

T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA PARSİYEL HEPATEKTOMİ SONRASI
HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİNİN KARACİĞER
REGENERASYONU ÜZERİNDEKİ ETKİSİ**

(Deneysel çalışma)

(Uzmanlık Tezi)

DR.MEHRDAD BOHLOOLİ



İSTANBUL-2001

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince değerli desteklerini gördüğüm anabilim dalı başkanımız sayın Prof.Dr.Ümit Balcısoy'a, tez çalışması sürecinde değerli desteklerini gördüğüm tez yönetmenim sayın Doç.Dr.Turgut İpek'e, tüm hocalarıma, başasistanlarıma, asistan arkadaşlarıma, uzmanlık eğitimim sürecinde hep yanımda olup bana destek veren eşime, ve aileme teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca tezimin gerçekleşmesi sırasındaki emek ve desteklerinden dolayı patoloji anabilim dalı başkanı sayın Prof.Dr.Gülşen Özbay'a sayın Uz.Dr. Haydar Durak'a, biokimya anabilim dalından sayın Dr.Hafize Uzun'a, İstanbul Üniversitesi su altı hekimliği ve hiperbarik oksijen merkezinden sayın Prof.Dr.Şamil Aktaş'a ve sayın Dr.Akın Toklu'ya, ayrıca bu çalışmanın istatistiksel değerlendirmesini yapan sayın Yard.Doç.Arif Kubat'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ	3
GENEL BİLGİLER.....	5
GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
SONUÇLAR	45
GRAFİKLER	63
TARTIŞMA	72
ÖZET.....	81
SUMMARY	83
KAYNAKLAR.....	85

GİRİŞ

Karaciğer regenerasyonuna ait bilgilere tarihi belgelerde rastlanılmaktadır. Bir hikayeye göre ateşi tanrılardan çalarak insanların hizmetine sunan Prometheus tanrılar tarafından cezalandırılarak sürgüne gönderilir. Hikayeye göre bir kartal sürekli olarak onun regenere olan karaciğerini yiyerek besleniyormuş. Bu içkence Herakles'in kartalı öldürmesine kadar devam etti.

Karaciğer regenerasyonu üzerine ilk deneysel çalışma 1890 yılında tavşanlar üzerinde Emil Ponfick tarafından yapıldı (1). Geçtiğimiz yüzyılın başında karaciğer regenerasyonu üzerine yapılan deneysel çalışmaların sayısı giderek artmıştır. Child köpekler üzerinde yaptığı çalışmada porto-kaval transpozisyon preparasyonunu kullanarak , toplam kan akımını idame ettirerek, herhangi bir şekilde direkt bir portal kan akımı olmadan da karaciğer regenerasyonunun olabileceğini göstermiştir. Fischer gibi bazı araştırmacılar ise porto-kaval şant

yaptığı parsiyel hepatektomili köpeklerde, eksternal juguler ven grefti kullanarak aorto-portal şant ile arteriyel dolaşımı ve sonuçta oksijenizasyonu artırılan karaciğerin daha iyi rejenere olduğunu göstermiştir (2).

Günümüzde karaciğer regenerasyonu üzerine etki eden faktörlerin araştırılması halen devam etmektedir. Ancak hiperbarik oksijen (HBO) uygulanmasının etkilerini gösteren net bulgular mevcut değildir. Bizim çalışmamızda HBO'nun karaciğer dokusu ve özellikle karaciğer regenerasyonu üzerindeki etkileri oluşturulan deneysel modelde araştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

KARACİĞER ANATOMİSİ:

Erişkin insan karaciğeri batın sağ üst kadranda ve epigastriumda yerleşmiş olan ortalama transvers çapı 23 cm, ön-arka çapı 15 cm ve vertikal uzunluğu 6 cm olan koyu kırmızı renkte parankimatöz bir organdır (3).

Karaciğerin kanlanması:

Karaciğer iki kaynaktan kanlanır (3,4):

- 1) **Hepatik arter:** karaciğere gelen kanın %25'ini, gelen oksijenin ise %50'sini sağlar (3,4).
- 2) **Portal ven:** karaciğere gelen kanın %75'ini oksijenin ise %50'sini temin eder (3,4).

Hepatik arter: çoğunlukla çöliak trunkustan çıkar (3), karaciğere girmeden hemen önce sağ ve sol dallara ayrılır. Hepatik arter bir çok varyasyonlar gösterebilen bir arterdir (5). Aberan hepatic arter çöliak trunkus dışındaki bir arterden köken alan hepatic arterdir (3). Aksesuar hepatic arter normal bir hepatic arter tarafından kanlanan bir karaciğer segmentini besleyen bir aberan daldır, ancak eğer bu segmentin kanlanması sadece bu aberan dal tarafından sağlanıyorsa bu aberan artere Replasan arter adı verilir (4). Sağ hepatic arter genelde porta hepaticte , koledok kanalının arkasından geçer. Sol hepatic arter ise genelde karaciğer sol lobunu besler ancak nadir durumlarda sol medial segmenti sağ hepatic arterin bir dalı besleyebilir. Karaciğer içinde sağ hepatic arter anterior ve posterior dallara, sol hepatic arter ise medial ve lateral dallara bölünerek safra yollarının seyrini takip eder (4,6).

Portal ven: süperior mezenterik ve splenik venlerin pankreas arkasında L-2 vertebra seviyesinde birleşmesi sonucu ortaya çıkar (3,4). Kadaverik çalışmalara göre insanların 1/3'ünde bu birleşmeye inferior mezenterik venede katılır, geri kalan 2/3'lük kısımda inferior mezenterik ven, süperior mezenterik venede veya splenik venede birleşmeden önce katılır (3,4). Portal ven, porta hepaticte sağ ve sol iki dala ayrılır, bu ayrılmadan önce sol gastrik ven ve birkaç küçük ven , portal venede drene olur.

Sağda portal ven , anterior ve posterior olarak iki dala ayrılır. Bu iki dalın herbiri ise süperior ve inferior olarak iki dala ayrılır. Sol portal ven medial ve lateral dallara ayrılır. Bu iki dalın her biri ise süperior ve inferior dallara bölünür (3,4).

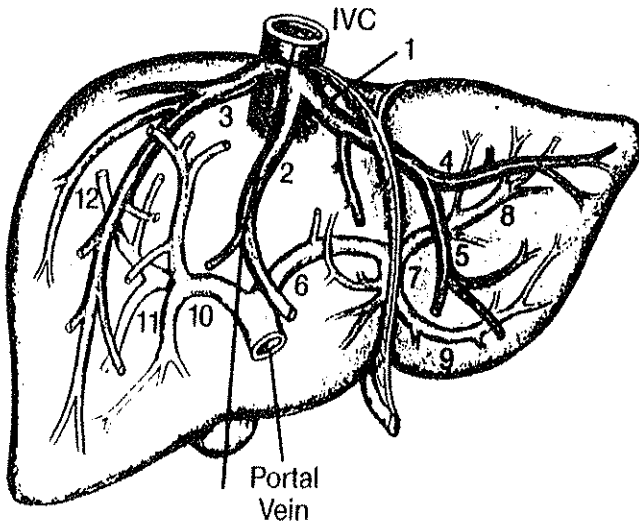
Hepatik venler: bunlar karaciğer segmentleri arasında yerleşim gösterirler (intersegmenter yerleşim) ve yandaş segmentleri de drene ederler. 3 adet hepatic ven bulunur: sağ , sol , ve orta hepatic venler.

Sağ hepatic ven, sağ fissürde yerleşir ve posterior segment ile anterosüperior segmentleri drene eder.

Orta hepatic ven, ana lobe fissürde yerleşmiştir ve anteroinferior segment ile medial inferior segmenti drene eder.

Sol hepatic ven , sol segmenter fissürde yerleşmiştir ve duktus venosusu (fetüsta) , sol lateral segmenti ve sol medial süperior segmentleri drene eder.

Sağ ve sol hepatic venler birleşerek V.cava.inferior'a dökülürler. Bu üç ana ven dışında dorsal hepatic venler adını alan çok sayıda ven karaciğeri drene etmektedir (3,4).



1. Sol hepatic ven
2. Orta hepatic ven
3. Sağ hepatic ven
4. Sol lateral süperior hepatic ven
5. Sol lateral anterior hepatic ven
6. Portal venin sol dalı
7. Paraumblikus
8. Sol lateral süperior portal ven
9. Sol lateral inferior portal ven
10. Portal venin sağ dalı
11. Sağ posterior inferior portal ven
12. Sağ posterior süperior portal ven

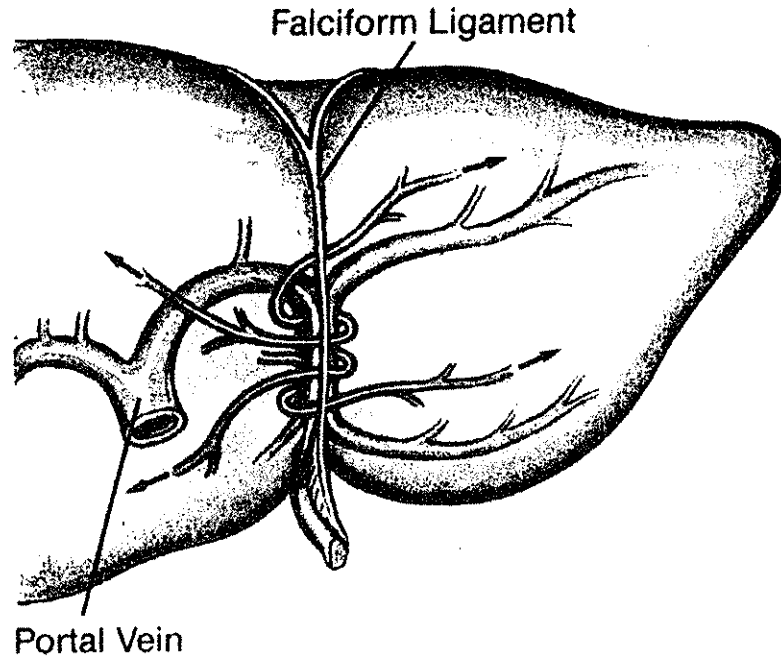
Resim-1: Karaciğer venöz dolaşımının genel görünümü

Karaciğerin lenfatikleri:

- 1) **Yüzeyel lenfatikler:** periton altındaki bağ dokusunda bulunurlar.
- 2) **Derin lenfatikler:** iki gruba ayrılırlar, birinci gruptakiler diafragmanın sağ orta frenik lenf düğümlerine drene olurlar, ikinci gruptakiler ise porta hepatis civarındaki lenf düğümleridir (3,4).

Karaciğerin ligamentleri :

- 1) **Ligamentum falciforme:** karaciğer sağ ve sol loblarını ayırır, bu ligament ayrıca karaciğerin batın ön duvarına ve diafragmaya tutunmasını sağlar (3,4).
- 2) **Ligamentum teres:** falciform ligamentin serbest alt kenarıdır, bu ligament içersinde oblitere olmuş sol umbilical ven bulunur (3,4).
- 3) **Sağ ve sol anterior coronary ligamentler:** karaciğerin üst-arka tarafında falciform ligamentin uzantıları olarak devam ederler. Bunlar karaciğerdeki bare area'nın ön kısmını oluştururlar (3,4).
- 4) **Sağ ve sol posterior coronary ligamentler:** diafragmatik peritonun devamı olup bare area'nın arka yüzünü oluştururlar.
- 5) **sol triangular ligament**



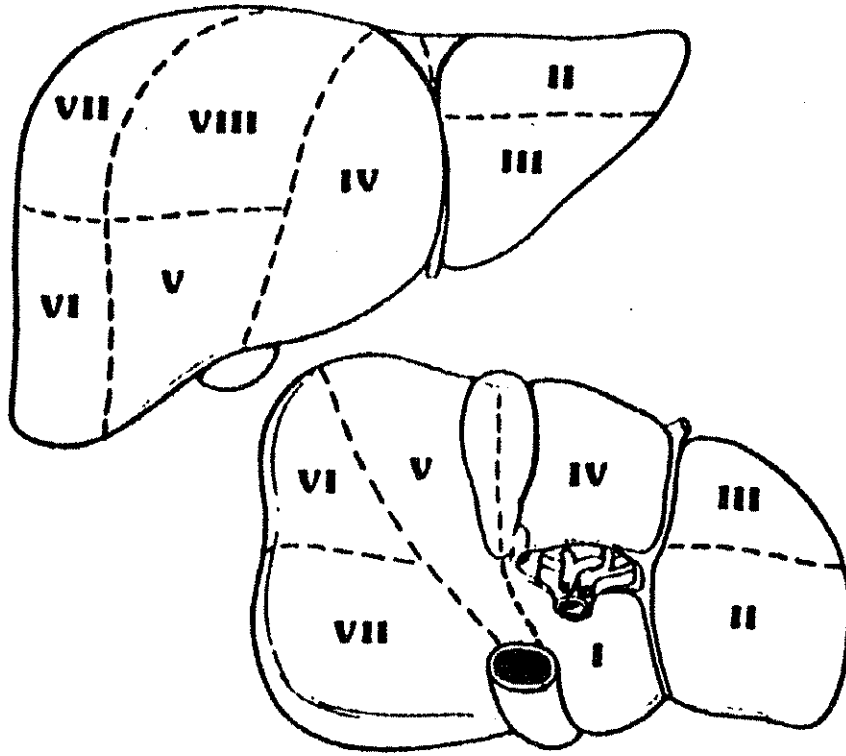
Resim- 2: Portal ven ile falsiform ligament arasındaki anatomik ilişki

Modern segmental anatomi:

1957 yılında Couinaud karaciğerde esas portal ve hepatik venlerin dağılımına dayanan bir segmental anatomi tarif etti (3,7). Couinaud'ın numaralandırması ile portal ven dağılımına bağlı numaralandırmadaki esas fark Couinaud'un sol karaciğer lobunu sol hepatik venle ilişkili olarak anterior ve posterior segmentlere bölmeleridir, halbuki konvansiyonel terminolojide bu lob portal ven dallanmasına dayanılarak medial ve lateral loblara ayrılır (3). Couinaud sınıflandırmasına göre 3 hepatik ven (sağ,sol ve orta) karaciğeri 4 sektöre bölüyorlar. Bunların herbirisi farklı bir portal ven ile beslenir (sağ anteromedial, sağ posteromedial, sol anterior ve sol posterior portal venler) (8).

Karaciğer, orta hepatik ven ile sağ ve sol loblara ayrılır. Bu plan Catlie çizgisi ile oluşur ve aşağıda safra kesesi yatağından başlayıp yukarıya doğru paralel seyredip falsiform ligamentinin 4 cm sağına uzanır. 15 derecelik bir açıyla posteriora uzanıp sağ ve sol hepatik venlerin birleşme yerinde V.Cava inferior hizasına kadar gelir (3) . Sağ karaciğer lobu sağ sagittal fissürde seyreden sağ hepatik ven ile anteromedial ve posterolateral sektörlere ayrılır . Sol hepatik ven ise sol lobu anterior ve posterior sektörlere ayırır.

Couinaud'ın sınıflandırmasına göre toplam 8 segment mevcuttur (9). Segment 1 caudate lob olarak bilinir. Karaciğerin sol posterior sektörü 2.segment olarak bilinir ve terminolojide bu segment sol lateral süperior segment olarak da adlandırılır. Karaciğerin sol hepatik venin altında ve portal venin umblikal dalının lateralinde kalan kısmı 3. segment olarak bilinir. 4.segment sol medial lobun süperior ve inferior segmentlerinden oluşur, ve lateralde portal venin umblikal dalı ile medialde ana hepatic incisura arasında kalır ve quadrate lob olarak bilinir. Sağ anteromedial lob segment 5 (anteroinferior segment) ve segment 8 (anterosüperior segment) olarak ikiye ayrılır. Posterolateral lob ise segment 6 (posteroinferior segment) ve segment 7(posterosüperior segment) olarak ikiye ayrılır.



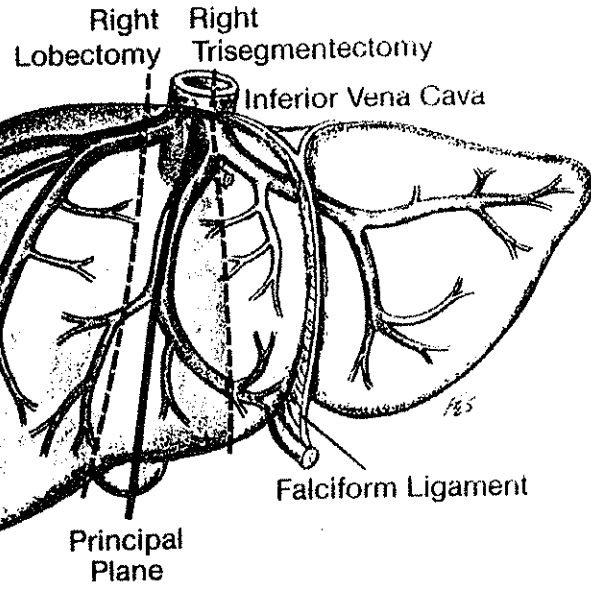
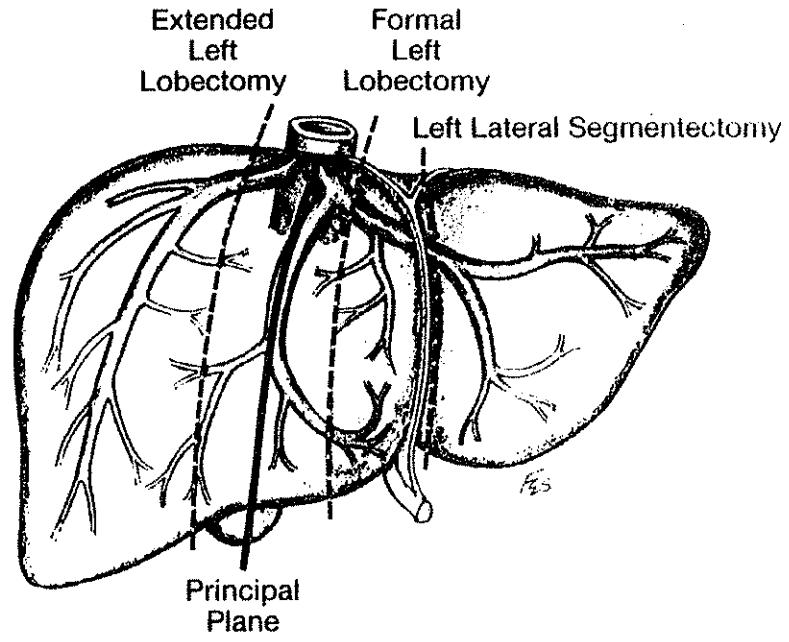
Resim-3: Karaciğerde modern segmental dağılımın görünümü

Karaciğer rezeksiyonları :

.....
konvansiyonel terminoloji

.....
couinaud'ın sınıflandırması

genişletilmiş sağ hepatik lobektomi	4,5,6,7,8 (+/- 1)
sağ trisegmentektomi	4,5,6,7,8 (+/- 1)
sağ hepatik lobektomi	5,6,7,8
genişletilmiş sol hepatik lobektomi	2,3,4,7,8(+/- 1)
sol trisegmentektomi	2,3,4,7,8(+/-1)
sol hepatik lobektomi	2,3,4(+/-1)
sol lateral segmentektomi	2,3
sol lateral lobektomi	2,3
segmental rezeksiyonlar:	
Unisegmentektomi	4,6 veya 8
Bisegmentektomi	4,5 veya 5,6
Trisegmentektomi	4,5,6



Resim- 4: Karaciğer rezeksiyonlarının couinaud sınıflandırılması ile gösterilmesi

Sıçanda karaciğer anatomisi:

Sıçanda karaciğer sert kıvamda koyu kırmızı renkte parankimatöz bir organdır. Sıçan karaciğeri dört ana lobdan oluşur. Median (sistik) lob, hepatik ligamana ait olan derin bir longitudinal fissür ile sağ ve sol santral segmentlere ayrılır. Sağ santral segmentin hemen arkasında, transvers bir fissürle süperior ve inferior olmak üzere iki küçük segmente ayrılan sağ lateral lob yer alır. Sol lateral lob ise en büyük lob olup, sol santral segmentin hemen arkasında yer alır. En derin planda ise anterior ve posterior segmentleri bulunan kaudat lob yer alır (1,10).

Sıçanlarda safra kesesi yoktur, farklı segment ve loblardan gelen safra kanalcıkları hilus civarında birleşerek ana safra kanalı olan duktus koledokusu meydana getirirler.

Anatomik olarak her iki santral segment 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.

KARACİĞER FİZYOLOJİSİ

Karaciğerin insan metabolizmasındaki görevleri kabaca 3 ana başlık altında toparlanabilir:

- 1) **Vasküler fonksiyon:** karaciğer kan hücrelerini depolayabileceği gibi, kupfer hücreleri aracılığıyla dolaşım ile gelen bir çok zararlı hücre ve maddenin dolaşımdan temizlenmesinde rol oynar (11).
- 2) **Metabolik fonksiyon:** organizmadaki bir çok metabolik olay karaciğerde yapılmaktadır (11). (glikojen depolanması gibi)
- 3) **Sekretuar fonksiyon:** safra ve diğer bir çok önemli madde karaciğer tarafından sentezlenip, salgılanır (11).

Vasküler fonksiyonlar:

Her dakikada karaciğere yaklaşık 1450 cc kan gelmektedir, bunun 1100 cc'lik kısmı portal sistem tarafından karşılanır, geriye kalan 350 cc kan ise hepatik arter tarafından gelir (3,4,11).

Hepatik venler aracılığıyla kan karaciğerden V.cava.inferior' a doğru taşınır, bu ven içerisindeki basınç çok düşük olup yaklaşık 0 mmHg düzeyindedir. Portal vendeki basınç ise 9 mmHg düzeyindedir. Ancak karaciğeri drene eden venlerdeki basınç artışları sonucunda (konjestif kalp yetmezliği,v.s) kan karaciğerde toplanıp konjesiyona neden olabilmektedir. aşırı derecedeki konjesiyonlar ise zamanla karaciğer sinüsoidlerindeki gerginliği artırır, ve zaman sürecinde hepatosit nekrozuna sebep olur. Diğer taraftan ise aşırı kan kayıplarında karaciğerde depolanmış kan dolaşımın devamlılığını sağlamak için dolaşıma verilir (11).

Karaciğer sinüsoidleri yüksek konsantrasyonda proteinin disse mesafesine geçmesine olanak sağlar. Bu proteinin konsantrasyonu plazma proteinlerine çok yakındır. Hepatik venöz basınç 3-7 mmHg arttığında , büyük miktarda sıvı karaciğer lenfatiklerine drene olur .Transdua niteliğindeki bu sıvı direkt olarak karaciğer kapsülü vasıtasıyla batın içine geçerek klinikte asit adını alan sıvının oluşmasına sebep olur (11).

Karaciğer sinüsoidlerinin iç yüzeyinde Retikülo Endotelial Sistemin (RES) elemanlarından olan ve fagositik özellikleri olan Kupfer hücreleri yerleşmiştir. Kupfer hücreleri yüksek fagositik kapasiteye sahip olup, portal sistemdeki bakterilerin %99'unu fagosit edebilme yeteneğine sahiptirler. Özellikle portal sistemin mikroorganizmalardan zengin kolonik kan taşıdığı göz önünde tutulduğunda bunların önemi ortaya çıkar (11).

Metabolik fonksiyonlar:

Karaciğer çok yönlü bir organ olarak bir çok metabolitin sentezini yaparak , ayrıca direkt olarak karbonhidratların, lipitlerin, ve proteinlerin sentez ve metabolizmasında önemli rol üstlenerek, organizmanın temel taşlarının ve enerji gereksiniminin sağlanmasında büyük rol alır.

Karaciğerin karbohidrat metabolizmasındaki rolü:

- 1) Glikojen karaciğerde depolanır.
- 2) Galaktoz ve fruktoz karaciğerde glukozu çevrilir.
- 3) Glukoneogenesis.
- 4) Karbohidrat metabolizması sırasında bir çok yan ürünün sentezlenmesi.

Karaciğer kan glukoz seviyesinin kontrol edilmesinde önemli bir rol oynar, dolaşımdaki fazla glukozu alıp depolayarak, kan şekeri düzeyinin yükselmesini engeller, yine organizmanın ihtiyaç duyduğu anlarda glikojeni serbestleştirerek kana verir, buna karaciğerin glukoz tampon sistemi denir (11,12).

Karaciğerin lipit metabolizmasındaki rolü:

- 1) Yağ asitlerinin beta oksidasyonu büyük çoğunlukla karaciğerde yapılır.
- 2) Lipoproteinlerin sentezlenmesi.
- 3) Yüksek miktarlarda kolesterol ve fosfolipit sentezlenmesi.
- 4) Karbonhidratların ve proteinlerin yağa dönüştürülüp,depolanması.

Sentezlenen kolesterolun yaklaşık %80'lik kısmı safra yapımına katılan safra tuzlarına dönüştürülür, geriye kalan kısım ise lipoproteinler içerisinde diğer organlara transport edilir. Fosfolipitlerde , kolesterol gibi lipoproteinler içerisinde transfer edilir. Kolesterol ve fosfolipitler hücre membran yapısına katılabilirler gibi, yine bir çok hücre içindeki elementin yapısına katılırlar (11).

Karaciğerin protein metabolizmasındaki rolü:

- 1) Amino asitlerin deaminasyonu.
- 2) Amonyaktan, üre yapımı, karaciğerde olur. Böylece organizma toksik bir madde olan amonyaktan korunmuş olur.
- 3) Plazma proteinlerinin yapımı.
- 4) Amino asitlerin ve diğer protein sentez substratlarının birbirine dönüştürülmesi.

Amino asitlerin organizmada herhangi bir reaksiyona girmeden önce deamine edilmeleri gerekiyor, bu işlemin önemli bir kısmı karaciğer hücrelerinde yapılmaktadır. Plazma proteinlerinin birkaç gammaglobulin dışında kalan kısmı (%90) ise karaciğer tarafından yapılmaktadır. Geriye kalan gammaglobulinler ise antikor görevi yapmaktadırlar ve kandaki plazma hücrelerince sentezlenirler. Çalışmalar plazma proteinlerindeki düşüşün karaciğer hücrelerindeki mitozu artırdığını göstermiştir, bu ise karaciğer büyüklüğünün artmasına yol açar. Karaciğerin çok önem taşıyan bir görevi ise essansiyel aminoasitlerin non-essansiyel olanlardan yapılmasıdır (11).

Karaciğerin diğer metabolik fonksiyonları:

1) Vitaminlerin depolanması:

karaciğer dokusunun muhtelif vitaminlere karşı yüksek affinitesi mevcuttur. Vitamin A , büyük ölçüde karaciğerde depolanır, yine D vitamini, ve vitamin B-12 organizmanın birkaç aylık ihtiyacını karşılayacak kadar karaciğerde depolanabilir (11).

2) Karaciğer'in koagülasyondaki rolü:

Karaciğer, koagülasyon mekanizmasında önemli rol oynayan Fibrinojen, Protrombin, Faktör VII, gibi maddeleri sentezler, ancak faktör VII, IX, X, ve protrombin sentezi için K vitaminine ihtiyaç duymaktadır (11).

3) Demirin depolanması:

Hemoglobulin dışındaki demirin büyük kısmı karaciğerde Ferritin şeklinde depolanmaktadır (11).

4) İlaçların, ve hormonların dolaşımdan temizlenmesi ve vücuttan atılması:

Sülfonamidler, penisilin, ampisillin gibi bir çok ilaç karaciğerde detoksifiye edilip vücuttan atılmaktadır, yine östrogen ve tiroid hormonu karaciğerden safra yolu ile atılmaktadır. Kalsiyum'un kandan atılmasının en önemli yolu yine safradır (11).

5) Bilirubinün safra ile atılması:

Bir çok madde safra ve dolayısıyla feçes ile atılmaktadır. Bunlar içerisinde bilirubin çok önemli bir yer tutar. Bilirubin hemoglobin'in yıkılması sonucu ortaya çıkar ve bütün hücre membranlarından geçiş yapabilen çok toksik bir ajandır. Dolayısıyla bilirubinün safra ile atılması karaciğerin en önemli fonksiyonlarından biri olarak gösterilebilir (11).

Eritrositlerin parçalanması sonucu ortaya çıkan hemoglobulin RES hücreleri tarafından fagosite edilerek, Globin ve Hem'e ayrılır. Hem safra pigmentlerinin oluşmasını sağlayan substrattır. İlk oluşan substrat biliverdin olup, bu serbest bilirubine dönüşür. Serbest bilirubin plazma proteinlerine ve özellikle albumine sıkıca bağlanabilen bir moleküldür. Daha sonra bu serbest (unkonjuge) bilirubin karaciğer hücrelerine alınır, bu aşamada serbest bilirubin albumin'den ayrılır. Ancak karaciğer hücrelerine girebilmesi için Y veya Z proteinlerine ihtiyaç duyar. Hepatositlerde konjügasyon işlemi için bu proteinlerden ayrılır ve çoğunluğu Glukronik asit ile olmak üzere diğer moleküller ile birleşerek konjüge bilirubin şekline dönüşür. Konjüge bilirubin aktif transport sistemi ile safra yollarına verilir. Konjüge bilirubinün az bir kısmı tekrar dolaşıma geri verilir, geri kalan bilirubinün çoğu dışkıyla atılırken, bir kısmıda enterohepatik dolaşıma katılır (13).

Karaciğer Regenerasyonu:

Karaciğer yapıları normal olan hastalar %80'lere varan hepatektomileri bile çok kolay bir şekilde tolere edilebilmektedirler. Ancak regenerasyonun hayatın devamında çok önemli rol oynadığı sirotik bireylerde, rezeksiyonun daha sınırlı tutulması gerekmektedir (14,15,16). Normal bireylerde regenerasyon daha hızlı seyretmekte olup, bunlarda karaciğer normal boyutlarına postoperatif 6.,12. ayda ulaşabilmektedir (14,15).

Sirotik hastalarda hayatın devam ettirilebilmesinde parankim ve vasküler yapıların regenerasyonu önemli rol oynar. Ancak bu yenilenme çabası bazen düzensiz regenerasyona yol açarak sağlıklı intrahepatik sirkülasyona ve muhtemelen portal hipertansiyona zemin hazırlar.

Karaciğerin kompensatuar hiperplazisi memelilerde bilinen en hızlı doku büyümesidir. Parsiyel rezeksiyondan sonra bakiye karaciğer dokusundaki tüm major hücresel yapılarda hipertrofi ve hiperplazi gelişir (17). Karaciğer rezeksiyonu sonrası hepatosit proliferasyonu artış gösterir. buna karşın karaciğer transplantasyonu gibi durumlar regenerasyon üzerine olumsuz etki gösterip, hepatositlerin ve stem hücrelerin proliferasyonuna mani olurlar (18).

Sıçanlarda % 70 hepatektomiden sonra 24-30 saat sonra mitoz başlar. Mitoz oranı yaklaşık 1/20000'den 3/100'e çıkar . 7-10 günde karaciğer ağırlığı postoperatif ağırlığına ulaşır ve regenerasyon işlemi tamamlanır. İnsanda bu süreç daha uzun olup karaciğerin eski boyutlarına ulaşması ortalama 6-8 ay sürer, buna karşın karaciğer fonksiyonlarının büyük bir kısmı postoperatif 2.-3. aylarda düzeler (1,15,17,19,20,21).

Karaciğer regenerasyonu hepatositlerin, matriks yapıların ve endoteliumun kombine hipertrofi ve hiperplazisi sonucu ortaya çıkar. Hücrelerdeki mitoz malignansilerde olduğu gibi hızlıdır. Mitotik indeks normale göre 300 kat artış gösterir. Normal erişkinlerde hepatositler genelde inaktif durumda olup ortalama yaşam süreleri 200-400 gün arasındadır, ayrıca hepatosit replikasyonu çok

nadirdir. Mitozun görülme sıklığı 1/10000-20000 arasındadır. Hepatik hücrelerin kaybına yol açan durumlar halinde (viral hepatit, toksik reaksiyon, parsiyel hepatektomi, v.s) kompensatuar hiperplazi hızla ortaya çıkar ve karaciğer eski büyüklüğüne geldiğinde ise durur (17,20).

Regenerasyon olayında göze çarpan iki hücrenel özellik olan hiperplazi ve hipertrofi dokunun büyümesine katkıda bulunurlar. Hiperplazi hücrelerin sayısındaki artışı, hipertrofi ise hücrelerin boyutlarındaki artışı gösterir. Araştırmalardaki gerekli olan regeneratif cevap, karaciğer rezeksiyonu, irridasyonu, 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 güçleştirir. Bu nedenle karaciğer regenerasyonun incelenmesinde genellikle rezeksiyon modelleri seçilmektedir (17).

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

Karaciğerin %10'dan fazla bir kısmının çıkarılması geride kalan karaciğer dokusunda hücrenel proliferasyonu ve hipertrofisini ve sonuçta regenerasyonunu stimüle eder. Normalin üstüne çıkan mitotik aktivite tüm karaciğerde senkron ve generalize bir dağılım gösterir, fakat özellikle periportal bölgedeki hepatositlerde daha belirgindir (17). Bu regeneratif cevabın şiddeti, çıkartılan karaciğer dokusunun miktarı ile orantılıdır. Karaciğer en fazla eski ağırlığına ulaştığında büyüme durur (19,22).

Normal erişkin sıçan hepatositi yılda yaklaşık bir mitozluk regenerasyon hızına sahipken, maksimum stimuluslar altında bu oran çok fazla artış gösterir (1,21).

Weinbren'e göre regenerasyonun erken fazında tüm hepatosit, nukleus ve nukleolusu boyut olarak iki katına çıkar ve sitoplazması lipit ve diğer inklüzyon maddeleri ile dolar (17).

Higgins ve Anderson'a göre karaciğer dokusunun ağırlık artışı ve mitoz aktivitesindeki maksimal zirve 3. günde olur ve 7. günde daha zayıf ikinci bir artış gözlenir (1). Başka bir çalışmada ise bu maksimal artışın 1. günde olduğu gösterilmiştir.

DNA sentezi ile belirlenen artmış hücre büyüme hızı, karaciğer dokusunun ağırlığındaki artışa oranla başlangıçta daha az belirgindir. Bu dönem regenerasyonda hücre hipertrofisi fazını temsil eder. İlk 20 saatten sonra hücre büyümesi hızla artarak kitle artışı ile uyumlu hale gelir, buda hücre hipertrofisinin olaya eklendiğini gösterir (17).

Karaciğerde meydana gelen regenerasyon üzerinde ekstrasellüler faktörlerin etkisi çeşitli çalışmalarla ortaya atılmıştır. Ekstrasellüler faktörlerin etkisini gösteren en az iki sebep vardır. 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 (23).

Humoral mekanizmanın karaciğer regenerasyonu üzerindeki etkisinin aydınlatılması için ilk kez Moolten(24) ve Butcher(25) ekstrakorporal çapraz dolaşım modelini ortaya koydular. Bu işlemde her bir sıçanın sol karotis arteri, partnerinin sağ jugular venine bağlanıyordu. Araştırmalar kanla taşınan ve regenerasyonu stimule eden faktörün rezeksiyondan geriye kalan karaciğer artığından mı kaynaklandığını, yoksa karaciğerde mevcut olan bir inhibitörün rezeksiyondan sonra ortadan kalkmasına mı bağlı olduğu hakkında açıklık getiremediler. Bu sistem daha sonra Fisher (26,27) 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 artış gösterir. Sağlam partnerindeki regenerasyon hızı, rezeksiyon tüm karaciğerin çıkartılması şeklinde gerçekleştirildiğinde

maksimale ulaşmaktaydı. Bu gözlemlere dayanarak Fisher (27) stimülatör faktörün karaciğer kaynaklı olamayacağını, çünkü tüm karaciğerin çıkarılmış olduğunu ve kaynağın ekstrahepatik olması gerektiğini ileri sürmüştür. Çapraz-dolaşım sisteminde, sıçanlardan birine parsiyel hepatektomi ve portokaval şanta ek olarak segmenter ince barsak rezeksiyonu eklendiğinde intakt partnerdeki regenerasyonun ortadan kalkması, bu faktörün ekstrahepatik kaynaklı olabileceği düşüncesini destekler niteliktedir. İntestinal rezeksiyonun etki mekanizması muhtemelen, ya ince barsakta sentezlenen faktörün rezeksiyon sonrası ortadan kalkması, veya azalmış ince barsak emilim yüzeyine bağlı olarak intraluminal emilim gösteren bir faktörün emiliminin azalmasıdır. Terminal ileum rezeksiyonu sonrası bu etki en üst düzeye ulaşır (26).

Karaciğer regenerasyonunun hormonal kontrolü:

Karaciğer regenerasyonunun hormonal kontrolünü aydınlatmaya yönelik pek çok araştırma vardır. Normal karaciğerden alınan ve primer tek tabakalı kültürde bir siklus büyümesine izin verilen stasyoner faz erişkin sıçan hepatositlerinin yeniden DNA sentez edip bölünebilecekleri, hücre kültürü çalışmaları ile gösterilmiştir. Bu etki ancak insülin, glukagon, ve EGF (epidermal growth factor) ile zenginleştirilmiş taze büyüme vasatının ilavesi ile başarılabilmiştir (28,29).

Gerek intakt gerekse pankreatektomize deneklerde split portokaval transpozisyon çalışmaları, hepatosit proliferasyonunun insüline bağlı olduğunu göstermiştir (28).

%70 hepatektomize sıçanda, laparatomize kontrol grubunda görülmeyen spesifik kan hormon seviyeleri paterni görülmektedir. Bu patern düşük insülin ve T3-T4 seviyeleri, yüksek glukagon ve kortikosteroid seviyeleri ve sabit plazma kalsitonin seviyeleri şeklindedir (28). Bu hormonal değişikliklerin çoğu DNA replikasyonunun başlangıcından saatler önce tespit edilmektedir. Bunlar rezeke edilen karaciğerin miktarı ile orantılı olup en az 24 saat devam etmekte olup

yavaş yavaş başlangıç durumuna dönmektedirler (28). Ancak hepatektomi sonrası hormonların kan düzeylerinde görülen değişikliklerin tek başına karaciğer regenerasyonunu stimule ettiğini söylemek gerçekçi değildir.

Karaciğer regenerasyonu üzerine yapılan pek çok çalışmanın ışığında normalde karaciğerin regenerasyonu üzerinde en az 5 peptid ve 2 non-peptid yapıda hormonun ve bir çok sayıda esansiyel ve non-esansiyel aminoasitin etkili olduğu gösterilmiştir. Peptid hormonlardan üçü olan insülin, glukagon, ve EGF bu etkileşimde esas regülasyonu sağlarlar, çünkü bunlar karaciğer hücreleri üzerine direkt etkilidirler. Diğer iki peptid olan PTH ve kalsitonin, büyüme için mutlaka gereklidirler, fakat muhtemelen ekstrahepatik rolleri daha ağırlıktadır. Zira primer hepatosit hücre kültüründe proliferasyon açısından inaktiftirler, non-peptid yapıda olan iki non-peptid hormon tiroksin ve glukokortikoidlerdirler. Bunlar hepatosit proliferasyonunu bazı özel şartlar altında modüle etmektedirler ve hatta bazı durumlarda paradoksal etkileri bile vardır (28).

Starzl, insülinin portal venöz kanda bulunan en önemli hepatotrofik faktör olduğunu bildirmiştir, glukagonun ise regenerasyonda bariz etkisi olmadığını savunmuştur (30). Whittmore ise bunun tam tersini savunarak glukagonun regenerasyon üzerinde en önemli düzenleyici humoral faktör olduğunu savunmuştur (31).

Yapılan çalışmalar regene olan karaciğer hücrelerinin embriyojenik karaciğer hücrelerinden daha fazla çoğalma kapasitesine sahip olduğunu göstermiştir. Karaciğer hücre kültürüne, parsiyel hepatektomize sıçanın serumu ilave edildiğinde hepatositlerin büyüme ve çoğalması stimule olmaktadır.

İnvitro kültürlerde hücre-hücre temasının hücre çoğalması üzerine etkisi tespit edilmiştir. Buna örnek olarak düşük yoğunluktaki kültürlerde DNA, protein ve kolesterol sentezi stimule olurken, yüksek yoğunlukta trigliserit sentezi stimule olur, mitotik aktivite azalır. Mac Mahon tarafından tanımlanan hepatik proliferasyon inhibitörü (HPI) daha çok venöz akım alanında bulunur ve

regenerasyon esnasında bu alanda daha az mitotik aktivitenin gözlemlenmesi sağlar (19).

Parsiyel hepatektomiden sonra kan östrojen düzeylerinde artma ortaya çıkar ayrıca karaciğerdeki östrojen reseptörleride artış gösterir. Östrojen antagonisti olan tamoksifen ile hepatosit proliferasyonu inhibe olur (32).

Splenektominin karaciğer regenerasyonu üzerine stimulatör etkisi vardır. Miyata ve Kihara 1982'de dalaktan inhibitör bir faktör elde ettiler (SIF1), bir diğer inhibitör (SIF2) ise daha sonra Ohira tarafından elde edildi. Ancak tüm bu inhibitör faktörlerin karaciğer regenerasyonu üzerindeki kesin etkisini henüz tam olarak bilmemekteyiz (33,34).

Parsiyel hepatektomiden sonra portal kandaki gastrin düzeylerinde de anlamlı artış olur. Gastrin gastrointestinal kanalda atrofik etkiye sahiptir, mukozada DNA, RNA ve protein sentezini artırır. Tüm gastrointestinal kanalda bu etki yalnızca antrum ve özofagus'ta görülmez. Karaciğer üzerindeki etkilerini ortaya koymak üzere, 3 hafta önce antrektomi yapılmış sıçanlara parsiyel hepatektomi yapıldığında karaciğer regenerasyonunun kontrol grubuna göre anlamlı biçimde azaldığı gözlenmiştir. Daha sonra eksojen gastrin verilmesi ile regeneratif cevapta artış gözlenmiştir. Bu çalışma ile gastrinin karaciğer üzerindeki trofik etkisi gösterilmiştir. Ancak bu etkinin direkt hepatotrofik etki mi, yoksa insülin, glukagon, tiroksin ve EGF'de olduğu gibi regülatör etki mi olduğu tam olarak bilinmemektedir (35).

Hiperbarik Oksijen Tedavisi (HBO)

Tanım:

Hiperbarik oksijen tedavisi; tamamen kapalı bir basınç odasında, 1 atmosferden (1 ATA= 1 Bar= 760 mmHg) daha yüksek basınçta, aralıklı olarak %100 oksijen solunması şeklinde uygulanan bir tedavi şeklidir (36,37,38).

Hiperbarik oksijen tedavisinde dahiş fazı (kompresyon), genellikle 5-10 dakika sürer. Tedavinin uzunluğu, sıklığı ve uygulanacak basınç, hastaya ve hastalığa bağlı olarak belirlenir. Ancak %100 oksijenin solunabileceği maksimum basınç 3 ATA'dır (39,40).

Tarihçe:

1600'lü yıllarda bilimsel temele dayanmamakla birlikte, akut hastalıklarda yüksek basınç, kronik hastalıklarda düşük basınçla tedavi uygulanmak amacıyla ilk basınç odası Henshaw tarafından yapılmıştır.

Priestly 1775 yılında oksijen gazını bulmuş ve bu gazın tedavi edici özelliğini bildirmiştir (41).

Lavoisier ve Seguin, 1789 yılında oksijenin toksik etkilerini bildirerek, hiperbarik oksijen tedavisine karşı çıktılar (41).

Beddocs ve Watt, 1796'da oksijenin tıptaki uygulanması ile ilgili ilk kitabı yazdılar (41). Fransa'da Junod, Tabarie ve Pravaz adlı araştırmacılar, 1830'lu yıllarda 2 ve 4 ATA'lık basınçlarda iç organların basınçlarının arttığını, beyin kan akımında düzelme olduğunu gözlemladiler ve bazı hastalıkların tedavisinde bu sistemi kullandılar (41,42,43).

1879'da fransız cerrah Fontain tarafından yapılan mobil bir basınç odası, çeşitli cerrahi girişimler ve fitiklı hastaların tedavisi sırasında kullanılmıştır (41).

19. yüzyıl başlarında Paul Bert ve Lorrain Smith, hiperbarik oksijenin santral sinir sistemi üzerine olan toksik etkilerini tanımlamışlardır. Bert, dekompresyon hastalığının tedavisinde hiperbarik oksijenin yerine normobarik oksijenin kullanımını önerirken, Triger, hiperbarik tedavi personelinin karşılaştığı zorlukları ortaya koymuştur (41,42).

Hiperbarik oksijen tedavisi 1930'lı yıllardan itibaren Amerikan ve İngiliz donanmaları tarafından dekompresyon hastalığının tedavisinde uzun süreli hava tabloları yerine rutin olarak kullanılmaya başlandı (44,45).

Hiperbarik oksijenin klinik olarak kullanılması Churchill-Davidson ve Boerema'nın çalışmaları ile başlamıştır. 1961 yılında Boerema ve Brummelkamp'in hiperbarik oksijeni gazlı gangrenin tedavisinde kullanmaya başlamalarını izleyerek, bilim adamları ve klinisyenler, deneyimlerini ve çalışmalarını paylaşmak amacıyla ilk kez 1963'te Amsterdam'da uluslararası bir toplantıda bir araya geldiler. Bu tarihten günümüze kadar gelen süreçte oluşturulan komiteler, her yıl yinelenen toplantılarda hiperbarik oksijen tedavisinin temellerini ve yeni gelişmeler ile uygulamalarını belirlemektedirler (45,46).

Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Etki Mekanizması

Yaşamın sürdürülmesi için gerekli olan oksijen gazının hiperbarik koşullarda kullanımı ile ilişkili terapötik ve toksik etkileri 2 temel yolla oluşur:

- 1) Artmış basıncın mekanik etkisi.
- 2) Artmış oksijen parsiyel basıncının etkisi.

A) Artmış basıncın mekanik (direkt) etkisi

Temel gaz yasalarından olan Boyle yasasına göre, sabit sıcaklık altında, gazların basınçları ve hacimleri arasında ters bir ilişki vardır. Basıncın artışıyla, dolaşımdaki ve dokulardaki gazların hacimleri ve gaz kabarcıklarının çapları küçülür. Ayrıca kabarcıkların yüzey gerilimleri de büyüklükleri ile ters orantılıdır. Büyük kabarcıklar küçüklerden daha stabildir. Basıncın mekanik etkisi en iyi dekompresyon hastalığı ve hava embolisi olgularının tedavisinde gözlenir. Bu hastalıklarda kabarcıkların HBO etkisi ile küçülüp kollabe olması sonucu, doku perfüzyonu yeniden sağlanabilmektedir.

B) Artmış oksijen parsiyel basıncının etkisi

1) Plazmada çözülmüş oksijen miktarının artması

Henry gaz yasası uyarınca, sabit bir sıcaklıkta, bir sıvı içinde çözünen gaz miktarı, o gazın parsiyel basıncı ile doğru orantılıdır. Bununla birlikte

solüsyondaki gaz miktarı da gazın çözünürlük kat sayısı ile bağlantılıdır. Çözünürlük kat sayısı farklı sıvılar için farklı değerlerde olup sıcaklıkla değişir (47).

Normalde 1 gram Hb, 1.34 ml oksijen bağlayabilir. 100 ml kanda Hb konsantrasyonu, 15 gramdır. Hb %100 satüre edildiğinde 100 ml kan 20.1 ml Hb'e bağlı oksijen barındırır. 1 ATA'lık atmosfer basıncında hava solunduğunda %97 olan hemoglobin saturasyonunu %100'den daha fazla artırmak olası olmayacağından, kanda hemoglobinle taşınan oksijen miktarı artırılamayacaktır.

Hiperbarik koşullarda solunan oksijenin parsiyel basıncındaki artış nedeniyle plazmada çözünen miktar da artar (47). 1 ATA'da hava solunduğunda kanın 100 ml'sinde 0.3 ml olan çözünmüş oksijen miktarı, 3 ATA'da %100 oksijen solunduğunda 6.8 ml'e kadar yükselir (47).

1 ATA'da hava solunduğunda 100 ml. arteriyel kanda 20 ml. oksijen bulunurken, bu miktar venöz kanda 14 ml.'ye düşmektedir. Yani 100 ml kandan dokulara sağlanan oksijen miktarı, 6 ml.dir. Bu değer 3 ATA'da 100 ml oksijen solunduğunda sadece plazmada çözünen oksijen miktarına eşittir. Bu durumdaoksi-hemoglobine gerek kalmaksızın, dokuların yeterli oksijen gereksinimi sağlanmış olacak.

2) Vazokonstriksiyon ve antiödem etki

Hiperbarik oksijen miyokard hücreleri üzerine etki ile uyarılabilirlik ve iletkenliği azaltır. Böylelikle bradikardiye neden olur. HBO, kalp atım hacminde azalmadan çok, bradikardiye bağlı olarak, kardiak outputta %10-20 arasında düşmeye neden olur. Kan basıncında ise herhangi bir değişiklik olmaz. Hiperoksinin vazokonstriktif etkisinden dolayı, dokulara giden kan miktarı azalır, ancak plazmada artmış olan çözünmüş oksijen parsiyel basıncı nedeniyle perfüzyon azaldığı halde dokulara yüksek düzeyde oksijen sağlanır. Bu arada

vazokonstriksiyon ve kan akımının azalması sonucunda ödem yaklaşık olarak %20 oranında azalır (41,48).

3) Yara iyileşmesi üzerine etki

Yaralanmış dokular hipoksik olup, doku PO₂ düzeyi genelde 20 mmHg'nın altındadır (49). Hipoksi, kapiller anjiogenezin uyarıcı olmasına rağmen, böyle bir ortamda fibroblastik proliferasyon ve kollagen sentezi yavaşlar. Kollagen gelişimi için 30-40 mmHg'lık doku PO₂ düzeyi gerekir, ve yeni kapillerler ancak bu kollagen matriks üzerinde gelişebilir (47,50).

4) Antitoksik etkiler

HBO, toksinlerin direkt üretimini inhibe ederek ya da etki metabolizmasını engelleyerek antitoksik etki gösterir.

5) Antibakteriyel etkiler

Tek hücreli mikroorganizmalar, özellikle bakteriler, hiperoksiye bifazik yanıt verirler. 1 ATA'da, %100 oksijenli ortamda E.coli ve Psödomonas aeruginosa, Staf. Aureus gibi aerob bakterilerin gelişmesi hızlıdır. Ancak 1.3 ATA üzerinde oksijen bu bakterilerin gelişimini inhibe eder.

PO₂'nin 30 mmHg'nın altında olması, lökositlerin antibakteriyel aktivitelerini ve fagositoz mekanizmasını bozmaktadır (45,50,51). Bu etkide oksijen-NADPH oksidaz sistemi, esas rolü oynamaktadır, ancak unutulmamalıdır ki bu sistem lökositlerin tek bakteriosidik mekanizması değildir.

HBO bakteriostatik ve bakteriosidik etkinliğini, serbest oksijen radikalleri aracılığıyla gösterir. Serbest oksijen radikalleri membran lipit ve proteinlerini okside edip, DNA'ya hasar vererek mikroorganizmaların büyümesi için temel metabolik işlevleri önler. Serbest radikaller ve reaktif oksijen ürünleri oluşumunu artıran HBO, antioksidan savunma sistemleri olmayan yada sınırlı olan bazı mikroorganizmaların hızlı ortadan kaldırılmasını sağlar. Aerobik

mikroorganizmaların serbest oksijen radikallerine ve diğerk oksidantlara karşı savunma mekanizmaları olmadığından, oksijenin öldürücü etkisine duyarlıdırlar. Hiperbarik oksijen, ayrıca enfekte ve nekrotik dokulardaki doku onarımını ve regenerasyonunu düzenleyerek, infeksiyonun ilerlemesini indirekt olarak önleyebilir (52).

6) Antibiyotik ve antifungal ajanların etkilerinin artırılması

HBO'nun aminoglikozitler gibi bakteri hücre duvarını geçişleri oksijen'e bağı aktif transport ile olan bazı antibiotikler ile birlikte, Trimetoprim ve Sulfisaksazol'un bakteristatik ve Amfoterisin'in bakterisidal etkisini artırdığı gösterilmiştir (53,54).

7) Kan hücreleri üzerine etkisi

HBO trombosit agregasyonunu azaltmakta, hematokrit değerini düşürmektedir. Eritrosit deformabilitesini artırmaktadır.

8) Serbest oksijen radikal hasarı üzerine etkisi

İskemi-reperfüzyon hasarının HBO ile artmadığı saptanmış olup, bu sonuç lökosit adhezyonunun azalmasına bağlanmaktadır. Ayrıca deneysel olarak antioksidan etkili süperoksit dismutaz enziminin de hiperokside arttığı gösterilmiştir.

Serbest oksijen radikallerinin oluşmasında etkisi bilinen ferröz demirin ve askorbik asitin HBO ile etkisizleştirildiği de bilinmektedir.

HBO tedavisinin endikasyonları

UHMS'in (undersea and hyperbaric medical society) 1999 yılında yayınladığı endikasyon listesi aşağıda verilmiştir.

A) Kesin endikasyonlar:

- 1) Akut hava veya gaz embolisi
- 2) CO zehirlenmesi, akut duman inhalasyonu ve siyanid zehirlenmesi

- 3) Klostridiyal myonekroz (gazlı gangren)
- 4) Crush injury, kompartman sendromu ve öteki akut travmatik iskemiler
- 5) Dekompresyon hastalığı
- 6) Yara iyileşmesinin geciktiği durumlar: diabetik yara, venöz staz ülseri, dekübitis ülserleri ve arteriyel dolaşım yetmezliğine bağlı ülserler
- 7) Aşırı kan kayıpları
- 8) Refrakter osteomyelit
- 9) Yumuşak dokunun nekrotizan enfeksiyonları
- 10) Radyasyon doku hasarı (osteoradyonekroz, hemorajik sistit)
- 11) Tutması kuşkulu deri greft ve flepleri
- 12) Termal yanıklar
- 13) Anaerobik ve mikst beyin abseleri

B) Rölatif endikasyonlar:

- 1) Kırık iyileşmesi ve kemik grefti uygulamaları
- 2) Akut trombotik ve serebrovasküler hastalıklar
- 3) Serebral ödem
- 4) Hidrojen sülfid zehirlenmesi
- 5) Lepramatöz lepra
- 6) Menenjit
- 7) Multiple skleroz
- 8) Akut karbontetraklorit zehirlenmesi
- 9) Pyoderma gangrenosum
- 10) Radyasyon enteriti ve proktiti

- 11) Akut santral retinal arter yetmezliği
- 12) Ani işitme kaybı
- 13) Refrakter mikozlar
- 14) İntraabdominal abseler
- 15) Örümcek sokması: kahverengi abseler
- 16) Skleroderma, Felty sendromu gibi kollagen doku hastalıkları
- 17) Medulla spinalis yaralanmaları
- 18) Migren

HBO tedavisinin yan etkileri :

Hiperbarik oksijen tedavisi sonucu oluşabilecek yan etkiler aşağıdaki gibi sıralanmıştır (40)

A) Hiperbarik ortama bağlı yan etkiler

- 1) Orta kulak barotravması
- 2) Sinüs barotravması
- 3) Klostrofobi

B) Oksijenin toksik etkileri

- 1) santral sinir sistemi oksijen toksisitesi
- 2) Pulmoner oksijen toksisitesi

HBO tedavisinin kontrendikasyonları :

HBO için kesin kontrendikasyonlar, tedavi edilmemiş pnömotoraks olguları iken, göreceli kontrendikasyonlar ise, sınırda kalp yetmezliği, gebelik, tedavi edilmemiş malignite, kontrol altına alınmamış astım, epilepsi, yüksek ateş gibi durumlardır (55).

Karaciğer Fonksiyon Testleri:

Transaminazlar: Bir amino grubunun, alfa aminoasitin, alfa keto asite transferini katalize eden enzim grubudur. Transaminazlar mitokondrial enzimlerdir. Esas kaynakları bilinmeyen bu enzimlerin bulunduğu dokular akut bir travmaya uğradığı zaman bu enzimler dolaşıma geçip aktivasyonlarında artma oluşur. Klinik çalışmalarda özellikle iki önemli tipi üzerinde durulmaktadır. Bunlar, serum aspartat, amino transferaz glutamik oksaloasetik transaminaz (AST/ SGPT) ve serum alanin amino transferaz, glutamik pürivik transaminazdır (ALT/ SGOT). Bu enzimler kalp ve karaciğer daha çok olmak üzere bütün vücut dokularında bulunurlar. Bir çok deneysel çalışma serum enzim düzeyi ile karaciğer yaralanması arasında doğru bir ilişki olduğunu göstermiştir (56,57).

Alkale fosfataz: Organizmada karaciğer, kemik başta olmak üzere barsak, plasenta ve böbrek gibi bir çok organda da bulunur. Esasında alkale fosfataz bir enzim olmayıp, izoenzim topluluğudur. Alkale fosfataz karaciğer hastalıklarında ve safra yolları hastalıklarında artış göstermektedir (56).

Laktat Dehidrogenaz: Karaciğer, kalp ve iskelet sistemi başta olmak üzere bir çok dokuda bulunur. LD-1 karaciğer fraksiyonunu gösterir . LDH artışı hücre zedelenmesini gösteren bir bulgudur (56,57).

Serum proteinleri: Karaciğer fizyolojisi kısmında anlatıldığı gibi birkaç gamma globülin dışında serum proteinlerinin hepsi karaciğer dokusunda yapılmaktadır. Bu proteinlerin düzeyleri bir çok karaciğer hastalığında olduğu gibi, karaciğer yetmezliği durumlarında da değişiklik göstermektedir (56).

Serbest oksijen radikalleri

Nitrik oksit (NO)

NO, yarı ömrü 4-50 saniye arasında olan, çok potent ve kararsız bir serbest radikaldir (58). NO Nitrik oksit sentetaz (NOs) tarafından L-arginin'den sentezlenir. NOs'in 3 izoformu vardır (58,59):

- 1) Nöronal NOs (Tip 1 NOs, nNOs)
- 2) Endotelial NOs (Tip 3 NOs)
- 3) İnducible NOs (Tip2 NOs, i NOs)

NO'in birçok fizyolojik işlevi vardır:

- 1) Nitrik oksit otheregülatuvar vazodilatasyonda görev alır: NO, EDRF (endothelium derived relaxing factor)'lerden biri olarak kabul edilir. Hem bazal koşullarda hem de aktivasyon durumlarında serebral, sistemik ve renal sirkülasyonun regülasyonunda önemli bir rol oynar. Transmural basınç 60 mmHg'nın altına düştüğünde veya damar endotel hücreleri gerildiğinde endotelial NOs salınır. NOs, komşu düz kas hücrelerinde diffüze olarak, NO'i sentezler. Miktarı artan NO, guanilat siklazı aktive ederek GTP'den cGMP sentezlettirir. cGMP de, miyozinin defosforilasyonu sonucu vasküler düz kasları gevşetir (60).
- 2) İntrasellüler nörotransmisyonunda bir haberci gibi rol oynar (58).
- 3) NO üretimi bakteri, protozoa, helmint ve mantarlara yönelik makrofaj sitotoksitesinin temel mekanizmalarından biridir (58).
- 4) Antiviral savunmada da görev alır (58).
- 5) Antiplatelet ve antiagregan etkilidir (61).

Normal fizyolojik etkilerinin dışında, patolojik koşullarda aşırı miktarda üretilen NO'in, organizma üzerinde birçok zararlı etkisi vardır (62).

- 1) NO, gerek fizyolojik ve gerekse de zararlı etkilerinin çoğunu enzimlerin demir-sülfür merkezlerine etki ederek oluşturur. Mitokondriyal elektron transport zinciri enzimlerinden olan kompleks I, kompleks II ve cis-aconitase, merkezlerinde demir bulundurlar. Nitrik oksit, bu enzimleri inhibe ederek mitokondriyal respirasyonu durdurur (63,64).
- 2) Proteinlerin nötralizasyonuna yol açabilir (64).

3) Protein sülfidrilleri okside eder (64).

4) DNA'nın deaminasyonuna yol açar (64).

5) Nükleotid redüktazı inhibe ederek DNA replikasyonunu inhibe eder; böylece, apoptozisi tetikler (59).

6) Oluşan DNA hasarı, poli-adenozin-5'-difosforibaz sentetaz (PARS) enzimini aktive eder. Bu enzim, esansiyel substratların ve ATP'nin tükenmesine yol açarak, nörotoksisiteye neden olur (59).

7) Gliseraldehid-3-fosfat dehidrogenaz enzimini adenozin difosfat ribolizasyon mekanizmasıyla veya peroksinitrit oluşumu mekanizmasıyla inhibe eder. Glikolitik olan bu enzimin inhibisyonu, hücresel enerji üretimini durdurur (64).

8) Lipid peroksidasyonunu şiddetlendirir (65,66).

9) iNOs kaynaklı NO, endoteliyal kaynaklı NO üretimini inhibe ederek ve vasküler endoteli tahrip ederek vazokonstriksiyona neden olur (65,67).

10) Demir metabolizmasına etki ederek, oksidatif hasara ön ayak olur (59).

Glutasyon : Glutamik asid, sistein ve glisinden, gama-glutamil sistein sentetaz ve glutasyon sentetaz enzimleriyle oluşur. hücrenin protein yapısı dışındaki sülfidril grup içeriğinin 90% kadarını oluşturur.

GSH ; H₂O₂'i , lipid peroksidleri, disülfidleri, askorbatı ve serbest radikalleri indirgeyerek kendisi de okside glutatyona dönüşür. Okside glutasyon NADPH varlığında glutasyon redüktazla GSH'ya dönüşür (68,69).

GSH başlıca biotransformasyon sonucunda oluşan toksik ve zararlı maddelerin detoksifikasyonunda ve aminoasitlerin hücre içine taşınması gibi bir çok reaksiyonda koenzim olarak görev yapmaktadır.

Glutasyon'un ayrıca ürik asitin lipid peroksidasyonunda rolü olan, geçiş metallere demir ve bakırı bağlayarak serbest radikal reaksiyonlarını önlediği gösterilmiştir. Ayrıca O₂- ve OH- radikallerinin temizlenmesinde de rol alır.

MDA (Malon dialdehit) : Doymamış Yağ asitlerinin serbest radikallerle reaksiyonuna lipid peroksidasyonu denir. Hücre membranı yüksek oranda doymamış yağ asiti içerir ve lipid peroksidasyonu için en duyarlı hücresel elemandır (70,71,72). MDA bu lipid peroksidasyonu sırasında oluşan bir ara ürün olup, lipid peroksidasyonunun ve hücre membran hasarının bir göstergesidir (72).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız ' Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deneysel Tıp ve Hayvan Laboratuvarı' tarafından temin edilen ve ağırlıkları 210 ile 380 gram arasında olan 48 adet Sprague-Dawley cinsi sıçan 24'arlı iki eşit gruba ayrılarak yapıldı. Birinci grup deney grubu, ikinci grup ise kontrol grubu olarak kabul edildi. Her grup kendi içinde üç eşit alt gruba ayrıldı. Bütün sıçanlara %70 hepatektomi uygulandı. Sıçanlar oda ısısında ve standart kafeslerde sekizli gruplar halinde muhafaza edildiler. Gerek preoperatif, gerekse postoperatif dönemde hayvanlara standart labratuvar yemi ve çeşme suyu verildi.

Ameliyatlar, gruplar halinde ve diürnal değişikliklerin sonuca yansımalarını standartize edebilmek için sabah saat 9 ile 12 arasında yapıldı.

Sıçanlar kapalı kavanoz içerisinde eter anestezisi etkisi altında uyutuldu. Karın cildi, tüyler traş edildikten sonra, batikon solüsyonu ile temizlendi (Resim-5) . Median insizyon ile batına girildi. Higgins ve Anderson'un (1) standart %70'lik

hepatektomi tekniği ile karaciğerin sol ve median lobları ortaya konuldu (Resim-6,7,8) . Önce sol lob pedikülü 4/0 ipek ile bağlanarak rezeke edildi (Resim-7), ve daha sonra ise median lob pedikülü yine 4/0 ipek ile bağlanarak rezeke edildi (Resim-8). Tüm sıçanlarda geriye karaciğer sağ lobu ve caudat lob bırakıldı. Karın 2/0 atravmatik ipek ile tek kat halinde ve kontinü dikişler ile kapatıldı. Tüm ameliyatlar steril olmayan temiz şartlarda yapıldı.

Ameliyatın ortalama süresi 10 dakika olarak hesaplandı. Grupların hiç birisinde operatif ve postoperatif kayıp olmadı.

Birinci gruptaki sıçanların hepsi hepatektomi işlemi sonrası hiperbarik oksijen tedavisine alınırken, ikinci gruptaki sıçanlara hepatektomi dışında herhangi bir işlem uygulanmadı. Her grubun birinci alt grubu (1. ve 4. Gruplar) postoperatif ikinci gün, ikinci alt grupları (2. ve 5. Gruplar) postoperatif 4. Gün , üçüncü alt gruplar (3. ve 6. Gruplar) ise postoperatif 7. gün sakrifiye edildiler. Sakrifikasyon sırasında sıçanlara torakotomi ve laparotomi işlemleri uygulandı. Biokimyasal çalışmalar için gerekli olan toplam 6 cc kan intrakardiak olarak sağ ventrikülden alındı. Deneklerin karaciğer dokusu ise histopatolojik incelemeler için ve dokuda serbest oksijen radikallerinin bakılması için alındı. Histopatolojik inceleme için alınan doku örnekleri %10 formaldehit içersine konularak işlem zamanına kadar korunurken, serbest oksijen radikallerinin bakılması için alınan dokular ise -70 derecede dondurularak saklandı. Biokimyasal değerlendirme için alınan kan örneklerinden total ve direkt bilirubin değerleri, SGOT, SGPT, ALP, LDH, total protein ve albumin değerleri ile birlikte serbest oksijen radikallerinden NO (Nitrik Oksit), ve MDA (Malon dialdehit) ve ayrıca GSH (Glutatyon) parametreleri ölçümleri yapıldı.

Hiperbarik oksijen tedavisi uygulaması:

HBO tedavisi, İstanbul Tıp Fakültesi Deniz ve Sualtı Hekimliği Anabilim Dalında bulunan 0.28 m³ hacminde tek bölmeli deney basınç odasında gerçekleştirildi. Tedavi protokolü 1. ve 2. günlerde eşit aralıklarla günde 4

seans, 3. ve 4. günlerde yine eşit aralıklarla günde 3 seans, 5. ve 6. ve 7. günlerde eşit aralıklarla günde 2 seans şeklinde uygulandı. Her bir tedavi seansı; 10 dakikalık ventilasyon (basınç odası içini %100 oksijenlendirmek için), 60 dakika 50 feet derinlikte (2.4 ATA) dalış ve 10 dakika çıkış olmak üzere toplam 80 dakika idi.

1.grubun ilk alt grubuna (1.grup) ilk 2 gün sonunda, ikinci alt grubuna (2.grup) 4.gün sonunda, ve 3. alt grubuna (3.grup) 7.günde sakrifikasyon işlemi uygulandı.

Biokimyasal değerlendirme:

Toraks açıldıktan sonra sağ ventrikülden alınan heparinize kan örnekleri Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biokimya Ana Bilim Dalı laboratuvarlarında 2500xg'de +4 derecede 10 dakika santrifüj edilerek plazmaları ayrıştırıldı. Eritrositler ise %0.9'luk NaCl ile +4 derecede 2500xg'de 15 dakika santrifüj edilerek yıkandı. Bu işlem 3 kez tekrar edildikten sonra aynı gün yıkanmış eritrositlerde GSH (Glutatyon) tayin edildi. Elde edilen plazma örneklerinden ise yine aynı gün biokimyasal parametreler çalışıldı. Geriye kalan plazma örnekleri ise MDA ve NO çalışılması için, çalışma gününe kadar -70 derecede saklandı.

Biokimyasal çalışma için ayrılan karaciğer doku örnekleri çıkarıldıktan sonra sıvı azot içersine konularak çalışma anına kadar -70 derecede saklandı. Çalışma anında karaciğer doku örnekleri tartılarak 0.15 M.KCL ile homojenize edilerek %20 homojenatlar elde edildi. Elde edilen doku homojenatları daha sonra 30 saniye aralıklarla orta şiddette iki kez sonike edildi. Homojenizasyon ve sonikasyon işlemleri + 4 derecede yapıldı. Sonikasyon işlemi bittikten sonra MDA tayini için hazırlanmış homojenatlar 3000 rpm'de 10 dakika, NO ve GSH için hazırlanmış olanlar ise 15000 rpm'de 15 dakika santrifüj edilerek süpernatantlar elde edildi.

GSH tayini:

5-5'-ditiobis-2-nitrobenzoik asit ayıracı ile sülfhidril bileşiklerinin oluşturduğu stabil sarı renkli bileşiğin absorbanansı 4/2 nm'de okunur (73). Eritrositlerde sonuçlar mg/g.Hb, karaciğer dokusunda ise mg/g.protein olarak verildi.

MDA tayini:

Lipid peroksidasyonun son ürünü olan malon dialdehit'in asit ve sıcak ortamlarda tiobarbitürik asit ile verdiği reaksiyon sonucu oluşan rengin 535 nm'de spektrofotometrik analizidir (74). Plazma MDA sonuçları nmol/ml, doku sonuçları ise nmol/100mg.protein olarak verildi.

NO tayini:

Nitrat, nitrat redüktaz ile NADPH ve FAD+ varlığında nitrite indirgenir. NADPH'ın fazlası piruvat ve laktat dehidrogenaz etkinliğinde uzaklaştırıldıktan sonra ortamdaki nitrit , sulfonilamid ve N-(1-naftil)- etilendiamin ile reaksiyona girer. Oluşan pembe renkli diamin bileşiğinin absorbanansı 540 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü (75) (Roche, Cat No 1 756 281). Plazma ve doku NO sonuçları mikromol/L ve mikromol/ g.yaş doku olarak verildi.

Eritrosit Hb tayini:

Ferrisiyanür, hemoglobindeki demiri oksitler ve methemoglobine dönüştürür. Oluşan bu methemoglobin siyanürle reaksiyona girer ve sonuçta stabil siyanamethemoglobin'e dönüşür. Siyanamethemoglobine bağlı oluşan renkli bileşiğin absorbanansı 546 nm'de okunur (76).

Karaciğer dokusu protein tayini:

Doku proteinleri alkali ortamda Cu SO4 ile reaksiyona sokulur. Bakır peptid bağı-protein koordinasyon kompleksleri (Biüre kompleksi) oluşur. Ardından Folin-Ciocalteu fenol çözeltisi katılır. Biüre kompleksinin ve aromatik amino asitlerin folin ayıracını indirgemesi sonucu tungsten molibden mavisi karışımı bir

renk elde edilir. Bu renk spektrofotometrenin 750 nm dalga boyunda okunarak değerlendirilir (77).

Biokimyasal parametreler:

T.Bilirubin, D.Bilirubin, SGOT, SGPT, ALP, T.Protein, Albumin, LDH tayinleri Hitachi 717 otoanalizörü (Diasis kitleri) ile yapılmıştır.

Patolojik değerlendirme:

Patolojik değerlendirme için ayrılan karaciğer doku parçaları Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı laboratuvarlarında %10 konsantrasyonlu formaldehitte tespit edildi. Tespit edilmiş dokulardan farklı bölgelerden üç adet 0.2-0.3 cm kalınlıkta karaciğer dokusu histopatolojik inceleme için numaralandırılarak işleme alındı. Artan konsantrasyonlarda alkol, aseton, ksilen, ve 60 derece sıvı parafin içeren otomatik döküm takip cihazında (Shandon Hipercentre) dehidratasyon işlemi gerçekleştirildi. Mikrotomda kesit alabilmek için dokular parafin bloklara dökülüp donduruldu. Mikrotomlarda 3-5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Etüvde 60 derece ısıda ve ksilenle deparafinizasyon işlemi uygulandı. Azalan konsantrasyonlarda alkolden geçirilip dehidrate edilen kesitlere Hematoksilen-Eosin boyası uygulandı.

İmmünohistokimyasal boyama için alınan kesitler deparafinizasyon işleminden sonra PH 6 sitrat buffer solüsyonunda 4x5 dakika 800 W da mikrodalga fırında antijen retrieveal işlemi uygulandı. Dako firmasına ait PCNA antikoruyla predilüsyon uygulanarak kromojen olarak AEC, karşıt boya olarak hematoksilen kullanılarak boyandı (Resim-11).

Boyanan kesitler Olympus BX50 ışık mikroskobunda incelendi. Önce tüm kesitler genel olarak incelenip uygun alanlarda değişik 10 bölgede 400 x büyümede birden fazla çekirdek içeren hücre sayısı, mitoz sayısı değerlendirildi. Her vaka için 10 farklı bölgenin aritmetik ortalaması alındı (Resim-9,10).

İmmünohistokimyasal olarak uygulanan PCNA boyası için aynı mikroskopta her orguda 400x büyütmede 10 farklı alanda 100 hücrede boyanmış hücre oranı belirlendi. Her vaka için 10 farklı alandaki değerlerin aritmetik ortalaması alındı.

Patolojik değerlendirme parametreleri:

Mitoz indeksi:

Mitoz indeksi için 10 mikroskop alanında saptanan mitoz gösteren hücre sayısının aritmetik ortalaması alınarak, o sıçan için mitotik indeks belirlendi.

Çift çekirdekli hücreler:

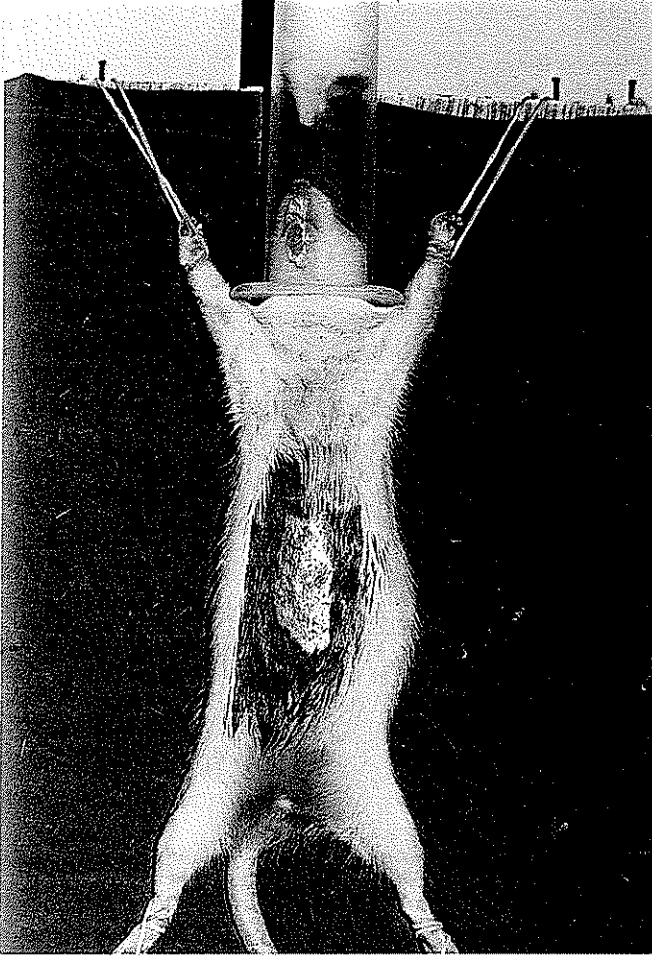
Regenerasyon göstermeyen normal karaciğer hücrelerinde oldukça seyrek izlenen çift çekirdek ve hiperkromatik iri nüveye sahip hücre formasyonu, normal şartlar altında regenerasyon gösteren karaciğer hücrelerinde belirgin olarak gözlenir.

Her denek için 10 mikroskop alanında saptanan çift çekirdekli hücre sayısının aritmetik ortalaması alınarak, o denek için çift çekirdekli hücre sayısı ile ilgili indeksi belirledik. Daha sonra alt gruplara ait bütün sıçanların aritmetik ortalaması alınarak gruplar arasında istatistiksel farklılık olup olmadığı saptandı.

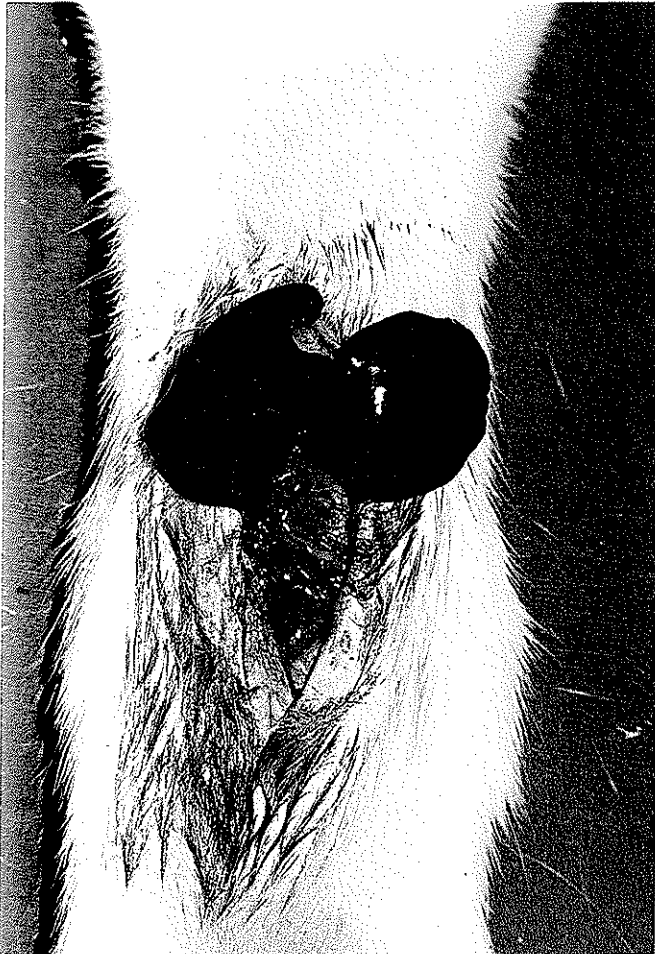
PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen):

PCNA evrim sürecinde önemli rol oynayan 36kDa ağırlığında bir moleküldür. PCNA , DNA polimeraz enzimi için bir ko-faktör rolü oynamasının yanısıra, DNA sentez ve tamiri sırasında önemli rol oynar (78,79). PCNA çok uzun yarı ömre sahip olan proteinler içerir. Ultraviyole ışınlarının deride PCNA yapımını artıracakları gösterilmiştir (79). Ayrıca PCNA yapımı in vivo ve in vitro olarak büyüme faktörleri ile artırılabilir. PCNA'nın hücre büyümesi, yenilenmesi ve tamiri sürecinde rol oynadığı son çalışmalar ışığında gösterilmiştir.

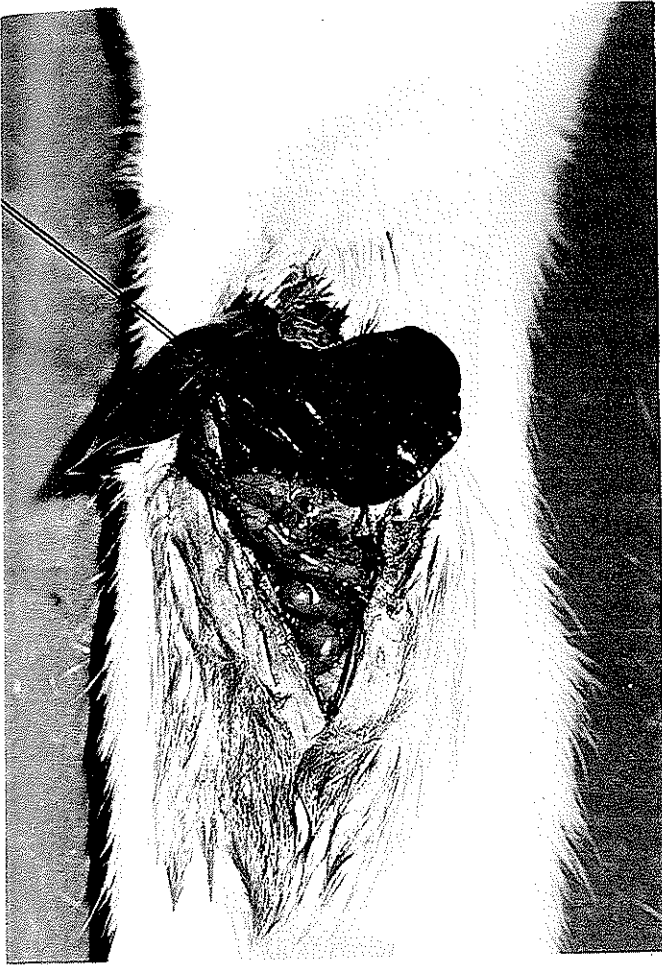
İstatiksel değerlendirme: Grupların istatiksel olarak karşılaştırılmaları sırasında SPSS-istatistik paket programı kullanıldı (SPSS: Statistical Package for Social Sciences). SPSS programında ise tek yönlü varyans analiz yöntemi uygulandı. İstatiksel değerlendirme sırasında formatların ortalamaları arasında gruplara göre fark arandı. Varyans analiz yönteminin tercih edilmesinin sebebi ikiden fazla grubun olmasıydı (iki grup olduğu takdirde student-t testi kullanılacaktı). İstatiksel değerlendirmeler İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Yüksek okulunda yapılmıştır.



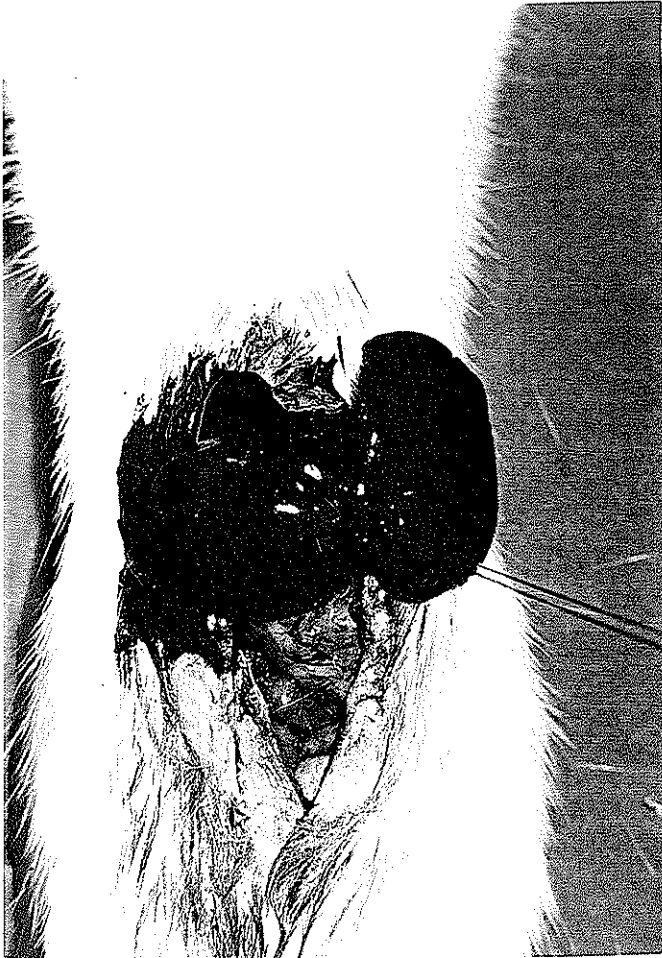
Resim-5: Sıçanların karın cildi traş edildikten sonra, batikon solüsyonu ile temizlendi.



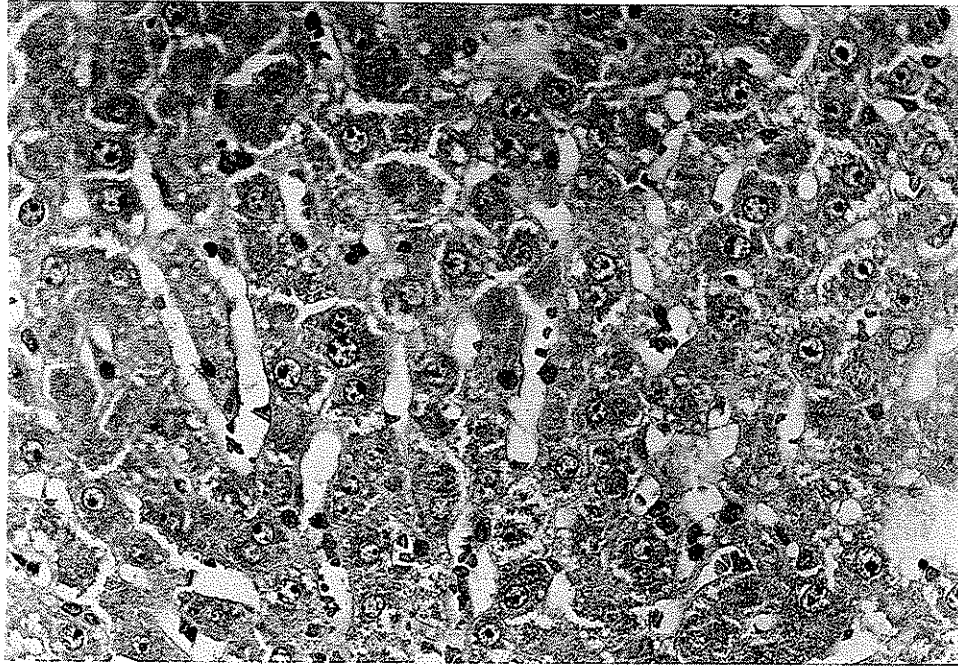
Resim-6: Median laparotomi ile batına girildikten sonra sıçan karaciğerinin genel görünümü



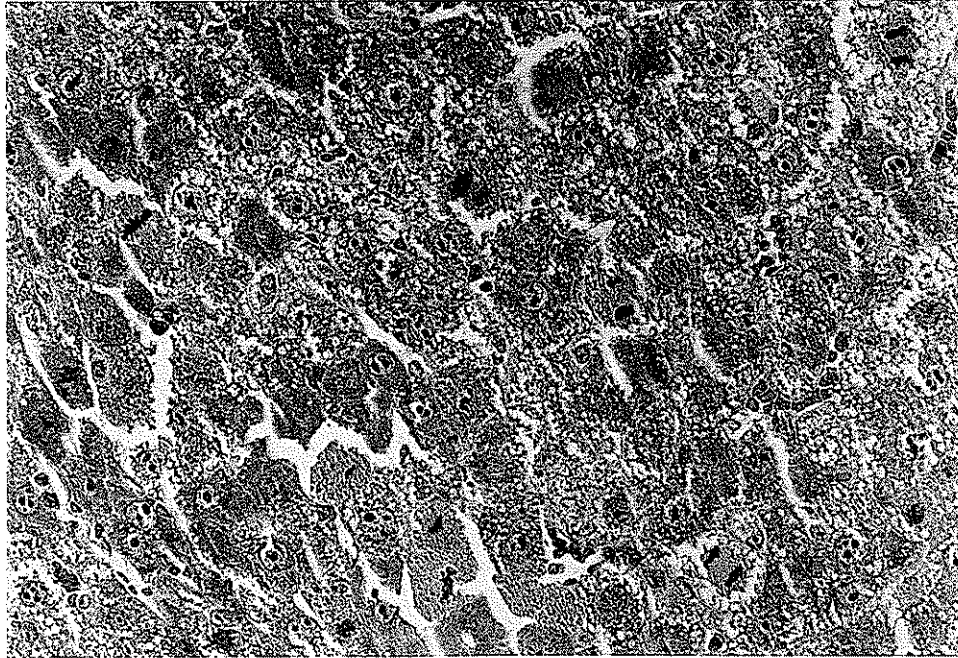
Resim-7: Karaciğer sol lobunun 4/0 ipek ile bağlanması.



Resim-8: Karaciğer median lobunun 4/0 ipek ile bağlanması



Resim-9: Karaciğer dokusunda çift çekirdek içeren hücrelerin görünümü (H.E boyama ile x 400 büyütmede)



Resim-10: Karaciğer dokusunda yüksek mitozu gösteren görünüm (H.E boyama ile x 400 büyütmede)

SONUÇLAR

Tablo-1: Total bilirubin değerinin 6 gruba göre tek yönlü varyans analiz tablosu

Grup	n	Ortalama	Standart sapma	F	P
1	8	0.137	0.106	34.584	0.0001
2	8	0.1	6.404×10^{-18}	34.584	0.0001
3	8	0.1	6.404×10^{-18}	34.584	0.0001
4	8	0.250	0.07559	34.584	0.0001
5	8	0.450	0.131	34.584	0.0001
6	8	0.462	0.0744	34.584	0.0001

$P=0.0001 < 0.05$ olduğundan 6 grubun total bilirubin değerleri ortalaması arasında anlamlı farklılık vardır. Scheffe testine göre bu farklılık 2,3 ile 1,4 ve 5,6 grupları arasından gelmektedir. 2. ve 3. gruplar en düşük, 1. ve 4. gruplar orta ve 5.ile 6. gruplar ise en yüksek düzeyde ortalamaya sahiptirler (Grafik-1).

1. Grup ile 5. ve 6. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
2. Grup ile 4.,5. ve 6. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
3. Grup ile 4.,5. ve 6. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
4. Grup ile 2.,3.,5. ve 6. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
5. Grup ile 1.,2.,3. ve 4. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
6. Grup ile 1.,2.,3. ve 4. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

Hepatektomi sonrası, HBO kullanımı ile orantılı olarak plazmada total bilirubin düzeyinde düşüş olduğu, ancak bu etkinin erken postoperatif dönemde daha az belirgin olduğu görülmektedir.

Tablo-2: Direkt bilirubin değerinin 6 gruba göre tek yönlü varyans analiz tablosu

Grup	n	Ortalama	Standart sapma	F	P
1	8	0	0	22.030	0.0001
2	8	0.075	0.04629	22.030	0.0001
3	8	0	0	22.030	0.0001
4	8	0.112	0.06409	22.030	0.0001
5	8	0.200	0.107	22.030	0.0001
6	8	0.213	0.03536	22.030	0.0001

$P=0.0001 < 0.05$ olduğundan 6 grubun direkt bilirubin değerleri ortalaması arasında anlamlı farklılık mevcuttur. Scheffe testine göre bu farklılık 1,3 ile 2,4

ve 5,6 grupları arasından ileri gelmektedir. 1. ve 3. gruplar en düşük, 2. ve 4. gruplar orta, ve 5. ile 6. gruplar ise en yüksek ortalamaya sahiptirler (Grafik-2).

1. Grup ile 4.,5., ve 6. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
2. Grup ile 5. ve 6. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
3. Grup ile 4., 5., ve 6. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
4. Grup ile 1., 3., ve 6. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
5. Grup ile 1., 2., ve 3. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
6. Grup ile 1., 2., 3., ve 4. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

Total bilirubin değerine paralel olarak HBO tedavisine alınan grupta plazma direkt bilirubin değerinde düşüş izlenmektedir.

Tablo3: SGOT değerinin 6 gruba göre tek yönlü varyans analiz tablosu

Grup	n	Ortalama	Standart sapma	F	P
1	8	1244.38	216.45	30.087	0.0001
2	8	185.50	40.03	30.087	0.0001
3	8	168.25	8.48	30.087	0.0001
4	8	720.00	503.65	30.087	0.0001
5	8	1354.00	184.57	30.087	0.0001
6	8	1095.25	319.85	30.087	0.0001

$P=0.0001<0.05$ olduğundan 6 grubun SGOT değerleri ortalaması arasında anlamlı farklılık mevcuttur. Scheffe testine göre bu farklılık 2,3 ile 4,6 ile 1,5 grupları arasından ileri gelmektedir. 2. ve 3. gruplar en düşük, 4. ve 6. gruplar orta ve 1. ve 5. grup ise en yüksek ortalamaya sahiptirler (Grafik-3).

1. Grup ile 2., 3., ve 4. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
2. Grup ile 1., 4., 5., ve 6. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
3. Grup ile 1., 4., 5., ve 6. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
4. Grup ile 1., 2., 3., ve 5. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
5. Grup ile 2., 3., ve 4. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
6. Grup ile 2. ve 3. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

SGOT'nin bir karaciğer nekroz parametresi olduğu ve karaciğer doku hasarını gösterdiği göz önünde tutulduğunda (80,81) , elde edilen sonuçların doğrultusunda HBO'nun hepatektomi sonrası karaciğer dokusunda oluşabilecek nekrozu ve buna bağlı meydana gelebilecek karaciğer yetmezliği riskini azaltabileceği sonucuna varılmaktadır. Bu etki özellikle postoperatif ikinci günden sonra ortaya çıkmaktadır.

Tablo4: SGPT değerinin 6 gruba göre tek yönlü varyans analiz tablosu

Grup	n	Ortalama	Standart sapma	F	P
1	8	779.50	142.43	19.549	0.0001
2	8	53.75	4.71	19.549	0.0001
3	8	59.13	3.44	19.549	0.0001
4	8	664.50	556.41	19.549	0.0001
5	8	1226.38	322.07	19.549	0.0001
6	8	866.63	319.03	19.549	0.0001

$P=0.0001 < 0.05$ olduğundan 6 grubun SGPT değerleri ortalaması arasında anlamlı farklılık mevcuttur. Scheffe testine göre bu farklılık 2,3 ile 4,1 ve 5,6

grupları arasından ileri gelmektedir. 2 ve 3. Gruplar en düşük, 4 ve 1. Gruplar orta, 5 ve 6. Gruplar is en yüksek ortalamaya sahiptirler (Grafik-4).

1. Grup ile 2. ve 3. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
2. Grup ile 1., 4., 5., ve 6. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
3. Grup ile 1., 4., 5., ve 6. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
4. Grup ile 2., 3., ve 5. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
5. Grup ile 2., 3., ve 4. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
6. Grup ile 2. ve 3. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

SGPT , SGOT gibi karaciğer dokusunda oluşan nekroz ve hasarın önemli bir göstergesidir (80,81). Özellikle uzun süreli HBO kullanımının SGPT değerinde belirgin ve istatistiksel anlamlı bir düşüşe sebep olduğu görülmektedir. Bu sonuçlar doğrultusunda HBO'nun karaciğer doku hasarı ve nekrozunu azaltıcı etkiye sahip olduğu düşünülmektedir.

Tablo-5: ALP (Alkalin fosfataz) değerinin 6 gruba göre tek yönlü varyans analiz tablosu

Grup	n	Ortalama	Standart sapma	F	P
1	8	880.25	171.18	14.957	0.0001
2	8	704.63	132.86	14.957	0.0001
3	8	926.63	142.06	14.957	0.0001
4	8	810.00	176.22	14.957	0.0001
5	8	1147.13	118.64	14.957	0.0001
6	8	1204.88	94.82	14.957	0.0001

$P=0.0001<0.05$ olduğundan 6 grubun alkali fosfataz değerleri ortalaması arasında anlamlı farklılık mevcuttur. Scheffe testine göre bu farklılık 2,4,1 ile 3,5 ve 6. gruplar arasından ileri gelmektedir. 2., 4., ve 1. gruplar en düşük, 3. ve 5. gruplar orta, 6. Grup ise en yüksek ortalamaya sahiptirler (Grafik-5).

1. Grup ile 5. ve 6. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
2. Grup ile 5. ve 6. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
3. Grup ile 6. Grup arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
4. Grup ile 5. ve 6. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
5. Grup ile 1, 2, ve 4. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
6. Grup ile 1, 2, 3, ve 4. Grup arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

ALP, bir karaciğer nekroz parametresi olup, karaciğer hasarının belirlenmesinde önemli bir göstergedir (80,81). Deney sonuçları karşılaştırıldığında özellikle HBO'nun geç dönemde ALP değerinin düşmesine sebep olduğu ve iki grubun benzer alt gruplarında istatistiksel farklılık olduğu görülmektedir.

Tablo 6: Total protein değerinin 6 gruba göre tek yönlü varyans analiz tablosu

Grup	n	Ortalama	Standart sapma	F	P
1	8	5.550	0.120	3.822	0.006
2	8	6.888	0.348	3.822	0.006
3	8	7.263	0.307	3.822	0.006
4	8	6.963	0.602	3.822	0.006
5	8	6.575	0.667	3.822	0.006
6	8	6.700	1.831	3.822	0.006

$P=0.006<0.05$ olduğundan 6 grubun total protein değerleri ortalaması arasında anlamlı farklılık mevcuttur. Scheffe testine göre bu farklılık 1 ve 3. Gruplar arasından ileri gelmektedir (Grafik-6).

1.Grup ile 3. Grup arasında anlamlı farklılık mevcuttur. Diğer gruplar arasında istatistiksel anlamda bir farklılık saptanmadı.

1.ve 3. Grupların total protein düzeyleri arasında ki farklılığın HBO tedavisi dışındaki etkenlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu gözlemi diğer gruplar arasında farklılık olmaması desteklemektedir.

Tablo7: Albumin değerinin 6 gruba göre varyans analiz tablosu

Grup	n	Ortalama	Standart sapma	F	P
1	8	2.325	0.238	2.807	0.028
2	8	2.938	0.160	2.807	0.028
3	8	3.200	0.227	2.807	0.028
4	8	3.950	0.896	2.807	0.028
5	8	3.050	0.959	2.807	0.028
6	8	3.425	1.765	2.807	0.028

$P=0.028<0.05$ olduğundan 6 grubun albumin değerleri ortalaması arasında anlamlı farklılık mevcuttur. Scheffe testine göre bu farklılık 1. ve 4. Gruplar arasından ileri gelmektedir (Grafik-7).

1.Grup ile 4. Grup arasında anlamlı farklılık mevcuttur, diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Albumin düzeyi açısından karşılaştırıldığında HBO tedavisi alan grup ile almayan grup arasında sadece her iki grubun birinci alt grupları arasında (1.-4.

Gruplar) farklılık mevcuttur. Bu farklılığın HBO'ya bağlı olabileceği düşünülmemektedir. Ancak düşük plazma protein seviyelerinin regenerasyon sürecine olumlu etkisi unutulmamalıdır (11).

Tablo8: LDH(Laktat dehidrogenaz) değerinin 6 gruba göre tek yönlü varyans analiz tablosu

Grup	n	Ortalama	Standart sapma	F	P
1	8	1219.00	235.55	1.389	0.248
2	8	985.75	331.90	1.389	0.248
3	8	1084.38	286.49	1.389	0.248
4	8	927.13	246.36	1.389	0.248
5	8	1194.25	273.77	1.389	0.248
6	8	1169.50	327.36	1.389	0.248

$P=0.248>0.05$ olduğundan 6 grubun LDH değerleri ortalaması açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Grafik-8).

Tablo9: Plazma MDA değerinin 6 gruba göre varyans analiz tablosu

Grup	n	Ortalama	Standart sapma	F	P
1	8	6.2375	0.3021	107.131	0.0001
2	8	4.7000	0.2928	107.131	0.0001
3	8	4.3500	0.2878	107.131	0.0001
4	8	6.4250	0.3284	107.131	0.0001
5	8	7.1625	0.2134	107.131	0.0001
6	8	7.2875	0.5222	107.131	0.0001

$P=0.0001 < 0.05$ olduğundan 6 grubun plazma MDA değerleri ortalaması arasında anlamlı farklılık mevcuttur. Scheffe testine göre bu farklılık 3,2 ile 1,4 ve 5,6 grupları arasından ileri gelmektedir. 2., 3. Gruplar en düşük, 1., 4. Gruplar orta, 5., ve 6. Gruplar ise en yüksek ortalamaya sahiptirler (Grafik-9).

1. Grup ile 2., 3., 5., ve 6. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
2. Grup ile 1., 4., 5., ve 6. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
3. Grup ile 1., 4., 5., ve 6. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
4. Grup ile 2., 3., 5., ve 6. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
5. Grup ile 1., 2., 3., ve 4. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
6. Grup ile 1., 2., 3., ve 4. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

MDA bir lipid peroksidasyonu ürünü olup, daha çok hücre membran hasarını göstermektedir. HBO tedavisi alan grupta plazma MDA düzeyinin düşük olması HBO'in hücre membran hasarını azaltabileceğini düşündürmektedir.

Tablo-10: Plazma NO değerinin 6 gruba göre tek yönlü varyans analiz tablosu

Grup	n	Ortalama	Standart sapma	F	P
1	8	76.2375	3.1459	49.410	0.0001
2	8	66.3625	5.4113	49.410	0.0001
3	8	56.4500	3.7883	49.410	0.0001
4	8	76.2375	4.0018	49.410	0.0001
5	8	80.2500	3.4965	49.410	0.0001
6	8	82.0500	3.1937	49.410	0.0001

$P=0.0001 < 0.05$ olduğundan 6 grubun plazma NO değerleri ortalaması arasında anlamlı farklılık mevcuttur. Scheffe testine göre bu farklılık 3, ile 2, ve 4, 1, 5, 6. Grupları arasından ileri gelmektedir. 3. Grup en düşük, 2. Grup orta, 4., 1., 5. ve 6. Gruplar ise en yüksek ortalamaya sahiptirler (Grafik-10).

1. Grup ile 2. ve 3. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
2. Grup ile 1., 3., 4., 5., ve 6. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
3. Grup ile 1., 2., 4., 5., ve 6. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
4. Grup ile 2. ve 3. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
5. Grup ile 2. ve 3. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
6. Grup ile 2. ve 3. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

HBO'nun serbest oksijen radikalleri üzerine olan etkileri tartışmalıdır. Bir çok çalışma HBO'nun serbest oksijen radikallerini artırdığını vurgularken, bazı çalışmalarda ise HBO'nun serbest radikalleri azalttığı savunulmaktadır. Bizim sonuçlarımıza bakıldığında, HBO'nun uygulama süresi arttıkça plazma NO değerinde belirgin ve istatistiksel anlam ifade eden düşüş gözlenmektedir.

Tablo-11: Karaciğer MDA değerinin 6 gruba göre tek yönlü varyans analiz tablosu

Grup	n	Ortalama	Standart sapma	F	P
1	8	123.7500	14.4395	122.299	0.0001
2	8	65.7500	5.7259	122.299	0.0001
3	8	61.1250	4.0510	122.299	0.0001
4	8	128.0000	7.6345	122.299	0.0001
5	8	136.0000	6.8452	122.299	0.0001
6	8	133.7500	10.6871	122.299	0.0001

$P=0.0001<0.05$ olduğundan 6 grubun karaciğer dokusunda ölçülen MDA değerleri ortalaması arasında anlamlı farklılık mevcuttur. Scheffe testine göre bu farklılık 3, 2 ile 1, 4, 5, ve 6. Gruplar arasından ileri gelmektedir. 3. ve 2. Gruplar en düşük ortalamaya sahipken, 1., 4., 5., ve 6. Grupların ortalaması daha yüksektir (Grafik-11).

1. Grup ile 2. ve 3. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
2. Grup ile 1., 4., 5., ve 6. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
3. Grup ile 1., 4., 5. ve 6. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
4. Grup ile 2. ve 3. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

5. Grup ile 2. ve 3. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

6. Grup ile 2. ve 3. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

HBO tedavisi karaciğer dokusunda MDA düzeyini düşürmüştür. Uygulama süresi arttıkça bu düşüş artmakta, ve istatistiksel anlam oluşturmaktadır. Bu düşüşün hücre membran hasarının HBO tedavisi alan grupta daha az olduğuna bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Tablo-12: Karaciğer NO değerinin 6 gruba göre tek yönlü varyans analiz tablosu

Grup	n	Ortalama	Standart sapma	F	P
1	8	0.6575	0.06042	21.086	0.0001
2	8	0.5563	0.06589	21.086	0.0001
3	8	0.5375	0.04234	21.086	0.0001
4	8	0.7062	0.07596	21.086	0.0001
5	8	0.8375	0.06541	21.086	0.0001
6	8	0.7525	0.1026	21.086	0.0001

$P=0.0001 < 0.05$ olduğundan 6 grubun karaciğer dokusunda ölçülen NO değerleri ortalaması arasında anlamlı farklılık mevcuttur. Scheffe testine göre bu farklılık 3,2 ile 1,4 ve 5,6 grupları arasından ileri gelmektedir. 3. ve 2. Gruplar en düşük, 1. ve 4. Gruplar orta, 5. ve 6. Gruplar ise en yüksek ortalamaya sahiptirler (Grafik-12).

1. Grup ile 5. Grup arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

2. Grup ile 4, 5, ve 6. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

3. Grup ile 4, 5, ve 6. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

4. Grup ile 2, 3, ve 5. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

5. Grup ile 1, 2, 3, ve 4. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
6. Grup ile 2 ve 3. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

HBO'nun kullanımına paralel olarak karaciğer dokusunda NO düzeyi düşüş göstermektedir.

Tablo-13: Karaciğer glutatyon değerinin 6 gruba göre tek yönlü varyans analiz tablosu

Grup	n	Ortalama	Standart sapma	F	P
1	8	2.8375	0.2200	45.568	0.0001
2	8	3.8625	0.3335	45.568	0.0001
3	8	4.0000	0.2726	45.568	0.0001
4	8	2.7375	0.4955	45.568	0.0001
5	8	2.1750	0.2605	45.568	0.0001
6	8	2.2000	0.3423	45.568	0.0001

$P=0.0001 < 0.05$ olduğundan 6 grubun karaciğer dokusundan ölçülen Glutatyon değerleri arasında anlamlı farklılık mevcuttur. Scheffe testine göre bu farklılık 5,6 ile 4,1 ve 2,3. Gruplar arasından ileri gelmektedir. 5 ve 6. Gruplar en düşük, 4 ve 1 orta 2 ve 3. Gruplar ise en yüksek ortalamaya sahiptirler (Grafik-13).

1. Grup ile 2, 3, 5, ve 6. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
2. Grup ile 1, 4, 5, ve 6. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
3. Grup ile 1, 4, 5, ve 6. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
4. Grup ile 2, ve 3. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
5. Grup ile 1, 2, ve 3. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

6. Grup ile 1, 2, ve 3. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

GSH (Glutasyon) toksik ve zararlı maddelerin ortamdaki uzaklaştırılmasını ve aminoasitlerin hücre içine taşınıp hücrenin yapısal elementlerine katılmasını sağlayan bir maddedir. HBO tedavisi uygulanan grupta glutasyon değerinin artması, HBO'nun hücreler üzerindeki olumlu etkilerinin bir göstergesidir.

Tablo-14: Eritrosit Glutasyon değerinin 6 gruba göre tek yönlü varyans analiz tablosu

Grup	n	Ortalama	Standart sapma	F	P
1	8	2.5250	0.3105	98.298	0.0001
2	8	4.3000	0.3207	98.298	0.0001
3	8	4.4625	0.3503	98.298	0.0001
4	8	2.4625	0.3462	98.298	0.0001
5	8	2.1125	0.3137	98.298	0.0001
6	8	2.0375	0.2264	98.298	0.0001

$P=0.0001 < 0.05$ olduğundan 6 grubun Eritrosit Glutasyon değerleri ortalaması arasında anlamlı farklılık mevcuttur. Scheffe testine göre bu farklılık 6, 5, 4, 1 ile 2 ve 3. Gruplar arasından ileri gelmektedir. 2, ve 3. gruplar yüksek ortalamaya sahipken 6,5,4 ve 1. Gruplar daha düşük ortalamaya sahiptirler (Grafik-14).

1. Grup ile 2 ve 3. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

1. Grup ile 1, 4, 5, ve 6. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

2. Grup ile 1, 4, 5, ve 6. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

3. Grup ile 2 ve 3. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

4. Grup ile 2 ve 3. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

5. Grup ile 2 ve 3. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
6. Grup ile 2 ve 3. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

Karaciğer dokusunda olduğu gibi eritrosit glutasyon değeride HBO tedavisi sonucu yükselme göstermektedir. Eritrosit glutasyon değerinin artması, kan hücrelerinin ortamdaki toksik maddelerden korunmasını sağlayabilmektedir.

Tablo-15: Çift çekirdek değerinin 6 gruba göre tek yönlü varyans analiz tablosu

Grup	n	Ortalama	Standart sapma	F	P
1	8	7.0250	2.8990	4.793	0.001
2	8	8.3188	3.7116	4.793	0.001
3	8	4.1088	1.0789	4.793	0.001
4	8	5.0000	2.8666	4.793	0.001
5	8	10.2313	1.7128	4.793	0.001
6	8	6.2762	3.9154	4.793	0.001

$P=0.001<0.05$ olduğundan 6 grubun çift çekirdek değerleri ortalaması arasında anlamlı farklılık mevcuttur. Scheffe testine göre bu farklılık 3, 4 ile 5. Grup arasından ileri gelmektedir. 3 ve 4. Gruplar en düşük ortalamaya sahipken 5. Grup en yüksek ortalamaya sahiptir (Grafik-15).

3. Grup ile 5. Grup arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
4. Grup ile 5. Grup arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
5. Grup ile 3 ve 4. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

Çift çekirdekli hepatositler normal karaciğer dokusunda nadir görülebilen ancak karaciğer rezeksiyonları sonrası, regenerasyon fazında sıklıkla rastlanabilen ve doku regenerasyonu hakkında bilgi verebilen hücrelerdirler. En yüksek çift çekirdek oranının, 5. grupta olması daha sonraki tablolardaki mitotik indeks ve

PCNA değerleriyle uyuşmamaktadır. Ancak çift çekirdekli hücre sayısı, regenerasyonu belirleyen faktörlerden sadece biri olmaktadır, ve bu değerin HBO grubundaki düşüklüğü tek başına regenerasyonun olumsuz etkilendiğini göstermemektedir.

Tablo-16: Mitoz indeks değerinin 6 gruba göre tek yönlü varyans analiz tablosu

Grup	n	ortalama	Standart sapma	F	P
1	8	4.8350	2.2412	20.931	0.0001
2	8	3.3888	1.7799	20.931	0.0001
3	8	0.8313	0.5114	20.931	0.0001
4	8	0.3250	0.6985	20.931	0.0001
5	8	0.1500	0.2268	20.931	0.0001
6	8	0.2250	0.3495	20.931	0.0001

$P=0.0001 < 0.05$ olduğundan 6 grubun mitoz indeksi değerleri ortalaması arasında anlamlı farklılık mevcuttur. Scheffe testine göre bu farklılık 5, 6, 4, ve 3 ile 1, ve 2. Gruplar arasından ileri gelmektedir. 5, 6, 4 ve 3. Gruplar en düşük 2, ve 1. Gruplar ise en yüksek ortalamaya sahiptirler (Grafik-16).

1. Grup ile 3, 4, 5, ve 6. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
2. Grup ile 3, 4, 5, ve 6. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
3. Grup ile 1 ve 2. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
4. Grup ile 1 ve 2. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
5. Grup ile 1 ve 2. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
6. Grup ile 1 ve 2. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

Hepatektomi sonrası erken dönemde regenerasyonun en aktif düzeyde olması beklenen bir olgudur, ancak HBO kullanılan ilk grup aynı şartlarada rezeksiyon yapılan ancak HBO kullanılmayan 4. grup ile karşılaştırıldığında belirgin farklılık tespit edilmiştir. Aynı farklılık yine 2. ve 5. Gruplar arasında gözlenmektedir. Bu sonuçlar HBO'nun regenerasyonu artırdığı lehine yorumlanabilir.

Tablo-17: PCNA değerinin 6 gruba göre tek yönlü varyans analiz tablosu

Grup	n	Ortalama	Standart sapma	F	P
1	8	63.7813	11.5940	48.312	0.0001
2	8	69.3050	29.0924	48.312	0.0001
3	8	5.6562	2.0723	48.312	0.0001
4	8	2.5281	2.5300	48.312	0.0001
5	8	1.4162	1.1866	48.312	0.0001
6	8	7.1175	6.6916	48.312	0.0001

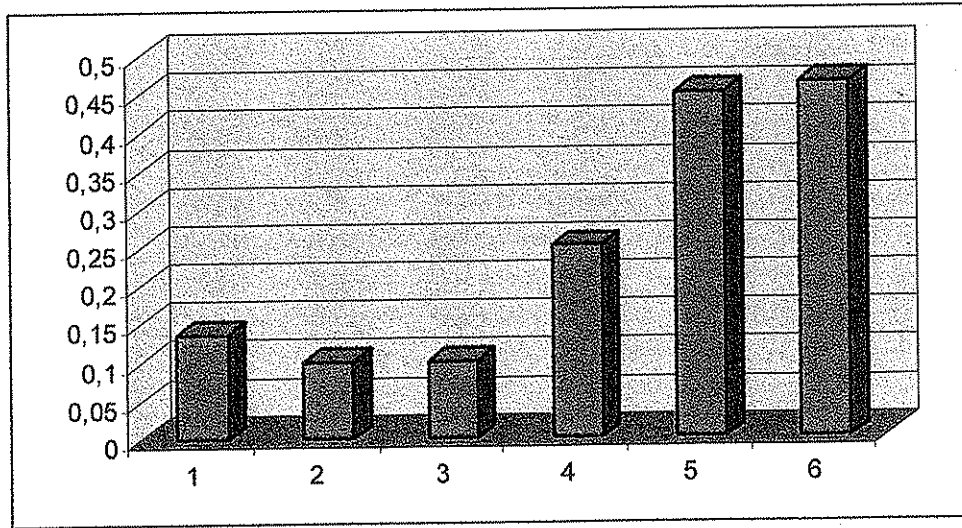
$P=0.0001 < 0.05$ olduğundan 6 grubun PCNA değerleri ortalaması arasında anlamlı farklılık vardır. Scheffe testine göre bu farklılık 5, 4, 3, 6 ile 1 ve 2. Gruplar arasından ileri gelmektedir. 5, 4, 3, 6. Gruplar en düşük ortalamaya sahipken, 1 ve 2. Gruplar en yüksek ortalamaya sahiptirler (Grafik-17).

1. Grup ile 3, 4, 5, ve 6. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
2. Grup ile 3, 4, 5, ve 6. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
3. Grup ile 1 ve 2. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
4. Grup ile 1 ve 2. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.
5. Grup ile 1 ve 2. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

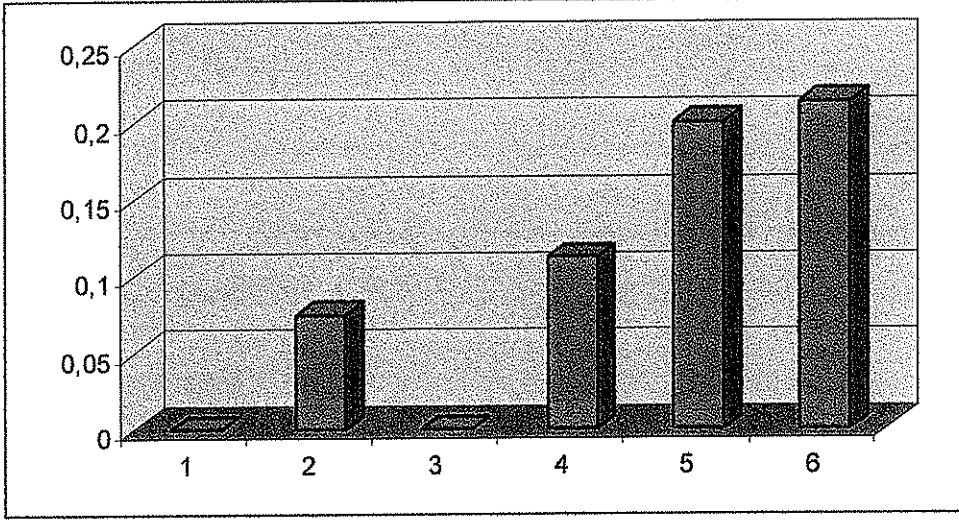
6. Grup ile 1 ve 2. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

HBO kullanımı ile PCNA değerlerindeki artış paralellik göstermektedir. PCNA'in, DNA yapımında ve hücre yenilenmesinde önemli bir molekül olduğu ve HBO'nun PCNA'yı artırdığı göz önünde tutulduğunda (78,79,82), HBO'nun karaciğer regenerasyonu üzerinde olumlu etkiye sahip olduğu hipotezi kuvvetlilik kazanır.

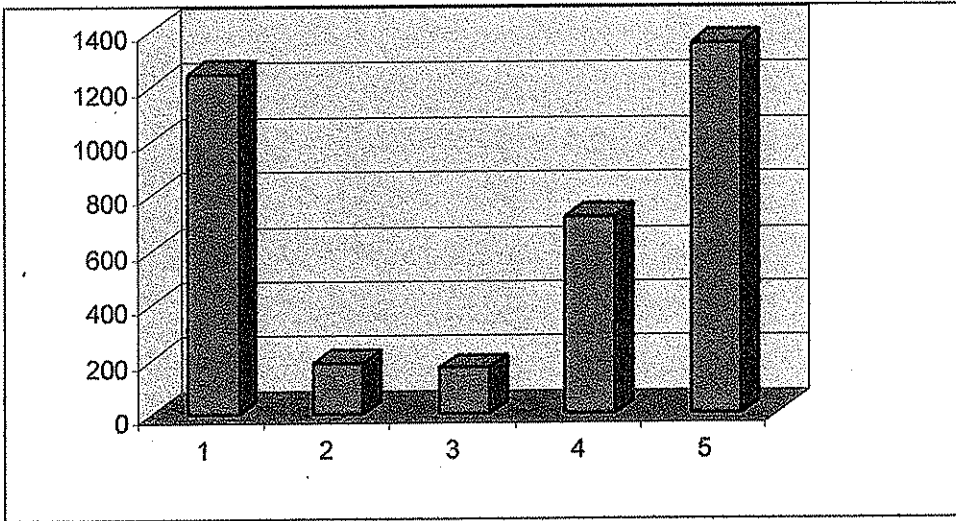
GRAFİKLER



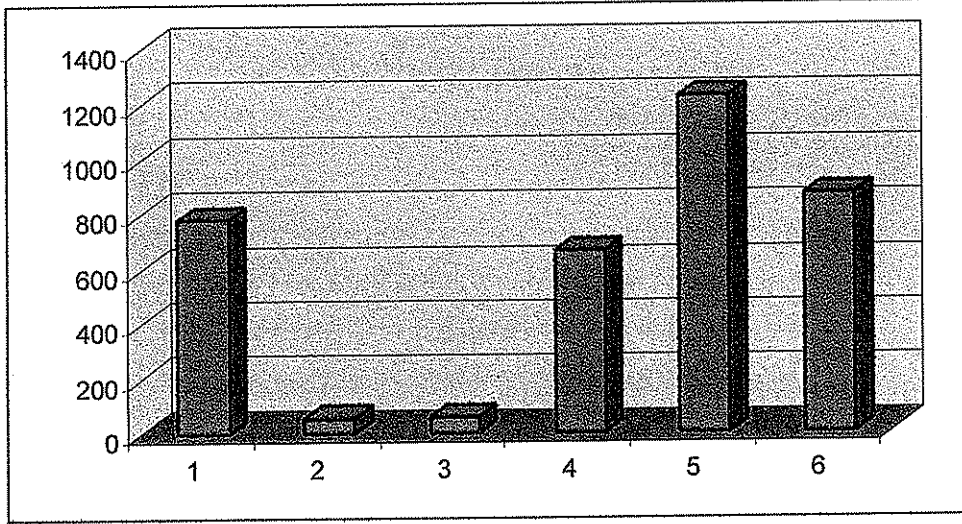
Grafik-1: 6 Grubun total bilirubin değeri ortalaması



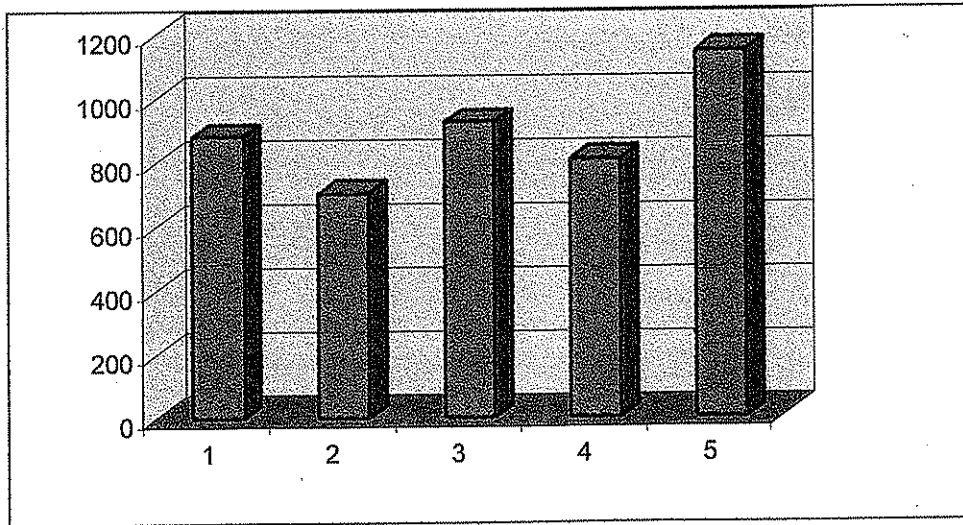
Grafik-2: 6 Grubun direkt bilirubin değerlerinin ortalaması



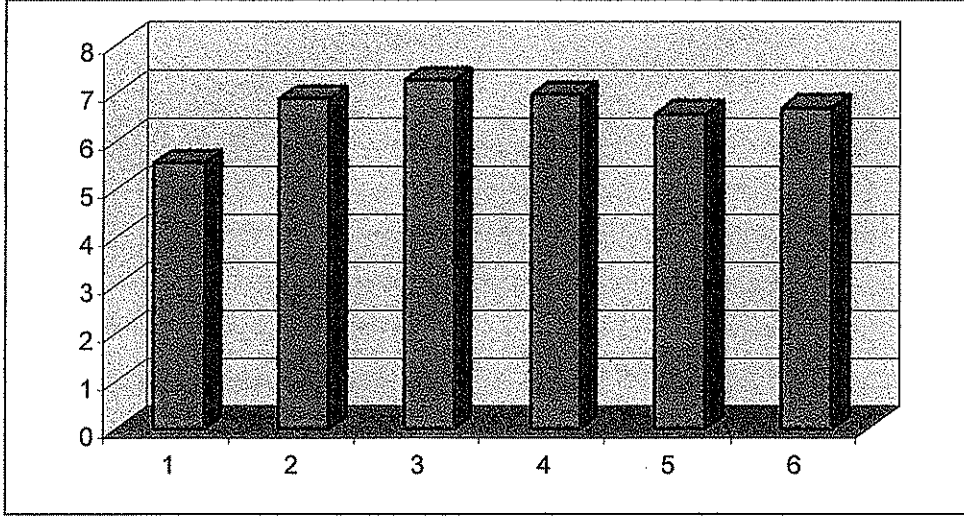
Grafik-3: 6 Grubun SGOT değerlerinin ortalaması



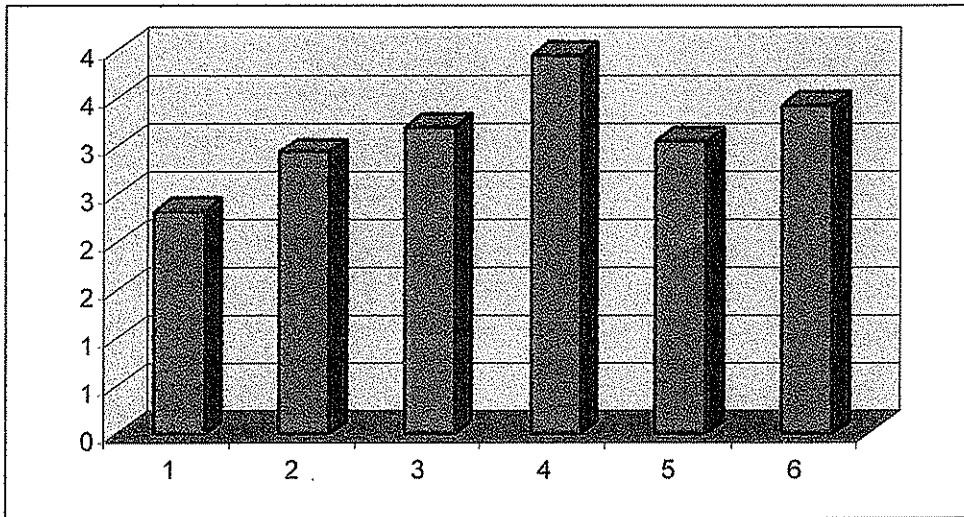
Grafik-4: 6 Grubun SGPT değerlerinin ortalaması



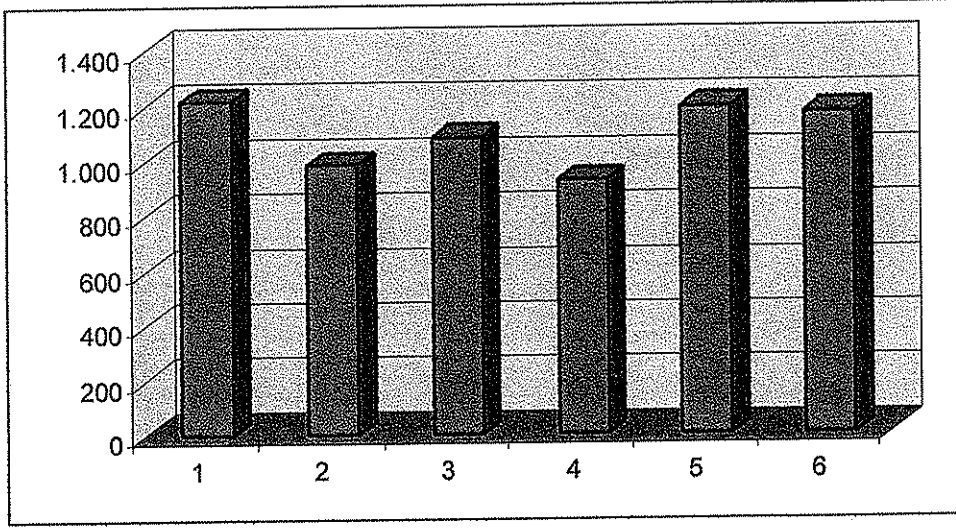
Grafik-5: 6 Grubun Alkali Fosfataz değerlerinin ortalaması



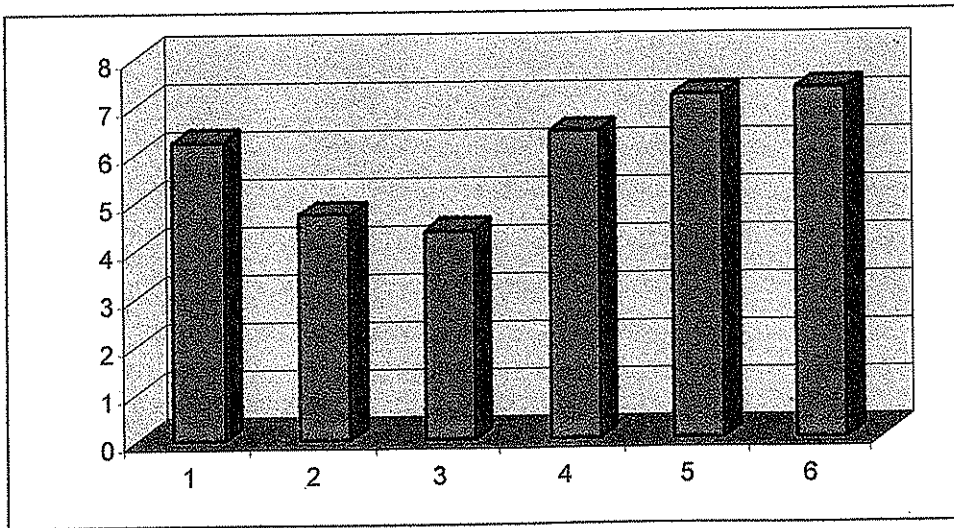
Grafik-6: 6 Grubun Total Protein değerlerinin ortalaması



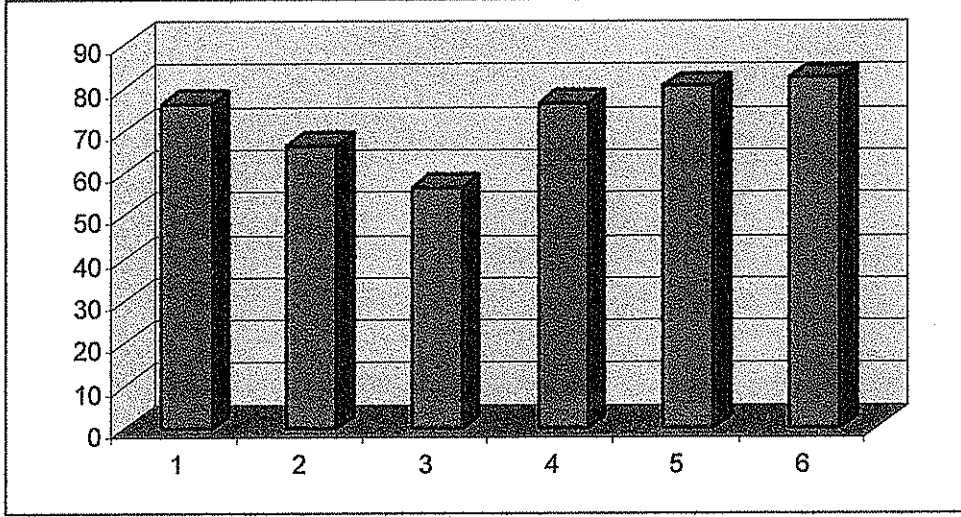
Grafik-7: 6 grubun Albumin değerlerinin ortalaması



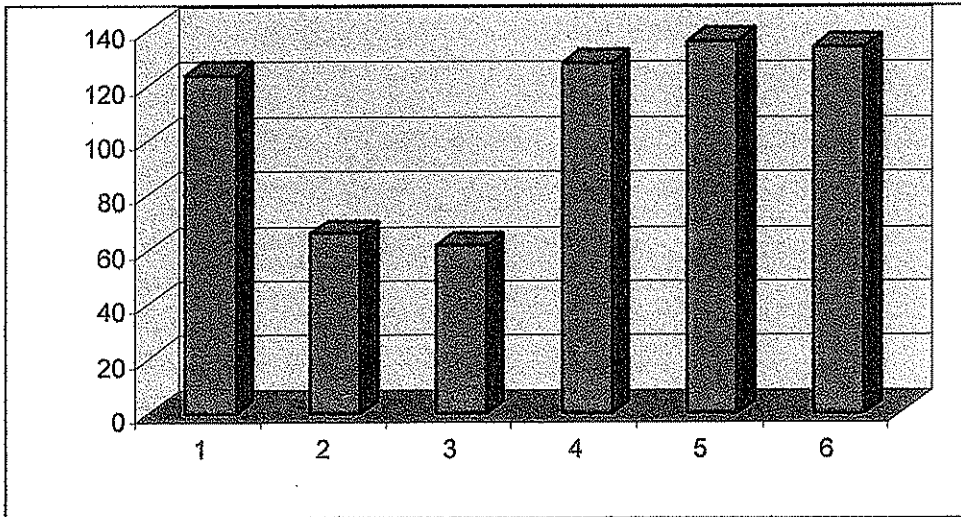
Grafik-8: 6 grubun LDH değerlerinin ortalaması



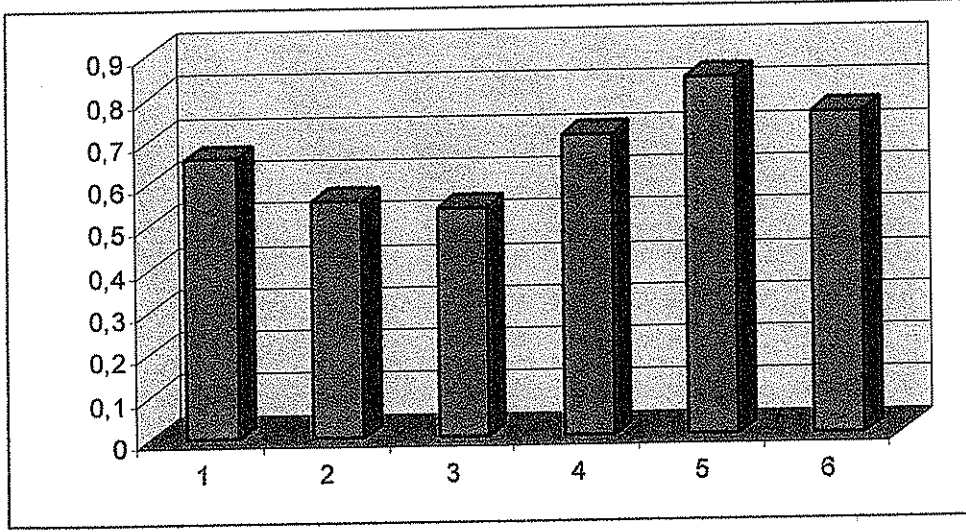
Grafik-9: 6 Grubun Plazma MDA değerlerinin ortalaması



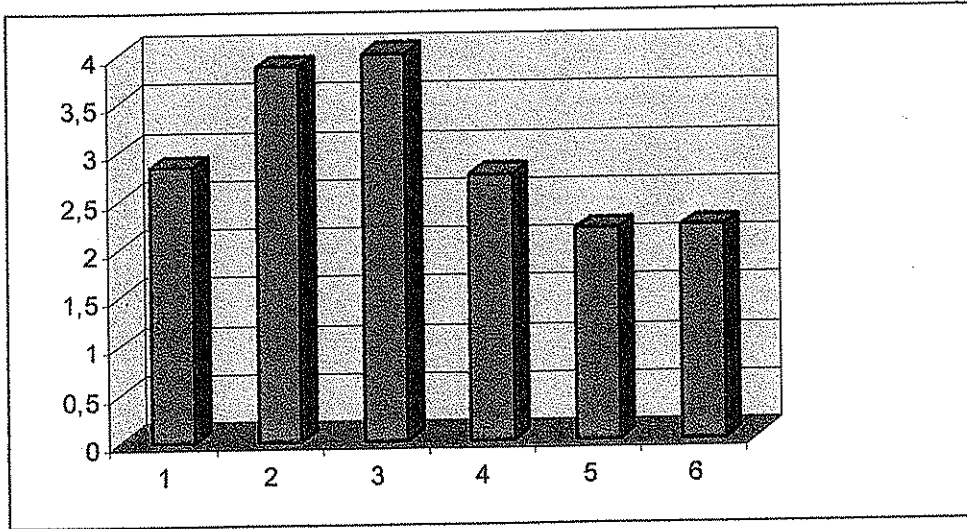
Grafik-10: 6 Grubun Plazma NO değelerinin ortalaması



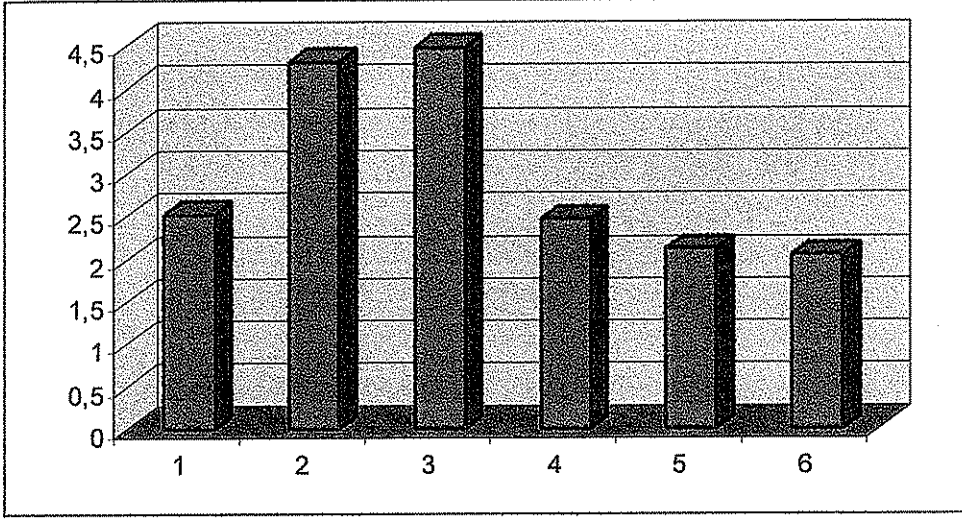
Grafik-11:6 Grubun karaciğer MDA değelerinin ortalaması



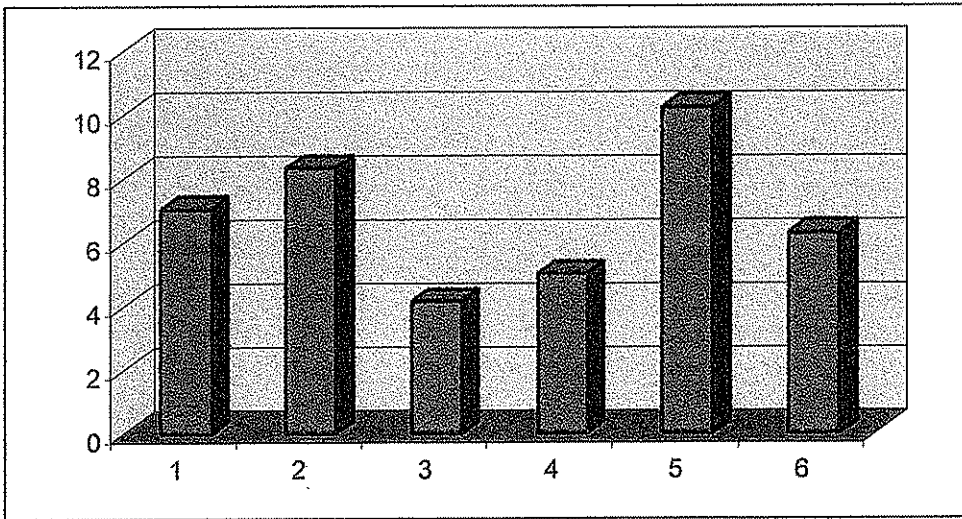
Grafik-12: 6 Grubun karaciğer NO değerlerinin ortalaması



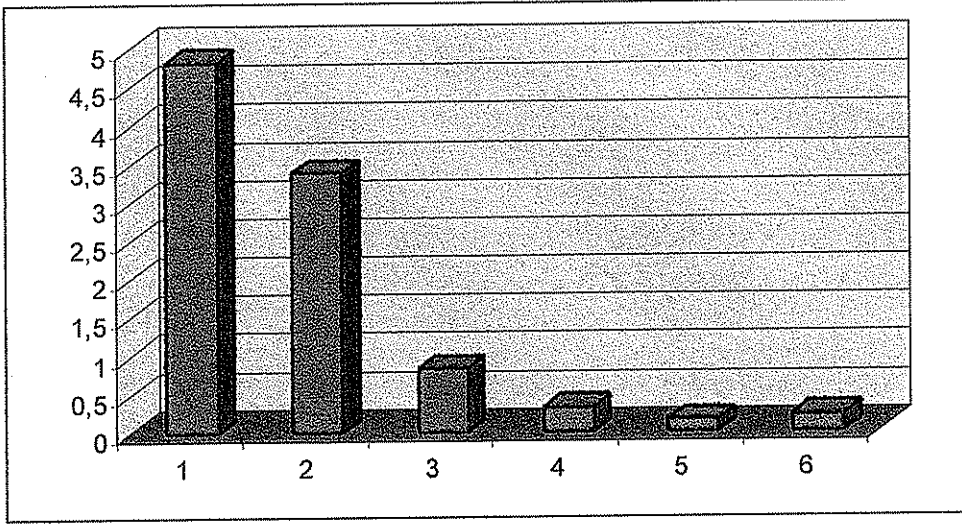
Grafik-13: 6 Grubun karaciğer Glutasyon değerlerinin ortalaması



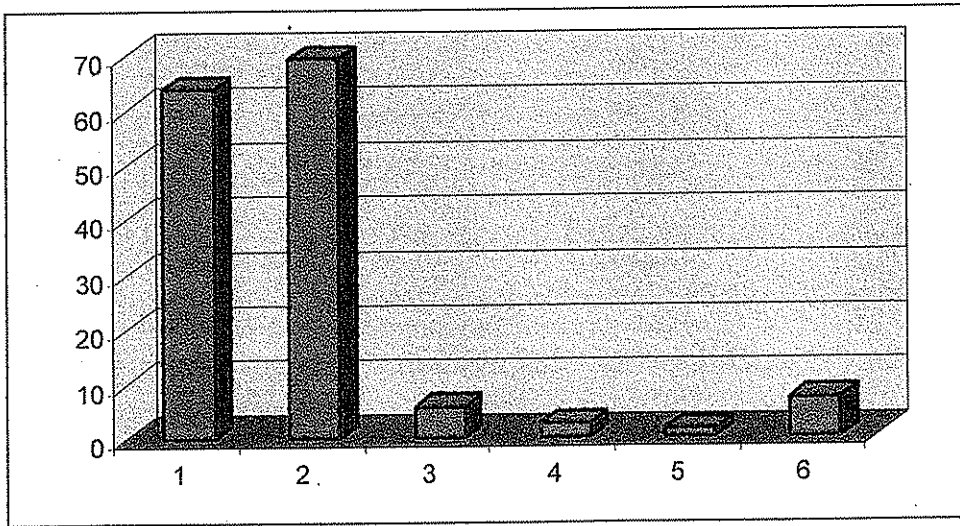
Grafik-14: 6 Grubun Eritrosit Glutatyon değerlerinin ortalaması



Grafik-15: 6 Grubun çift çekirdek değerlerinin ortalaması



Grafik-16: 6 Grubun mitoz indeks değerlerinin ortalaması



Grafik-17: 6 Grubun PCNA değerlerinin ortalaması

TARTIŞMA

Karaciğer dokusu üstlendiği önemli fonksiyonlardan dolayı , yaşamın sürdürülmesi için gerekli bir organdır. Günümüzde cerrahi tekniklerin ve ameliyat sonrası bakımın gelişmesi ile birlikte ister travmatik, ister tümöral olsun çeşitli sebeplerden dolayı hepatik rezeksiyonların sayısında giderek artış izlenmektedir. Karaciğer regenerasyonu, memelilerde görülen en hızlı doku büyümesidir (1,17). Regenerasyon karaciğer rezeksiyonundan sonra geride kalan lobların içerdiği tüm hücresel elemanların hipertrofisi ve hiperplazisinden ibarettir (17). Bu olayda regeneratif cevabın şiddeti, çıkarılan karaciğer dokusu ile orantılıdır (22). Sıçanlarda regenerasyon rezeksiyondan 24 saat sonra başlar ve yaklaşık 7-10 günde karaciğer eski ağırlığına ulaştığında regenerasyon işlemi sonlanır (15,17,19,20). Ancak bu kadar hızlı bir regenerasyon olmasına karşın masif rezeksiyonlar sonrası karaciğer yetmezliği tablosunun oluşmasını engellemek amacıyla bazen bu regenerasyon hızını artırma gereksinimi duyulmaktadır.

Parsiyel hepatektomiden sonra görülen 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 bir anormal bir artış ile fonksiyonlarında bir anormallik oluşmadan regenerasyon olayı gerçekleşir.

Hipertrofi ve hiperplazi iki ayrı hücresel aktivite olmalarına rağmen, çoğunlukla birlikte görülürler ve aynı mekanizma ile harekete geçerler (17).

Doku regenerasyonundan bahsedildiği zaman genellikle hiperplazi anlaşılır. 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 nedenle karaciğer dokusu, hücre hipertrofisi veya atrofisi ile birlikte regenerasyon kapasitesine sahiptir (83).

Mitozlar cevabın ilk 24 saatinde karaciğer fonksiyonel ünitesinin periferinde daha konsantre olur. Regenerasyonun erken fazında hücre çekirdek, ve çekirekçik boyutları iki katına ulaşır. Ayrıca sitoplazma yağ ve diğer inklüzyon cisimleri ile dolar. Sonuç olarak hızlı bir hücre hipertrofisi ortaya çıkar. Hücre bölünmesi ise bu olayları takip eder. Tüm hepatositler en azından bir kere, bazıları ise birçok kez bölünürler. Duktal hücreler ve kenar hücreleri de aynı fazlardan ancak daha yavaş olarak geçerler. Bundan sonra regenerasyon giderek azalarak hızla normal şekline döner (17).

Hepatik cerrahideki başarının temelinde, preoperatif değerlendirme ile konulan doğru endikasyon, uygun teknikle komplikasyonsuz cerrahi girişim ve iyi bir postoperatif bakım yatar. Bütün bu şartlar sağlandıktan sonra karaciğer regenerasyon yeteneği önemli bir faktör olarak karşımıza çıkar. Bu yeteneği preoperatif dönemde değerlendirmek büyük ölçüde mümkündür, ancak

postoperatif dönemde de regenerasyonu hızlandırmak ve artırmak için bir takım girişimlerde bulunulabilir. Literatürde karaciğer regenerasyon yeteneğini artırdığı düşünülen pek çok etkenden bahsedilmektedir, biz HBO'nun etki mekanizmaları nedeniyle karaciğer regenerasyonunu etkileyebileceğini düşünerek daha önce değindiğimiz deneysel modeli oluşturmaya çalıştık.

Teknik ilerlemelerle birlikte, %70-80'lere varan hepatektomilerin sayısında artış izlenmiştir. Normal ve sorunsuz hasta popülasyonlarında karaciğer dokusu ortalama 6-12 ay içersinde kendini yenileyerek preoperatif boyutlarına ulaşmaktadır. Ancak sirotik bireylerde regenerasyon, sağlıklı karaciğerde olduğu gibi gelişmez, yetersiz regenerasyon nedeniyle sirotik karaciğerde geniş rezeksiyonlar kontrendikedir. Başvurulan preoperatif inceleme yöntemleri ile hastanın ne genişlikte bir rezeksiyonu tolere edebileceği doğru olarak ortaya konulabilirse de, bir başka sorunda ameliyat sırasında ortaya çıkar. Hepatik cerrahide intraoperatif kanamayı önlemek için sıklıkla anatomik segment rezeksiyonu önerilir, ancak bu hem teknik olarak güçtür, hem de ameliyat süresini uzatır. Bu nedenle sıklıkla atipik karaciğer rezeksiyonları ve intraoperatif kanamayı kontrol etmek amacıyla da Pringle manevrası uygulanır. Hepatoduodenal ligamanın risksiz olarak oklüze edilebileceği sürenin ne olması gerektiği, hayati önemi olan, cerrahi bir problemdir. Özellikle de sirotik karaciğerde bu durum daha da önem kazanır. Karaciğer bakiye dokusundaki iskemik hasar şiddetinin, uygulanan Pringle manevrası süresi ile ilgisi vardır. Oklüzyon süresi uzadığında meydana gelecek iskemik hasar da, regenerasyon fenomeni üzerinde ayrı bir yük getirecektir. Karaciğer transplantasyonlarındaki soğuk ve sıcak iskemi periyodlarında da karaciğerin regeneratif yeteneği önem kazanır (84,85).

HBO tedavisinin karaciğer regenerasyonu üzerindeki etkilerinin bilinmemesi gibi, HBO'nun serbest oksijen radikalleri üzerindeki etkisini tam olarak ortaya koyabilecek net bulgular hala mevcut değildir (86). Narkowicz ve arkadaşlarının

yaptığı bir çalışmanın sonuçlarına göre HBO serbest oksijen radikallerinin düzeyini kanda artırırken (87), Harabin ve arkadaşlarının çalışmasında antioksidant etkileri olan Katalaz ve GSHPx (glutatyon peroksidaz) düzeyinde HBO sonrası düşüş gözlenmesine rağmen, SOD (süper oksit dizmütaz) düzeyinde ise artış görülmektedir (88).

HBO'nun karaciğer parankimi üzerindeki etkileri hakkındaki bilgilerimiz oldukça sınırlıdır. Bhattacharya ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kronik viral hepatiti olan hastalarda, HBO tedavisi uygulanmıştır. Sonuç olarak HBO'nun komplikasyon oranlarını azaltmasının yanı sıra , karaciğer fonksiyonları üzerine olumlu etkileri olduğu izlenmiştir (16). Marzella bir takım hepatotoksik ajanlar kullanarak, karaciğer dokusunda nekroz geliştirmiş, ve HBO'nun etkilerini araştırmıştır. Sonuç olarak HBO'nun karbon tetraklorit'e bağlı nekrozu azalttığını ancak asetaminofen ve brombenzen kullanımı sonrası gelişen nekroza sinerjistik etki gösterdiğini bildirmiştir.

Yoshioka ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışma sonucunda, hepatic venöz hemoglobin oksijen saturasyonundaki artışın rezeksiyon sonrası, bakiye karaciğer dokusunda mitokondrial oksidatif fosforilasyon için gerekli olduğunu, ve hepatic regenerasyon için gerekli olan enerji tüketiminin sağlanmasında yardımcı olduğunu göstermişlerdir (89). Tsai ise rezeksiyonun erken dönemlerinde mitokondrial respirasyondaki değişikliklerin serbest radikallerin artışına bağlı oluşan doku hasarına bağlı olduğunu bildirmiştir. Bu serbest radikaller süperoksit dismutaz ile dokudan uzaklaştırılıp, doku hasarı önlenmeye çalışılmaktadır (90). HBO'nun bu enzimi artırıcı etkisinin karaciğer mitokondrial solunumunu serbest radikal hasarından koruyabileceği, ve regenerasyona katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

Daha önce bahsedildiği gibi HBO'nun etkisi sonucunda plazmada çözülmüş oksijen miktarı artmaktadır (47). Karaciğer çok iyi kanlanan bir organ olduğundan ve regenerasyon süreci için optimal oksijen saturasyonunun

gerekliliği gözönünde tutularak (91,82), HBO sonucu artmış plazma oksijen miktarının regenerasyonu artıracadı düşünöldü. Yine HBO'nun antiödem etkisinin rezeksiyon sınırlarındaki ödemi azaltacadı, böylece bu bölgelerde dolaşımı düzenleyip, hipoksiyi azaltabileceği, ve bu yolla regenerasyon hızı üzerine olumlu etkileri olabileceği düşünöldü (41,48).

Yukarıda bahsedilen bilgiler ışığında HBO'nun karaciğer regenerasyonu üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla oluşturulan deneysel modelimizde 2 ana grup ve bunların oluşturduğu 3'er alt grup (toplam 6 grup) çalışmaya dahil edildi. %70 hepatektomi uygulanan sıčanların kan örneklerinin biokimyasal ve doku örneklerinin histopatolojik incelenmesi yapıldı.

Karaciğer nekroz parametreleri olarak kabul edilen SGOT, SGPT, Alkali fosfataz ve LDH karaciğer dokusundaki nekroza paralel artış gösterirler (92,80), Bizim çalışmamızda, HBO uygulanan gruplarda SGOT, SGPT ve alkali fosfataz değerlerinin HBO uygulanmayan gruplara oranla daha düşük olduğu tespit edildi. HBO'nun bu etkisi özellikle postoperatif geç dönemde daha belirgin olarak görölmektedir. Bu sonuçlar doğrultusunda HBO'nun karaciğer rezeksiyonu sonrası oluşabilecek doku nekrozunu azaltılabileceği ve buna paralel olarak karaciğer regenerasyonunu artırabileceği düşünölmektedir.

Bilirubin metabolizması başlıca karaciğer tarafından yapılmaktadır. Bilirubin değerleri karaciğer travması (rezeksiyon) sonrası önemli bir parametre olup, karaciğer fonksiyonları hakkında bilgi vermektedir. Hiperbarik oksijen alan ve almayan gruplar arasındaki değerlendirme sonuçları iki grubun sonuçları arasında anlamlı farklılık olduğunu, ve bu farklılığın HBO grubu lehine olduğunu göstermektedir.

Protein doku ve yara iyileşmesi sürecinde önemli rol oynar. Bilindiği gibi plazma proteinlerinin büyük bir kısmı karaciğer tarafından sentez edilmektedir . Plazma proteinlerindeki düşüş, karaciğer hücrelerinde mitoz artışına ve dolayısıyla regenerasyonun hızlanmasına sebep olur (11). Total protein değerleri

açısından sadece 1. ve 3. gruplar arasında, albumin değerlerine bakıldığında ise 1. ve 4. gruplar arasında farklılık mevcuttur, ancak diğer gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılığın tespit edilememesi, bu farklılığın HBO etkisinden bağımsız olabileceğini, ve başka etkenlerce oluşmuş olabileceğini düşündürmektedir.

HBO'nun serbest oksijen radikalleri üzerindeki etkileri halen tartışma konusudur. Bir çok araştırmacı serbest oksijen radikallerinin HBO tedavisi sürecinde arttığını savunurken, diğer bir grup araştırmacı ise HBO'nun serbest radikalleri azalttığını öne sürmektedir.

Cerrahi işlemlerin sonucunda karaciğerde oluşan iskemi kaçınılmaz bir sonuçtur. Bu süreç içerisinde hepatik travma mikrosirkülasyonun bozulmasına ve artmış inflamatuvar cevaba sebep olur. Bu etkilere paralel olarak karaciğer sinüsoid hücrelerinde bazal seviyede NO üretilir, bu kademede üretimi sağlayan ise daha önce bahsedilen NO sentetaz enzimidir. Artmış NO inflamatuvar hücre aktivitesini azaltır ayrıca sitokinlerin ve lökositlerin adhezyonunu azaltarak reperfüzyon hasarının minimale inmesini sağlar (93).

Jarrar ve arkadaşları serbest oksijen radikallerinin özellikle ciddi travma ve kanamalardan sonra organ fonksiyonlarında oluşan depresyonda önemli rol oynadıklarını ortaya koyarak, bu radikallerin düzeylerinin normal sınırlarda tutulmasının özellikle kardiak ve hepatosellüler fonksiyonların düzelmesindeki önemini vurgulamışlardır (94).

Bizim yaptığımız çalışmada serbest oksijen radikallerinden olan NO, MDA ile birlikte GSH'nın plazma ve doku düzeylerine bakılmıştır. Elde edilen sonuçlar HBO kullanılan gruplarda plazma NO ve MDA düzeylerinin azaldığını göstermektedir. Karaciğer rezeksiyonu sonrası regenerasyon olayının ilerlemesinde önemle üzerinde durulan faktörlerden birisi karaciğer fonksiyonlarının daha erken dönemde normal düzeye gelmesinin sağlanması ve travmanın organ üzerinde olan depresyon etkisinin azaltılması olduğunu

biliyoruz. Serbest oksijen radikallerinin ve özellikle de NO'nun bu depresyonu artırdığı (94) hatırlanırsa, HBO'nun karaciğer fonksiyonlarının tekrar kazanılmasındaki rolü ortaya çıkacaktır. Elde edilen SGOT, SGPT, ALP, sonuçları da bu hipotezi desteklemektedir. Bu etkinin gelecekte özellikle karaciğer transplantasyonu sonrası karaciğer yetmezliğinin önlenmesinde ve fonksiyonların normale dönmesinde önem taşıyacağını tahmin ediyoruz. Buna paralel olarak karaciğer dokusundan elde edilen NO sonuçları HBO grubunda daha düşük seyretmektedir. Bu bulgular doğrultusunda HBO'nun nitrik oksitin karaciğer dokusu üzerinde yaptığı depresyon etkisini azalttığını düşünmekteyiz.

Ayrıca HBO alan grupta plazma NO düzeyi reperfüzyon hasarını önleyecek ve mikrosirkülasyonu devam ettirebilecek düzeydedir.

MDA bir lipid peroksidasyonu ürünü olup , özellikle hücre membran hasarı sonrası ortaya çıkabilmektedir. HBO tedavisi alan grupta plazma MDA düzeyinde anlamlı düşüş tespit edilmiştir. Bu sonuç HBO'nun hücre membran hasarını azaltabileceğini göstermektedir. Yine karaciğer dokusundan elde edilen sonuçlar karaciğer MDA değerinin HBO tedavisi alan grupta daha düşük olduğunu ve gruplar arasında anlamlı farklılık olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar plazma MDA değerine paralel olarak HBO'nun karaciğer rezeksiyonu sonrası oluşabilecek hepatosit membran hasarını azalttığını göstermektedir.

Karaciğer ve eritrosit glutatyon değerlerine bakıldığında HBO tedavisi alan gruplarda glutatyon değerlerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Glutatyon'un dokuda biotransformasyon sonucu oluşan toksik ve zararlı maddeleri ortamdaki uzaklaştırdığını, ve bu toksik maddelerin yaptıkları doku hasarını azalttığını biliyoruz. Öyleyse HBO, karaciğer ve kanda glutatyon düzeyini artırarak, en azından bunları toksik maddelerin etkisinden korumaktadır.

Karaciğer dokusunda regenerasyonun histopatolojik olarak gösterilmesi için kullanılan bir çok parametre vardır. Çift çekirdek sayısı, mitotik indeks, ve

PCNA bizim çalışmamızda kullandığımız parametrelerdir. Regenere olan karaciğer ağırlığı ve Ag-NOR sayısı yine kullanılabilir parametreler arasındadır. Ancak özellikle son dönemlerde öneminin ortaya çıkmasıyla birlikte PCNA'nın bu amaçla kullanımı artmıştır. PCNA hücre büyümesinde ve yenilenmesindeki önemli rolünün yanısıra DNA-Polimeraz enzimi için kofaktör görevi yapmaktadır. Normal regeneratif fazda olmayan hücrelerde bulunabilen PCNA, regenerasyon durumundaki hücrelerde oldukça artış gösterir (78,79,82). Eguchis ve arkadaşları bir transplant hastasında baktıkları PCNA değerini %40 olarak bulmuşlardır (95). Tonno ve arkadaşları ise PCNA'nın rezeksiyondan sonraki ilk 24-48 saat içerisinde maksimal düzeyde olduğunu ve daha sonra regenerasyon hızının azalmasına paralel olarak düşüş gösterdiğini vurgulamışlardır (96,97).

Bizim çalışmamızda PCNA değerinin HBO kullanılan grupta rezeksiyon sonrası 2.günde %65 civarında olduğu, daha sonra rezeksiyon sonrası 4. günde en üst düzeye ulaştığı ve %70'leri bulduğu görülmüştür. Bu değerler literatür değerleri ile uyum göstermesinin yanısıra Tonno ve Eguchis'in verdiği değerlerin üzerinde olup, maksimal düzeyine postoperatif dördüncü günde ulaşmaktadır. Ayrıca HBO kullanılmayan grupla arasında oldukça büyük farklılık mevcuttur. Bu farklılık kanımızca HBO kullanımına bağlı olarak oluşmaktadır, ve kısacası HBO kullanımıyla doğru orantılı olarak PCNA oranında ve dolayısıyla karaciğer regenerasyonunda artış izlenmektedir.

Çift çekirdekli, hiperkromatik hepatositlere normal karaciğer dokusunda rastlanır, ancak regeneratif fazdaki hepatositlerde sayılarında artış beklenir. Çalışmamızda HBO kullanılmayan grupta çift çekirdekli hücre sayısı daha fazla izlenmiştir, ancak daha önce bahsedildiği gibi, çift çekirdekli hücre sayısı sadece regenerasyon parametrelerinden bir tanesi olmaktadır, ve bir bütün halinde diğer parametreler ile birlikte değerlendirilmelidir.

Mitotik indeks, regenerasyonun en önemli parametrelerinden olup, 10 mikroskop alanında mitoz gösteren hücrelerin aritmetik ortalamasından oluşur. Çalışmamızda en yüksek mitotik indeks değeri HBO tedavisi uygulanan 1. ve 2. gruplara ait olup kendi eşdeğer karşıt gruplarıyla karşılaştırıldığında 15-20 kat daha fazladır. Bu sonuçlarda HBO'nun karaciğer regenerasyonu üzerinde ne derece etkili olduğunu göstermektedir.

Son olarak bütün gruplar birlikte değerlendirmeye alındığında HBO tedavisi uygulanan sıçanlarda çift çekirdekli hücre sayısı dışındaki parametrelerin, HBO tedavisinden olumlu etkilendiğini görmekteyiz. Bu sonuçların ışığında ileriki yıllarda, özellikle karaciğer transplantasyonu, ve major rezeksiyonlardan sonra HBO kullanımına doğru bir akımın oluşmasına neden olacağını düşünmekteyiz.

ÖZET

Amaç:

Çalışmamızda hiperbarik oksijen tedavisinin karaciğer dokusu üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

Yöntem:

Bu amaçla Sprague-Dawley türü sıçanlar kullanılmıştır. Denekler iki ana gruba, ve her ana grup ise iki alt gruba ayrılarak incelenmeye alınmıştır. Bütün sıçanlara %70 hepatektomi işlemi uygulanmıştır. 1., 2., ve 3. gruptaki sıçanlara HBO tedavisi uygulanmıştır. 4., 5., ve 6. gruptaki deneklere ise herhangi bir tedavi uygulanmamıştır. 1. ve 4. gruplar postoperatif 2. günde, 2. ve 5. gruplar postoperatif 4. günde, 3. ve 6. gruplar ise postoperatif 7. günde sakrifiye edilmişlerdir. Gruplar arası karaciğer nekroz ve regenerasyonunu karşılaştırmak

için biokimyasal ve histopatolojik çalışmalar yapılmıştır. Ayrıca HBO'nun serbest oksijen radikallerine etkisi araştırılmıştır.

Sonuçlar:

HBO tedavisinin karaciğer nekroz parametreleri olan SGOT, SGPT, ve alkali fosfataz düzeylerini düşürdüğü ayrıca serbest oksijen radikallerinden NO, ve MDA düzeylerini düşürdüğü, buna karşın hücreyi toksik maddelerden koruyan glutasyon düzeyini artırdığı tespit edildi. HBO tedavisinin önemli regenerasyon parametreleri olan mitotik indeks ve PCNA'yı artırdığı tespit edildi.

Tartışma:

HBO'nun karaciğer rezeksiyonu sonrası oluşabilecek nekroz derecesini azalttığı, ayrıca serbest oksijen radikallerini azaltıcı etkisinin yanısıra karaciğer regenerasyonu üzerinde olumlu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.

SUMMARY

Background:

We examined the effect of HBO therapy on the hepatic tissue and hepatic regeneration after hepatic resection.

Methods:

We were used Sprague- Dawley rats for our aim. We divided the experiment groups in two main groups, and each group were divided into three subgroups. %70 hepatectomy was performed to all rats. Group 1,2 and 3 were treated by HBO. No treatment was performed to group 4,5, and 6. In postoperative second day group 1, and group 4 , in postoperative fourth day group2, and group 5, and in postoperativeseventh day group 3, and group 6 was sacrificed.To compare the hepatic necrosis and regeneration between all groups, biochemical and

histopathological studies were done. Also, the effect of HBO on free oxygen radicals was examined.

Results:

Due to HBO therapy, SGOT, SGPT, and ALP, which are necrosis parameters in the hepatic tissue are decreased. NO, and MDA which are free oxygen radicals are increased. On the other hand GSH, which protects the cell against toxic materials are increased due to HBO therapy. PCNA and mitotic index both are important regeneration indicators, both are elevated in during HBO therapy.

Conclusion:

At the end of study, it is proven that HBO decreases the necrosis degree after hepatic resection, the effect of free oxygen radicals and also it has positive effect on hepatic regeneration.

KAYNAKLAR:

1. Higgins GM, Anderson RM: Experimental pathology of the liver of the white rat following partial removal. Arch. Path.,12:186,186-202,1931
2. 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
3. Zuidema GD: Shackelford's Surgery of the alimentary tract, fourth edition, volume 3, pennsylvania, W.B.Saunders, 1996
4. Skandalakis JE: Surgical anatomy and technique, New York, springer-verlag, 1994
5. Michels, NA: Variational anatomy of the hepatic, cystic and retroduodenal arteries: A statistical analysis of their origin, distribution

- and relations to biliary ducts in two hundred bodies. Arch. Surg 66:20.
1953
6. Healey JE.Jr, Schroy PC , Sorensen RJ : The intrahepatic distribution of the hepatic artery in man. J Int Coll Surg, 20:133.1953
 7. Couinaud C: Le foie. Etudes anatomiques et chirurgicales. Paris, Masson 1957
 8. Bismuth H: Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. World J Surg, 6:3,1982
 9. Warren WK : Atlas of surgery of the liver, pancreas and biliary tract, Appleton& lange, 1991
 10. Griffith JQ. Jr, Farris EJ: The rat in laboratory investigation. J.B. Lippincott Company, Philadelphia, Montreal, London, s.32, 1942
 11. Guyton AC : TextBook of medical physiology, seventh edition, Philadelphia, W.B.Saunders,1986
 12. Kraus-Friedmann,N: Hormonal regulation of hepatic gluconeogenesis. Physiol Rev, 64:170,1984
 13. Forker EL: Mechanisms of hepatic bile formation. Ann Rev Physiol, 39:323,1977
 14. Kwon AH, Inada Y, Uetsuji S, Yamamura M, Hioki K, Yamamoto M: Response of fibronectin to liver regeneration after hepatectomy. Hepatology 11:593,1990
 15. Nagasue N, Yukaya H, Ogawa Y, Kohno H, Nakamura T: Human liver regeneration after major hepatic resection. Ann Surg 206:30,1987
 16. Bhattacharya M, Kumar PG, Sahni TK: Hyperbaric oxygen therapy in paranchymal liver disease. J Assoc Physicians India 44(2): 106-8, Feb 1996

17. Hays DM: Surgical research aspects of hepatic regeneration. *Surg Gynecol Obstet* 139:609-619, 1974
18. Kountouras J, Boura P, Lygidakis NJ: Liver regeneration after hepatectomy. *Hepatogastroenterology* 48(38): 556-62, Mar-Apr 2001
19. Chamuleau RAFM, Bosman DK: Liver regeneration. *Hepatogastroenterol.* 35:309, 1988
20. Ethier C, Kestekian R, Beaulieu C, Dube C, Havrankova J, Gascon-Barre M: Vitamin D depletion retards the normal regeneration process after partial hepatectomy in rat. *Endocrinology* 126:2947, 1990
21. Madding GF, Kennedy PA: Trauma to the liver. W.B. Saunders company, Philadelphia, London, Toronto, 94-96, 1971
22. Mac Sween RNM, Anthony PP, Scheuer PJ: Pathology of the liver. Churchill Livingstone, Edinburgh, London, New York, s.6-7, 1979
23. Sigel B, Baldia LB, Dunn MR, et al: Humoral control of liver regeneration. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1023-1031, 1967
24. Levi JU, Zeppa R: Source of the humoral factor that initiates hepatic regeneration. *Ann. Surg.*, 174:3, 364-369, 1971
25. 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
26. Fisher B, Szuch P, Levine M, et al: The intestine as a source of a partial blood factor responsible for liver regeneration. *Surg Gynecol Obstet.*, 137:210-214, 1973
27. Fisher B, Szuch P, Levine M, et al: A portal blood factor as the humoral agent in liver regeneration. *Science*, 171:575-577, 1971

28. Leffert HL, Koch KS, Moran T, et al: Hormonal control of rat liver regeneration. *Gastroenterology*, 76:1470-1482, 1979
29. Jesus RP, Waitzberg DL, Campos FG: Hepatic regeneration; Role of growth factor and nutrients. *Rev Assoc Med Bras*, 46(3):242-54, Jul-Sep 2000
30. Starzl TE, Porter KA, Kashiwagi N, et al: Portal hepatotrophic factors, diabetes mellitus and acute liver atrophy, hypertrophy and regeneration. *Surg Gynecol Obstet*, 141:6,843-858, 1979
31. Whittemore AD, Kasuya M, Voorhees AB Jr., et al: Hepatic regeneration in the absence of portal viscera. *Surgery*, 77:3,419-426, 1975
32. Francavilla A, Polimeno L, Dileo A, Barone M, Ove P, Coetzee M, et al: The effect of estrogen and tamoxifen on hepatocyte proliferation in vivo and in vitro. *Hepatology*, 9:614, 1989
33. Miyata S, Kihara HK,: Selective inhibition of DNA synthesis by a protein released from spleen cells. *Journal of cellular physiology*, 110:315-317, 1982
34. 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
35. 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.
36. Myers RAM: Hyperbaric oxygen therapy: a commite report, undersea and hyperbaric medical society Inc. USA, 1986
37. Çimşit M: Hiperbarik oksijenin kullanım alanları, *Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Dergisi*, Hiperbarik Oksijenin Özel Sayısı, Cilt:2, Sayı:1, s:8-15, 1984

38. Pamela S, Grim MD, Lawrence J, Gottlieb MD, Allyn Bodie RN, Eric Baston MD: Hyperbaric oxygen therapy, JAMA, 25(16): 263, April 1990
39. Çimşit M: Hiperbarik oksijen tedavisi, Sendrom Ed: Yalıman A, Sayı16, 67-69, 1990
40. Davis JS, Dunn JM, Heimbach RD: Hyperbaric Medicine: Patient selection, treatment procedures and side effects. Problem wounds. The role of oxygen. Eds: Davis JS, Hunt TK, Elsevier, New York, chap:11, 225-235, 1988
41. Edmonds C, Lowry C, Pennefather J: Hyperbaric oxygen therapy, diving and subaquatic medicine. A diving medical center publ., Sydney, N.S.W., Australia, chap: 28:493-505, 1980
42. Kindwall E.P: A history of hyperbaric medicine, Ed: Kindwall E.P., Best publishing company, Arizona, 2-16, 1995
43. Jain KK: The history of hyperbaric medicine. Textbook of hyperbaric medicine. Eds: Jain KK, Neubauer R., Correa JG., Hogrefe and Huber publishers, Toronto, chap:1: 3-9, 1990
44. Davis JC, Hunt TK: Hyperbaric oxygen therapy, preface and background. Undersea and hyperbaric medical society Inc. Maryland, 1-4, 1979
45. Mader JT: Hyperbaric oxygen therapy: a comitte report. Bethesda, Undersea and hyperbaric medical society Inc. Maryland, 1989
46. Behnke AR: Brief history of hyperbaric oxygen therapy, Ed: Davis JC., Hunt TK., Undersea and hyperbaric medical society Inc. Maryland, 3-10, 1977
47. Basset BE, Bennet PB: Introduction to the physical and physiological bases of hyperbaric therapy. Hyperbaric oxygen therapy. Ed: Davis JC., Hunt TK, Undersea and hyperbaric medical society Inc. Maryland, 11-24, 1977

48. Myers RAM: Hyperbaric oxygen therapy: a comite report, undersea and hyperbaric medical society Inc. Maryland, 1986
49. Sheffield PJ: Tissue oxygen measurements. Problem Wounds. The role of oxygen. Wd: Davis, J.C., Hunt TK, New York, elsevierchap: 2,17-51,1988
50. Hunt TK, Niinikoski J, Zederfeldt BH, Silver IA: Oxygen in wound healing enhancement: Cellular effect of oxygen. Hyperbaric oxygen therapy. Ed: Davis J.C., Hunt; TK; Undesea medical society, Inc. Bethesda, Maryland 111-122, 1977
51. Stewart RJ, Yamaguchi KT, Mason SW, Kemp M, Madrigal M., Cinaci P: Hyperbaric oxygen treatment of burn wounds, effect on ATP, phosphocreatine and collagen synthesis in an animal model, UBR. Supp. 20:55-56, 1992
52. Park MK, Muhvich KH, Myers RA, Marzella R: Effects of hyperbaric oxygen in infectious disease: Basic mechanisms. Hyperbaric medicine practice Ed: Kindwall E.P., Best Publishing Co. 141-171, Arizona, 1995
53. Park MK, Myers RA, Marzella I: Oxygen tension and infections: modulation of microbial growth, activity of microbial agents and immunologic responses. Cli Infectious Dis. 14:720-740, 1990
54. Grim PS, Gottlieb LJ, Boddie A, Baston E: Hyperbaric oxygen therapy JAMA, vol: 263 (16), 2216-2220, 1990
55. Kindwall EP: Clinical hyperbaric oxygen therapy and medicine of diving . Ed: Bennet P.B., Elliot D.H., W.B. Saunders Company, London, 542-562, 1993
56. Sherlock S: Assessment of liver functions. Diseases of the liver and biliary system. Seventh edition. Blackwell Scientific publications London 15-27, 1986

- 57.Sayek İ: Temel cerrahi. İkinci baskı, cilt 2. Güneş kitabevi, s: 867-880, Ankara,1993
- 58.Kamijo R, Harada H, Matsuyama T, Bosland M, et. al. : Requirement for transcription factor IRF-1 in NO synthase induction in macrophages. Science 263: 1612-1615, 1994
- 59.Wada K, Chatzipanteli K, Kraydieh S, Busto R, Dietrich WD: inducible nitric oxide synthase expression after traumatic brain injury and neuroprotection with aminoguanidine treatment in rats. Neurosurgery 43 (6): 1427-1436, 1998
- 60.Kajita Y, Takayasu M, Dietrich HH, Dacey RG: Possible role of nitric oxide in autoregulatory response in rat intracerebral arterioles. Neurosurgery 42 (4): 834-842,1998
- 61.Salvemini D, Misko TP, Masferrer JL, Siebert K, Currie MG, Needleman P: Nitric oxide activates cyclooxygenase enzymes. Proc Natl Acad Sci USA 90: 7240-7244, 1993
- 62.Hitchon PW, Mouw LJ, Rogge TN, Torner JC, Miller AK,: Response of spinal cord blood flow to the nitric oxide inhibitor nitroarginine. Neurosurgery 39(4): 795-803, 1996
- 63.Dawson VL, Dawson TM, London ED, Brecht DS, Snyder SH: Nitric oxide mediates glutamate neurotoxicity in primary cortical cultures. Proc Natl Acad Sci USA 88:6368-6371,1991
- 64.Huang Z, Huang PL, Panahian N, Dalkara T, Frishman MC, Moskowitz MA: Effects of cerebral ischemia in mice deficient in neuronal nitric oxide synthase. Science 265: 1883-1885, 1994
- 65.Suzuki S, Kassell NF, Lee KS: Hemin activation of an inducible isoform of nitric oxide synthase in vascular smooth muscle cells. J Neurosurgery 83:362-366, 1995.

66. Carrovale CE, Scapini C, Alvarez ML, Favre C, Monti J, Carrillo MC: Nitric oxide release and enhancement of lipid peroxidation in regeneration rat liver. *J Hepatol*, 32(5):798-804 May-2000
67. Hur GM, Ruy YS, Hong JH, Bae SH, Bae JY, Paik SG, et al : Serum after partial hepatectomy stimulates i NOS gene transcription via downstream NF-kappa B site. *Biochem Biophys Res Common*, 15;284(3) 607-13, Jun 2001
68. Di llio C, Del Boccio G, Cassalone E, Aceto A, Sacchetta P : Activities of enzymes associated with the metabolism of glutathione in fetal rat liver and placenta. *Biol Neonate*, 49:96-101, 1986
69. Meister A : Metabolism and functions of glutathione. *Trends in Biochem Sci*, 6:231-34, 1981
70. Cheeseman KH, Slater TF: An introduction to free radical biochemistry. *British Med Bulletin* 49: 481-493, 1993
71. Cross CE, Halliwell B, Borish ET, Pryor WA: Oxygen radicals and human disease. *Annals of Internal Med* 107: 526-545, 1987
72. Gutteridge JMC: Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 41(12):1819-1828, 1975
73. Buetler E, Duren O, Kelly MB: Improved method for the determination of blood glutathione. *J Lab Clin Med*. 51:882-888, 1963
74. Angel MF, Ramasastry SS, Swartz WM, et al: The critical relationship between free radicals and degrees of ischemia: evidence for tissue intolerance of marginal perfusion. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 81:233-259, 1988
75. Green LC, Wegner DA, Glogowshis, et al. Analysis of nitrate, nitrite and ^{15}N nitrate in biological fluids. *Anal Biochem*, 126:131-138, 1982

76. Frankel S, Reitman S, Sonnenwirth AC: Grodwohl's clinical laboratory methods and diagnosis, vol 1, 403, 1974
77. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ: Protein measurement with folin phenol reagent. *J Biol Chem*, 193:265-275, 1951
78. Waseem NH, Lane DP: Monoclonal antibody analysis of the proliferating cell nuclear antigen (PCNA). Structural conservation and the detection of a nucleolar form. *J Cell Sci*, 96:121-9, 1990
79. Hall PA, McKee PH, Menage HP, Dover R, Lane DP: High levels of p53 protein in UV-irradiated normal skin. *Oncogene*, 8:203-7, 1993
80. Horn KD, Wax P, Schneider SM, et al: Biomarkers of liver regeneration allow prediction of hepatic recovery after acute necrosis. *Am J Clin Pathol*, 112:351-357, 1999
81. Rao KN, Virji MA, Moraca MA, et al: Role of serum markers for liver function and liver regeneration in the management of chloroform poisoning. *J Analytic Toxicol*, 17:99-102, 1993
82. Shimizu H, Miyazaki M, Yoshioka S, et al: Changes in hepatic venous oxygen saturation related to the extent of regeneration after partial hepatectomy in rats. *Am J Surg*, 178:428-431, 1999
83. Sigel B, Baldia LB, Menduke H, et al: Independence of hyperplastic and hypertrophic responses in liver regeneration. *Surg Gynecol Obstet*, 95-100, 1967
84. Lie TS, Seger R, Hong GS, Preissinger H, Ogawa K: Protective effect of aprotinin on ischemic hepatocellular damage. *Transplantation*, 48:396-403, 1989
85. Minkari T, Kafadar Y: Hepatektomi cerrahisi. *İstanbul. S 20*, 1984

86. Monstrey SJ, Mullick P, Narayanan K, Ramasastry SS: Hyperbaric oxygen therapy and free radical production: An experimental study in doxorubicin (Adriamycin) extravasation injuries. *Ann Plast Surg* 1997, 39(1): 105, Jul, 1997
87. Narkowicz CK, Vial JH, Mc Cartney PW: Hyperbaric oxygen increases free radical levels in the blood of humans. *Free Radic Res Commun*, 19(2):71-80, 1993
88. Harabin AL, Braisted JC, Flynn ET: Response of antioxidant enzymes to intermittent and continuous hyperbaric oxygen. *J Appl Physiol*, 69 (1):328-3, Jul, 1990
89. Yoshioka S, Miyazaki M, Shimizu H, Ito H, Nakagawa H, Ambiru S, et al: Hepatic venous hemoglobin oxygen saturation predicts regenerative status of remnant liver after partial hepatectomy in rats. *Hepatology*, 27(5): 1349-53, May, 1998
90. Tsai JL, King KL, Chang CC, Wei YH: Changes of mitochondrial respiratory functions and superoxide dismutase activity during liver regeneration. *Biochem Int*;28(2): 205-17, Oct, 1992
91. Pruthi RS, Farouk M, Tsai WH, et al: The effect of octreotide on hepatic regeneration in rats. *Surgery*, 113:84-89, 1993
92. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, et al: Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterol*, 97:439-445, 1989
93. Inglott FS, Mathie RT: Nitric oxide and hepatic ischemia- reperfusion injury. *Hepatogastroenterology*, 47(36): 1722-5, Nov-Dec, 2000
94. Jarrar D, Wang P, Cioffi WG, Bland KI, Chaudry IH: Critical role of oxygen radicals in the initiation of hepatic depression after trauma hemorrhage. *J Trauma*, 49(5);879-85, Nov, 2000

95. Eguchi S, Okudaira S, Azuma T, Ohno Y, Fujioka H, Furui J, et al: Changes in liver regenerative factors in a case of living related liver transplantation. *Clin Transplant*, 13(6): 536-44, Dec, 1999
96. Tonno M, Tagchi T: Proliferating cell nuclear antigen in normal and regenerating rat livers. *Exp. Mol patho*, 67(3):192-200, Dec, 1999
97. Hall PA, Levison DA, Woods AL, et al: Proliferating cell nuclear antigen immunolocalization in paraffin sections: an index of cell proliferation with evidence of deregulated expression in some neoplasms. *J Pathol*, 162:285-294, 1990