

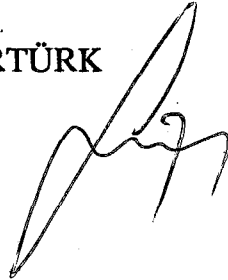
T.C.  
İstanbul Üniversitesi  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

**SPLENEKTOMİ İŞLEMİNİN KARACİĞER  
REGENERASYONU ÜZERİNE ETKİLERİ  
(DeneySEL Çalışma)**

(Uzmanlık Tezi)

T. C.  
Yükseköğretim Kurulu  
Dokümantasyon Merkezi

Dr.M.Süphan ERTÜRK



İSTANBUL - 1991

## ÖNSÖZ

*İhtisas sürem boyunca her türlü desteğini gördüğümüz Anabilim Dalı eski Başkanı'mız merhum Prof.Dr.Selçuk AYBAR'a, Anabilim Dalı Başkanı'mız Sayın Prof.Dr.Hürol İNSEL'e, tezimi tamamlarken değerli fikirlerinden faydalandığım tez yönetmenim Sayın Doç.Dr.Ertuğrul GÖKSOY'a, yetişmemde emeği geçen tüm hocalarımıza, başasistanlarımıza, asistan arkadaşlarıma ve kliniğimizin tüm çalışanlarına saygı, sevgi ve teşekkürlerimi ifade ederim.*

*Tezimin gerçekleşmesindeki emeklerinden dolayı Patolojik Anatomi Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr.Feriha ÖZ'e, Uz.Dr.Büge ÖZ'e, Uz.Dr.Sergülen DERVİŞOĞ-LU'na ve İnt.Dr.Bayram ÇİÇEK'e de ayrıca teşekkür ederim.*

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
<b>GİRİŞ</b> _____	<b>1</b>
<b>GENEL BİLGİLER</b> _____	<b>2</b>
<b>GEREÇ VE YÖNTEM</b> _____	<b>27</b>
<b>BULGULAR</b> _____	<b>32</b>
<b>TARTIŞMA</b> _____	<b>47</b>
<b>SONUÇ</b> _____	<b>55</b>
<b>ÖZET</b> _____	<b>57</b>
<b>KAYNAKLAR</b> _____	<b>58</b>

## G İ R İ Ő

Organizmanın metabolik düzenini sağlayan temel unsurlardan biri olan karaciğerin başlıca görevleri; barsaklardan gelen kanın szlmesi ve depolanması, gastrointestinal sisteme safra salınımı, organizmanın birçok metabolik sisteminin koordinasyonu ve regülasyonu olarak özetlenebilir.

Homeostasis'in devamı için çok önemli görevleri olan böyle bir organın değişik patolojilerinde, karaciğerin kendini yenileme yani regenerasyon gücü son derece önem kazanır. Karaciğer regenerasyonu, memelilerde bilinen en süratli doku büyümesidir. Bu konuda yaş, diet, portal dolaşım, safra, hormonlar, vitaminler, arteriyel dolaşım, infeksiyonlar v.b. gibi pekçok faktör üzerinde çalışılmıştır.

Portal sistemin ayrılmaz bir parçası olan dalağın da karaciğer regenerasyonu üzerinde etkili olabileceği düşünülmüşse de, bu konuda çok geniş kapsamlı çalışmalar fazla değildir.

Bu noktadan hareket ederek, dalağın hepatik regenerasyon üzerindeki etkilerini incelemek ve bu konuda mevcut bilgileri gözden geçirmek amacıyla bu deneysel çalışma yapılmıştır.



## GENEL BİLGİLER

### TARİHÇE

Karaciğerin yenilendiğine dair ilk kayıtlara mitolojik efsanelerde rastlanır. Ateşi tanrılardan çalıp insanlığın hizmetine sunan Prometheus tanrılar tarafından cezalandırılarak Kafkas Dağı'nın tepesinde zincire vuruldu. Bir kartal, sürekli olarak onun geceleri yeniden oluşan karaciğerini yiyordu. Bu işkence Herakles'in kartalı öldürmesine kadar devam etti.

Karaciğer regenerasyonuna ait ilk eksperimental çalışma 1890 yılında EMIL PONFICK(18) tarafından başlatıldı. PONFICK tavşanda karaciğerin bazı loblarını çıkarttı ve regenerasyon hızı ve oranını gözledi. O tarihten beri karaciğer regenerasyonu ile ilgili olarak, birçok hayvan türünde ve çeşitli deneysel koşullar altında pekçok çalışma süre geldi.

1920'lerde ROUS ve LARİMORE(45) portal venöz kanın hepatotrofik faktörler içerebileceği ihtimalini öne sürerek, Eck fistüllü köpeklerde, bu faktörlerin porto-kaval shunt ile hepatik saptırımının, yetersiz iyileşmeden sorumlu olduğunu savunmuşlardır. MANN(45) portal kan akımının stenoz, ligasyon, Eck fistülü v.b. yöntemlerle azaltılmasının karaciğer regenerasyonunu inhibe edeceğini belirterek, bu etkinin kan akımındaki kantitatif değişikliklere bağlı olduğunu bildirdi. FISHER(15) uç-yan porto-kaval shunt yaptığı parsiyel hepatektomili köpeklerde, eksternal juguler

ven grefti kullanarak aorto-portal shunt yolu ile arteriyelize edilen karaciğerin daha iyi regenere olduğunu gösterdi.

CHILD(34,45) köpeklerde porto-kaval transpozisyon preparasyonunu kullanarak, toplam kan akımı idame ettirilmek şartıyla, herhangi bir direkt portal kan akımı olmadan da parsiyel hepatektomiden sonra karaciğerin regenere olduğunu gösterdi. Tüm bu çalışmalar, hepatik regenerasyon kapasitesinde total hepatik kan akımının kantitatif olarak etkin olduğunu destekleyici yönde idi.

1949'da CHIRISTENSEN ve JACOBSEN(1)'in bir parabiyoetik sıçanda yapılan parsiyel hepatektominin, sağlam olan partnerinin karaciğerinde mitozda artış meydana getirdiğini göstermelerinden sonra birçok çalışma, karaciğerin regenerasyonunda kanla taşınan humoral faktörlerin araştırılmasına yöneldi.

BUCHER, WENNEKER ve SUSSMAN(11,50) gibi araştırmacılar CHIRISTENSEN ve JACOBSEN'in bulgularını destekleyici çalışmalarını yayınlarken, İSLAMİ ve ROGERS(11) gibi araştırmacıların sonuçları destekleyici değildir.

Parabiyoetik\* ratlar üzerinde yapılan çalışmalarda tek bir biyolojik sistem üzerinde iki ayrı karaciğer dokusu odağının mevcut olmasının, sonuçlar üzerinde sağlıklı yorum yapılmasında yarattığı sakıncaları ortadan kaldırmak için, kısmen veya tamamen rezeke edilen karaciğerler normal veya kısmen hepatektomize alıcılara transplante edildi. Eğer bu ilave karaciğerler ektopik konumda iken sistemik kan akımı ile perfüze edilirlerse bariz atrofiye oluyorlardı. Bunun muhtemel bir açıklaması asıl karaciğerin portal sistemden de beslenmesi ve ilave karaciğerin bu avantajlardan yeterince yararlanamaması şeklinde idi(45). MARCHİORO(45) transplant atrofisinin, splanknik venöz kanın konak karaciğerinden transplantaya yönlendirilmesi ile önlenebileceğini ve bu esnada atrofisinin konak karaciğerde

---

\* Parabiyoetik: İki ayrı canlının dolaşım sistemlerinin cerrahi yöntemlerle birleştirilmesi.

gelişeceğini gösterdi. THOMFORD, HALGRIMSON, TRETBAR ve SIGEL(45) bu gözlemi destekleyen çalışmalarını bildirdiler.

Daha sonra split transpozisyon tekniği ile MARCHIORO(28,45) karaciğerin bir yarısını portal kan diğer yarısını vena cava inferior ile perfüze ederek, portal kan ile perfüze olan karaciğerde hipertrofi diğer karaciğer yarısında atrofi meydana getirdi.

LEE(15,45) portal ven kanının hepatik isogreftler üzerindeki etkilerini inceledi. Bunların sistemik kan ile beslenen hepatik greftlere nazaran mitotik indekslerinin arttığını, nukleuslarında bağlı 3H-thymidin'in miktarında çoğalma olduğunu gösterdi. Bu ve diğer araştırmaların sonuçları portal kan ile ilk temasın hayati önemi olduğunu ortaya koymaktadır.

1972'de PRICE(35), portal splanknik organların ablasyonunun parsiyel hepatektomi ile elde edilen hepatik hiperplaziye benzer etkide olduğunu ve bu işlemlerin beraberce yapılması halinde etkinin artacağını, glukagon gibi portal faktörlerin bu olayda supressif rol oynayabileceğini ortaya koydu.

Dalağın karaciğer regenerasyonu üzerine olan etkisi ilk defa 1931 yılında HIGGINS ve PRIESTLEY(17) tarafından incelenmiştir. Yazarlar parsiyel hepatektomi ile aynı anda splenektomi uygulandığında regenerasyonun hızlandığını gözlediler. PEREZ TAMAYO ve ROMERO(34) bu etkinin, dalaktan salınan humoral bir faktörün inhibitör etkisinin splenektomi ile ortadan kaldırılmasına bağlı olduğunu ifade ettiler.

1977 yılında SAKAI(39) ve ark., parsiyel hepatektomize ratlardan alınan serumların stimülatör etkilerinin dalak ekstrileri ile ileri derecede supresyona uğradığını gösterdiler. Daha sonra MIYATA ve KIHARA(31) dalak hücre kültürlerinden elde edilen proteinlerin DNA sentezini selektif olarak inhibe ettiğini ortaya koydular.

Karaciğer regenerasyonu üzerine hepatik ve ekstra hepatik kaynaklı olması muhtemel faktörlerin aydınlatılmasına yönelik çalışmalar günümüzde de devam etmektedir.

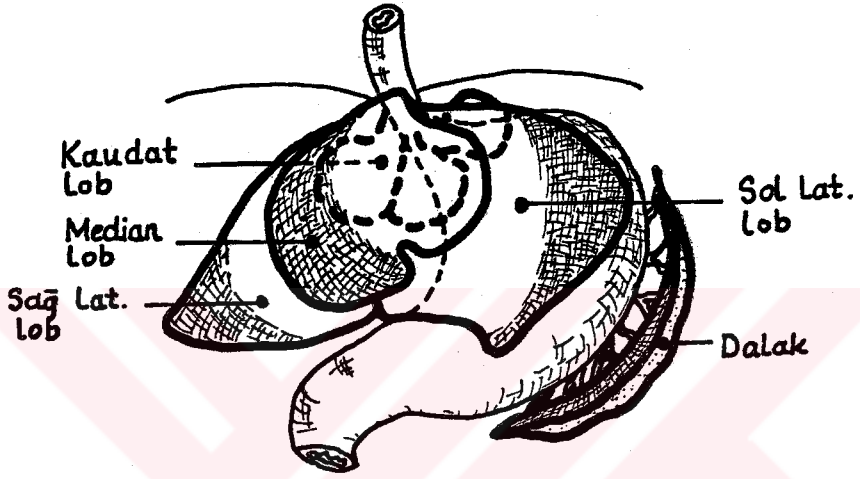
## ANATOMİ

Sıçan karaciğeri sert, koyu kırmızı bir organ olup dört ana lobdan ibarettir. Median veya sistik lob, hepatik ligamana ait olan derin bir longitudinal fissür ile sağ ve sol santral lobcuklara ayrılır. Sağ santral lobcuğun hemen arkasında, transvers bir fissürle ön ve arka iki küçük lobçuğa ayrılan sağ lateral lob yer alır. Bu lobun posterior lobçuğu sağ böbrek üst polünü bir şapka gibi örter. Sol lateral lob en büyük lobdur ve sol santral lobcuğun hemen arkasında yer alır. En derin planda özofagus çevresinde yer alan küçük kaudat lob vardır(16,18) (Şekil 1).

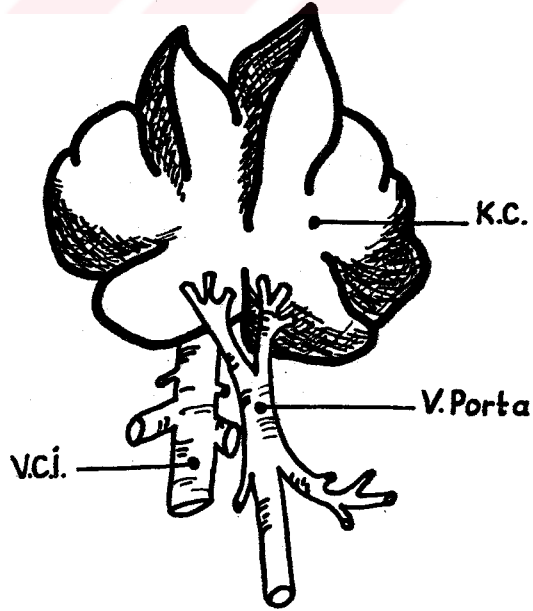
Sıçanlarda safra kesesi olmadığından, çeşitli loblardan çıkan safra kanalları hilus civarında birleşerek ana safra kanalı olan duktus koledokus'u meydana getirirler.

Anatomik olarak, her iki santral parçası ile median lob ve sol lateral lob, beraberce cerrahi olarak çıkartılmaya uygun bir yapı oluştururlar (Resim 1).

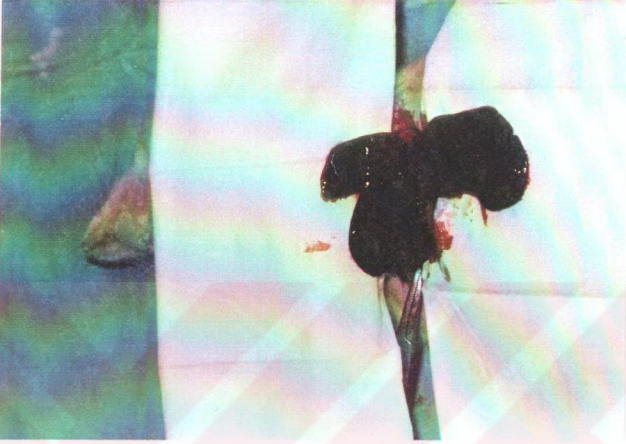
Sıçan dalağı, solda mide büyük kurvatürünün postero-lateralinde ve uzun eksenine ona paralel seyreden, sert ve gevrek kıvamlı, koyu kırmızı renkte bir organdır. Damarları birkaç küçük dalcık halinde hilustan organa girerler. Oldukça mobil olup, mide ile birlikte kolayca hareket ettirilerek ekspozite edilebilir (Şekil 1) (Resim 2).



Şekil 1. Sıçanlarda karaciğer ve dalağın makroskopik anatomisi



Şekil 2. Sıçanlarda Vena porta ve Vena kava inferior'un karaciğer ile olan ilişkisi



**Resim 1. Sıçanlarda karaciğerin median ve sol lateral lobları**



**Resim 2. Sıçanlarda dalağın görünümü**



## KARACİĞER REGENERASYONU

Karaciğer regenerasyonu, viral hepatit ve değişik tip sirozlarda olduğu gibi bu organın bazı sık rastlanan hastalıklarının patogeneğinde ve prognozunda çok önemli rol oynar. Sıklıkla hastanın hayatı karaciğerin ölen hücrelerini yenileme yeteneğine bağlıdır. Bazen bu çabalar karaciğer parankiminin ve vasküler ağacının düzensiz regenerasyonuna yol açarak, sağlıklı intrahepatik sirkülasyona ve muhtemelen portal hipertansiyona zemin hazırlayabilir. Bu sebeple karaciğer regenerasyonu ile ilgili faktörler hakkında bilgi sahibi olmak, sadece biyolojik açıdan önemli olmakla kalmayıp aynı zamanda bazı özel klinik tabloların tedavisinde faydalı uygulamalar yapabileme imkanı da sağlar.

Karaciğer regenerasyonu, memelilerde meydana gelen tamir edici veya düzeltici olarak bilinen en süratli doku büyümesidir(17,18). 1890 yılında EMIL PONFICK(34)'in karaciğer regenerasyonu ile ilgili olarak başlattığı eksperimental çalışmalardan bu yana bu konuda pekçok araştırma yapılmıştır. Bu araştırmalarda karaciğer regenerasyonunu etkileyen yaş, diet, portal dolaşım, safra ekskresyonu, hormonlar, vitaminler, egzersiz, enfeksiyonlar ve arteryel sirkülasyon gibi pekçok faktör üzerinde çalışılmıştır.

Regenerasyon olayında göze çarpan iki hücresel özellik olan hiperplazi ve hipertrofi, dokunun büyümesine katkıda bulunurlar. Bu terimler sırasıyla hücrelerin sayı ve boyutlarındaki artışı belirtirler. Karaciğer regenerasyonu memelilerde doku büyümesinin bilinen en hızlı formudur. Araştırmalarda gerekli olan ölçülebilir bir regeneratif cevap, karaciğerin rezeksiyonu, irradiasyonu veya toksik destrüksiyonu ile elde edilebilmesine rağmen son iki metod geride fazla miktarda nekrotik karaciğer dokusu bıraktığından ve inflamatuvar reaksiyona yol açtığından regeneratif cevabın değerlendirilmesini güçleştirirler. Bu sebeple karaciğer regenerasyonunun incelenmesinde genellikle rezeksiyon modeli seçilmektedir(17).

Rezeksiyondan sonra çıkartılan loblar geride kalan karaciğer artığından yeniden oluşmazlar. Regenerasyon, karaciğerin çıkartılmamış loblarının içerdiği tüm major hücresel elementlerin hipertrofisi ve hiperplazisinden ibarettir(17).

Karaciğerin % 10'dan fazlası deneysel olarak çıkartılırsa bu defekt, geride kalan karaciğer dokusunun hücre proliferasyonu ve hipertrofisi ile karşılanır. Bu esnada adult hepatositlerde normalde minimal olan mitotik aktivite, karakteristik tarzda yeniden ortaya çıkar. Bu aktivite tüm karaciğerde sinkron ve generalize bir dağılım gösterir. Fakat, özellikle periportal bölgedeki hepatositlerde görülür(17). Bu regeneratif cevabın şiddeti, çıkartılan karaciğer dokusunun miktarı ile orantılıdır. Karaciğer eski orijinal boyutlarına ulaştığında büyüme durur(25).

SIGAL ve ark.(17) karaciğer sirkulasyon yönünü tersine çeviren bir model üzerinde, regenerasyonun başlangıç yerini incelemişlerdir. Bu modelde kan akımı karaciğer otogreftine sistemik arteriyel dolaşımdan, hepatik ven aracılığı ile girmekte ve tersine bir seyirden sonra portal ven yoluyla karaciğeri terketmekteydi. İzotop uptake'si ile belirlenen regenerasyon olayı, alışılmışın aksine olarak ilk önce santral vene yakın hücrelerde başlamakta ve zaman içinde lobülün periferine, periportal sahaya doğru kaymakta idi. Bu gözlemler, incelenen modelde arteriyel olmak üzere, kanla ilk temas eden hepatositlerin en erken DNA sentezine geçtiklerini ortaya koymuştur(17).

Karaciğer dokusu, hücre hipertrofisi veya atrofisi ile birlikte regenerasyon kapasitesine sahiptir(44).

Karaciğer regenerasyonu ile boyutları arasındaki bağımsızlık, hepatosit hiperplazisi ile hipertrofisinin birden fazla mekanizmanın yardımı ile düzenlendiğini ve birbirinden bağımsız olarak geliştiğini ima etmektedir(44).

Normal adult sıçan hepatositi yılda yaklaşık bir mitozluk regene-



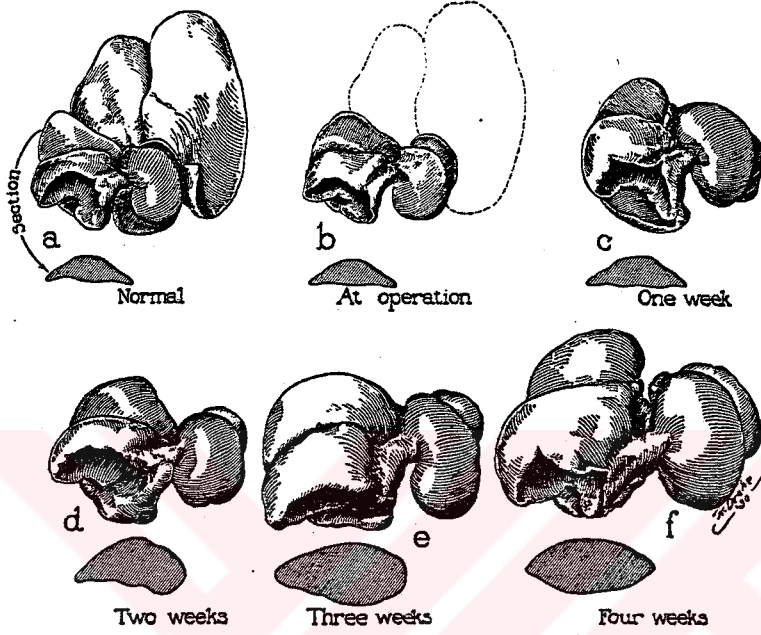
rasyon hızına sahip iken, maksimum stimuluslar altında bu oran çok fazla artar. % 70'lik hepatektomiye takiben geride kalan karaciğer dokusu 48 saat içinde iki katına çıkar ve rezeksiyon öncesi ağırlığına 7-15 gün içinde ulaşır(17,18) (Şekil 3, Şekil 4). Bu regenerasyon süresi köpekler için ortalama 4 hafta olup, insanlar için ise 6 aya kadar uzamaktadır(18,26).

Regenerasyona uğramış karaciğer dokusu mikroskopta incelendiğinde, mitotik aktivitenin ileri derecede arttığı ve neoplazilerde rastlanan miktarı da aşarak normal karaciğere oranla 50-300 kat fazla mitotik aktivite gösterdiği gözlenmektedir(17,21). HARKNESS ve WEINBREN(17)'e göre regenerasyonun erken fazında tüm hepatosit, nukleus ve nukleolusu boyut olarak iki katına çıkar ve sitoplazması lipit ve diğer inklüzyon maddeleriyle dolar.

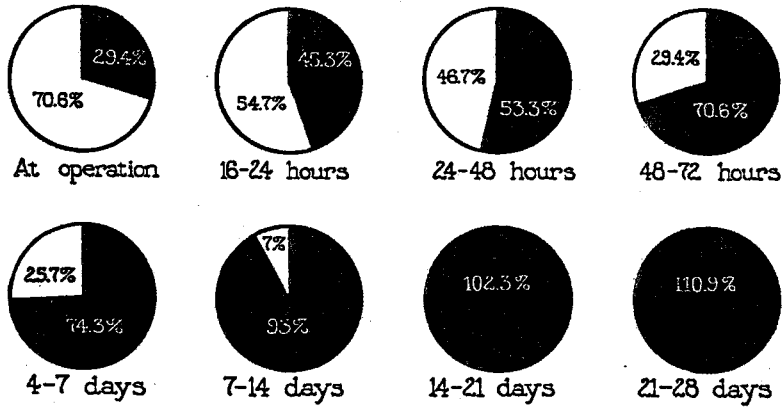
DNA sentezindeki patlama parsiyel hepatektomiden 15-18 saat sonra başlar ve yaklaşık 24 saat içinde maksimuma vararak daha sonra düşmeye başlar. 56 saat dolaylarında daha düşük ikinci bir zirve yaparak regenerasyon işleminin bitimine dek devam eder(21,24). HIGGINS ve ANDERSON(18)'a göre ise karaciğer dokusunun ağırlık artışı ve mitoz aktivitesindeki maksimal zirve 3. gün gerçekleşir ve 7-14. günler arasında daha zayıf ikinci bir artış gözlenir.

<sup>3</sup>H-Thymidine ile yapılan çalışmalar, ilk 24 saat içinde maksimal proliferasyonun periportal sahalarda geliştiğini ve 36 saat içinde bu maksimal proliferasyon zonunun karaciğer lobulünün perivenöz bölgelerine doğru kaydığını göstermiştir(21).

DNA sentezi ile belirlenen artmış hücre bölünme hızı, karaciğer dokusunun ağırlığındaki artışa oranla başlangıçta daha az belirgindir. Bu dönem, regenerasyonda hücre hipertrofisi fazını temsil eder. İlk 20 saatten sonra hücre bölünmesi hızla artarak kitle artışı ile uyumlu hale gelir. Bu da hücre hiperplazisinin olaya eklendiğini gösterir(17). Önceden bilinebilen hücre bölünme paterni nedeniyle regene olan karaciğer dokusu, eksperimental fizyoloji, kanser kemoterapisi ve irradiasyon araştırmaları için çok yaygın olarak kullanılan bir model oluşturmaktadır.



Şekil 3. Normal sıçan karaciğerinin operasyonda ve regenerasyon sürecindeki değişimi



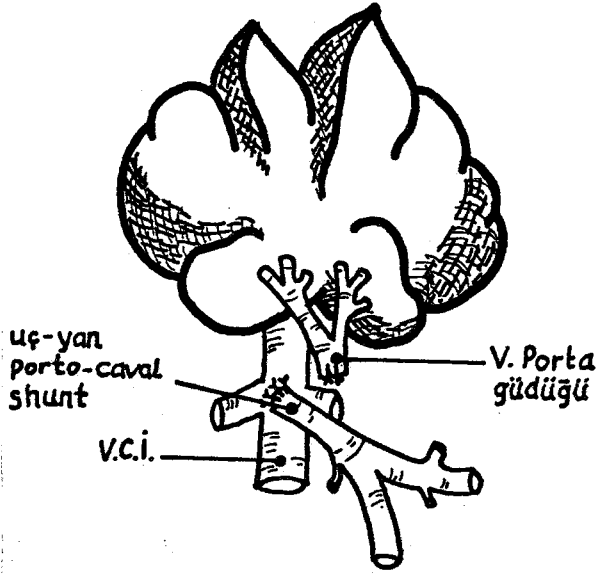
Şekil 4. Parsiyel hepatektomiden sonra karaciğerin restorasyonu

Regenerasyon esnasında gelişen olayların sırası, yani öncelikle yeni hepatositlerin oluşması ve bunu sırasıyla duktal hücrelerin ve stroma hücrelerinin takip etmesi, regenerasyon sistemi içinde ilave regülatör mekanizmaların da rol oynayabileceğini hatırlatmaktadır(17).

Karaciğerde meydana gelen regenerasyon, en azından iki sebepten dolayı bir dereceye kadar ekstraselüler faktörlerce düzenlenmektedir. Bunlardan ilki, hücre bölünmesi basit yara iyileşmesinde olduğu gibi sadece yara kenarı civarında değil tüm karaciğer bölgelerinde görülmektedir. İkincisi, karaciğer kitlesi önceden mevcut olan miktarına ulaştığında regenerasyon sona ermektedir(43).

Karaciğer regenerasyonunu düzenleyen mekanizmalar halen kesinlik kazanmış değildir. 1920'lerde ROUS ve LARİMORE(45), Eck fistüllü (uçyan portakaval shunt) köpeklerde tek başına parsiyel hepatektomi yapılanlara oranla yetersiz olan regenerasyonun, portal sistemde mevcut olması muhtemel hepatotrofik faktörlerin shunt nedeniyle karaciğer artığına ulaşamamasına bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir (Şekil 5). MANN(45) ise bu etkinin kan akımındaki kantitatif değişikliklere bağlı olduğunu bildirdi. CHILD(45), inferior venakava'dan portal venin distaline bağlantı kurarak (portokaval transpozisyon), yönü değiştirilmiş splanknik venöz kanın yerine karaciğere ilave akım sağlamak yoluyla Eck fistülünün istenmeyen etkilerinin çoğunu önlemiştir. Sonuç olarak, regenerasyon için total hepatic kan akımı miktarının esas faktör olduğunu ve portal venöz akımın niteliğinin regenerasyon için esas belirleyici faktör olmadığını ifade etmiştir.

Günümüzde kan akım miktarının karaciğer regenerasyonunda sadece kolaylaştırıcı bir rol oynadığına inanılmaktadır(43). Vasküler teorisinin karaciğer regenerasyonunda güncelliğini yitirmesinden sonra 1949'da CHIRISTENSEN ve JACOBSEN "parabiotik" olarak birleştirilen iki sıçandan birisine parsiyel hepatektomi uygulandıktan sonra, karaciğeri tam olarak korunan diğer sıçanın karaciğerinde de mitotik aktivitede artış gözlemleri, kanda mevcut olan bazı maddelere dikkatleri çekti. Böylece humoral teori güncellik kazandı.



Şekil 5. Eck fistülü (uç-yan porto-kaval shunt)

Kan akımı sabit kalırken, kanın içerdiği bazı maddelerde oluşabilecek değişikliklerin sonucu olarak karaciğerde gelişen regeneratif cevabın farklılığının tam olarak gösterilebilmesi için "in vivo" sistemlerin kullanılması şarttır. Parabiozis preparasyonu teorik olarak bu özelliği taşımasına rağmen, tek bir biyolojik sistem üzerinde iki ayrı karaciğer odağının varlığı ve bazen bir sıçanın karaciğerinde ölçülebilir bir cevap alınabilmesi için partnerinde önceden çok geniş bir rezeksiyon yapma gereğinin doğabilmesi, bu sistemin dezavantajları olarak gösterildi(43).

Humoral mekanizmanın aydınlatılması için ilk kez MOOLTEN(24) ve BUTCHER(1) "ekstrakorporeal çapraz-dolaşım" modelini ortaya koydu. Bu işlemde her bir sıçanın sol karotis arteri, partnerinin sağ jugular venine bağlanıyordu. Araştırmalar kanla taşınan ve regenerasyonu stimüle eden faktörün, rezeksiyondan geriye kalan karaciğer artığından mı kaynaklandığı, yoksa sağlam karaciğerde mevcut olan bir inhibitörün rezeksiyondan sonra ortadan kalkmasına mı bağlı olduğu hakkında açıklık getiremediler.

Bu sistem daha sonra FISHER(12,13) tarafından kullanıldı. Normal sıçanlar arasında çapraz-dolaşım yapıldığında, her iki karaciğerde de

DNA sentezi hiç yoktu. Eğer sıçanlardan biri değişik derecelerde hepatektomiye maruz bırakılırsa, partnerindeki sağlam karaciğerde görülen DNA sentezi, rezeksiyon ile orantılı olarak artıyordu. Sağlam partnerdeki regenerasyon hızı, rezeksiyon tüm karaciğerin çıkartılması şeklinde gerçekleştiğinde maksimale ulaşmaktaydı. Bu gözlemlere dayanarak FISHER(13) stimulatör faktörün karaciğer kaynaklı olamayacağını, zira tüm karaciğerin çıkartılmış olduğunu ve kaynağın ekstrahepatik olması gerektiğini ileri sürdü. Ayrıca sıçanlardan birine % 70 hepatektomiye ilaveten uç-yan portokaval shunt ilave edildiğinde, sağlam partnerin karaciğerindeki regenerasyon hızı shuntsuz sıçanlara göre çok daha fazla artıyor ve total hepatektomili grubun hızına ulaşıyordu. Buna göre ilk sıçanın kısmen rezeke edilen karaciğerine uğramadan portokaval shunt yoluyla sistemik dolaşıma geçen portal faktör, intakt partnerinin kendi portal sisteminde mevcut olan faktörlere eklenerek bu sıçanın sağlam karaciğerindeki regenerasyon hızını daha da arttırmakta idi. Ayrıca bu yolla, sistemik dolaşıma geçen portal faktörün burada inhibisyon veya tahribata uğramadığı da anlaşıldı.

Çapraz-dolaşım sisteminde, sıçanlardan birine parsiyel hepatektomi ve portokaval shunta ek olarak segmenter incebarsak rezeksiyonu da uygulandığında intakt partnerindeki regenerasyonun ortadan kalkması, bu faktörün ekstrahepatik kaynaklı olacağını göstermekte idi. İntestinal rezeksiyonun etki mekanizması muhtemelen, ya incebarsakta sentezlenen faktörün rezeksiyon sonucu uzaklaştırılmasına ya da rezeksiyon sonucu emilim yüzeyi azalan incebarsaktan intraluminal bir faktörün emiliminin engellenmesine bağlı idi. Bu etki, terminal ileum izolasyonu uygulandığında en bariz oluyordu(12).

FISHER'in stimulatör faktörün karaciğer kaynaklı olamayacağını ifade etmesine rağmen LEVI ve ZEPPA(19)'ya göre FISHER yanıliyordu. Çünkü bir sıçandaki tüm karaciğer çıkartıldığında, her iki sıçanın metabolik yükü diğer sıçanda bulunan tek sağlam karaciğere biniyordu. Bu artan metabolik yükün sonucu olarak sağlam karaciğer dokusundan regenerasyonu hızlandıran bir humoral madde salgılanıyordu. Verilere göre bu humoral maddenin yapımı ve salgılanması için sağlam karaciğerin artmış metabo-

lik yüke 12-18 saat maruz kalması gerekli idi. Bu humoral faktör oluştuktan sonra, DNA sentezini başlatmak için hedef organa uzun süre temas etmesi de gerekmiyordu. İşin ilginç bir yanı da eğer bu humoral faktörün yapımı ve salgılanması için gerekli stimulus artmış metabolik yük ise kronik sirotik hastalarda bu madde fazla miktarlarda mevcut olmalıydı. DNA sentezini başlatan böyle bir maddenin devamlı stimülatör etkisine maruz kalan hepatositlerde, neoplazik transformasyon görülme ihtimali artmakta idi. Bu da sirotik hastalarda hepatoma insidansının yüksek oluşunu izah edebilirdi.

Humoral teori önceleri parabiyoetik sıçanlarda çalışılırken, bu sistem ile objektif olarak regenerasyonu değerlendirmede ortaya çıkan sakıncalar nedeniyle tek bir biyolojik sistem üzerinde regenerasyonu gözleme ihtiyacı doğmuştur. Bu amaçla kısmen veya tamamen rezekte edilen karaciğerler normal veya kısmen hepatektomize alıcılara "transplante" edildi. Heterotopik olarak takılan karaciğerin portal kan akımından yararlanmadığı taktirde atrofiye uğradığı, oysa portal akıma bağlandığında bu atrofünün önlenebileceği MARCHIORO(45) tarafından gösterildi. Bu defa asıl karaciğer atrofiye oluyordu.

Transplant preparasyonu da regenerasyon konusunda hükme varırken bazı sakıncaları beraberinde getiriyordu. Bunlardan ilki, sıçanda bulunan her iki karaciğer dokusunun (asıl ve transplante edilen) aldığı total kan akımı sabit olmayıp, farklıydı. İkincisi de, konak hayvana immunosupresyon uygulansa bile genellikle transplante edilen karaciğer immunolojik saldırıya maruz kalıyor, fakat asıl karaciğer bu reaksiyona uğramıyordu(45). Bu sakıncaları gören SIGEL, köpeklerde hazırladığı intestinal pediküle karaciğerin % 5-10'luk bir kısmını iki seanslı bir operasyonla "ototransplante" etti. Bu model üzerinde, asıl karaciğer dokusuna parsiyel hepatektomi, Eck fistülü ve bunların kombinasyonunun uygulanması halinde hepatik otogreftte oluşan değişiklikleri gözledi. Sonuç olarak, hepatik kan akımının regenerasyonda rolü olmadığını ve bu olayda humoral mekanizmaların oynadığı rolü vurguladı(43).

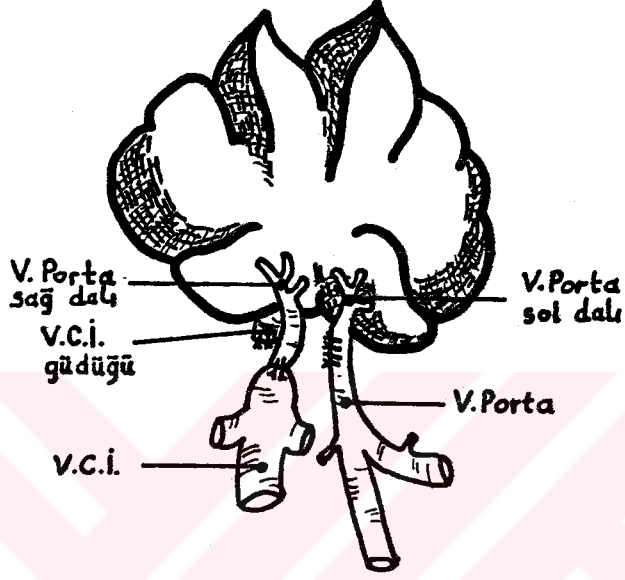


Eck fistülü veya Child portokaval transpozisyon modelinde olduğu gibi tek bir karaciğer ile çalışıldığında, portal by-pass işlemlerinden sonra splanknik hepatotrofik faktörlerin etkileri üzerinde anlamlı sonuçlara ulaşmak zor idi. Çünkü saptırılmış splanknik venöz akımda bulunan biyolojik olarak aktif maddeler, başlangıçta karaciğere uğramadıkları halde sonuçta sistemik kan akımı yoluyla, dilüsyona uğramış dahi olsalar karaciğere ulaşmaktadırlar. Çeşitli "split transpozisyon" preparasyonlarında ise hepatotrofik maddeleri içeren kan sadece bir karaciğer bölümü tarafından kullanılarak içindeki biyolojik olarak aktif maddeler tüketilmekte ve diğer karaciğer bölümü bu maddelerle temas etme şansına sahip olamamaktadır. Bu da yorumların daha sağlıklı yapılmasını sağlar.

Splanknik venöz kanda bulunan portal hepatotrofik faktörlerin kaynağı ve niteliğini belirlemek amacıyla portal derivasyon işlemleri kullanılmış ve bu konu başlıca STARZL ve ark.(44,46) olmak üzere pek çok araştırmacı tarafından derinliğine araştırılmıştır.

Portal derivasyon işlemleri başlıca üç tiptir. Total portokaval transpozisyon, parsiyel portokaval transpozisyon ve splanknik akım bölünmesi.

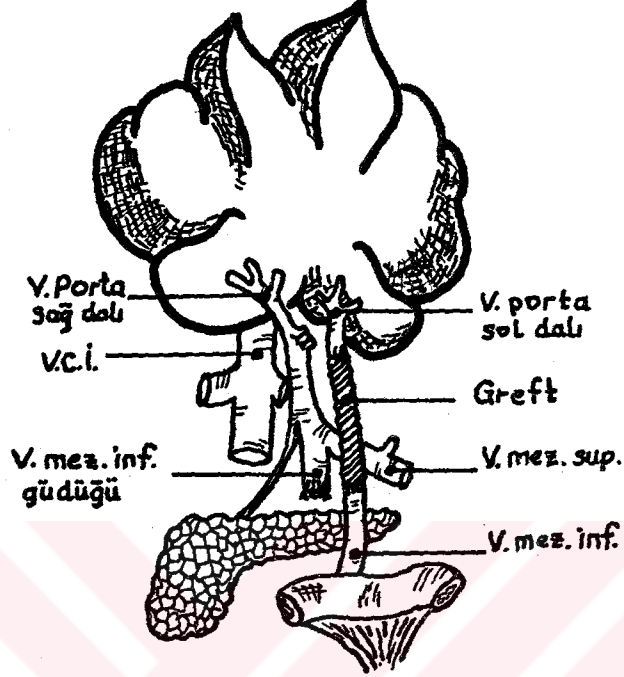
**1- Parsiyel portokaval transpozisyon (split transposition):** Burada portal venin iki dalından biri portal kanla perfüze olmakta ve öbür dalı ise inferior venakava tarafından beslenmektedir (Şekil 6). Bu işlem ilk defa MARCHIORO(28,45) tarafından uygulanmış olup split transposition adını almıştır. Portal kanla perfüze olan karaciğer yarısında hipertrofi ve hiperplazi tesbit edilirken, sistemik kanla beslenen diğer karaciğer yarısında atrofi gelişmekte idi. Bu araştırmalar sonunda hipertrofi ve hiperplazi cevabının ortaya çıkışı ve kontrolünde portal hepatotrofik faktörlerin esas belirleyici role sahip oldukları ortaya konmuştur(25,45).



Şekil 6. Parsiyel porto-kaval (split) transpozisyon

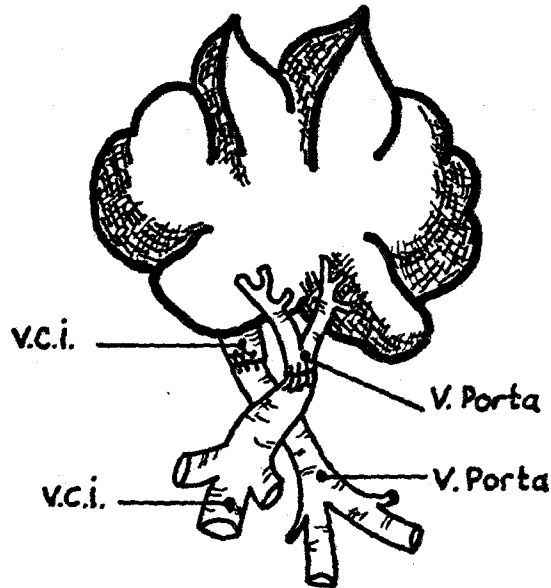
2- Splanknik akım bölünmesi: Bu modelde bir karaciğer lobu besinden zengin intestinal kaynaklı portal kan ile perfüze olurken, diğer lob hormondan zengin dalak, pankreas, gastroduodenal kaynaklı portal kan ile perfüze olmaktadır (Şekil 7). Hepatik hipertrofi, hiperplazi, glikojenasyon ve ağırlık artışının splenik-pankreatik-gastroduodenal kaynaklı portal akımla beslenen karaciğer yarısında olduğu gözlenmiştir. Bu etkilerin esas olarak pankreatik hormonlara özellikle insülin ve glukagona bağlı olduğu ifade edilmiştir(45). Oysa, bezinden zengin intestinal kanla beslenen karaciğeyarısında ise atrofi ve hepatositlerde sanki vena cava ile perfüze ediliyormuşçasına bariz deglukojenasyon mevcut idi.





Şekil 7. Splanknik akım divizyonu

3- Total portokaval transpozisyon: Burada karaciğere giden tüm portal akım kesilmekte ve karaciğere giren portal ven inferior vena cava ile perfüze edilmektedir (Şekil 8). Bu işlem ilk defa CHILD tarafından uygulanmış olup Child portokaval transpozisyon modeli adını almıştır.



Şekil 8. Total porto-kaval transpozisyon (Child)

Portal kan akımının karaciğer regenerasyonundaki rolü üzerine pekçok araştırmaya rağmen, splanknik kaynaklı kan akımının yokluğunda da regenerasyonun mümkün olduğu hakkında yayınlar mevcuttur(17,36,91). Portal kaynaklı hepatotrofik maddeleri tamamen ortadan kaldırmak için portal organların tümü çıkartıldığında, bu deneklerde parsiyel hepatektomi yapılırsa hepatik DNA sentezinin yine de gerçekleştiği görülmüştür. Fakat DNA sentezindeki zirve bariz olarak gecikmekte idi. Portal viserleri sağlam olan portokaval shuntlu deneklerde gösterildiği gibi, karaciğer artığına gelen kan akımının azalması ve sadece hepatik arterle sınırlı kalması, DNA sentezindeki gecikmenin ancak bir kısmından sorumludur. Bu süre yaklaşık 36 saattir(51). Evisere edilen portokaval şanlı deneklerde görülen ilave gecikme ise portal faktörlerin yokluğuna bağlıdır. Glukagon hormonu vererek bu gecikme payının azaltıldığı, dolayısıyla pankreatik faktörlerin regenerasyondaki rolü belirtilmektedir(51).

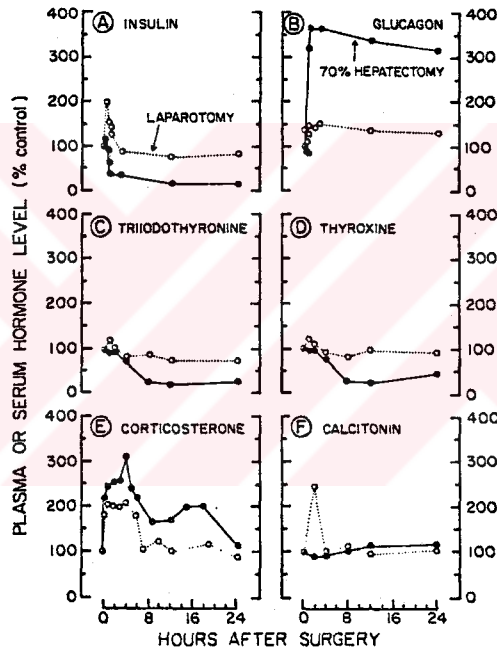
## KARACİĞER REGENERASYONUNUN HUMORAL KONTROLU

Karaciğer regenerasyonunun hormonal kontrolünü aydınlatmaya yönelik pekçok araştırma vardır. Normal karaciğerden alınan ve primer tek tabakalı kültürde bir siklus büyümesine izin verilen stasyonier faz adult sıçan hepatositlerinin yeniden DNA sentez edip bölünebilecekleri, hücre kültürü çalışmaları ile gösterilmiştir. Bu etki sadece insülin, glukagon ve epidermal growth factor (EGF) ile zenginleştirilmiş taze büyüme vasatının ilavesi ile başarılabilmiştir. İlave edilen diğer pekçok peptidler bu stimulasyonu sağlayamamıştır(23).

Gerek intakt gerek pankreatektomize deneklerde split portokaval transpozisyon çalışmaları, hepatosit proliferasyonunun insüline sıkı sıkıya bağlı olduğunu göstermiştir(23).

% 70 hepatektomize sıçanda, laparatomize kontrol grubunda gözlenmeyen spesifik kan hormon seviyeleri paterni görülmektedir. Bu patern

düşük insülin ve  $T_3$ - $T_4$  seviyeleri, yüksek glukagon ve kortikosteroid seviyeleri ve sabit plazma kalsitonin seviyeleri şeklindedir(23) (Grafik 1). Bu hormonal değişikliklerin çoğu DNA replikasyonunun başlangıcından saatler önce tesbit edilmektedir. Bunlar rezeke edilen karaciğerin miktarı ile orantılı olup en az 24 saat devam etmekte ve yavaş yavaş başlangıç durumuna dönmektedir(23).



**Grafik 1. % 70 hepatektomize ve laparatomize sıçanların kan hormon seviyelerindeki değişiklikler**

Mamafih hepatektomi sonrası hormonların kan seviyelerinde gözlenen bu alterasyonun, tek başına sıçan karaciğer regenerasyonunu stimüle ettiğini söylemenin pek mümkün olmadığı vurgulanmaktadır.

Karaciğer regenerasyonu üzerine yapılan pekçok çalışmanın ışığında normal karaciğer regenerasyonu 5 peptid ve 2 non peptid yapıda hor-

mon ve birçok esansiyel ve nonesansiyel amino asit tarafından kontrol edilmektedir. Peptid hormonlardan üçü olan insülin, glukagon ve EGF esas regülatörlerdir. Çünkü bunlar karaciğer hücreleri üzerine direkt etkilidirler. Diğer iki peptid olan paratiroid hormonu ve calcitonin, büyüme için mutlaka gereklidirler. Fakat muhtemelen ekstrahepatik rol oynamaktadırlar. Zira primer hepatosit hücre kültürlerinde proliferasyon açısından inaktiftirler. Nonpeptid yapıda olan iki hormon  $T_3$ - $T_4$  ve glukokortikoid, hepatik proliferasyonu bazı özel şartlar altında modüle etmektedirler ve bazı durumlarda paradoksal etkileri bile vardır(23).

**EGF (Epidermal Growth Factor):** Kemiriciler ve insanda submandibuler glandlarda, duodenumdaki Brunner glandları'nda ve insan idrarında (urogastron) tespit edilmiştir. EGF birçok epitelyal hücreler ve fibroblastlar için in-vivo şartlarda mitojeniktir. Biyolojik olarak aktif olan formu 6045-6100 daltondur(6,23). Hücre membranlarındaki özel EGF reseptörlerine bağlanarak hücre bölünmesini stimüle eder. Karaciğerde sentez edildiğine veya depolandığına ait kesin bulgular mevcut değildir.

**Glukagon:** Pankreas adacıklarının  $\alpha$  hücreleri tarafından yapıp salgılanan 3600 daltonluk bir peptittir. Ayrıca birçok gastrointestinal kaynağı vardır. Sıçan plazmasında yüksek ve düşük molekül ağırlıklı formları tespit edilmiştir. Biyolojik olarak aktif olan formu düşük molekül ağırlıklı olanıdır.

**İnsülin:** Pankreas adacıklarının  $\beta$  hücreleri tarafından yapıp salgılanan 6000 daltonluk bir polipeptittir. Bu hormonun pankreas dışında başka bir kaynağı bilinmemektedir.

STARZL(46), insülinin portal venöz kanda bulunan en önemli hepatotrofik faktör olduğunu bildirmiştir. Ayrıca splanknik ve diğer sahalardan gelen pekçok hormonal ve nonhormonal faktörün karaciğer regenerasyonunda etkili olduğunu, glukagonun ise regenerasyonda bariz etkisi olmadığını savunmuştur.

WHITTEMORE(51) ise regenerasyonu düzenleyen en etkili humoral faktör olarak glukagonu göstermiştir. Glukagonun etkisinin hakim olduğu dönem, regenerasyonun erken fazıdır. Glukagon, hücre mitoz girmeden hemen önceki presentetik fazı kontrol etmektedir. Regenerasyonun geç fazında ve hepatik bütünlüğün devamında diğer portal faktörler ve özellikle insülin daha bariz etkiye sahiptir.

Ayrıca insülin ve glukagon gibi hormonların yanı sıra polipeptid yapıda bazı büyüme faktörlerinin de hücre proliferasyonunda etkili oldukları hakkında kuvvetli bulgular vardır. Bunlardan biri Transformic Growth Factor- $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ) dır. Bu faktör hepatik regenerasyonun kuvvetli bir stimulatörü olup rezeksiyondan geriye kalan karaciğer hücreleri tarafından salgılanmaktadır(10). TGF- $\alpha$ , EGF ile homolog yapıda olup EGF reseptörlerine bağlanır ve onun birçok biyolojik aktivitesini gösterir.

Öte yandan karaciğer kitlesi eski boyutlarına ulaştığında hücre büyümesi, bizzat karaciğerin nonparankimal hücreleri tarafından salgılanan polipeptid yapıda inhibitör maddeler aracılığı ile kesilmektedir. Bu inhibitör maddelerden biri TGF- $\beta$  dır(2). TGF- $\beta$  ayrıca trombositler, endotel, T hücreleri ve makrofajlar gibi farklı hücre tipleri tarafından da yapılır(7).

## KARACİĞER REGENERASYONUNDA DALAĞIN ROLÜ

Dalağın karaciğer regenerasyonu üzerindeki etkileri ilk kez HIGGINS ve PRIESTLEY tarafından incelenmiştir. Yazarlar parsiyel hepatektomi ile birlikte aynı seansta splenektomi yapıldığında regenerasyonun erken dönemde hızlandığını gözlemişlerdir(34). Fakat 12'nci günün sonunda, splenektomisiz parsiyel hepatektomili kontrol grubu ile aralarında regene olan karaciğer ağırlıkları açısından bir fark kalmamıştır. Splenektomi, parsiyel hepatektomiden 10 gün önce yapıldığında da aynı sonuçlar elde edilmiştir. Bu da splenektomi ile yaratılan ilave cerrahi travma veya kan volümü kaybının sonuçlar üzerine etkili olmadığını göstermiştir.

PEREZ TAMAYO ve ROMERO(34) sıçanlarda dalak fragmanlarını portal yatağın farklı bölgelerine ototransplante ettiler ve dalağın çıkarılmasının yarattığı kan volümü kaybının veya dalağın portal ya da sistemik venöz yolla drenajının karaciğer regenerasyonu üzerine etkisiz olduğunu bildirerek, splenektominin karaciğer regenerasyonunu hızlandırıcı yöndeki etkisinin humoral kaynaklı olabileceğini ifade ettiler. Bu etki, ya dalağın ürettiği ve karaciğer regenerasyonunu inhibe eden bir humoral faktöre bağlıydı ya da karaciğer regenerasyonunu kolaylaştıran ve mezenterik venle karaciğere ulaşan bir maddenin dalak tarafından tahribi söz konusuydu(34,40). Bu son olasılık CHILD ve ark.(8)'nin portokaval transpozisyon çalışmaları ile ekarte edilmiştir.

SAKAI ve ark.(39), parsiyel hepatektomize sıçanlardan elde edilen serumların stimulatör etkisinin splenik ekstreler ile ileri derecede basılandığını göstermişlerdir. Fakat dalaktan salgılanan bu inhibitör maddenin etki mekanizması hakkında bir bilgiye sahip değildiler.

Özel kültürlerde üretilen hücreler, kendi kültür ortamlarına çeşitli proteinler salgırlar. Bunlardan bazıları hücre büyümesini stimule edici bazıları da inhibe edici rol oynarlar(31).

MIYATA ve KIHARA(31), timus hücrelerinden salgılananlara benzeyen ve dalak hücreleri tarafından salgılanarak çeşitli hücrelerin DNA sentezini selektif olarak inhibe eden 14.000 dalton molekül ağırlığında protein yapısında bir madde izole ettiler. Bu maddeye DNA Sentezini İnhibe Eden Protein (IPDS = Inhibitory Protein of DNA Synthesis) adını verdiler. IPDS'ye 4 saat maruz kalan hücreler metafaz döneminde takılmaktaydılar. Bu madde, kültür ortamında ölen hücrelerin lizisi sonucu değil, dalak hücreleri tarafından aktif olarak ortama verilmekte idi. IDPS'nin spesifik olarak karaciğer regenerasyonuna etkisi hakkında pek fazla araştırma mevcut değildir(31).

OHIRA ve ark.(33) sıçan hepatositlerinin primer kültürlerini kullanarak karaciğer regenerasyonu üzerine splenik ekstrelerin etkilerini ince-

lemişler ve ekstrelerin içinde hepatic regenerasyonu inhibe eden faktörlerin varlığını tespit etmişlerdir. Bu faktör, hepatosit hücre kültürüne eklenen ekstreinin miktarına bağlı olarak DNA sentezini inhibe etmektedir. Ayrıca aorta ve inferior vena cava ile karşılaştırıldığında splenik venden elde edilen serum, hepatic regenerasyonu kuvvetle inhibe etmekte olup bu gözlemler inhibitörün dalaktan salınıp splenik vene döküldüğünü göstermektedir. Bu inhibitör madde 100°C'de 3 dk veya 56°C'de 30 dk ısıtıldığında ya da tyripsin ile muamele edildiğinde aktivitesini kaybetmektedir. Bu sebeple splenik inhibitör faktörün ısıya dayanıksız bir protein olduğu düşünülmektedir. Moleküler ağırlığı 50.000-60.000 dalton arasındadır. Dalakta imal edildiği bilinen tuftsin(33) ve properdin(33) ile, hücre büyümesini inhibe ettiği bilinen  $\alpha$  ve  $\beta$  interferonlardan(14,33) moleküler ağırlık bakımından da farklıdır.

Regenerasyonu inceleyen birçok eksperimental sistemde, artmış hücre proliferasyonu ile artmış poliamin seviyeleri arasında yakın bir ilişki mevcuttur. Sıçanlarda parsiyel hepatektomiden sonra, regenere olan karaciğerdeki DNA sentezi ile poliamin seviyeleri arasında anlamlı ilişki vardır(22).

Parsiyel hepatektomiden sonra, hepatic ornithine-decarboxylase (ODC) seviyesinde 4'ncü ve 24'ncü saatlerde iki zirve yapmak üzere bir artış olur(22,48). KUBO ve ark.(22) splenektominin hepatic ODC indüksiyonu üzerine etkilerini incelemişler ve splenektominin etki mekanizmasını araştırmışlardır. Splenektominin ODC üzerindeki etkisinin spesifik olduğunu söyleyebilmek için, işlemin sadece ODC'nin de içinde olduğu hücre proliferasyonu ile ilgili enzimleri arttırması gerekir. Eğer splenektomi sonrası, tyrozin amino transferaz (T.A.T.) veya protein sentezinde gerekli diğer enzimler de artıyorsa bu etkinin spesifik olması söz konusu değildir. Yazarlar splenektominin genel protein sentezini ve TAT aktivitesini etkilemediğini, sadece ODC gibi regenerasyonla ilgili enzimleri arttırdığını dolayısıyla etkisinin spesifik olduğunu göstermişlerdir(22).

ODC'nin indüksiyonu, karaciğer regenerasyonunda önemli bir



erken bulgudur. Parsiyel hepatektomiden sonra poliamin metabolizmasındaki en erken değişiklik, 4'ncü ve 24'ncü saatlerde iki zirvesi bulunan ODC aktivitesindeki bariz artıştır. Bunun sonucu olarak bir poliamin olan putrescine birikimi olur ve DNA sentezi başlar(22). THRONER ve ORD(48), ODC aktivitesinde 24'ncü saatte görülen 2'nci pik ile hücre proliferasyonu (DNA sentezi) arasında yakın ilişki olduğunu ifade etmektedirler.

Sonuçlar, splenektominin parsiyel hepatektomi sonrası karaciğer regenerasyonunun erken dönemlerinde rol alan önemli bir biokimyasal faktör olan ODC'nin indüksiyonunun artırarak hepatik regenerasyonu hızlandırıcı yönde etki ettiğini göstermektedir(22).

#### Ag-NOR

Hücrelerin biolojik aktiviteleri morfolojik olarak nukleusta, fonksiyonel olarak ise sitoplazmada en iyi şekilde incelenebilmektedir.

Hızlı çoğalan, yüksek düzeyde metabolik aktivite gösteren ve protein sentezi artan hücrelerde nukleolus belirgindir. Ancak nukleolusu değerlendirebilecek objektif kriterlerin yeterince oluşmaması nedeni ile uzun yıllar nukleolus morfolojisi çok az tanısal değer taşımıştır.

NOR (Nucleolar Organizer Region), ribozomal RNA'nın (r-RNA) kodlandığı bir kromozom segmentidir. Bu segmentler ribozom sentezini kontrol ederler. Bu nedenle protein sentezinde hayati önemleri vardır.

Kolay uygulanabilir kolloidal gümüş boyama yöntemi olan Ag-NOR yöntemi ile NOR'lar siyah noktalar halinde boyanarak görünür hale gelir. Gümüşle boyanmış bu siyah noktalara "Ag-NOR benekleri" ya da kısaca Ag-NOR denilmektedir(37,50).

Gümüşleme tekniği ile pratikte normal bir hücrede 1 ya da 2



NOR saptanabilir. Bu sayı hücrenin transkripsiyon aktivitesine, karyotipindeki NOR taşıyan kromozomların sayısına ve hücre siklusundaki stage'ine bağlı olarak değişir(50).

Ag-NOR'lar, r-RNA transkripsiyonu ile ilgili kromozom segmentlerinin aktivitelerini yansıtır. Bu temel özellikten hareket edilerek, metabolik ve proliferatif aktivite farklılıkları gösteren normal, selim ve malign tümöral hücrelerin Ag-NOR sayılarının farklı olduğu ifade edilmektedir(50). Bu nedenle Ag-NOR, normal, regenere olan ve neoplastik hücrelerin ayrımında objektif bir kriter olarak kullanılabilir.

Sitolojik preparatlarda, histolojik kesitlere göre Ag-NOR'ların sayım ve değerlendirme işlemlerinin daha anlamlı olduğu belirtilmektedir. Çünkü sitolojik preparatlarda nükleusun tamamı değerlendirilebilmektedir. Çalışmamızda da bu yöntem tercih edilmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda ağırlıkları 140-400 gr arasında değişen SPRA-GUE-DAWLEY türü erkek sıçanlar kullanılmıştır. Cerrahi işlemler, diürnal değişikliklerin regeneratif cevap üzerindeki etkisini elimine etmek için sabah 09.00-11.00 saatleri arasında uygulanmıştır.

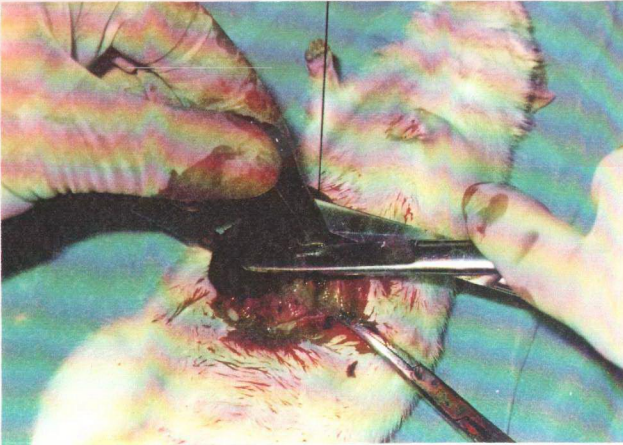
Denekler aynı odada üçlü kafesler içinde muhafaza edilmiş, pre-operatif ve post-operatif dönemde standart laboratuvar yemi ve çeşme suyu ile oral yoldan beslenmelerine izin verilmiştir.

Denekler 3 kümeye ayrılarak incelenmiştir. Küme A'da 2/3 (% 70) hepatektomi, küme B'de 2/3 hepatektomi + splenektomi, küme C'de 2/3 hepatektomi + cimetidine uygulanmıştır. Deney kümeleri herbiri üçer sıçandan oluşan alt kümelere ayrılmış ve herbir alt küme 1'den 5'e kadar numaralandırılmıştır (A1...5, B1...5, C1...5). Deneylerde kullanılan herbir sıçana ayrı bir numara verilerek F1...45 şeklinde gösterilmiştir.

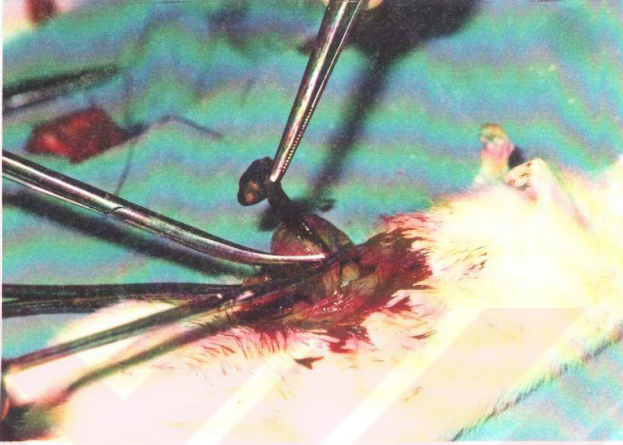
Her küme için, karaciğer regenerasyonu post-operatuar 24. saat (Altküme 1), 48'nci saat (Altküme 2), 4'ncü gün (Altküme 3), 7'nci gün (Altküme 4) ve 15'nci günlerde (Altküme 5) incelenmiştir.

Sıçanlar kavanoz içinde hafif ether anestezisi ile bayıldıktan sonra, IM 10 mg/kg tiopenthal anestezisi altında opere edilmişlerdir. C

kümesindeki sıçanlara aynı anda diğer kalçadan IM 40 mg/kg cimetidine enjeksiyonu uygulanmıştır. Median laparotomi ile batına girilerek HIGGINS ve ANDERSON(18)'un standart tekniği ile 2/3 parsiyel hepatektomi uygulanmıştır. Bu işlem ile median lob ve sol lateral lob, pedikülleri 3/0 ipek suture materyali ile bağlanarak çıkartılmakta ve sadece sağ lateral lob ile kaudat lob bırakılmaktadır (Resim 3). Splenektomi işleminde ise, dalak ekspozite edildikten sonra pedikülü bir veya iki etapta bağlanıp kesilerek splenektomi tamamlanmaktadır (Resim 4). İnsizyon 2/0 ipek suture materyali ile tam kat devamlı olarak kapatılmıştır. Ameliyat süresi ortalama 10 dakikadır.



Resim 3. Sıçanlarda 2/3 parsiyel hepatektomi işlemi



**Resim 4. Sıçanlarda Splenektomi işlemi**

Karaciğer regenerasyonunun değerlendirilmesinde aşağıdaki yöntemler uygulanmıştır:

A. Parsiyel hepatektomiden sonra belirli zaman aralıklarında regenere olan karaciğer ağırlığında meydana gelen değişimler gözlenerek, her üç kümedeki farklılıklar incelenmiştir.

Sıçanlar sakrifiye edilirken önce ether kavanozunda bayıltılmakta ve toplam vücut ağırlıkları (V) gram cinsinden ölçülmektedir. Relaparotomi yapıldıktan sonra diafragma açılıp kalp pedikülü makasla kesilerek denek sakrifiye edilmektedir. Regenerasyona bırakılan tüm karaciğer dokusu tamamen çıkartılarak gram cinsinden ölçülmekte ve sıçanın nemli karaciğer ağırlığı (K) bulunmaktadır.

Regenere olan karaciğer ağırlığı (R), sakrifiye edilen sıçanın

nemli karaciğer ağırlığının (K), sıçanın toplam vücut ağırlığına (V) oranının yüzdesi şeklinde ifade edilmiştir.

$$R = \frac{\text{Sakrifiye edilen sıçanın nemli KC ağırlığı (K)}}{\text{Sakrifiye edilen sıçanın toplam vücut ağırlığı (V)}} \times 100$$

Herbir alt kümenin ortak R değeri, alt kümeyi oluşturan üç sıçanın R değerlerinin aritmetik ortalaması alınarak elde edilmiştir. Bu değerler zaman eksenini üzerinde işaretlenerek kümeler arasındaki farklılıklar araştırılmıştır.

B. Histolojik inceleme için, sakrifiye edilen sıçan karaciğerleri uzun eksenine paralel olarak kesilip kesit yüzeyinden dokundurma (imprint) yöntemi ile en az 3 en fazla 5 materyal alınmış ve herbir karaciğerden parafin takibi için ortalama üç ayrı doku örnekleme yapılmıştır.

1- Agnor Sayısı (Ag-NOR's = Argyrophilic Nucleolar Organizer Region's)

İmprint örnekler Ag-NOR tekniği ile literatüre uygun olarak boyandı. Örnekler Carnoy fiksatifinde 10 dakika bekletildikten sonra absolut alkol - % 96'lık alkol - % 70'lik alkol içerisinde geçirilip, % 70'lik alkol içerisinde 15 dakika bekletildi. Deiyonize suyla 15 dakika yıkandıktan sonra karanlık ortamda iki volüm % 50 AgNO<sub>3</sub>-1 volüm % lik formik asit içeren % 2'lik jelatin solüsyonunda 30 dakika bekletildi. Deiyonize suda yıkandıktan sonra % 5'lik Na-Tiosulfatta 10 dakika bekletilerek alkol-aseton ve xylene muamelesinden sonra ışık mikroskobu altında incelendi. Hücreler 100 büyük büyültme altında immersiyon tekniği ile değerlendirildi.

Her preparatta ortalama 100 hücre sayılarak herbir hücre başına düşen Ag-NOR sayısı saptandı. Ag-NOR sayıları kullanılarak o sıçana ait x, n, SD, SE değerleri bulundu. Yine Ag-NOR sayıları kullanılarak o altküme oluşturulan 3 sıçanın ortak x, n, SD, SE değerleri elde edildi.



Olgular kümelendirilerek, kümeler arasındaki Ag-NOR farklılıkları istatistiksel açıdan student's-t testi uygulanarak değerlendirildi.

## 2- Mitotik İndeks (M.İ.)

Doku örnekleme için % 10'luk formalin (tamponlu formalin) fiksasyonundan sonra dokular parafin bloklara alındı. Parafin bloklardan 3 mikron kalınlığında kesitler alınarak preparatlar H+E ile boyandı. Kesitler IM'da 10-40-100 büyütme altında incelendi. 40 büyütme altında on ayrı alanda saptanan mitoz gösteren hücre sayısı toplanıp ona bölünerek o preparata ait ortalama mitoz sayısı bulundu. Bu sayı mitotik indeks (M.İ.) olarak ifade edildi. Herbir alt kümeyi oluşturan üç sıçanın (M.İ.)'lerinin aritmetik ortalamaları alınarak o alt kümeye ait ortak (M.İ.) bulundu. Bu değerler zaman ekseninde işaretlendi ve elde edilen grafik ile kümeler arasındaki ilişki incelendi.

## 3- Morfolojik Değişiklikler

H+E ile boyanan tüm kesitler IM ile incelenerek, literatürde karaciğer dokusu için rejenerasyon bulgusu olarak belirtilen çift çekirdek, hiperkromazi ve dev hücre formasyonu, sitoplazmik mikroveziküler yağlanma, Kupffer hücre artışı gibi parametrelerle değerlendirildi(52).

Kesitler 40 büyütme altında incelenerek, on ayrı alanda saptanan çift çekirdekli ve hiperkromatik iri nüveli hücre sayısı toplanıp ona bölündü ve o preparata ait ortalama değerler elde edildi. Sitoplazmik yağlanma ve Kupffer hücre artışı ise, kontrol kümesine ait preparatlarla kıyaslanarak -/+ / + / + / + + şeklinde belirtildi.

Regenerasyon göstermeyen normal sıçan karaciğerine ait özellikleri tespit etmek amacıyla ayrıca üç sıçan kullanılmış ve bunlar  $F_{K-1}$ ,  $F_{K-2}$ ,  $F_{K-3}$  olarak gösterilmiştir. Bu sıçanlara laparotomi uygulandıktan sonra karaciğerleri total olarak çıkartılmış ve aynı işlemlere tâbi tutulmuşlardır. Kontrol kümesini oluşturan bu sıçanlara ait veriler Tablo 1'de gösterilmiştir.

## B U L G U L A R

### KARACİĞER AĞIRLIK DEĞİŞİMLERİ

Rezeksiyon uygulanmamış normal sıçanlara ait karaciğerlerin çıkartılması sonucu elde edilen ortalama R değeri 4.8697 olarak bulunmuştur (Tablo 1). Alt kümelere ait regene olan karaciğer ağırlıkları, bu değer gözönüne alınarak incelenmiştir. Olgularda tespit edilen karaciğer ve vücut ağırlıkları ile ilgili parametreler Tablo 2'de görülmektedir.

R değerleri kullanılarak, kümelere ait karaciğer ağırlıklarının zaman eksenini üzerindeki değişimlerini gösteren eğriler Grafik 2'de verilmiştir.

Postop. 1'nci günde R değeri en yüksek olan alt küme  $B_1$  (% 70 hepatektomi + splenektomi) olup 4.2882'dir. Bunu 4.2551 ile  $A_1$  (% 70 hepatektomi) ve 3.8234 ile  $C_1$  (% 70 hepatektomi + cimetidini) izlemektedir.

Postop. 2'nci günde R değeri tüm alt kümelere, serinin 15 gün boyunca izlenen en düşük seviyesine inmiştir. Yine  $B_2$  alt kümesi, 3.6354 ile en yüksek değerdedir.  $A_2$ , 3.3416 ile ortada yer almıştır.  $C_2$  alt kümesi ise 3.2341 ile en alttadır.

Postop. 4. günde R değerlerinde artış başlamıştır. Her zamanki gibi 4.4240 ile  $B_3$  en üsttedir.  $C_3$  alt kümesi 4.0474 ile orta sıraya yükselmiştir.  $A_3$  ise 3.8916 ile alt sırada yer almıştır.

Postop. 7'nci günde alt kümelerine ait R değerleri, regenerasyon öncesi ortalama karaciğer ağırlıklarına ulaşmışlardır. Bu kez  $A_4$  4.9142 ile en üstte olup bunu 4.7484 ile  $B_4$  ve 4.7078 ile  $C_4$  izlemektedir.

Postop. 15'nci günde alt kümeler postop. 7'nci günde ulaşılan normal değerlerini korumaktadırlar.  $B_5$  4.9975 ile üst sıradadır.  $A_5$  4.8581 ile orta sırada ve  $C_5$  4.6544 ile alt sırada yer almıştır.

Her alt kümeye ait üç denek bulunduğundan, denek sayısındaki azlık nedeniyle alt kümeler arasında karaciğer ağırlıklarındaki değişimler açısından istatistiksel inceleme yapılamamıştır.

#### AgNOR

Çalışmamızda sıçan karaciğerlerine ait hücre başına düşen AgNOR değerleri toplu olarak Tablo 3'de gösterilmiştir.

Bu değerler kullanılarak her olgu için bulunan  $n$ ,  $x$ , SD, SE değerleri toplu olarak Tablo 4'de görülmektedir. Tablo 5 ise alt kümelerine ait ortak  $n$ ,  $x$ , SD, SE değerlerini vermektedir.

Kümelere ait AgNOR değerleri zaman ekseninde işaretlenerek elde edilen AgNOR eğrileri Grafik 3'te gösterilmiştir.

Postop. 24'ncü saatte tespit edilen en yüksek AgNOR değeri hepatektomi + splenektomi ( $B_1$ ) alt kümesine ait olup  $5.6166 \pm 0.1351$ 'dir. Bunu sırasıyla hepatektomi ( $A_1$ ) alt kümesi  $5.5562 \pm 0.1486$  ve hepatektomi + cimetidine ( $C_1$ ) alt kümesi  $5.4315 \pm 0.1519$  ile izlemektedir. Student's-t testi ile araştırıldığında  $A_1$  ile  $B_1$  arasında  $t:0.50$ ,  $p>0.05$  olup ara-



daki fark anlamsızdır.  $A_1$  ile  $C_1$  arasında  $t:0.586$ ,  $p>0.05$  olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.  $B_1$  ile  $C_1$  arasında  $t:1.520$ ,  $p>0.1$  olup aralarında anlamlı bir fark yoktur.

Postop. 48'nci saatte izlenen en yüksek değer  $5.1514 \pm 0.1284$  ile  $A_2$ 'ye aittir. Bunu  $4.9504 \pm 0.1073$  ile  $B_2$ ,  $4.4609 \pm 0.1333$  ile  $C_2$  izlemektedir.  $A_2$  ile  $B_2$  arasında  $t:1.201$ ,  $p>0.1$  olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.  $A_2$  ile  $C_2$  arasında  $t:3.730$ ,  $p<0.001$  olup aradaki fark anlamlıdır.  $B_2$  ile  $C_2$  arasında ise  $t:2.860$ ,  $p<0.01$  olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Postop. 4'ncü güne ait değerler  $B_3$ 'te en yüksek olup  $6.1844 \pm 0.1117$ 'dir. Bunu  $6.1127 \pm 0.1459$  ile  $A_3$ ,  $5.8470 \pm 0.1360$  ile  $C_3$  izlemektedir.  $A_3$  ile  $B_3$  arasında  $t:-$ ,  $p>0.05$  bulunmuştur. Aradaki fark anlamlı değildir.  $A_3$  ile  $C_3$  arasında  $t:1.282$ ,  $p>0.1$  olup fark anlamlı değildir.  $B_3$  ile  $C_3$  arasında ise  $t:1.917$  ve  $p<0.05$  olup aradaki fark anlamlı düzeydedir.

Postop. 7'nci günde en yüksek AgNOR değeri  $B_4$ 'e ait olup  $5.7352 \pm 0.1321$ 'dir. Bunu  $C_4$   $5.2636 \pm 0.0948$ ,  $A_4$  ise  $5.0616 \pm 0.1253$  ile izlemektedir.  $A_4$  ile  $B_4$  arasında  $t:3.69$ ,  $p<0.001$ 'dir ve aradaki fark anlamlıdır.  $A_4$  ile  $C_4$  arasında  $t:1.29$ ,  $p>0.1$  olup aralarında anlamlı bir farklılık yoktur.  $B_4$  ile  $C_4$  arasında ise  $t:2.3$ ,  $p<0.01$ 'dir ve aradaki fark anlamlıdır.

Postop. 15'nci günde ise  $A_5$   $5.5732 \pm 0.1572$  ile en yüksektir. Bunu  $B_5$   $5.3166 \pm 0.1390$  ile ve  $C_5$   $4.6689 \pm 0.1025$  ile izlemektedir.  $A_5$  ile  $B_5$  arasında  $t:1.222$ ,  $p>0.1$  olup anlamlı farklılık yoktur.  $A_5$  ve  $C_5$  arasında  $t:4.818$ ,  $p<0.001$  olup anlamlı farklılık vardır.  $B_5$  ile  $C_5$  arasında  $t:3.7503$ ,  $p<0.01$ 'dir ve aradaki fark anlamlıdır.

Postop. 1'nci günde her üç kümeye ait AgNOR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Postop. 48'nci saatte ise her üç kümeye ait AgNOR değerleri de 15 gün boyunca gözenen en düşük seviyesine inmiştir. Bu iniş, kümeler regenerere olan karaciğer ağırlıklar (R) açısından incelendiğinde gözlenen maksimal iniş ile aynı güne rast-

lamaktadır. Yine de rezeke edilmeyen kontrol kümesine ait AgNOR'lar ile (Tablo 1) istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, hepatektomi kümesi ( $A_2$ ) ve splenektomi kümesi ( $B_2$ )'nin  $p < 0.001$  düzeyinde anlamlı olarak regenerasyon gösterdiği ortaya konmuştur. Cimetidine kümesi ( $C_2$ ) ile kontrol kümesi arasında ise, istatistiksel fark bulunamamıştır. Diğer tüm günlerde, kümelerin AgNOR değerleri kontrol kümesine göre anlamlı derecede yüksektir.

Yüksek ve düşük AgNOR değerleri gösteren preparatlara ait örnekler Resim 5 ve Resim 6'da görülmektedir.

### MİTOTİK İNDEKS (M.İ.)

Çalışmamızda, deneklerde bulunan mitotik indekslerin (Tablo 7) her alt grup için aritmetik ortalaması alınarak elde edilen ortak M.İ.'ler Tablo 6'da verilmiştir.

Her alt kümeyle ait M.İ.'ler zaman ekseninde işaretlenerek elde edilen M.İ. eğrileri Grafik 4'de görülmektedir.

Regenerasyonun 24'ncü saatinde M.İ. değeri en yüksek olan alt küme  $B_1$  olup 3.66'dır. Bunu  $A_1$ , 2 ile izlemektedir. Bu dönemin en düşük değeri 1 ile  $C_1$ 'e aittir.

Regenerasyonun 48'nci saatinde, bir önceki dönemde en yüksek değere sahip olan splenektomi kümesi 4.66 ile yine en üst sırada yer almaktadır. Bunu  $A_2$  alt kümesi 2.66 ile izlemektedir. En alt sırada  $C_2$  yer almaktadır olup M.İ. değeri 2'dir.

Postop. 4'ncü günde  $B_3$  alt kümesi yine 3.66 ile en üstte yer almıştır.  $C_3$  alt kümesi 2.33 ile orta sırada olup bunu 1.66 ile  $A_3$  izlemektedir.

Postop. 7'nci günde M.İ. değerlerinde belirgin bir düşme gözlen-

mektedir. B<sub>4</sub> 0.66 ile üst sırada, C<sub>4</sub> 0.33 ile ikinci sırada yer almıştır. A<sub>4</sub> alt kümesinde M.İ. değeri 0'dır.

Postop. 15'nci günde A<sub>5</sub> ve B<sub>5</sub> alt kümelerine ait M.İ. değerleri 0.33'tür. C<sub>5</sub> alt kümesinde ise M.İ. değeri 0'dır.

Mitoz gösteren hepatositler postoperatif erken dönemde daha çok periportal bölgelerde gözlenirken (Resim 7), regenerasyonun geç dönemlerinde mitotik figürler lobulus içinde yaygın bir dağılım göstermektedir (Resim 8).

### MORFOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Regenerasyon göstermeyen normal karaciğer hücrelerinde oldukça seyrek izlenen çift çekirdek ve hiperkromatik iri nüveye sahip hücre formasyonu (Tablo 1), regenerasyon gösteren karaciğerde belirgin olarak artmış bulundu.

Çift çekirdek ve hiperkromatik iri nüveye sahip hücrelere ait sayısal değerler Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tüm deneklerde normale oranla artmış olarak gözlenen çift çekirdek ve hiperkromatik iri nüveye sahip hücre oranı, postoperatif 1., 2., 4., 7., 15'nci günlerde ve izlenen tüm kümelerde minimal değişiklikler göstermekle birlikte birbirine oldukça yakın düzeyde idi (Resim 9).

Sitoplazmik yağlanma tüm deney kümelerinde mevcut idi (Resim 10). Ancak % 70 hepatektomili olgularda (A kümesi) hem diğer kümelere göre biraz yüksek bulundu, hem de izlenen tüm regenerasyon süresince yüksekliğini sürdürdü.

Kupffer hücrelerindeki artış da, normal karaciğer kontrol kümesine oranla tüm deney kümelerinde regenerasyon periyodu boyunca belirgin bir fark göstermeksizin mevcut idi.

Tablo 1. Kontrol Kümeseine Ait Veriler

## a) Ağırlık değerleri

	FK <sub>1</sub>	FK <sub>2</sub>	FK <sub>3</sub>
V	160	190	230
K	8.10	9.30	10.70
R	5.0625	4.8947	4.6521

Ortak R=4.8697

## b) AgNOR değerleri

	FK <sub>1</sub>	FK <sub>2</sub>	FK <sub>3</sub>	Ortak değerler
n	89	85	86	260
$\chi$	4.2134	4.5058	4.4069	4.3730
SD	1.2036	1.4999	1.3924	1.3739
SE	0.1293	0.1636	0.1510	0.0853

## c) Morfolojik bulgular

	M.I.	Sitoplazmik yağlanma	Çift çekirdek	Hiperkromazi + iri nüve	Kupffer hücresi
FK <sub>1</sub>	-	-	-	-	+
FK <sub>2</sub>	-	-	-	-	-
FK <sub>3</sub>	-	-	-	-	-

Tablo 2. Olgularda karaciğer ve vucut ağırlıkları ile ilgili parametreler

		(A KÜMESİ) %70 Hepatektomi			(B KÜMESİ) %70 Hepatektomi + Splenektomi			(C KÜMESİ) %70 Hepatektomi + Cimetine		
Postop 1.gün	(F)	1	2	3	16	17	18	31	32	33
	V	200	210	165	180	230	180	210	270	155
	K	6.700	8.700	8.700	8.000	9.400	7.800	9.250	8.800	5.900
	R	3.3500	4.1428	5.2727	4.4444	4.0869	4.3333	4.4047	3.2592	3.8064
	*	4.2551			4.2882			3.8234		
Postop 2.gün	(F)	4	5	6	19	20	21	34	35	36
	V	215	230	205	370	355	140	265	195	240
	K	6.700	7.700	7.300	14.700	9.400	6.000	8.750	5.900	8.100
	R	3.1162	3.3478	3.5609	3.9729	2.6478	4.2857	3.3018	3.0256	3.3750
	*	3.3416			3.6354			3.2341		
Postop 4.gün	(F)	7	8	9	22	23	24	37	38	39
	V	190	190	215	200	240	285	205	350	180
	K	6.350	8.100	8.750	11.200	9.950	10.050	8.300	11.800	8.500
	R	3.3421	4.2631	4.0697	5.600	4.1458	3.5263	4.0487	3.3714	4.7222
	*	3.8916			4.4240			4.0474		
Postop 7.gün	(F)	10	11	12	25	26	27	40	41	42
	V	170	225	155	220	205	200	185	195	155
	K	10.500	8.750	7.250	9.300	10.800	9.500	8.700	9.250	7.250
	R	6.1764	3.8888	4.6774	4.2272	5.2682	4.7500	4.7027	4.7435	4.6774
	*	4.9142			4.7484			4.7078		
Postop 15.gün	(F)	13	14	15	28	29	30	43	44	45
	V	180	235	180	215	190	210	230	215	190
	K	9.250	10.750	8.750	10.600	9.800	10.300	9.900	10.300	9.250
	R	5.1388	4.5744	4.8611	4.9302	5.1578	4.9047	4.3043	4.7906	4.8684
	*	4.8581			4.9975			4.6544		

\*Kümelere ait ortak R değerleri





Tablo 4. Olgularda AgNOR değerleri kullanılarak elde edilen n, x, SD ve SE değerleri

		(A KÜMESİ) %70 Hepatektomi			(B KÜMESİ) %70 Hepatektomi + Splenektomi			(C KÜMESİ) %70 Hepatektomi + Cimetine		
Postop 1.gün	(F)	1	2	3	16	17	18	31	32	33
	n	100	101	101	106	109	85	91	99	95
	x	5.3465	5.4158	5.8910	6.9056	4.5229	5.4117	6.1318	5.2222	4.9789
	SD	2.9364	2.1857	2.5168	2.7110	1.6678	1.7032	2.8945	2.6611	1.8861
	SE	0.2951	0.2185	0.2516	0.2645	0.1604	0.1858	0.3051	0.2688	0.1945
Postop 2.gün	(F)	4	5	6	19	20	21	34	35	36
	n	95	86	103	109	99	95	91	100	91
	x	4.6736	5.3372	5.4368	4.5779	4.2020	6.1578	4.5059	4.890	3.9450
	SD	1.8492	1.8900	2.5339	1.3083	1.4701	2.1634	2.3829	2.1018	2.1193
	SE	0.1907	0.2049	0.2508	0.1258	0.1485	0.2231	0.2511	0.2112	0.2233
Postop 4.gün	(F)	7	8	9	22	23	24	37	38	39
	n	85	31	88	91	88	65	84	81	90
	x	5.4588	6.8064	6.500	5.3296	6.4318	7.0461	5.4166	5.6296	6.4444
	SD	1.8695	2.2919	2.0169	1.7418	2.4991	2.4772	1.4573	2.1854	2.5434
	SE	0.2039	0.4184	0.0231	0.1836	0.2679	0.3096	0.1599	0.2443	0.2695
Postop 7.gün	(F)	10	11	12	25	26	27	40	41	42
	n	99	102	91	40	55	41	95	101	96
	x	5.8282	4.3725	5.000	5.7750	5.8000	5.6097	5.4421	5.0396	5.3541
	SD	2.1836	2.2962	1.5477	1.5081	1.5183	1.5753	1.7930	1.6645	1.4140
	SE	0.2205	0.2284	0.1631	0.2414	0.2066	0.2491	0.1849	0.1664	0.1450
Postop 15.gün	(F)	13	14	15	28	29	30	43	44	45
	n	61	85	93	102	94	104	102	96	92
	x	5.2622	6.6470	4.7956	5.9607	5.3936	4.6153	4.6862	4.6875	4.6304
	SD	1.3416	3.0474	1.9319	2.7827	2.4198	1.7001	1.7375	1.6789	1.8160
	SE	0.1731	0.3324	0.2014	0.2768	0.2509	0.1675	0.1728	0.1722	0.1903



Tablo 5. Alt Kümelere Ait Ortak n, x, SD ve SE değerleri

		(A KÜMESİ) %70 Hepatektomi	(B KÜMESİ) %70 Hepatektomi + Splenektomi	(C KÜMESİ) %70 Hepatektomi + Cimetidine
Postop. 1.Gün	n	A <sub>1</sub> 302	B <sub>1</sub> 300	C <sub>1</sub> 285
	x	5.5562	5.6166	5.4315
	SD	2.5789	2.3373	2.5614
	SE	0.1486	0.1351	0.1519
Postop. 2.Gün	n	A <sub>2</sub> 284	B <sub>2</sub> 303	C <sub>2</sub> 282
	x	5.1514	4.9504	4.4609
	SD	2.1611	1.8653	2.2361
	SE	0.1284	0.1073	0.1333
Postop. 4.Gün	n	A <sub>3</sub> 204	B <sub>3</sub> 244	C <sub>3</sub> 255
	x	6.1127	6.1844	5.8470
	SD	2.0797	2.3476	2.1684
	SE	0.1459	0.1117	0.1360
Postop. 7.Gün	n	A <sub>4</sub> 292	B <sub>4</sub> 136	C <sub>4</sub> 292
	x	5.0616	5.7352	5.2636
	SD	2.1381	1.5351	1.6182
	SE	0.1253	0.1321	0.0948
Postop. 15.Gün	n	A <sub>5</sub> 239	B <sub>5</sub> 300	C <sub>5</sub> 290
	x	5.5732	5.3166	4.6689
	SD	2.4258	2.4047	1.7441
	SE	0.1572	2.7091	0.1025

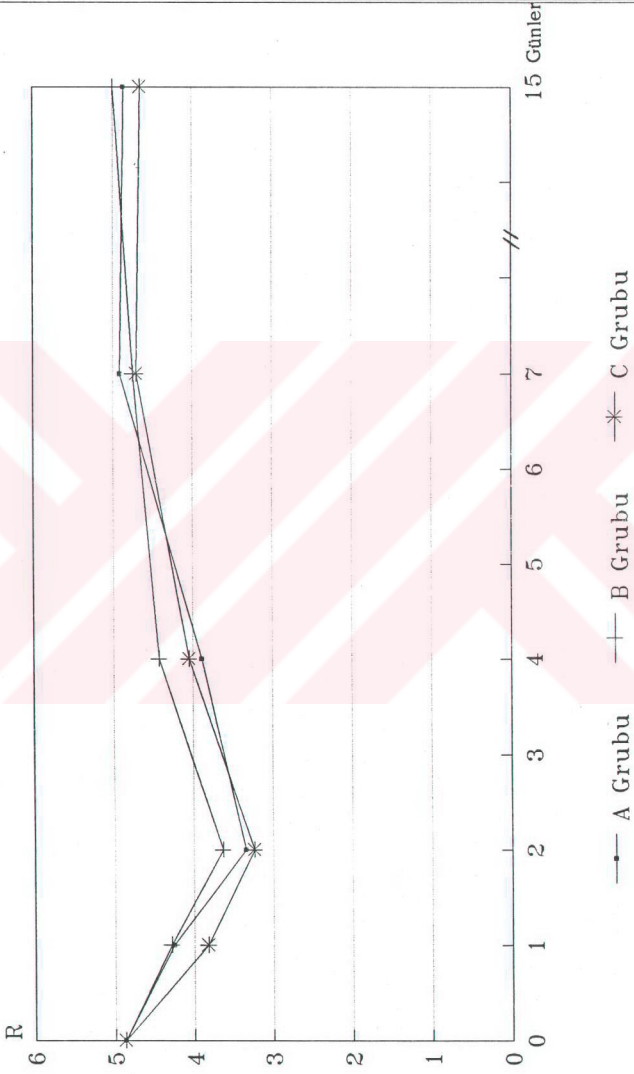
Tablo 6. Her alt kümeye ait ortak M.İ. değerleri

	A kümesi	B kümesi	C kümesi
1.gün	2 (A <sub>1</sub> )	3.66 (B <sub>1</sub> )	1 (C <sub>1</sub> )
2.gün	2.66 (A <sub>2</sub> )	4.66 (B <sub>2</sub> )	2 (C <sub>2</sub> )
4.gün	1.66 (A <sub>3</sub> )	3.66 (B <sub>3</sub> )	2.33 (C <sub>3</sub> )
7.gün	0 (A <sub>4</sub> )	0.66 (B <sub>4</sub> )	0.33 (C <sub>4</sub> )
15.gün	0.33 (A <sub>5</sub> )	0.33 (B <sub>5</sub> )	0 (C <sub>5</sub> )

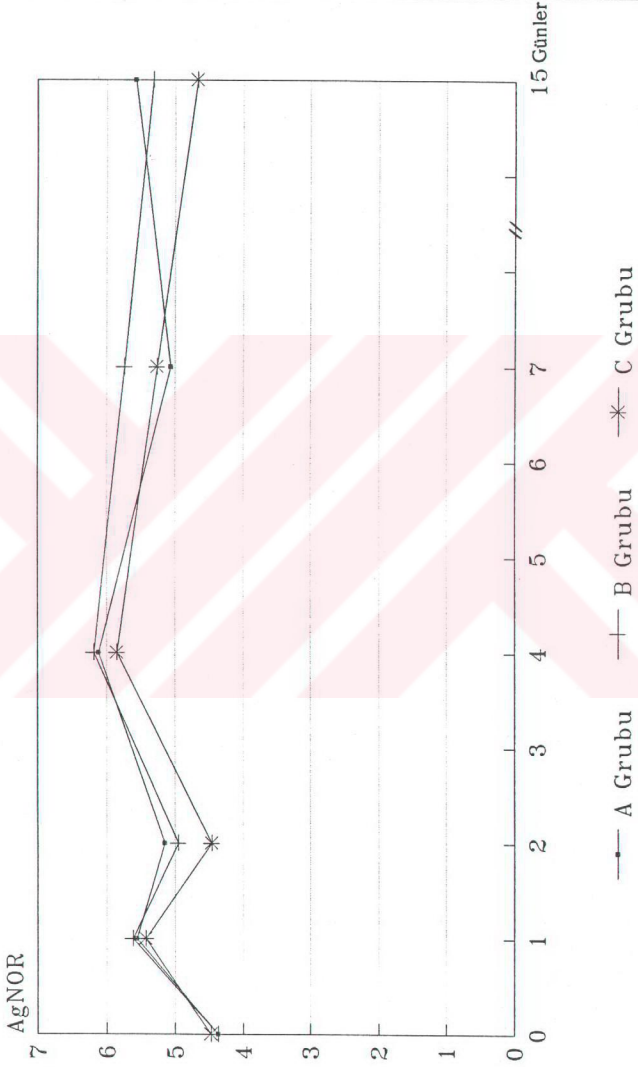
Tablo 7. Olgularda Saptanan Morfolojik Bulgular

Postop.	A KÜMESİ						B KÜMESİ						C KÜMESİ					
	F	M.L.	S.Y.*	Kupifer	Çift Ç.	In N.	F	M.L.	S.Y.	Kupifer	Çift Ç.	In N.	F	M.L.	S.Y.	Kupifer	Çift Ç.	In N.
1.Gün	1	1	+++	-	4	10	16	4	++	+	3	5	31	-	++	+	2	6
	2	3	+++	++	5	8	17	3	++	+	3	7	32	1	++	+	2	5
	3	2	+++	-	4	8	18	4	++	+	3	7	33	2	++	+	2	5
2.Gün	4	1	++	+	3	8	19	4	+++	+	-	9	34	3	++	+	3	6
	5	3	++	+	3	8	20	6	+++	++	4	9	35	3	++	+	2	6
	6	4	+++	-	4	9	21	4	+++	-	4	10	36	-	++	-	2	4
4.Gün	7	1	+++	+	3	10	22	2	+	+	3	10	37	2	++	++	3	6
	8	2	+++	-	2	10	23	4	++	+	1	8	38	3	++	+	2	6
	9	2	+	+	3	7	24	5	++	++	2	9	39	2	++	++	2	7
7.Gün	10	-	+	+	3	5	25	1	-	+	5	5	40	1	++	+	3	5
	11	-	+	+	1	3	26	1	+	-	6	6	41	-	-	+	3	5
	12	-	-	+	3	5	27	-	++	+	6	6	42	-	+	++	3	6
15.Gün	13	-	+	+	2	7	28	-	-	+	6	6	43	-	++	+	3	8
	14	1	-	-	5	5	29	-	-	+	5	5	44	-	-	+	3	7
	15	-	+	+	2	4	30	1	+	+	6	6	45	-	-	+	4	8

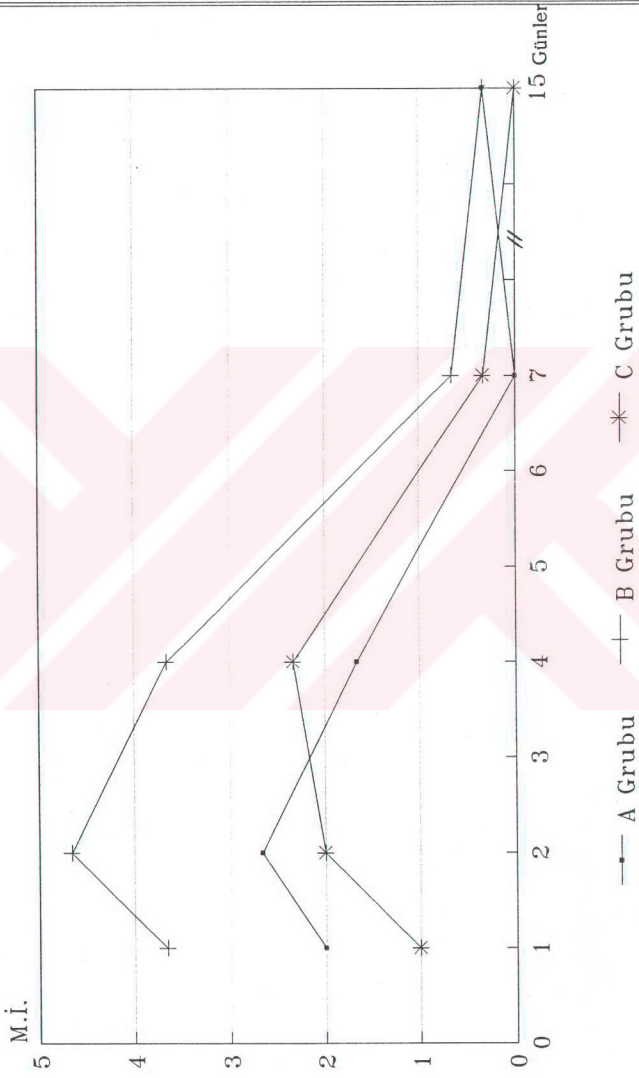
\*S.Y.: Stoplazmik Yağlanma



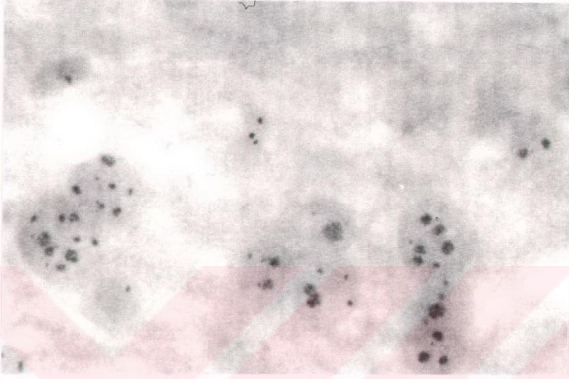
Grafik 2: Deney gruplarına ait karaciğer ağırlık değişimi eğrileri



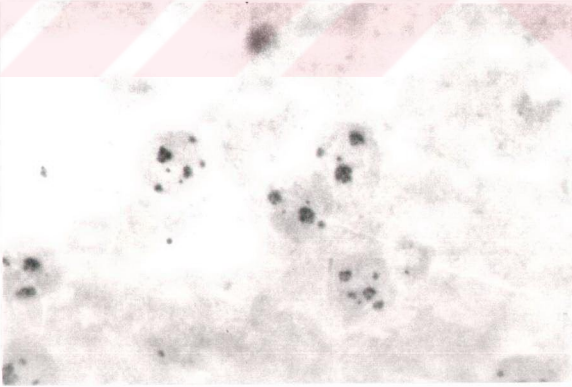
Grafik 3: Deney gruplarına ait AgNOR egrileri



Grafik 4: Deneç gruplarına ait M.I. eğrileri

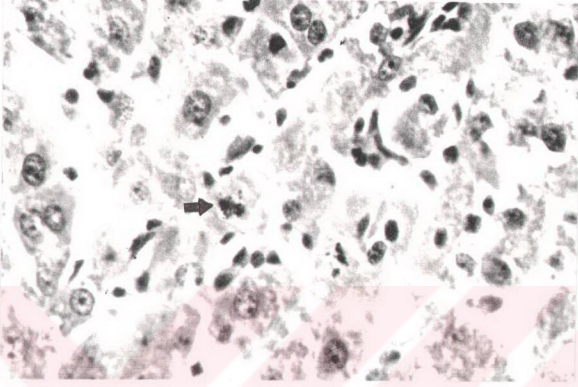


Resim 5: F<sub>16</sub>'ya ait yüksek AgNOR gösteren hepatositler (X1250)

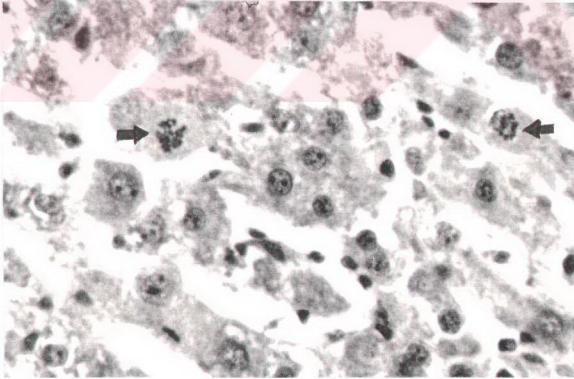


Resim 6: F<sub>23</sub>'e ait düşük AgNOR gösteren hepatositler (X1250)

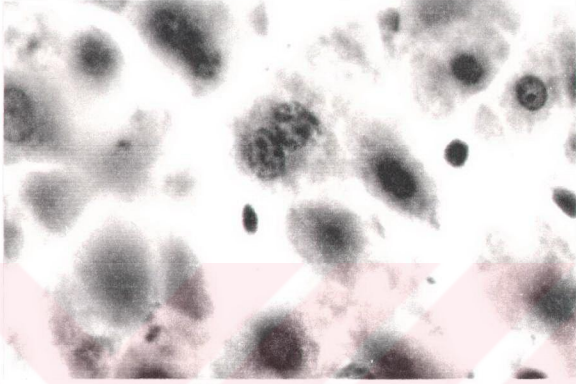




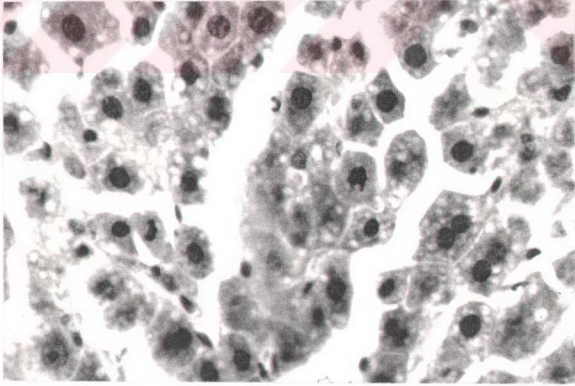
Resim 7: F<sub>33</sub>'e ait periportal yerleşimli düşük mitotik figürasyon (H+E X500)



Resim 8: F<sub>30</sub>'a ait lobulusta yaygın dağılım gösteren yüksek mitotik figürasyon (H+E X500)



Resim 9: F<sub>23</sub>'e ait çift çekirdek içeren bir hepatosit (H+E X500)



Resim 10: F<sub>31</sub>'e ait intrasitoplazmik mikroveziküler yağlanma (H+E X500)

## TARTIŞMA

Karaciğer mikroskopik ve fonksiyonel olarak, hepatik venin bir dalı olan santral ven etrafında yerleşmiş, 1-2 mm çapında lobullardan oluşmuştur. Karaciğer parankimine gelen kan akımının yönü, lobülün periferinde yer alan portal üçlüden santral vene doğrudur. Bu kanın % 25'i hepatik arterden ve geri kalan da portal venden gelmekte ve sinusoidlere boşalmaktadır.

Santral ven etrafında yer alan hepatositler portal üçlüye en uzak, dolayısıyla kan akımı desteğinden en çok mahrum olan hücrelerdir. Karaciğer parankimi üç bölgeye ayrılmıştır. 1'nci bölge, arteriyel ve portal venöz desteğe en yakın olacak şekilde lobülün periferisine yerleşmiştir. 3'ncü bölge, santral ven etrafında yer alan hücrelerden ibarettir. 2'nci bölge ise 1'nci ve 3'ncü bölgeler arasında yer alır. Bu ayrım, niçin bazı hepatotoksik maddelerle oluşan zedelenmelerin lobülün periferisinde daha belirgin olduğunu açıklayabilir. Çünkü kanla karaciğere ulaşan toksik maddeler 1'nci bölgede yer alan hücrelerle daha erken ve yaygın olarak temas ederler. Aynı şekilde, kalp yetmezliği veya şok gibi sebeplerle oluşan hipoksik zedelenmeler de, kan desteğinden en uzak olan 3'ncü bölgede daha belirgin olup santral nekroza yol açabilir(7). Rejenerasyon olayında da, ilk bölünen ve çoğalan hücrelerin kanla ilk temas eden 1'nci bölgede yeralan periportal hücreler olduğu görülmektedir(9,17).

Karaciğer regenerasyonu, memelilerde görülen en süratli doku büyümesidir(17,18). Regenerasyon, karaciğerin rezeksiyonundan sonra geride kalan lobların içerdiği tüm hücrel elemanların hipertrofisi ve hiperplazisinden ibarettir(17). Regeneratif cevabın şiddeti, çıkartılan karaciğer dokusunun miktarı ile orantılıdır. Karaciğer eski boyutlarına ulaştığında büyüme durur(25).

Parsiyel hepatektomiden sonra gözlenen hiperplazi, fizyolojik hiperplazinin en sık rastlanan formlarından biri olan kompensatuar hiperplaziye uymaktadır. Gerçekten, hepatositlerdeki mitotik aktivite parsiyel hepatektomiden sonra artar ve sonunda karaciğer normal ağırlığına ulaşır. Bu noktadan sonra daha fazla artmaz. Bu sebeple gerçekleşen hiperplazi düzenlidir ve karaciğer boyutlarında anormal bir artış ile fonksiyonlarında bir anormallik oluşmadan regenerasyon olayı gerçekleşir.

Hipertrofi ve hiperplazi iki ayrı hücrel aktivite olmalarına rağmen, çoğunlukla birlikte görülürler ve aynı mekanizma ile harekete geçerbirler(7).

Doku regenerasyonu sözkonusu edildiğinde genellikle hiperplazi anlaşılmalıdır. Oysa hücre boyutlarında artış, yani hipertrofi de olaya eşlik edebilir. Organ kitlesindeki bu artış dokuda biriken başka materyallerden de kaynaklanabilir. Bazen doku regenerasyonu, hücre atrofisi ile beraber dahi olabilir. Bu sebeple karaciğer dokusu, hücre hipertrofisi veya atrofisi ile birlikte regenerasyon kapasitesine sahiptir(44).

Travmatik veya tümoral olsun, çeşitli sebeplerle günümüzde artan sayıda major hepatik rezeksiyonlar uygulanmaktadır. Bu operasyona ait çeşitli postoperatif komplikasyonlardan biri de, hayatı tehdit edici boyutlarda olabilen "stress ülser sendromu"dur. Stress ülser sendromunun önlenmesi ve tedavisinde, H<sub>2</sub> reseptör blokerlerinden olan cimetidine başarı ile kullanılmaktadır. Major hepatik cerrahi uygulanan bazı hastalarda bu amaçla cimetidine verildikten sonra çeşitli hepatik bozukluklar tespit edilmiştir(19). Ayrıca bu ilacı kullanan sağlıklı kişilerden bir kısmında da kara-

ciğere giden kan akımında bariz azalmalar kaydedilmiştir.

Bu verilerden yola çıkan KANASHIMA ve grubu, sıçanlarda cimetidine'nin karaciğere regenerasyonuna etkilerini araştırmışlardır. Bu araştırmaya ait sonuçlar, cimetidine'nin hepatik regenerasyonu inhibe ettiğini göstermiştir. Bunun iki muhtemel nedeni ya karaciğere giden kan akımında cimetidine kullanımı ile ortaya çıkan azalma, ya da cimetidine'nin direkt olarak hepatositlerin regeneratif çabalarını hücresele düzeyde inhibe etmesi olarak açıklanmıştır(19).

Yazar, major hepatik cerrahi sonrası stress ülser sendromunun profilaksisinde cimetidine kullanımının dikkatle yapılmasını, ya da antasitler veya diğer medikal ajanların uygulanmasını önermektedir.

Splenektominin hepatik regenerasyon üzerine etkilerini incelemek için oluşturulan deneysel modelimizde, A kümesi (% 70 hepatektomi), B kümesi (% 70 hepatektomi + Splenektomi) ve C kümesi (% 70 hepatektomi + Cimetidine) şeklinde planlanmıştır. Literatürler incelendiğinde, splenektominin hepatik regenerasyonu kolaylaştırıcı etkisinden bahsedilmektedir. Ayrıca Kanashima, R. ve ark.(19)'a ait olan bir başka literatürde de cimetidine'nin hepatik regenerasyon üzerindeki inhibitör etkilerinden söz edilmektedir. Bu nedenle, oluşturulan deneysel model üzerinde hem hepatik regenerasyonu olumlu yönde etkilediği ifade edilen splenektomi kümesini (B kümesi), hem de regenerasyonu inhibe ettiği öne sürülen cimetidine kümesini (C kümesi), bu etkilerden bağımsız olan ve sadece % 70 hepatektomi uygulanan A kümesi ile kıyaslamak ve bu faktörlerin etkisi altında karaciğer regenerasyonunun seyrini gözlemek amaç edinilmiştir.

Kümeler, preoperatif R değeri olan 4.8697 gözönüne alınarak regenere olan karaciğer ağırlıkları açısından incelendiğinde, postoperatif 2. gün bu değerlerin tüm gruplarda minimal seviyeye indikleri görülmektedir. Postop. 2'nci günden sonra R değerleri tüm kümeler için artış göstermekte ve postop. 7'nci günde ameliyat öncesi ağırlıklarına ulaşmaktadırlar. Postop. 15'nci günde, tüm kümelerin R değerlerini korudukları gözlen-



mektedir.

Splenektomi kümesinde, postop. 2'nci ve 4'ncü günlerde bariz olmak üzere erken postoperatif dönemde regenerasyon diğer kümelere göre daha iyidir. Bu dönemde cimetidine kümesinin regenerasyonu ise, diğer kümelere göre düşük seviyededir. Geç postoperatif dönemlerde kümeler arasında fark kalmamıştır. Bu sonuçlar, HIGGINS ve PRIESTLEY(34)'in splenektomili sıçanlarda karaciğer ağırlıklarında erken dönemde tespit edilen artışın geç postoperatif periyotta ortadan kalktığı ve kümeler arasında fark kalmadığı şeklindeki gözlemleriyle uyumludur. Splenektominin karaciğer regenerasyonunu kolaylaştırıcı etkisi birçok literatürde de yer almaktadır(4,18,33,34). Ayrıca erken dönemde cimetidine'nin karaciğer regenerasyonunu azaltıcı yöndeki etkisi, ilgili literatürle(19) benzerlik göstermektedir.

PEREZ TAMAYO ve ROMERO(34), splenektominin karaciğer regenerasyonunu kolaylaştırıcı yöndeki etkisinin hümorale kaynaklı olabileceğini bildirdi. Bu etki dalaktan salınan inhibitör bir maddenin splenektomiyle ortadan kalkmasına bağlı olabildi.

SAKAI ve ark.(39), parsiyel hepatektomize ratlardan elde edilen serumların stimülatör etkilerinin splenik ekstreler ile bastırılabilceğini gösterdi.

MIYATA ve KIHARA(31), splenositler tarafından salgılanan 14.000 dalton ağırlığında protein yapısında bir madde izole ettiler ve "DNA Sentezini İnhibe Eden Protein" adını verdiler.

OHIRA(33), splenik ekstreleri inceleyerek ısıya dayanıksız 50.000-60.000 dalton ağırlığında protein yapısında bir madde olan "Splenik İnhibitör Faktör"ü ortaya koydu.

Tüm bu bilgiler, dalağın karaciğer regenerasyonu üzerinde olumsuz yönde etkili olduğunu göstermektedir.

Literatürde % 70 karaciğer rezeksiyonundan sonra hepatositlerde DNA sentezinin 15 ile 16'ncı saatlerde başladığı ve 24'ncü saatte zirve yaparak azaldığı, 56'ncı saat dolaylarında daha düşük ikinci bir zirve yaptığı belirtilmektedir(4,17,21). Bu bilgilerin ışığında, tüm deney gruplarımızda regenerasyon çabası parankim ağırlıkları açısından erken dönemlerde beklenenden daha geç gerçekleşmiş ve 48'nci saatlere dek sarkmıştır. HIGGINS ve ANDERSON(18)'a göre ise karaciğerin mitotik aktivitesindeki ve parankim ağırlığındaki artış maksimal 3'ncü günde gerçekleşir. Kümelerimizde gözlenen karaciğer ağırlıklarındaki artış, bu literatürle uyum göstermektedir.

EMOUND ve ark.(9) sıçanlarda hepatektominin genişliği ve mortaliteyi etki eden faktörler üzerine bir araştırma yapmışlardır. Bu araştırmada subtotal hepatektomi, akut karaciğer yetmezliği modeli olarak kullanılmıştır. % 90 hepatektomi uygulanan kümede, sabit çevre ısısı altında (25°C) postoperatif mortalite % 90 iken, postop. dönemde içme suyunda % 20 glukoz mevcut olması halinde mortalite % 90'dan % 40'lara ( $p < 0.0001$ ) indirilebilmiştir. Hepatektomi % 95'e çıkartıldığında ise glukoz desteğine rağmen mortalite % 90 civarında seyretmiştir. Regenerasyonu desteklediği düşünülen hepatosit transplantasyonu ve testosteron uygulaması, her iki kümede de glukoz ilavesine rağmen mortaliteyi düşürmemiştir. Ayrıca % 90'ı aşan hepatik rezeksiyonun, destekleyici tedaviye rağmen ölümcül olduğu ve bu sınırın aşılmaması gerektiği tespit edilmiştir(9).

Araştırmamızda ameliyat edilen sıçanların tümü, postoperatif dönemde normal içme suyu ve standart laboratuvar yemi ile beslenmişlerdir. Yukarıdaki literatürde de belirtildiği gibi, postoperatif dönemde içme suyuna eklenen % 20 glukozun regenerasyonu destekleyici ve mortaliteyi düşürücü etkisi belirgindir. Bu destekten yoksun olan deneklerimizde, postop. karaciğer ağırlıklarında bazı literatürlere göre gözlenen gecikmede içme suyundaki glukoz eksikliğinin de rolü olabilir.

Kromozomlar üzerinde yer alan ve ribozomal RNA (r-RNA) transkripsiyonu ile ribozom sentezini kontrol eden, dolayısıyla protein sen-



tezi ve çekirdekteki proliferatif çabaları yansıtan AgNOR segmenti sayımı, araştırmamızda her üç küme için de kullanılmıştır. Metabolik ve proliferatif aktivite farklılıkları gösteren normal, selim ve malign hücrelerin AgNOR sayıları farklı olmaktadır. Bu sebeple normal, regenere olan ve neoplastik hücrelerin ayırımında AgNOR sayımı objektif bir kriter olarak kullanılabilir(50). Bu uygulama ile ilgili eğriler Grafik 3'de görülmektedir.

Çalışmamızda regenerasyon çabası AgNOR parametresine göre tüm kümelerde 15 gün boyunca devam etmektedir. Splenektomi kümesi 4. günde en bariz olmak üzere, regenerasyonu en iyi olan kümedir. Bu süre, R değeri açısından da regenerasyonun canlandığı döneme uymaktadır. Cimetidine kümesi ise regenerasyonu olumsuz yönde etkileyen bir özellik göstermiştir. Bu etki regenerasyonun 15 gün boyunca izlenen tüm safhalarında hakimdir. Bu veriler KANASHIMA(19)'nın sonuçları ile uyumludur. Yalnız, regenerasyonun geç dönemleri olan 7. ve 15. günlerde de etkisinin devam etmesi ile R değerlerine ait verilerden ayrılmaktadır. Zira bu dönemlerde parankim ağırlıkları açısından her üç grup arasında fark kalmamıştır.

M.İ. parametresi açısından kümeler, erken postoperatif dönemde yüksek değerlere sahiptir. Splenektomi işlemi, regenerasyonu kolaylaştırıcı yönde etki etmiştir. Bu etki postop. 4'ncü günde de devam etmektedir. Cimetidine kümesi ise postop. 24'ncü ve 48'nci saatlerde diğer kümelere oranla daha düşük regenerasyon göstermiştir. Geç postop. dönemde karaciğerdeki regenerasyon cevabı tüm kümelerde tama yakın düzeye inmiştir. Bu sonuçlar ilgili literatürlerle uyumludur(4,18,33,34).

Karaciğer parankiminin postop. 7'nci günde rezeksiyon öncesi miktarına ulaşarak postop. 15'nci günde de bu seviyesini koruması ve artmaması, mitotik çabaların bu dönemde minimal seyretmesinin doğal bir sonucudur.

AgNOR değerleri ise, geç postoperatif dönemlerde de yüksek

seviyelerde gözlenmiş olup yukarıdaki parametreler ile bu noktada uyuşmamaktadır. Fakat AgNOR, hücredeki protein sentezinin bir yansımasıdır. Hepatositler 3 tip protein sentez ederler: 1- Yapısal proteinler. 2- Karaciğere özgü proteinler: Plazma proteinlerini temsil eder. 3- Hücre bölünmesi ve büyümesi için gerekli proteinler. Regenerasyon çabaları azaldıktan sonra da, hepatositler diğer tip proteinleri sentezleme işlevini sürdürmektedirler. Bu sebeple, regenerasyon aktivitelerinin azaldığı geç postoperatif dönemlerde bile AgNOR sayımında tespit edilen yükseklik hepatositlerde yapısal ve karaciğere özgü protein sentezinin devam etmesine bağlıdır.

Regenerasyon olayı tüm karaciğerde senkron ve generalize bir dağılım gösterir. <sup>3</sup>H-Thymidine ile yapılan çalışmalar, ilk 24 saat içinde maksimal proliferasyonun periportal sahalarda gerçekleştiğini, 36 saatten sonra bu proliferasyon zonunun lobülün perivenöz bölgelerine kaydığını göstermiştir(21). İlk dönemlerde mitoz periportal sahalarda gözlenir iken, daha sonra lobülün merkezine doğru kayar(9,17). Bu gözlemler kanla ilk temas eden hepatositlerin regenerasyona en erken başladığını ortaya koymuştur. Çalışmamızda, preparatlarda gözlenen mitotik çabalar literatürle uyumludur. Örneğin F<sub>33</sub>'e ait mitoz görüntüleri periportal sahalarda yer almaktadır ve denek erken postoperatif dönemde bulunmaktadır (Resim 7). F<sub>30</sub>'a ait mitoz görüntüleri ise lobülüsün içinde yaygın olarak dağılım göstermektedir ve geç postoperatif döneme aittir (Resim 8).

Regenerasyonun erken fazında karaciğer dokusu mikroskopta incelendiğinde tüm hepatosit, nukleus ve nukleolusu boyut olarak iki katına çıkar. Sitoplazması lipit ve diğer inklüzyon maddeleri ile dolar(17). Sinüsoidal hücrelerin regenerasyonu, operasyondan yaklaşık 11 gün kadar sonra tamamlanmaktadır(52). Karaciğer sinusoidlerinde iki ayrı hücre tipi vardır. Bunlar duvarı döşeyen endotel hücreleri ve fagositöz yapan Kupffer hücreleridir. Kupffer hücreleri parsiyel hepatektomi sonrası, karaciğerde endotel hücreleri veya monositlerin transformasyonu ile değil, lokal hücre bölünmesi ile çoğalıp regenerere olmaktadır(52).

Çift çekirdek ve hiperkromatik iri nüveye sahip hücreler, sitop-

lazmik yağlanma, Kupffer hücre artışı gibi karaciğer regenerasyonunu dolaylı olarak gösteren, fakat kesin kriterler olmayan bulgular her üç kümede de tüm deney periyodu boyunca ve belirli farklılıklar göstermeksizin mevcuttu. Bu son parametre ile gruplar arasında regenerasyon açısından farklılık yaratacak değişiklikler tespit edilmemiştir. Bundan dolayı morfolojik değişiklikler incelenerek splenektomi işleminin regenerasyonu kolaylaştırıcı etkisi, ya da cimetidine'nin olumsuz etkisinden söz edebilmek mümkün değildir.



## S O N U Ç

Denekler regenere olan karaciğer ağırlıkları (R) açısından incelendiğinde, erken postoperatif dönemlerde (0-4 gün) splenektominin karaciğer regenerasyonuna olumlu ve cimetidine'nin ise özellikle 24'ncü saatte olumsuz yönde etkileri gözlenmiştir. Geç postoperatif dönemde kümeler arasında fark yoktur.

Denekler AgNOR parametresi ile incelendiğinde, tüm kümelerde karaciğer regenerasyonu 48'nci saatte minimaldir. Bu süre, deneklerde parankim ağırlıklarında gözlenen en belirgin düşüş ile aynı güne rastlamaktadır. Yine de cimetidine kümesi hariç, diğer kümelerde kontrol kümesine göre anlamlı düzeyde regenerasyon vardır. R parametresinden farklı olarak, 15 gün boyunca tüm kümelerde regenerasyon çabası devam etmiş ve geç postoperatif dönemde bile splenektomi kümesi lehine anlamlı fark tesbit edilmiştir. AgNOR parametresine göre splenektomi işlemi, özellikle 48'nci saatten sonra diğer kümelere oranla regenerasyonu hızlandırıcı etkiye sahiptir. Cimetidine kümesi ise regenerasyonu olumsuz yönde etkilemektedir.

M.İ. yönünden araştırıldığında, kümelerde ilk 4 gün süresince mitotik çaba oldukça yüksektir. Burada yine splenektomi kümesinin M.İ. değeri en yüksek bulunmuştur. Geç postoperatif dönemde mitotik figürler tüm kümelerde tama yakın azalmıştır. Buna bağlı olarak postoperatif 7'nci

günden sonra tüm kümelerde karaciğer parankimindeki artış da sona ermektedir. Oysa AgNOR, protein sentezini yansıttığı için mitotik çabalar azalsa bile tüm kümelerde halen yüksekliğini sürdürmektedir.

Morfolojik değişiklikler açısından 15 gün boyunca kümeler arasında farklılık saptanmamıştır.

Tüm parametreler beraberce değerlendirildiğinde, erken postoperatif dönemde splenektominin hepatik regenerasyonu olumlu yönde etkilediği sonucuna varılmıştır. Bu etki, deneysel koşullar altında birçok literatür ile paralellik göstermektedir. Daha geniş boyutlarda ele alındığında splenektomi işlemi, ileride hepatik regenerasyonu kolaylaştırmak amacıyla klinik kullanım alanı da bulabilir.

Ayrıca cimetidine'nin de hepatik regenerasyonu olumsuz yönde etkilediği ortaya çıkmıştır. Bu nedenle masif karaciğer rezeksiyonlarından sonra olduğu gibi, karaciğer regenerasyonunun gerekli olduğu klinik tablolarda ulcus profilaksisi amacıyla cimetidine de kullanılırsa, bu olumsuz etkisi gözardı edilmemelidir.

## Ö Z E T

Çalışmamızda, splenektominin karaciğer regenerasyonu üzerine olan etkileri araştırılmıştır.

Bu amaçla Sprague-Dawley türü erkek sıçanlar kullanılmıştır. Denekler üç kümeye ayrılarak incelenmiştir. A kümesine % 70 hepatektomi, B kümesine % 70 hepatektomi + splenektomi ve C kümesine % 70 hepatektomi + cimetidine uygulanmıştır.

Kümeler postoperatuar 24'ncü saat, 48'nci saat, 4'ncü gün, 7'nci gün ve 15'nci günlerde regene olan karaciğer ağırlıkları (R), AgNOR sayımı, mitotik indeks (M.İ.) ve morfolojik değişiklikler açısından karşılaştırılmıştır.

Splenektomi işleminin karaciğer regenerasyonunu özellikle erken postoperatif devrede olumlu yönde etkilediği sonucuna varılmıştır. Ayrıca H<sub>2</sub> reseptör blokerlerinden olan cimetidine ise karaciğer regenerasyonuna olumsuz yönde etki etmektedir.



## K A Y N A K L A R

- 1- Bernuau D., Rogier E., Moreau A., et al: Inhibitory effect of the acute inflammatory reaction on liver regeneration after partial hepatectomy in the rat. *Gastroenterology*, 90:2, 268-273, 1986.
- 2- Braun L., et al: Transforming growth factor mRNA increases during liver regeneration: A possible paracrine factor in growth regulation. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 85:1539, 1988.
- 3- Bucher N.L., Patel U., Cohen S.: Hormonal factors concerned with liver regeneration. Ed: R.Porter "Hepatotropic Factors". CIBA Foundation Symposium 55, Amsterdam, Elsevier, s.95-107, 1978.
- 4- Bucher N.L.R., Swaffield M.N.: Regeneration of liver in rats in the absence of portal splanchnic organs and a portal blood supply. *Cancer Research*, 33:3189-3194, 1973.
- 5- Cajone F., Bernelli-Zazzera A.: Protein synthesis in regenerating liver. *Int. J. Biochem.*, 12:537-544, 1980.
- 6- Cohen S., Savage C.R. Jr: Recent studies on the chemistry and biology of epidermal growth factor. *Recent Prog. Horm. Res.*, 30:551-574, 1974.



- 7- Cotran R., Kumar V., Robbins S.L.: Robbins Pathologic Basis of Disease, 4'ncü baskı, W.B. Saunders Company, New York, s.76-77, 1989.
- 8- Dickson P.W., Howlett G.J., Schreiber G.: Metabolism of prealbumin in rats and changes induced by acute inflammation. Eur. J. Biochem., 129:289-293, 1982.
- 9- Emond J., Capron-Laudereau M., Meriggi F., et al: Extent of hepatectomy in the rat. Eur. Surg. Res., 21:251-259, 1989.
- 10- Fausto N., Mead J.E.: Regulation of liver growth: proto-oncogenes and transforming growth factors. Lab. Invest., 60:4, 1989.
- 11- Fisher B., Fisher E.R., Saffer E.: Investigations concerning the role of a humoral factor in liver regeneration. Cancer Research., 23:914-920, 1963.
- 12- Fisher B., Szuch P., Levine M., et al: The intestine as a source of a portal blood factor responsible for liver regeneration. Surg. Gynecol. Obstet., 137:210-214, 1973.
- 13- Fisher B., Szuch P., Levine M., et al: A portal blood factor as the humoral agent in liver regeneration. Science, 171:575-577, 1971.
- 14- Gewert D.R., Moore G., Clemens M.J.: Inhibition of cell division by interferans. The relationship between changes in utilization of thymidine for DNA synthesis and control of proliferation in Daudi cells. Biochem. J., 214:983-990, 1983.
- 15- Göney E.: Hepatik arter ligasyonu yapılan köpeklerde, karaciğerin splenik arter ile revaskülarizasyonu ve bunun hepatik regenerasyona etkisi. Cerrahi Uzmanlık Tezi, Hacettepe Üniv. Tıp Fakültesi, 1975.

- 16- Griffith J.Q. Jr., Farris E.J.: The rat in laboratory investigation. J.B. Lippincott Company, Philadelphia, Montreal, London, s.32, 1942.
- 17- Hays D.M.: Surgical research aspects of hepatic regeneration. Surg. Gynecol. Obstet., 139:609-619, 1974.
- 18- Higgins G.M., Anderson R.M.: Experimental pathology of the liver of the white rat following partial removal. Arch. Path., 12:186, 186-202, 1931.
- 19- Kanashima R., Nagasue N., Furusawa M., et al: Inhibitory effect of cimetidine on liver regeneration after two-thirds hepatectomy in rats. Am. J. Surgery, 146:293-298, 1983.
- 20- Kim I.Y., Salvini P., Auxilia F., et al: Effect of cyclosporin A on hepatocyte proliferation after partial hepatectomy in rats: comparison with standard immunosuppressive agents. Am. J. Surgery, 155:245-249, 1988.
- 21- Kissane J.M., Anderson W.A.D.: Anderson's Pathology. The C.V. Mosby Company, St. Louis, Toronto, Princeton, s.1108, 1985.
- 22- Kubo S., Matsui-Yuasa I., Otani S., et al: Effect of splenectomy on liver regeneration and polyamine metabolism after partial hepatectomy. Journal of Surgical Research, 41:401-409, 1986.
- 23- Leffert H.L., Koch K.S., Moran T., et al: Hormonal control of rat liver regeneration. Gastroenterology, 76:1470-1482, 1979.
- 24- Levi J.U., Zeppa R.: Source of the humoral factor that initiates hepatic regeneration. Ann. Surg., 174:3, 364-369, 1971.
- 25- MacSween R.N.M., Anthony P.P., Scheuer P.J.: Pathology of the liver. Churchill Livingstone, Edinburgh, London, New York, s.6-7, 1979.

- 26- Madding G.F., Kennedy P.A.: Trauma to the liver. W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, s.94-96, 1971.
- 27- Mahu J.L., Feldmann G.: Study of biochemical behaviour of some exported and non-exported hepatic proteins during an acut inflammatory reaction in the rat. *Enzyme*, 31:234-40, 1984.
- 28- Marchioro T.L., Porter K.A., Illingworth B.I. et al: The specific influence of non-hepatic splanchnic venous blood flow upon the liver. *Surg. Forum*, 16:280, 1965.
- 29- Oğuz M.: Dalak fonksiyonları, splenektomi sonrası sepsis ve splenektomiye karşı seçenekler. *Çağdaş Cerrahi Derg.*, 3:250-254, 1989.
- 30- Miller D.L., Zanolli C.S., Gumucio J.J.: Quantitative morphology of the sinusoids of the hepatic acinus. *Gastroenterology*, 76:5, 965-969, 1979.
- 31- Miyata S., Kihara H.K.: Selective inhibition of DNA synthesis by a protein released from spleen cells. *Journal of Cellular Physiology*, 110:315-317, 1982.
- 32- Murray A.B., Strecker W., Silz S.: Changes in hepatocyte volume and liver weight in rats in the early phase after partial hepatectomy. *Hepato-Gastroenterology*, 27:4-8, 1980.
- 33- Ohira M., Umeyama K., Taniura M., et al: An experimental study of a splenic inhibitory factor influencing hepatic regeneration. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 164:438-444, 1987.
- 34- Perez-Tamayo R., Romero R.: Role of the spleen in regeneration of the liver. *Laboratory Investigation*, 7:3, 248-257, 1958.

- 35- Price J.B. Jr., Takeshige K., Max M.H. et al: Glucagon as the portal factor modifying hepatic regeneration. *Surgery*, 72:74-82, 1972.
- 36- Price J.B. Jr., Takeshige K., Parsa M., et al: Characteristics of animals maintained without splanchnic portal organs. *Surgery*, 70:5, 768-777, 1971.
- 37- Rüschoff J., Plate K., Bittingen A.: Application of the AgNOR method to cell imprints. *J. Pathol.*, 158:333, 1989.
- 38- Sakai A., Pfeffermann R., Kountz S.L.: Liver regeneration and lymphocyte activation. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 143:914-918, 1976.
- 39- Sakai A., Taha M., Kashiwabara H., et al: On the origin of the regenerating factor. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 145:889, 1977.
- 40- Sakai A., Taha M., Kashiwabara H., et al: On the origin of the regeneration factor. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 145:889-894, 1977.
- 41- Schwartz S., Roulston D., Cohen M.M.: Invited editorial: dNORs and Meiotic Nondisjunction. *Am. J. Hum. Genet.*, 44:627-630, 1989.
- 42- Sekas G., Cook R.T.: The evaluation of liver function after partial hepatectomy in the rat: Serum changes. *Br. J. Exp. Pathol.*, 60:447-452, 1979.
- 43- Sigel B., Baldia L.B., Dunn M.R., et al: Humoral control of liver regeneration. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1023-1031, 1967.
- 44- Sigel B., Baldia L.B., Menduke H., et al: Independence of hyperplastic and hypertrophic responses in liver regeneration. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 95-100, 1967.

- 45- Starzl T.E., Francavilla A., Halgrimson C.G., et al: The origin, hormonal nature, and action of hepatotrophic substances in portal venous blood. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 137:2, 179-199, 1973.
- 46- Stazl T.E., Porter K.A., Kashiwagi N., et al: Portal hepatotrophic factors, Diabetes Mellitus and acut liver atrophy, hypertrophy and regeneration. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 141:6, 843-858, 1979.
- 47- Thrower S., Ord M.G.: Hormonal control of liver regeneration. *Biochem. J.*, 144:366, 1974.
- 48- Tongendorff J., Trebin R., Ruhenstroth-Bauer G.: Critique of the "critical mass" hypothesis of the regeneration of liver cells. *Am. J. Pathol.*, 80:3, 519-524, 1975.
- 49- Underwood J.C.E., Giri D.D.: Nucleolar organizer regions as diagnostic discriminants for malignancy. *J. Pathol.*, 155:95-96, 1988.
- 50- Whittemore A.D., Kasuya M., Voorhees A.B. Jr., et al: Hepatic regeneration in the absence of portal viscera. *Surgery*, 77:3, 419-426, 1975.
- 51- Widmann J.J., Fahimi H.D.: Proliferation of mononuclear phagocytes (Kupffer cells) and endothelial cells in regenerating rat liver. *Am. J. Pathol.*, 80:3, 349-359, 1975.