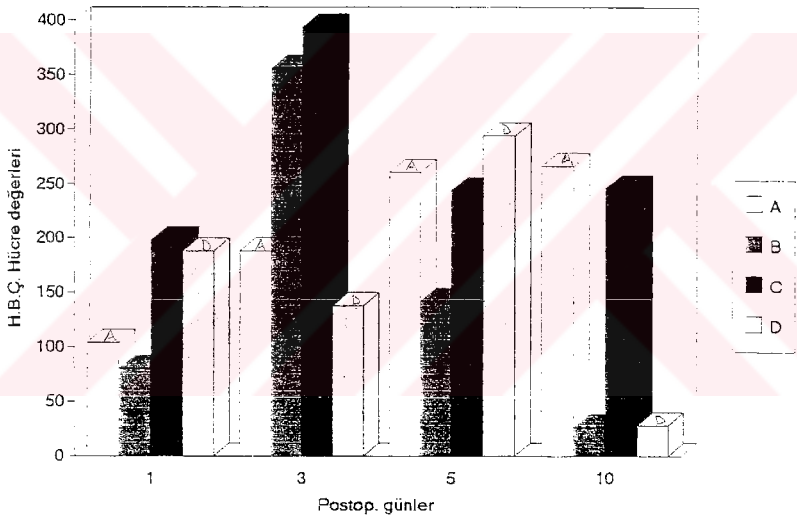


Grafik 2



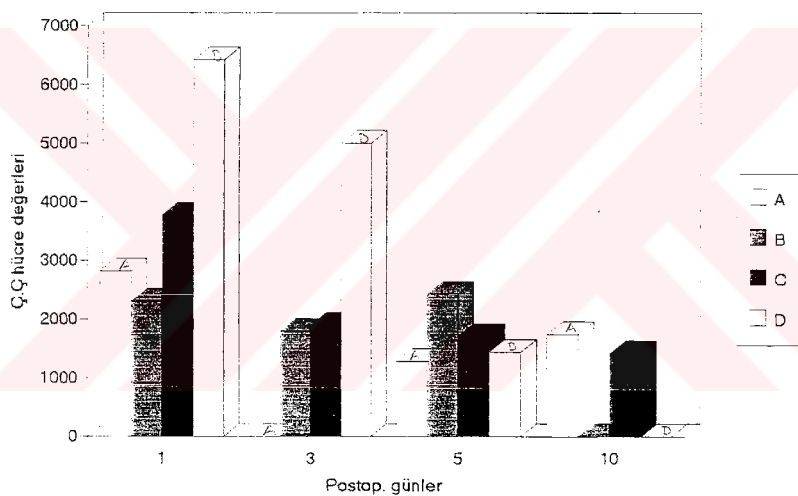
Grafik 3

HİPERKROMAZİK BÜYÜK ÇEKİRDEKLİ HÜCRELER

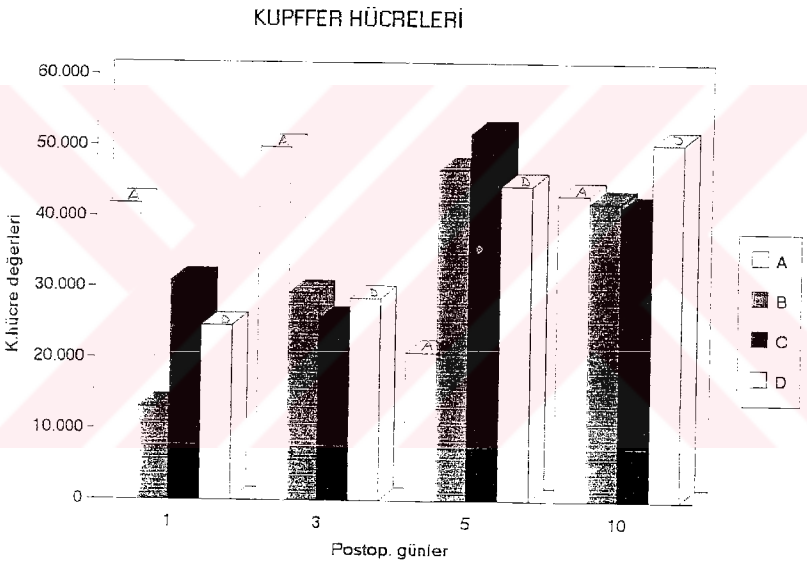


Grafik 4

ÇİFT ÇEKİRDEKLİ HÜCRELER



Grafik 5



Grafik 6

TARTIŞMA

Karaciğerin fonksiyonel ünitesi birkaç mm uzunluğundaki lobüldür. Karaciğer lobülleri hepatik venlere, oradan da V.cava' ya boşalan bir santral ven etrafındaki yapılardan oluşur. Lobülü santral venden etrafa ışınsal tarzda uzanan hepatik hücresel plaklar oluşturur. Her bir plak bir yada iki hücre kalınlığındadır. Komşu hücreler arasında bulunan küçük safra kanalcıkları, komşu karaciğer lobüllerini ayıran fibröz bölmelerden kaynaklanan safra kanallarına dökülür. Bu bölmeler içinde bulunan portal venüllere kan portal venden gelir. Venüllerden kan, hepatik plaklar arasında dallanarak uzanan yassı hepatik sinusoidlere, oradanda santral vene dökülür. Böylece karaciğer hücreleri sürekli olarak portal venöz kana maruz kalır.

Portal venüllerden başka, hepatik arteriollerde interlobüler septalarda bulunmaktadır. Bu arterioller septal dokuların arteriel kanını sağlarlar ve çoğu kez kanını, interlobüler septadan lobülün uzunluğunun 1/3' ü kadar uzaklıkta doğrudan hepatik sinusoidlere boşaltırlar.

Karaciğer dokusunun tahribinden yada bir bölümünün kaybından sonra majör hepatik reaksiyon olarak kompensatuar hiperplazi ortaya çıkar⁹.

Karaciğeri normal olan hastaların % 70-80' lere varan hepatektomiye güvenle tolere edebildiği ve karaciğerin geriye kalan bölümlerinin 6-12 ay içerisinde preoperatif boyutlarına ulaştığı iyi bilinmektedir¹.

Karaciğerin kompensatuar hiperplazisi memelilerdeki bilinen en hızlı doku büyümesidir. Parsiyel rezeksiyondan sonra bakiye karaciğer dokusundaki tüm majör hücresel yapılarda hipertrofi ve hiperplazi gelişir¹⁰.

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 devam eder. Adaptif büyüme ise hayatın herhangi bir döneminde ortaya çıkar, somatik büyümeye benzer. Neoplastik büyümede de hücre hiperplazisi vardır, ancak otonomi gösterir. Kompensatuar hiperplazi diğerlerine benzerlikler göstermekle birlikte temelde strüktürel, metabolik ve mekanik olarak onlardan farklıdır⁹.

Karaciğer rejenerasyonu, hepatositlerin, matriks yapıların ve endoteliumun kombine hipertrofi ve hiperplazileriyle ortaya çıkar. Regenere olan karaciğer dokusunda hızlı hücre bölünmesi mikroskopik olarak ortaya konur, hücre bölünmesi malignitelere olduğu kadar süratlidir, mitotik indeks normale göre 300 kat artmıştır. Normalde hepatositlerin büyük çoğunluğu, mitoz açısından yıllarca inaktif halde kalır. Normal erişkin karaciğerinde hepatositler genellikle pasiftirler ve ortalama yaşam süreleri 200-400 gündür, hepatosit replikasyonu çok nadirdir ancak 1/10000-20000 oranında mitoz görülür. Hepatik hücrelerin kaybına yol açan durumlar halinde (viral hepatit, siroz, toksik reaksiyon, parsiyel hepatektomi) kompensatuar hiperplazi hızla ortaya çıkar, karaciğer eski büyüklüğüne geldiğinde de rejenerasyon durur^{10,12}.

Mitozlar cevabın ilk 24 saatinde karaciğer fonksiyonel ünitesinin periferinde daha konsantr olur. Rejenerasyonun erken fazında, hücre nükleus ve nükleoluslarının boyutları iki katına çıkar, ayrıca sitoplazma yağ ve diğer inklüzyon cisimleri ile dolar, hızlı bir hücre hipertrofisi ortaya çıkar, burada hücre bölünmesi takip eder. Tüm hepatositler en azından bir kere, bazıları birçok kere bölünürler. Duktal hücreler ve kenar hücreleri de aynı fazlardan ancak daha yavaş olarak geçerler. Bundan sonra rejenerasyon giderek azalarak hızla normal şekline döner. Bu olayları kontrol eden faktörler oldukça komplikedir¹⁰.

Kompansatuar hiperplazi esnasında gelişen olaylar ve mekanizmalar tam anlaşılammıştır⁹. Ancak parsiyel hepatektomiden sonraki karaciğer rejenerasyonu bir çok cerrahın özel ilgi alanını oluşturmaktadır¹⁰. Yıllardır süregelen eksperimental çalışmalar sonunda karaciğerin kompansatuar hiperplazisinin majör özellikleri çok iyi anlaşılmmıştır. Bu özellikler şu şekilde sıralanabilir:

a) Rejeneratif cevabın başlaması için karaciğerin en az %10-20' lik bölümü rezeke edilmelidir.

b) Çıkartılan doku genişliği ile DNA sentezi yaygınlığı birbirleriyle orantılıdır.

c) Rezeksiyon ile lobun bütünü çıkartıldığından, geriye kalan sağlam loblarda yara yüzeyi olmadığından yara iyileşmesi ile ilgili (inflamasyon, granülasyon) fenomenler görülmez.

d) Rejeneratif cevap ile geriye kalan hepatic loblarda kütleli büyüme (hipertrofi ve hiperplazi) oluşur ama çıkartılan loblar yeniden gelişmez.

e) Genç deney hayvanlarında % 70' lik hepatektomiden sonra tüm hepatositler birkez bölünür ve birçok hücre ikinci bir kez bölünmeye gider.

f) Hepatositlerdeki DNA sentezi senkronizedir, postoperatif ilk 12 saatten sonra başlar ve ilk 24 saatte pik değerlerine ulaşır.

g) Nonparankimal hücreler de rejenerasyona eşlik ederler.

h) Rejenere olan karaciğer dokusu ilk 48-72 saatte ameliyattaki ağırlığının 2 katına çıkar ve 7-10. günlerde preoperatif ağırlığına ulaşır. Bundan sonra rejenerasyon işlemi durur²¹.

Hepatik rezeksiyonun kontrol edilebilir, yaygın bir işlem haline gelmesi modern cerrahideki önemli aşamalardan biridir. Bu gelişmelerde karaciğer cerrahi anatomisinin çok iyi anlaşılması ile preoperatif değerlendirme, postoperatif bakım ve uygulamaların önemli rolü vardır¹⁷.

Karaciğer cerrahisindeki bir diğer büyük aşama da karaciğer transplantasyonudur. Burada da cerrahi teknikteki gelişmeler ile hasta bakımı ve etkili immünsupresyonun önemi çok büyüktür³.

Karaciğerin selim ve malign hastalıkları için giderek daha sık olarak geniş hepatik rezeksiyonlara başvurulmakta, akut ya da kronik terminal karaciğer hastalıklarında karaciğer transplantasyonu gündeme gelmektedir^{47,63}.

Bu teknik ilerleme ile birlikte karaciğerin rejenerasyon yeteneği de önem kazanmıştır. Karaciğeri normal olan hastaların %70-80 oranlarına varan hepatektomiyi

güvenle tolere edebilecekleri bilinmektedir. Çünkü bakiye karaciğer dokusu ortalama 6-12 ay içerisinde kendini yenileyerek preoperatif boyutlarına ulaşmaktadır. Ancak sirotik hastalarda rejenerasyon, sağlıklı karaciğerde olduğu gibi gelişmez, yetersiz rejenerasyon nedeniyle sirotik hastalarda geniş karaciğer rezeksiyonları kontrendikedir. Başvurulan preoperatif inceleme yöntemleri ile hastanın ne genişlikte bir rezeksiyonu güvenle tolere edebileceği doğru olarak ortaya konabilirse de, bir başka sorunda ameliyat esnasında ortaya çıkar. Hepatik cerrahide intraoperatif kanamayı önlemek için sıklıkla anatomik segment rezeksiyonu önerilir, ancak bu hem teknik olarak güçtür, hemde ameliyat süresini uzatır. Bu nedenle sıklıkla atipik karaciğer rezeksiyonları ve intraoperatif kanamayı kontrol etmek içinde pringle manevrası uygulanır. Hepatoduodenal ligamanın risksiz olarak oklüze edilebileceği sürenin ne olması gerektiği, hayati önemi olan, cerrahi bir problemdir, özelliklede sirotik karaciğerlerde bu durum daha da önem kazanır. Rezeksiyon uygulanan, karaciğer bakiye dokusundaki iskemik hasar şiddetinin, uygulanan pringle manevrasının süresiyle ilgisi vardır. Oklüzyon süresi uzadığında meydana gelecek iskemik hasar da, rejenerasyon fenomeni üzerine ayrı bir yük getirecektir. Karaciğer transplantasyonundaki soğuk ve sıcak iskemi periodlarında da karaciğerin rejeneratif yeteneği önem kazanır^{39,64}.

Hepatik cerrahideki başarının temelinde, preoperatif değerlendirme ile konulan doğru endikasyon, uygun teknikle komplikasyonsuz cerrahi girişim ve iyi bir postoperatif bakım yatar. Bundan sonrası karaciğerin rejenerasyon yeteneğine bağlıdır. Bu yeteneği preoperatif dönemde değerlendirmek büyük ölçüde mümkündür, ancak postoperatif dönemde de rejenerasyonu hızlandırmak ve arttırmak amacıyla bazı girişimlerde bulunulabilir.

Bu amaçla literatür incelemelerinde karaciğerin rejenerasyon yeteneği üzerine etkisi olduğu bilinen yada etki mekanizmaları nedeniyle rejenerasyonu etkileyebileceği

düşünülen; aprotinin, siklosporin ve somatostatinin, parsiyel hepatektomiden sonraki karaciğer rejenerasyonu üzerine olan etkilerini kontrollü, deneysel bir çalışma ile ortaya koymaya çalıştık.

Çalışmamızı 4 grup sıçan üzerinde gerçekleştirdik. Tüm sıçanlara Higgins ve Anderson' un standart tekniği ile % 70' lik hepatektomi yapıldı. Bundan sonra bir grup sıçana aprotinin (B grubu), bir grup sıçana siklosporin (C grubu) ve bir grup sıçana da somatostatin (D grubu) uygulandı. A grubundaki sıçanlara herhangi bir ilaç uygulanmadı ve kontrol grubu olarak izlendiler. Standardizasyonu bozmamak için uygulanan ilaçlar dışında, tüm sıçanlara gerek preoperatif gerekse postoperatif dönemlerde aynı şartlar sağlandı ve sonuçları etkileyebilecek tüm diğer parametreler elimine edilmeye çalışıldı.

Sıçanlar postoperatif 1.,3.,5. ve 10. günlerde sakrifiye edilerek, karaciğer dokuları rejenerasyon açısından değerlendirmeye alındı.

Kompansatuar karaciğer hiperplazisinin incelendiği deneysel çalışmalarda, rejenerasyon kriteri olarak çok sayıda parametre kullanılmıştır. Bunlardan biri rejenerasyon olan karaciğerin ağırlık değişimleridir. Burada sıçan karaciğer ağırlığının, sıçan vücut ağırlığına oranının yüzdesi gibi sabit formüller kullanılmaktadır^{16,18,24,44,45,65}.

Bir diğer parametre de, başta mitoz indeksi olmak üzere, hiperkromazik büyük çekirdekli hücreler ile çift çekirdekli hücrelerin değerlendirmeye alındığı morfolojik değişikliklerdir^{5,12,16,18,28,38,42,47,48}.

Çalışmamızda objektif kriterler olmaları, ayrıca rejenerasyonu direkt olarak gösterdikleri için bizde bu parametreleri kullandık. Ayrıca nonparankimal hücrelerin de

rejenerasyona eşlik ettiğini ortaya koyabilmek için Kupffer hücre oranlarındaki değişiklikleride ortaya koymaya çalıştık.

Karaciğer rejenerasyonunu değerlendirmek için rejenerasyonu direkt olarak gösteren DNA uptake oranları (radyoaktif işaretli thimidine' nin DNA' ya inkorporasyonunun spektrometre ile gösterilmesi), DNA, RNA ya da hepatosit protein kontentleri gibi parametrelerde kullanılmaktadır^{14,16,22,24,25,27,38,42,48,50,66}.

Biz de çalışmamızda rejenerasyon esnasında hücrede meydana gelen aktivite artışını direkt olarak ortaya koymak üzere AgNOR oranlarını hesapladık. Bunlar dışında literatürde TS, TK ve ornitine dekarboksilaz enzim aktivitelerinin saptandığı çalışmalar da vardır^{25,65}.

Gruplar R değeri göz önüne alınarak incelendiğinde, grafik 1' de de görüldüğü gibi; tüm grupların R değerleri postoperatif 1. günden 10. güne kadar progressif tarzda anlamlı olarak artmıştır ($p \leq 0.05$). Postoperatif 1.,3. ve 10. günlerde kontrol grubuna ait R değerlerinin en yüksek değerler olduğu görülmektedir. Postoperatif 5. günde ise en yüksek değerler siklosporin grubunda saptanmıştır.

Postoperatif 1. günde gruplar arasında istatistiksel anlamda R değerleri bakımından fark saptanmamıştır. Postoperatif 3. gün değerleri diğer 3 gruba göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur ($p \leq 0.05$). Postoperatif 5. günde de gruplar arasında istatistiksel anlamda R değerleri bakımından fark saptanmamıştır. Postoperatif 10. günde kontrol grubuna ait R değerleri aprotinin ve somatostatın grubuna ait değerlere göre anlamlı oranda yüksektir ($p \leq 0.05$), buna karşılık siklosporin grubu ile aralarında anlamlı fark saptanmamıştır.

Gruplar AgNOR değerleri göz önüne alınarak incelendiğinde, grafik 2' de de görüldüğü gibi; Grupların, postoperatif 1. günden 10. güne kadar geçen periodda AgNOR değerleri bakımından iniş ve ıkışlar gösterdiği görülmektedir. Kontrol grubuna ait değerlerin, en yüksek değerlere postoperatif 3. günde ulaştığı daha sonra hafif bir düşme gösterdiği ve diğer gruplara göre düşük kaldığı görülmektedir. Kontrol grubunun postoperatif 1. günden 10. güne kadarki değişiklikleri istatistiksel olarak anlamlı değildir. Aprotinin grubuna ait AgNOR değerleri postoperatif 1. günden 10. güne kadar progressif biçimde anlamlı oranda artmıştır ($p \leq 0.05$). Siklosporin grubuna ait AgNOR değerleri postoperatif 5. güne kadar giderek dşmş ve daha sonra yeniden yükselmiştir, ancak postoperatif 1., 3. ve 5. gün değişiklikleri istatistiksel olarak anlamlı değildir. Postoperatif 5. günden sonraki artış anlamlıdır ($p \leq 0.05$). Somatostatin grubuna ait AgNOR değerleri postoperatif 1. günden 5. güne kadar progressif biçimde anlamlı oranda artmış ($p \leq 0.05$), ancak daha sonra duraklamıştır.

Postoperatif 1. günde, en yüksek AgNOR değeri siklosporin, en düşük AgNOR değeri ise aprotinin grubuna aittir. Aprotinin grubuna ait değerler kontrol ve siklosporin gruplarına göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur ($p \leq 0.05$). Buna karşılık diğer gruplar arası karşılaştırmalar da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Postoperatif 3. günde en yüksek değerler kontrol grubunda, en düşük değerler ise aprotinin grubunda bulunmuştur. Gruplar arası karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Postoperatif 5. ve 10. günlerde en yüksek değerler somatostatin, en düşük değerler ise kontrol grubunda bulunmuştur. Postoperatif 5. gün somatostatin grubu değerleri diğer 3 gruba göre belirgin ve anlamlı biçimde yüksektir ($p \leq 0.05$). Postoperatif 10. gün kontrol grubu değerleri diğer 3 gruba göre anlamlı oranda düşüktür ($p \leq 0.05$). Aprotinin, siklosporin ve somatostatin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Gruplar mitoz indeksi değerleri göz önüne alınarak incelendiğinde, grafik 3' te de görüldüğü gibi: kontrol, aprotinin ve siklosporin gruplarında mitoz indeksi değerlerinin postoperatif 3. günde pik yaptığı ve sonra giderek azaldığı dikkati çekmektedir, somatostatin grubunda ise bu pik değerler postoperatif 5. günde ortaya çıkmaktadır.

Postoperatif 1. günde en düşük mitoz indeksi değerleri kontrol, en yüksek değerler ise aprotinin grubunda görülmektedir, ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Postoperatif 3. günde en yüksek değerler kontrol, en düşük değerler ise somatostatin grubunda görülmektedir, somatostatin grubuna ait değerlerin düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlıdır ($p \leq 0.05$). Postoperatif 5. günde en yüksek değerler somatostatin, en düşük değerler ise aprotinin grubunda görülmektedir, bu iki grup arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlıdır ($p \leq 0.05$). Burada somatostatin grubuna ait gecikmiş mitoz indeksi pik değerleri görülmektedir. Postoperatif 10. günde ise en düşük değerler aprotinin, en yüksek değerler ise siklosporin grubunda görülmektedir, bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p \leq 0.05$). Ayrıca siklosporin ile somatostatin grupları arasındaki fark ta istatistiksel olarak anlamlıdır ($p \leq 0.05$).

Gruplar hiperkromazik büyük nükleuslu hücre değerleri bakımından karşılaştırıldığında, grafik 4' te de görüldüğü gibi: Grupların postoperatif 1. günden 10. güne kadar geçen periodda hiperkromazik büyük nükleuslu hücre değerleri bakımından iniş ve ıkışlar gösterdiği görülmektedir. Kontrol grubunun en yüksek değerlerine postoperatif 10. günde ulaştığı ve 1. günden itibaren progressif olarak artma gösterdiği görülmektedir, postoperatif 1. gün değerleri ile 10. gün değerleri arasındaki farkta istatistiksel olarak anlamlıdır ($p \leq 0.05$). Aprotinin grubunun en yüksek değerlerine postoperatif 3. günde ulaştığı ve daha sonra değerlerin giderek azaldığı görülmektedir, 3. gündeki artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p \leq 0.05$). Daha sonraki 5. ve 10. günlerdeki düşüşte, istatistiksel olarak anlamlıdır ($p \leq 0.05$). Siklosporin grubunda en yüksek

değerler postoperatif 3. günde bulunmuştur, postoperatif 5. gündeki değerler hafif düşme göstermekte, daha sonra sabit kalmaktadır. Somatostatin grubunda en yüksek değerler postoperatif 5. günde saptanmaktadır. Postoperatif 1. gün değerleri, 3. günde hafif bir düşme gösterdikten sonra 5. günde belirgin ve anlamlı bir artış göstermektedir ($p \leq 0.05$). Postoperatif 10. günde ise değerler anlamlı oranda düşmüştür ($p \leq 0.05$).

Postoperatif 1. günde en yüksek değerlerin siklosporin, en düşük değerlerin ise kontrol grubunda olduğu görülmektedir, ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Postoperatif 3. günde en yüksek değerlerin siklosporin grubunda olduğu, bunu da aprotinin grubunun takip ettiği ve en düşük değerlerin somatostatin gruplarında olduğu görülmektedir. Postoperatif 5. günde en yüksek değerlerin somatostatin grubunda olduğu, bunu da siklosporin grubunun izlediği ve en düşük değerlerinde aprotinin grubunda olduğu saptanmıştır. Postoperatif 10. günde en yüksek değerlerin kontrol grubunda olduğu ve bunu da siklosporin grubunun izlediği görülmektedir, en düşük değerler ise aprotinin grubunda saptanmıştır. Siklosporin grubu ile kontrol grubuna ait değerlerin yüksekliği, diğer iki gruba göre belirgin ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p \leq 0.05$).

Gruplar çift çekirdekli hücre değerleri göz önüne alınarak karşılaştırıldığında, grafik 5' te de görüldüğü gibi; Grupların postoperatif 1. günden 10. güne kadar geçen periyotta çift çekirdekli hücre değerleri bakımından iniş ve çıkışlar gösterdiği görülmektedir. Kontrol grubuna ait değerler postoperatif 3. günde belirgin ve anlamlı bir düşüş göstermektedirler ($p \leq 0.05$). Bundan sonraki günler de ise değerler progressif şekilde artmaktadır. Aprotinin grubuna ait değerler postoperatif 3. günde düşüş göstermekte ve daha sonra postoperatif 5. günde yeniden artarak, 1. gün değerlerinin üzerine çıkmaktadır, postoperatif 10. günde değerler yeniden düşmektedir, bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p \leq 0.05$). Siklosporin grubuna ait değerler postoperatif

1. günden 10. güne kadar giderek düşmektedir, bu düşüş postoperatif 3. günde belirgin ve anlamlıdır ($p \leq 0.05$). Ancak daha sonra değerlerdeki düşüş yavaşlamaktadır. Somatostatin grubuna ait postoperatif 1. gün değerleri oldukça yüksektir, postoperatif 3. günde değerlerde anlamlı olmayan bir düşme, daha sonra da postoperatif 5. ve 10. günlerde anlamlı düşme saptanmıştır ($p \leq 0.05$).

Postoperatif 1. günde çift çekirdekli hücre değerleri en yüksek olarak somatostatin grubunda saptanmıştır, bunu siklosporin grubu izlemektedir ve en düşük değerlerde aprotinin grubunda saptanmıştır. Somatostatin grubu ile siklosporin grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Buna karşılık somatostatin grubu ile kontrol ve aprotinin grupları arasındaki fark belirgin ve anlamlı olarak yüksektir ($p \leq 0.05$). Postoperatif 3. günde en yüksek değerler somatostatin grubunda saptanmıştır, bunu siklosporin grubu izlemektedir ve en düşük değerler kontrol grubunda saptanmıştır. Somatostatin grubuna ait değerler ile diğer 3 grup arasındaki fark belirgin ve anlamlı olarak yüksektir ($p \leq 0.05$). Kontrol grubuna ait değerler ile diğer 3 grup arasındaki fark belirgin ve anlamlı olarak düşüktür ($p \leq 0.05$). Aprotinin, ile siklosporin gruplarına ait değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Postoperatif 5. günde en yüksek değerler aprotinin grubunda saptanmıştır, bunu siklosporin grubu izlemektedir ve en düşük değerler kontrol grubunda saptanmıştır. Kontrol grubuna ait değerler, aprotinin grubuna göre belirgin ve anlamlı oranda düşüktür ($p \leq 0.05$). Diğer gruplar arası karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Postoperatif 10. günde en yüksek değerler kontrol grubunda saptanmıştır, bunu siklosporin grubu izlemektedir ve en düşük değerler aprotinin grubunda saptanmıştır. Aprotinin ve somatostatin gruplarına ait değerler, kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşüktür ($p \leq 0.05$).

Gruplar Kupffer hücre değerleri göz önüne alınarak incelendiğinde, grafik 6' da da görüldüğü gibi: Grupların postoperatif 1. günden 10. güne kadar geçen periodda Kupffer hücre değerleri bakımından iniş ve çıkışlar gösterdiği görülmektedir. Kontrol grubuna ait değerler, postoperatif 3. günde hafif bir düşme göstermiş, postoperatif 5. günde belirgin ve anlamlı düşme göstermiştir ($p \leq 0.05$). Daha sonra postoperatif 10. günde anlamlı bir artış göstermiştir ($p \leq 0.05$). Aprotinin grubuna ait değerler, postoperatif 1. günden, 10. güne kadar belirgin ve anlamlı oranda artmıştır ($p \leq 0.05$). Bundan sonra 10. günde hafif bir düşme göstermiştir. Siklosporin grubuna ait değerler, postoperatif 3. günde anlamlı bir düşme gösterdikten sonra, postoperatif 5. günde anlamlı oranda yeniden artmıştır ($p \leq 0.05$). Postoperatif 10. gün değerlerinde yeniden bir düşüş olmuştur. Somatostatin grubuna ait değerler, postoperatif 1. günden, 10. güne kadar progressif tarzda yükselmiştir, bu artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p \leq 0.05$).

Postoperatif 1. günde en yüksek Kupffer hücre değeri kontrol grubunda saptanmıştır, bunu siklosporin grubu izlemiş ve en düşük değerlerde aprotinin grubunda saptanmıştır. Aprotinin grubuna ait değerler, kontrol ve siklosporin grubuna göre anlamlı oranda düşüktür ($p \leq 0.05$). Postoperatif 3. günde en yüksek değerler kontrol grubunda ve en düşük değerler siklosporin grubunda saptanmıştır, bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p \leq 0.05$). Postoperatif 5. günde en yüksek değerler siklosporin grubunda, en düşük değerler kontrol grubunda saptanmıştır. Kontrol grubuna ait değerler, diğer 3 grup değerlerine göre anlamlı düşüktür ($p \leq 0.05$). Postoperatif 10. günde en yüksek değerler somatostatin, en düşük değerler ise siklosporin grubunda saptanmıştır, ancak gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Grupların tüm parametreler dikkate alınarak yapılan incelemelerinde ;

Aprotinin grubunun kontrol grubu ile karşılaştırılmasında, R değerleri bakımından aprotinin grubuna ait değerlerin postoperatif 3. ve 10. günlerde belirgin ve anlamlı oranda düşük olduğu ($p \leq 0.05$), postoperatif 1. ve 5. günlerde aralarında anlamlı fark olmadığı görülmüştür. AgNOR değerleri bakımından aprotinin grubuna ait değerlerin kontrol grubuna göre postoperatif 1. günde belirgin ve anlamlı şekilde düşük olduğu ($p \leq 0.05$) ve postoperatif 3. ve 5. günlerde aralarında belirgin fark olmadığı, buna karşılık postoperatif 10. günde aprotinin grubuna ait değerlerin anlamlı şekilde yüksek olduğu ($p \leq 0.05$) tespit edilmiştir. Mitoz indeksi değerleri bakımından aralarında anlamlı fark bulunmamıştır. Hiperkromazik büyük çekirdekli hücre değerleri açısından postoperatif 10. gün aprotinin grubu değerleri anlamlı olarak düşüktür ($p \leq 0.05$). Buna karşılık postoperatif 1.,3.,5. günlerde aralarında anlamlı fark yoktur. Çift çekirdekli hücre değerleri açısından, postoperatif 1. gün değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır, postoperatif 3. ve 5. gün aprotinin grubu değerleri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek ($p \leq 0.05$), postoperatif 10. gün değerleri ise anlamlı biçimde düşük ($p \leq 0.05$) bulunmuştur.

Siklosporin grubunun, kontrol grubu ile karşılaştırılmasında; R değerleri bakımından postoperatif 3. günde siklosporin grubu değerlerinin anlamlı şekilde düşük olduğu ($p \leq 0.05$), postoperatif 1.,5.,10. günler arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. AgNOR değerleri bakımından postoperatif 10. günde siklosporin grubuna ait değerler, kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur ($p \leq 0.05$), buna karşılık 1.,3.,5. günlerde aralarında anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir. Mitoz indeksi değerleri ve hiperkromazik büyük çekirdekli hücre değerleri bakımından kontrol grubu ile arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Çift çekirdekli hücre değerleri bakımından postoperatif 3. günde, siklosporin grubuna ait değerlerin, kontrol grubuna

göre anlamlı oranda yüksek olduğu ($p \leq 0.05$), buna karşılık postoperatif 1.,5.,10. günlerde aralarında anlamlı fark olmadığı görülmüştür.

Somatostatin grubunun kontrol grubu ile karşılaştırılmasında ; R değerleri göz önüne alındığında, postoperatif 3. ve 10. günlerde somatostatin grubu değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük bulunmuştur ($p \leq 0.05$), postoperatif 1. ve 5. günlerde aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. AgNOR değerleri bakımından postoperatif 5. ve 10. günlerde, somatostatin grubuna ait değerler kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur ($p \leq 0.05$). Postoperatif 1. ve 3. günlerde aralarında anlamlı fark saptanmamıştır. Mitoz indeksi değerleri bakımından, postoperatif 3. günde, somatostatin grubu değerlerinin, kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük olduğu saptanmıştır ($p \leq 0.05$), buna karşı postoperatif 1., 5. ve 10. günlerde aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Hiperkromazik büyük çekirdekli hücreler bakımından, postoperatif 10. günde, somatostatin grubuna ait değerlerin, kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük olduğu saptanmıştır ($p \leq 0.05$). Ancak 1.,3. ve 5. günlerde aralarında anlamlı fark saptanmamıştır.Çift çekirdekli hücreler bakımından, postoperatif 1. ve 3. günlerde, somatostatin grubuna ait değerlerin, kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek olduğu, postoperatif 10. günde ise tam tersine somatostatin grubu değerlerinin anlamlı oranda düşük olduğu saptanmıştır ($p \leq 0.05$). Postoperatif 5. günde ise aralarında anlamlı fark saptanmamıştır.

Deney grupları birbiriyle karşılaştırıldığında; Aprotinin grubunun siklosporin ve somatostatin grupları ile karşılaştırılmasında, R değerleri göz önüne alındığında, postoperatif 3. günde aprotinin grubuna ait değerlerin, somatostatin grubuna ait değerlere göre belirgin yüksek olduğu ($p \leq 0.05$), postoperatif 10. günde aprotinin grubu değerlerinin siklosporin grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu ($p \leq 0.05$) saptanmıştır. AgNOR değerleri bakımından postoperatif 1. günde aprotinin grubu

siklosporin grubuna göre belirgin olarak yüksektir ($p \leq 0.05$), postoperatif 5. günde ise somatostatin grubu değerleri aprotinin grubuna göre anlamlı şekilde yüksektir ($p \leq 0.05$). Mitoz indeksi değerleri göz önüne alındığında postoperatif 3. günde aprotinin grubu değerleri, somatostatin grubuna göre anlamlı şekilde yüksektir ($p \leq 0.05$). Postoperatif 5. günde ise anlamlı biçimde düşüktür ($p \leq 0.05$). Postoperatif 10. günde aprotinin grubu değerleri siklosporin grubuna göre anlamlı şekilde düşüktür ($p \leq 0.05$). Hiperkromazik büyük çekirdekli hücre değerleri bakımından, postoperatif 3. günde aprotinin grubu değerleri, somatostatin grubu değerlerine göre anlamlı şekilde yüksektir ($p \leq 0.05$). Postoperatif 10. günde ise aprotinin grubu değerleri, siklosporin grubuna göre anlamlı şekilde düşüktür ($p \leq 0.05$). Çift çekirdekli hücre değerleri bakımından postoperatif 1. ve 3. günlerde aprotinin grubu değerleri somatostatin grubuna göre anlamlı şekilde düşüktür ($p \leq 0.05$). Diğer gruplar, günler ve parametreler arasında fark yoktur.

Siklosporin grubu, somatostatin grubu ile karşılaştırıldığında, R değerleri bakımından postoperatif 3. ve 5. gün siklosporin grubu değerlerinin anlamlı oranda yüksek olduğu ($p \leq 0.05$) saptanmıştır. AgNOR değerleri bakımından postoperatif 5. günde siklosporin grubu değerleri, somatostatin grubu değerlerine oranla anlamlı ölçüde düşük ($p \leq 0.05$) bulunmuştur. Mitoz indeksi değerleri bakımından, postoperatif 3. günde siklosporin grubu değerleri anlamlı oranda yüksektir ($p \leq 0.05$). Hiperkromazik büyük çekirdekli hücre değerleri bakımından, postoperatif 10. günde siklosporin grubu değerleri anlamlı oranda yüksektir ($p \leq 0.05$). Çift çekirdekli hücre değerleri bakımından, postoperatif 3. günde siklosporin grubu değerleri anlamlı oranda yüksektir.

Karaciğerin parsiyel hepatektomi sonrasındaki kompanseuar hiperplazisini incelediğimiz bu çalışmada, kontrol grubunda %70' lik hepatektomiden sonra ki postoperatif 10 gün içerisinde, karaciğer ağırlığı, yaklaşık üç kat artarak preoperatif boyutlarına ulaşmıştır. bu sonuç literatür ile de uyumludur. Sıçanlarda, %70' lik

hepatektomiden sonra karaciğer ağırlığı 7- 10 gün içerisinde restore olmaktadır. Karaciğer rejenerasyonu hepatositlerin, matriks yapıların ve endotelyumun kombine hipertrofi ve hiperplazileriyle ortaya çıkar. Yaptığımız çalışmada morfolojik kriterler değerlendirilirken, Kupffer hücre oranlarındaki değişiklikleri saptamaya çalıştık, elde ettiğimiz veriler, RES' in de karaciğerin rejenerasyonuna eşlik ettiğini göstermektedir. Kupffer hücreleri değerlendirilirken, gruplar arasında, postoperatif değişik günlerde bazı farklar saptanmasına karşın, bunun kullandığımız ilaçların etkisine bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Özellikle siklosporin grubunda, postoperatif 3. gün değerlerinin anlamlı oranda düşüklüğü ilacın immunsupressif etkisiyle açıklanabilir. Postoperatif 10. güne ulaşıldığında, gruplar arasında belirgin fark kalmadığı görülmektedir^{2,10,12}.

Yaptığımız çalışmada karaciğerin kompensatuar hiperplazisiyle ilgili mekanizmaları izah etmeye yönelik değerlendirme yapılmamış, yalnızca aprotinin, siklosporin ve somatostatinin rejenerasyon üzerine olan etkileri değerlendirilmiştir.

Parsiyel hepatektomiden sonra, normalde ışık mikroskobu ile saptanamayacak kadar az olan mitoz oranları, postoperatif 24-30. saatlerden itibaren hızlı bir şekilde artmaktadır. Hızlı hücre bölünmesi mikroskopik olarak ta ortaya konur. Hücre bölünmesi malignitelerde olduğu kadar süratlidir. Mitotik indeks normale göre 300 kat artmıştır. Artan mitoz oranları dışında, DNA kontentinin arttığını ve hücrenin bölünmeye hazırlandığını gösteren hiperkromazik büyük çekirdekli hücrelerle, çift çekirdekli hücrelerin sayısında da artış olmakta ve postoperatif 10. günde karaciğer ağırlıkları preoperatif boyutlarına ulaşmaktadır^{2,10}.

Aprotinin grubuna ait sonuçlar değerlendirildiğinde, postoperatif periyotta karaciğer kompensatuar hiperplazisinin kontrol grubuna göre farklı olmadığı dikkati çekmektedir. Literatürde de benzeri sonuçlar alındığını gösteren çalışmalar vardır.

Proteolitik enzim inhibitörü olan aprotinin, iskemik hepatosellüler hasarın önlenmesi, ve peroperatif kanama miktarını azaltmakta kanıtlanmış etkiye sahiptir. Buna karşılık Kwon ve arkadaşlarının, 1989 yılında yaptıkları ve karaciğerin kompensatuar hiperplazisi üzerine aprotininin etkilerini araştırdıkları çalışmalarında; Sıçanlar da parsiyel hepatektomiden sonra, aprotininin rejenerasyon üzerine anlamlı pozitif etkisi saptanmamıştır^{38,39}.

Siklosporin grubuna ait sonuçlar değerlendirildiğinde, postoperatif periyotta tüm parametrelerde olmasa da, büyük bir kısmında ortalama değerler bakımından, kontrol grubuna göre yüksek sonuçlar alınmıştır. Ancak istatistiksel anlamda kontrol grubu ile arasında fark saptanmamıştır.

Literatürü incelediğimizde, siklosporinin, parsiyel hepatektomiden sonra karaciğer kompensatuar hiperplazisi üzerine olumlu etkileri olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Hepatik rezeksiyonu takiben, siklosporin uygulanan sıçanlarda, mitoz indeksinin daha yüksek olduğunu, karaciğer ağırlığındaki ve DNA seviyelerinde ki artışın daha fazla olduğunu, ornitine dekarboksilaz ve timidin kinaz gibi rejenerasyonda önemli rolleri olan enzim aktivitesinin daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar vardır^{41,47,49}.

Buna karşılık literatürde, Gershbein' in ⁴⁴ çalışmasında da olduğu gibi, karaciğer rejenerasyonun da, siklosporinin, ağırlık artışı başta olmak üzere, bir çok parametreyi çok fazla etkilemediğini gösteren çalışmalar da vardır^{41,44}.

Kim ve arkadaşları⁴⁶, yaptıkları çalışmalarda, konvansiyonel immunsupresiflerle karşılaştırdığında siklosporinin, karaciğer rejenerasyonu üzerine çok olumlu etkileri olduğunu göstermişlerdir. Buna karşılık, Coughlin⁵⁰ ve arkadaşları, konvansiyonel

immunsupresyona rağmen rejenerasyon işlevlerinin, sitostatik ilaç etkisinden bağımsız olarak devam ettiğini göstermişlerdir.

Bizim çalışmamız da, siklosporin grubuna ait rejenerasyon parametrelerinin, kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ancak, istatistiksel bakımdan aralarında fark olmadığı görülmüştür. Çalışmamız da sıçanlara, siklosporini peroperatif olarak, intraperitoneal tek doz halinde uyguladık. Oysa siklosporinin, kompensatuar karaciğer hiperplazisi üzerine anlamlı pozitif etkileri olduğunu gösteren çalışmalarda, ilaç asgari 3 gün süreyle uygulanmıştır. Çalışmamızda rejenerasyon kriterlerini postoperatif 1. günden itibaren değerlendirmeye başladığımız için, birden fazla doz uygulayamaz, ilaç etkisi konusunda bir sonuca varmamızı olanaksız hale getirecekti. Sonuçları 1. günden itibaren değerlendirmekteki amacımız ise hepatositlere ait mitoz indeksinin 24-30. saatlerde pik değerlerine ulaşmasıydı. Siklosporinin hepatositlere girişi enerji gerektirmez. İlacın hücreye girişi basit diffüzyonla, konsantrasyon gradientine ve zamana bağlı olarak gerçekleşir. Bu nedenle uyguladığımız ilaç dozunun yeterli olmadığını düşünmekteyiz. İlaç, preoperatif 1. günden itibaren başlanarak ve postoperatif 1. ile 2. günlerde de devam edecek şekilde, en az 3 gün süreyle uygulanırsa ve rejenerasyon kriterleri de, postoperatif 3. günden itibaren değerlendirilirse, siklosporinin karaciğer rejenerasyonu üzerindeki gerçek etkileri daha iyi gösterilebilir^{42,45}.

Somatostatin grubuna ait sonuçlar değerlendirildiğinde, postoperatif 1. ve 3. günlere ait rejenerasyon kriterlerinin, kontrol grubuna göre belirgin ve anlamlı oranda düşük olduğu dikkati çekmektedir. Daha sonra postoperatif 5. ve 10. günlerde tüm parametrelerde belirgin ve anlamlı bir artış izlenmiştir. Postoperatif 10. gün sonuçları ise kontrol grubundan farksızdır.

Somatostatin inhibitör özellikleri olan bir tetradekapeptittir. İnsülin, glukagon ve gastrointestinal hormonların sekresyonunu inhibe eder. Ayrıca pankreas ekzokrin fonksiyonunu, barsak motilitesini, intestinal absorpsiyonu ve gastrointestinal sistem kan akımını inhibe etmektedir. Splanchnik sirkülasyonu azaltıcı ve özofagus varis basınçlarını düşürücü etkileri vardır^{52,53,54,55,56,57}.

Somatostatin iyi tolere edilen, yan etkileri olmayan ve karaciğer parankim hücrelerini etkilediğine dair bulgu olmayan bir ilaçtır. Deneysel çalışmalarda, CCl₄ ile oluşan karaciğer hücre nekrozunu azalttığı gösterilmiştir. Buna karşın, somatostatin karaciğer kan akımını, uygulandığı andan itibaren uzun süreler için azaltmaktadır, azaltma oranı % 30-35' leri bulmaktadır. Ayrıca somatostatin Antiproliferatif Growth Faktör özellikleri göstermektedir^{53,56,60,61,62}.

Literatürde karaciğerin kompensatuar hiperplazisi üzerine, somatostatin etkilerini araştıran çalışmaya rastlamadık, ancak somatostatin etkileri ile ilgili genel özellikler düşünüldüğünde, karaciğerin kompensatuar hiperplazisi üzerinde regülatör etkili olduğu bilinen mekanizmaların büyük bir kısmı üzerine inhibitör etki göstermesi nedeniyle, rejenerasyonu inhibe edebileceği yada en azından geciktirebileceği teorik olarak düşünülebilir. Somatostatin, en azından rejenerasyon üzerinde kesin etkili olduğu bilinen, hepatik kan akımı ve Growth Hormon üzerine inhibitör etkilidir. Çalışmamız da aldığımız sonuçlar da bu yöndedir, baskılanmış rejenerasyonun, postoperatif 5. günden itibaren gecikmiş tarzda artmaya başlaması ise ilacın uygulama dozu ile ilgilidir. Uygulamayı tek doz halinde yaptığımız için, inhibitör etkinin devam etmediği ve rejenerasyonun, postoperatif 5. günden itibaren yeniden aktif hale geçtiğini düşünmekteyiz.

SONUÇ

Karaciğerin kompensatuar hiperplazisi memelilerdeki bilinen en hızlı doku büyümesidir. Parsiyel rezeksiyondan sonra bakiye karaciğer dokusundaki tüm majör hücresel yapılarda hipertrofi ve hiperplazi gelişir¹⁰.

Karaciğeri normal olan hastaların % 70-80' lere varan hepatektomiye güvenle tolere edebildiği ve karaciğerin geriye kalan bölümlerinin 6-12 ay içerisinde preoperatif boyutlarına ulaştığı iyi bilinmektedir^{1,2}.

Rejenerasyon işlemi çok iyi denetlenen mekanizmalar ile gerçekleşir ve otonomi göstermez. Karaciğerin kompensatuar hiperplazisiyle ilgili mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılammıştır. Rejenerasyonun denetim mekanizmalarına etki ederek, gerektiğinde rejeneratif cevabı hızlandırmak mümkün olabilir.

Bu hipotezi desteklemek üzere deneysel bir çalışma modeli oluşturduk. Rejenerasyona etkili olabileceğini düşündüğümüz aprotinin, siklosporin ve somatostatın etkilerini ortaya koymaya çalıştık.

Çalışmamızı birisi kontrol grubu olmak üzere, 4 grup sıçan ile gerçekleştirdik. Tüm gruplara %70' lik parsiyel hepatektomi yaptık ve kontrol grubu dışındaki diğer gruplara sırasıyla intraperitoneal olarak aprotinin, siklosporin ve somatostatin uyguladık.

Denekler postoperatif 1.,3.,5. ve 10. günlerde sakrifiye edildiler ve meydana gelen rejenerasyon değerlendirildi.

Rejenerasyonu değerlendirmek için, makroskopik düzeyde karaciğerin rejenerasyon olan ağırlığı ve mikroskopik olarak AgNOR indeksi ile karaciğer dokusunda meydana gelen morfolojik değişiklikler, başlıca parametreler olarak alındı. Sonuçlar istatistiksel olarak student-t testi ile değerlendirildi.

Deneysel çalışmamızın sonunda, aprotinin grubunda meydana gelen rejenerasyonun kontrol grubundan farklı olmadığı saptandı, bu sonuç incelediğimiz literatür ile de uyumludur.

Siklosporin grubunda meydana gelen rejenerasyon da, kontrol grubuna göre farksız olarak bulunmuştur. Literatürde, siklosporinin rejenerasyon üzerine etkisini yada anlamlı pozitif etkileri olduğunu gösteren birbirine zıt sonuçların alındığı çalışmalar vardır. Biz çalışmamızda siklosporini tek doz halinde uyguladık, oysa pozitif etkisinin saptandığı çalışmalarda ilaç asgari 3 gün süreyle, preoperatif periodda başlanarak uygulanmıştır.

Somatostatin grubunda, karaciğer rejenerasyonunun baskılandığı saptanmıştır. İlaç tek doz halinde uygulandığından dolayı postoperatif 3. günden itibaren rejenerasyona işaret eden tüm parametrelerde gecikmiş bir artış saptanmıştır.

Literatürde somatostatinin karaciğer rejenerasyonu üzerine olan etkisini araştıran çalışmaya rastlamadığımız için sonuçlarımızı karşılaştırma olanağı bulamadık.

Karaciğer cerrahisinde, iskemik hasarın oluşmasını geciktirmek, transplan-
tasyondan sonra rejeksiyonları önlemek, postoperatif dönemde meydana gelen safra
fistüllerinin medikal tedavisi gibi çeşitli amaçlarla bu ilaçlar uygulanmaktadır.
Yaptığımız çalışmada, siklosporin ve aprotininin, karaciğer rejenerasyonu üzerine en
azından negatif etkisi olmadığı saptanmıştır. Buna karşılık somatostatinin, rejene-
rasyonun önem kazandığı, geniş karaciğer rezeksiyonları ya da ameliyat esnasında
iskemik hasarın ortaya çıktığı olgularda dikkatli kullanılması gerektiğini düşün-
mekteyiz.

KAYNAKLAR

- 1- Kwon AH, Inada Y, Uetsuji S, Yamamura M, Hioki K, Yamamoto M: Response of fibronectin to liver regeneration after hepatectomy. *Hepatology* 11:593,1990.
- 2- Nagasue N, Yukaya H, Ogawa Y, Kohno H, Nakamura T: Human liver regeneration after major hepatic resection. *Ann Surg* 206:30,1987.
- 3- Ratyck R, Smith G: Anatomy and physiology of the liver. " Shackelford's Surgery Of The Alimentary Tract" Ed. JG Turcotte. Vol.3. W.B. Saunders Company.s.282,1991.
- 4- Rozga J, Jeppsson B, Bengmark S, Demetriou AA: A simple two-stage technique of total hepatectomy in the rat. *J Surg Res* 52:46,1992.
- 5- Emond J, Capron-Laudereau M, Meriggi F, Bernuau J, Reynes M, Haussin D: Extent of hepatectomy in the rat. *Eur Surg Res* 21:251,1989.
- 6- Higgins GM, Anderson RM: Experimental pathology of the liver of the white rat following partial removal. *Arch Path* 12:186,1931.
- 7- Schwartz SI:Liver. "Principles Of Surgery" Ed. SI Schwartz. Vol.2. McGraw-Hill Book Company. s.1327,1988.
- 8- Gökhan N, Çavuşoğlu H: Bir organ olarak karaciğer. "Tıbbi Fizyoloji" Ed. AC Guyton (çeviri) Vol. 2. Merk Yayıncılık. s. 1203, 1987.

- 9- Weinbren K, Hadjis NS: Compensatory hyperplasia of the liver. "Surgery Of The Liver And The Biliary Tract " Ed. LH Blumgart. Vol.1. Churchill Livingstone inc. s. 49,1988.
- 10- Hays DM: Surgical research aspects of hepatic regeneration. Surg Gynecol Obstet 139:609,1974.
- 11- Chamuleau RAFM, Bosman DK: Liver regeneration. Hepato-gastroenterol 35:309,1988.
- 12- Ethier C, Kestekian R, Beaulieu C, Dubé C, Havrankova J, Gascon-Barré M: Vitamin D depletion retards the normal regeneration process after partial hepatectomy in the rat. Endocrinology 126:2947,1990.
- 13- Bucher NLR, Swaffield MN: Regeneration of liver in rats in the absence of portal splanchnic organs and a portal blood supply. Cancer Research 33:3189,1973.
- 14- Levi JU, Zeppa R: Source of the humoral factor that initiates hepatic regeneration. Ann Surg 174:364,1971.
- 15- Starzl TE, Porter KA: Havashida N, Schechter P, Terblanche J: Further studies on hepatic stimulatory substance after partial hepatectomy. J Surg Res 29:471,1980.
- 16- Lee S, Broelsch CF, Flamant YM, Chandler JG, Charters AC, Orloff MJ: Liver regeneration after portocaval transportation in rats. Surgery 77:144,1975.
- 17- Starzl TE, Francavilla A, Halgrimson CG, Francavilla FR, Porter KA, Brown TH, Putnam CW: The origin, hormonal nature and action of hepatotrophic substances in portal venous blood. Surg Gynecol Obstet 137:179,1973.
- 18- Asakawa K, Hizuka N, Takano K, Horikawa R, Sukegawa I, Toyoda C, Shizume K: Human growth hormone stimulates liver regeneration in rats. J Endocrinol Invest 12:343,1989.

- 19- Fleig WE: Liver-specific growth factors. *Scand J Gastroenterol* 151:31,1988.
- 20- Conn HO: Do transplanted human livers regenerate? *Hepatology* 9:789,1989.
- 21- Fausto N, Mead J E: Regulation of liver growth: Protooncogenes and transforming growth factors. *Lab Invest* 60:4,1989.
- 22- Greisler HP, Voorhees AB, Price JB: The nonportal origin of the factors initiating hepatic regeneration. *Surgery* 86:210,1979.
- 23- Bucher NLR, Weir GC: Insulin, glucagon, liver regeneration and DNA synthesis. *Metabolism* 25:1423,1976.
- 24- Tsukamoto I, Kojo S: The sex difference in the regulation of liver regeneration after partial hepatectomy in the rat. *Biochim Biophys Acta* 26:287,1990.
- 25- Thrower S, Ord MG: Hormonal control of liver regeneration. *Biochem J* 144:361,1974.
- 26- Francavilla A, Polimeno L, DiLeo A, Barone M, Ove P, Coetzee M, Eagon P, Makowka L, Ambrosino G, Mazzaferro V, Starlz TE: The effect of estrogen and tamoxifen on hepatocyte proliferation in vivo and in vitro. *Hepatology* 9:614,1989.
- 27- Rasmussen TN, Jorgensen PE, Almdal T, Poulsen SS, Olsen PS: Effect of gastrin on liver regeneration after partial hepatectomy in rats. *Gut* 31:92,1990.
- 28- Kanashima R, Kobayashi M: Famotidine does not inhibit liver regeneration. *Eur Surg Res* 21:190,1989.
- 29- Cotran RS, Kumar V, Robbins SL: Cellular injury and adaptation. "Robbins Pathologic Basis Of Disease" Ed. RS Cotran, V Kumar, SL Robbins. W.B. Saunders Company inc. s. 32,1989.
- 30- Widmann JJ, Fahimi D: Proliferation of mononuclear phagocytes (Kupffer Cells) and endothelial cells in regenerating rat liver. *Am J Pathol* 80:349, 1975.

- 31- Tanaka Y, Mak KIM, Lieber CS: Immunohistochemical detection of proliferating lipocytes in regenerating rat liver. *J Pathol* 160:129,1990.
- 32- Nagino M, Tanaka M, Nishikimi M, Nimura Y, Kubota H, Kanai M, Kato T, Ozawa T: Stimulated rat liver mitochondrial biogenesis after partial hepatectomy. *Cancer Res* 49:4913, 1989.
- 33- Anderson WR, Zieve L, Lindblad S: Ultrastructural study of hepatic regeneration following one-lobe, two-lobe, and subtotal hepatectomy in the rat. *Exp Pathol* 38:61,1990.
- 34- Rüschoff J, Plate KH, Bittinger A: Application of the AgNOR method to cell imprints. *J Pathol* 158: 333,1989.
- 35- Ertürk S: Splenektomi işleminin karaciğer rejenerasyonu üzerine etkileri. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı (uzmanlık tezi).s.25,1991.
- 36- Trapnell JE, Rigby CC, Talbot CH, Duncan EHL: A controlled trial of Trasylol in the treatment of acute pancreatitis. *Br J Surg* 61:177,1974.
- 37- Thompson JF, Roath OS, Francis JL, Webster JHH, Chant ADB: Aprotinin in peripheral vascular surgery. *Lancet* 14:911,1990.
- 38- Kwon AH, Uetsuji S, Yamamura M, Hioki K, Yamamoto M: Effect of administration of fibronectin or aprotinin on liver regeneration after experimental hepatectomy. *Ann Surg* 211:295,1989.
- 39- Lie TS, Seger R, Hong GS, Preissinger H, Ogawa K: Protective effect of aprotinin on ischemic hepatocellular damage. *Transplantation* 48:396,1989.
- 40- Morgan GR, Harvey PRC, Strasberg SM: Aprotinin for the pretreatment of liver allograft donors. *Transplantation* 49:1203,1990.
- 41- Groen PC: Cyclosporine and the liver: How one affects the other. *Transplant.Proc* 22:1197,1990.

- 42- Mazzaferro V, Porter KA, Scotti-Foglieni CL, Venkataramanan R, Makowka L, Rossaro L, Francavilla A, Todo S, Van Thiel DH, Starlz TE: The hepatotropic influence of cyclosporine. *Surgery* 107:523,1990.
- 43- Uemoto S, Tanaka K, Asonuma K, Kitakado Y, Katayama T, Tanaka M, Inomata Y, Ozawa K: Effects of cyclosporine on oxidative Phosphorylation and adenylyl energy charge of regenerating rat liver. *Transplant Proc* 21:924,1989.
- 44- Gershbein LL: Liver regeneration and hepatic microsomal changes in rats administered cyclosporine A. *Biochem Pharmacol* 15:3088,1987.
- 45- Kim YI, Calne RY, Nagasue N: Cyclosporine stimulates proliferation of the liver cells after partial hepatectomy in rats. *Surg Gynecol Obst* 166:317,1988.
- 46- Kim YI, Salvini P, Auxilia F, Calne RY: Effect of Cyclosporin A on hepatocyte proliferation after partial hepatectomy in rats: Comparison with standart immunosuppressive agents. *Am J Surg* 155:245,1988.
- 47- Sunar H, Gür Ü, Tuncer Ü, Arınç O, Gürsel C, Akalın G: Parsiyel hepatektomi sonrasında siklosporinin hepatosit proliferasyonu üzerine etkisi. *Çağdaş Cerrahi Dergisi* 6:26,1992.
- 48- Francavilla A, Barone M, Todo S, Zeng Q, Porler KA, Starlz TE: Augmentation of rat liver regeneration by FK506 compared with cyclosporin. *Lancet* 25:1248,1989.
- 49- Kahn D, Makowka L, Lai H, Eagon PK, Dindzans V, Starlz TE, Van Thiel DH: Cyclosporine augments hepatic regenerative response in rats. *Dig Dis Sci* 35:392,1990.
- 50- Coughlin JP, Austen WG, Donahoe PK, Russell WE: Liver regeneration during immunosuppression. *J Pediatr Surg* 22:566,1987.
- 51- René E, Danzinger RG, Hofmann AF, Nakagaki M: Pharmacologic effect of somatostatin on bile formation in the dog. *Gastroenterol* 84:120,1983.

- 52- Brown NJ: Octreotide: A long-acting somatostatin analog. *Amer J Sci* 300:267,1990.
- 53- Grosman I, Simon D: Potential gastrointestinal uses of somatostatin and its synthetic analogue octreotide. *Amer J Gastroent* 85:1061,1990.
- 54- Magnusson I, Einarsson K, Angelin B, Nyberg B, Bergström K, Thulin L: Effects of somatostatin on hepatic bile formation. *Gastroenterol* 96:206,1989.
- 55- Jubly LD, Burke DA, Axon ATR: Somatostatin analogue SMS 201-995 long term therapy for vipoma. *Postgrad Med J* 63:287,1987.
- 56- Wynick D, Polak JM, Bloom SR: Somatostatin and its analogues in the therapy of gastrointestinal disease. *Pharmacol Ther* 41:353,1989.
- 57- Railo M, Salmela K, Isoniemi H, Kyllönen L, Höckerstedt K: Use of somatostatin in biliary fistulas of transplanted livers. *Transplant Proc* 24:391,1992.
- 58- Sandler LM, Burrin JM, Joplin GF, Bloom SR: Effect of high dose somatostatin analogue on growth hormone concentrations in acromegaly. *Brit Med J* 296:751,1988.
- 59- Myren J, Bang S, Linnestad P, Stromme JH, Serck-Hanssen A, Hanssen LE: The somatostatin analogue SMS 201-995 and the liver cell injury after single injections of carbon tetrachloride. *Digestion* 46:74,1990.
- 60- Myren J, Linnestad P, Stave R, Hanssen LE, Dolva O, Serck-Hanssen A, Stromme JH, Arnesen KR: The effect of the somatostatin analogue (Sandoz) on the liver injury following single injections of carbon tetrachloride in mice. *Canad J Physiol Pharmacol* 64:73,1986.
- 61- Wahren J, Eriksson LS: The influence of a long-acting somatostatin analogue on splanchnic haemodynamics and metabolism in healthy subjects and patients with liver cirrhosis. *Scand J Gastroent* 21:103,1986.

- 62- Cho KJ, Vinik AI: Effect of somatostatin analogue (octreotide) on blood flow to endocrine tumors metastatic to the liver: Angiographic evaluation. *Radiology* 177:549,1990.
- 63- Jenkins RL, Fairchild RB: The role of transplantation in liver disease. *Surg Clin North Am* 69:371,1989.
- 64- Minkari T, Kafadar Y: Hepatektomi Cerrahisi. İstanbul. s.20,1984.
- 65- Hall SK, Lien B, Paulsen JE, Clausen OPF, Bergan A, Rugstad HE: Effect of preoperative 4'-epidoxorubicin (Epi-adriamycin) treatment on the regeneration and function of the liver in partially hepatectomized rats. *Eur Surg Res* 21:196,1989.
- 66- Hirvonen A: Ornithine decarboxylase activity and the accumulation of its mRNA during early stages of liver regeneration. *Biochim Biophys Acta* 23:120,1989.



[Handwritten signature]