

SİSTEMİK DOLAŞIMA KATILAN HEPATOTROFİK FAKTÖRÜN KARACİĞER ATROFİSİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ (DENEYSEL ÇALIŞMA)

Dr. Adil KARTAL *, Dr. Mehmet YENİTERZİ **, Dr. Selçuk DUMAN ***,
Dr. Yüksel TATKAN ****, Dr. Tahir YÜKSEK *****, Dr. Muzaffer ŞEKER ***,
Dr. Mustafa ŞAHİN *****, Dr. Yüksel ARIKAN *****,
Dr. Ömer KARAHAN *****

ÖZET

Portakaval şantlardan sonra karaciğerde görülen atrofi portal kanın ihtiva ettiği hepatotrofik faktörden karaciğer hücrelerinin yoksun kalması ile izah edilmektedir. Değişik portakaval şantlarda karaciğerde nasıl bir etki oluştuğunu incelemek amacıyla köpeklerde bir deneysel çalışma yapıldı. Köpekler 15, 10 ve 10 deneklik 3 gruba ayrıldı. Her gruba farklı işlemler uygulandı.

Denekler postoperatif 15. gün sakrifiye edildi. Karaciğer makroskopik ve mikroskopik olarak değerlendirildi. Histopatolojik incelemelerde her 3 grupta da portal venin sol dalı bağlı olmayan lobta hepatositlerde lipid birikimi, hiperkromatozis ve mitotik aktivite artışı izlenirken, yalnız portal venin sol dalı bağlanan deneklerde sol lobta yaygın hemorajik infarkt ve nekrotik odaklar gözlemlendi. Sol dal bağlama ve şant uygulanan deneklerde ise sol lobda atrofisinin minimal düzeyde tesbit edilmesi resirküle eden kandaki hepatotrofik faktörün etkisi ile izah edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Hepatotrofik faktör, karaciğer atrofisi.

SUMMARY

The Effects of the Hepatotrophic Factor in Systemic Circulation on The Liver Atrophy

Liver atrophy after portacaval shunt is explained by lack of the liver from hepatotrophic factors.

This study is undertaken to evolve the changes in liver after portacaval shunt. The animals were categorized in 3 groups each including 15, 10 and 10 animals respectively and we performed different interventions.

Animals were sacrificed at 15th day. Histopathological examination revealed lipid accumulation, hyperchromatosis and increasing of mitotic activity in liver lobes which left branch of portal vein were not ligated and diffuse haemorrhagic infarct and necrosis in left lobes of the animals which had only ligation of the left branch of portal vein. We determined only minimal atrophic changes in left

* S.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.B.D. Öğr. Üyesi, Doç. Dr.

** S.Ü.T.F. Göğüs Kalp Damar Cerrahisi A.B.D. Öğr. üyesi, Yrd. Doç. Dr.

*** S.Ü.T.F. Histoloji-Embriyoloji A.B.D. Öğr. Üyesi, Yrd. Doç. Dr.

**** S.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.B.D. Öğr. Üyesi, Prof. Dr.

***** S.Ü.T.F. Göğüs Kalp-Damar Cerrahisi A.B.D. Öğr. üyesi, Doç. Dr.

***** S.Ü.T.F. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Anatomi Doktora Öğrencisi

***** S.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.B.D. Araş. Görev.

***** S.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.B.D. Araş. Görev.

***** S.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.B.D. Öğr. Üyesi, Yrd. Doç. Dr.

lobes of the liver in animals which had portacaval shunt and ligation of the left branch of portal vein and this may be explained by the effects of the hepatotrophic factors in recirculating blood.

Key words% Hepatotrophic factor, liver atrophy.

GİRİŞ

Portakaval şantlar ilk uygulayıcısı tarafından insanlar için pek emin ve karaciğere zararsız bir işlem gibi takdim edildiği halde, daha sonraki çalışmalarda bu tür şantların karaciğer üzerinde atrofiye neden olduğu tespit edilmiştir. Daha sonraki çalışmalar splanknik kökenli hepatotrofik faktör eksikliğinin karaciğer hücre bütünlüğünü bozduğunu ortaya koymuştur (2,4,6,7). Buna karşı sistemik dolaşıma katılan hepatotrofik faktörün karaciğere ilgili arterle ulaşabildiği ölçüde hepatositlerde atrofının bir dereceye kadar önlenildiği de bildirilmektedir. Bu konuya katkıda bulunmak ve resirküle eden hepatotrofik faktörün değişik şantlarda hepatositlere nasıl bir etki icra ettiğini izah etmek için köpeklerde bir deneysel çalışma yapıldı.

MATERYAL ve METOD

Çalışma Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı ile Konya Hayvancılık Araştırma Enstitüsü işbirliği ile yapıldı. Çalışmada 15-20 kg ağırlığında sokak köpekleri kullanıldı. Üç gruba ayrılan denekler ketamin hidroklorür (50 mg/kg-İM) ve pentobarbital (30 mg/kg-IV) yardımıyla uyutuldu ve entübe edildi. Sağ subkostal kesi ile karına girildi.

Birinci gruptaki (G₁) 15 denekten 8'inin vena portası prepare edildikten sonra sol dalı bağlandı. Vena porta ile v. cava inferior arasında v. renalisin üst tarafından uç-yan anastomoz yapıldı. Anastomozda 6/0 prolen sütür kullanıldı. Aynı gruptaki diğer 7 deneğe V. portanın sol dalına sham bağlama ve uç yan porta kaval anastomoz uygulandı.

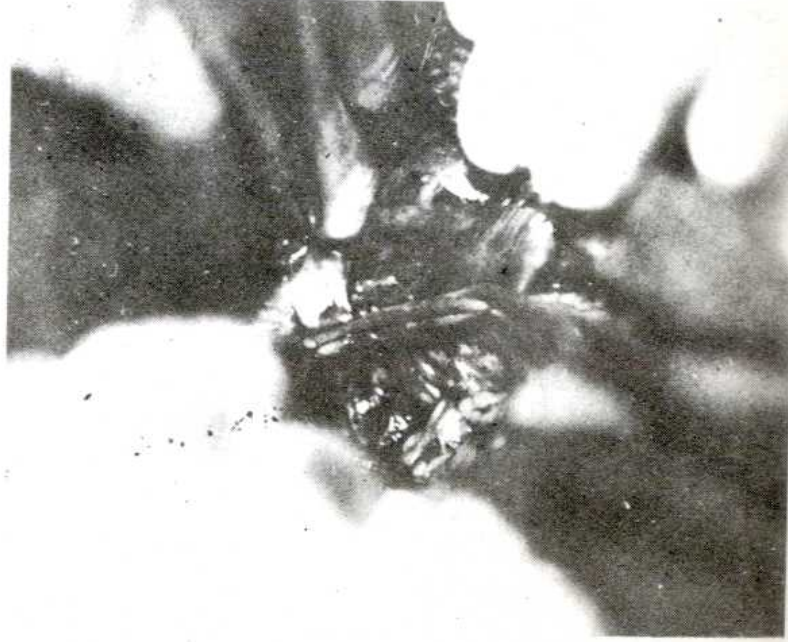
İkinci gruptaki (G₂) 10 denekten 5'ine yan yana portakaval anastomoz ve V. portanın sol dal bağlaması, aynı gruptaki diğer 5 deneğe yan yana anastomoz ve sham bağlama yapıldı (Şekil 1,2).



ŞEKİL I

Anastomoz için hazırlanmış v. porta ve v. cava inferior görülmektedir.

Üçüncü gruptaki (G₃) 10 denekten 5'inde sham bağlama yapıldı. 5'inde ise portal venin sol dalı bağlandı.



ŞEKİL II

Satensky ile tespit edilmiş v. porta ve v. cava inferior görülmektedir.

Denekler postoperatif 15. günde intramusküler ketamin hidroklorür ve intrakardiak pentothal ile öldürüldü. Portal ve kaval ven açılarak anastomoz gözlendi. Karaciğer makroskopik olarak değerlendirildi. Karaciğer tümüyle çıkarıldı. Sağ ve sol lobtan histopatolojik değerlendirme için çok sayıda biyopsi alındı.

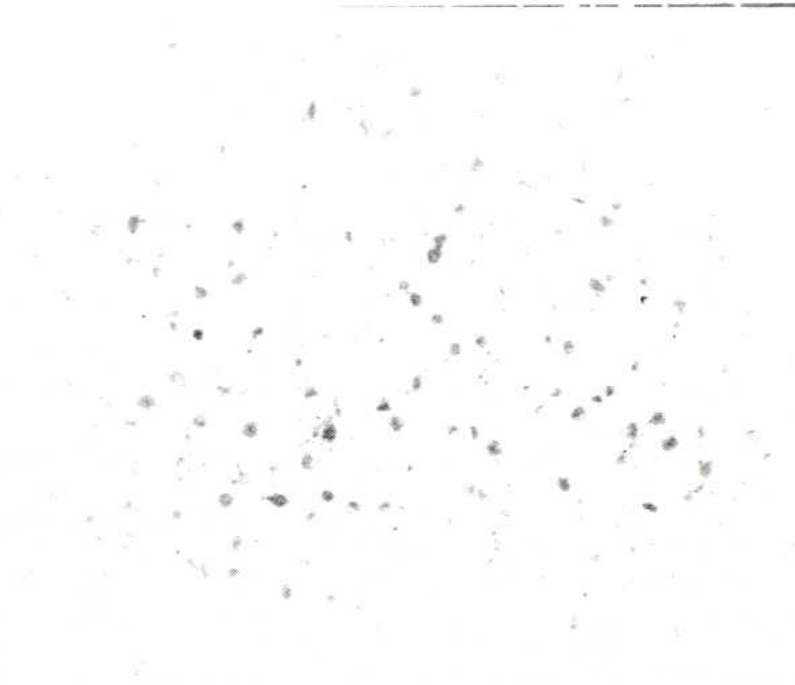
BULGULAR

Birinci ve ikinci gruptaki bütün deneklerde anastomoz tamamlanarak klemler açıldıktan sonra splanknik alandaki tüm konjesyon ve iskemi belirtilerinin tamamen geçtiği görüldü. Böylece anastomozun çalıştığı kanısına varıldı. G₁'deki 15 denekten 5'i postoperatif erken dönemde kaybedildi. Otopsilerinde anastomozun kısmen veya tamamen pıhtı ile tıkalı olduğu görüldü.

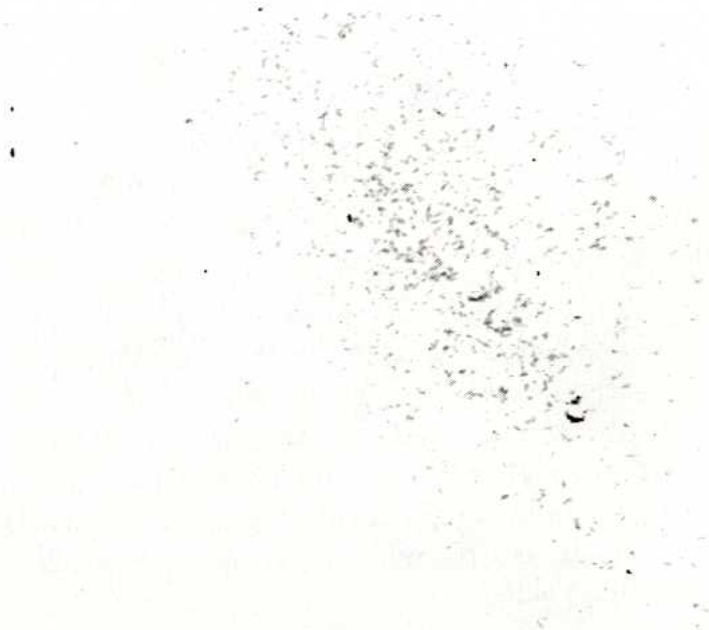
Onbeşinci gün yapılan değerlendirmede G₁'deki 10 hayvandan 8'inde (Dördü sham bağlamalı) anastomozlar tamamen açık, birinde tamamen kapalı, birinde ise yarı açık olarak görüldü. Karaciğerin makroskopik yapısında sağ ve sol loblar arasında önemli bir fark olmadığı gözlendi. Mikroskopik olarak bağlı olmayan lobta hepatositlerde yer yer lipid birikimi (Şekil 3), bağlı olan sol lobta ise hücre yapısında hafif bozulma ve bazı deneklerde bağlı olan tarafta yaygın nekroz görüldü (Şekil 4). İki denekte bağlı tarafta mitotik bölünme gözlendi. Bu bulgular dışında bazı deneklerde sağ ve sol lob bulguları arasında önemli bir fark yoktu.

Yan-yana portakaval (anastomoz+portal) venin sol dalı bağlanan deneklerin karaciğeri makroskopik olarak normaldi. Mikroskopik olarak bağlı olmayan tarafta yer yer lipid birikimi, bazı deneklerde hepatositlerde hiperkromatozis (Mitoz hazırlığı) gözlendi (Şekil 5). Bağlı olan sol lobta hücre konturlarında hafif bozulma, bazı deneklerde ise hemorajik

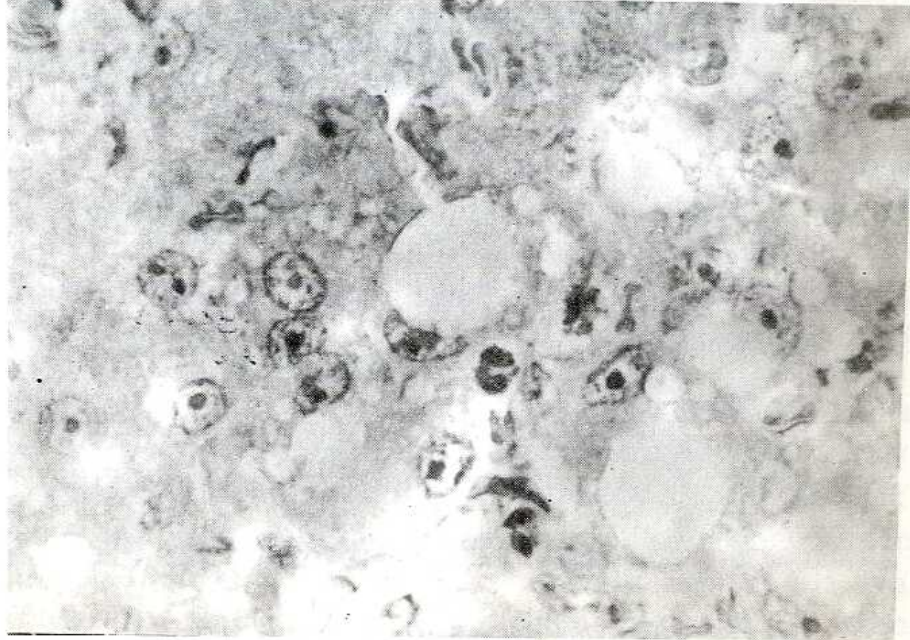
infarkt tespit edildi. Bir kısım denekte sol lob tamamen normal görünümdeydi. Sham bağlama yapılan deneklerde sağ ve sol lobların mikroskopik görünümleri benzer ve normale çok yakındı.



ŞEKİL III
Hepatositlerde intrasellüler lipid lokalizasyonu (MFB., 20x3.3)



ŞEKİL IV
Karaciğer parankimde yaygın nekrotik odaklar (MFB., 10x3.3)



ŞEKİL V

Hepatositlerde hiperkromatozis (III.B . 100x3.3).

G₃'ün karaciğer makroskopisinde bağlama yapılan tüm deneklerde sol lobun sertleşmiş, küçülmüş (Atrofi) ve renk değiştirerek kahverengi-sarı bir renk aldığı görüldü. Sağ lob makroskopik olarak daha büyüktü.

Mikroskopide bazı deneklerde sağ lobta hepatositlerde çok yaygın yağ birikimi, bazı deneklerde yine sağ loblarda hiperkromatozis (Hiperplazi) gözlemlendi. Sol lobta ise hemen tüm vakalarda hemorajik infarkt, perivasküler mesafede yaygın lenfosit infiltrasyonu, damar cidarında kalınlaşma ve portal triyatta fibröz doku artışı görüldü (Şekil 6,7).

Sham bağlama yapılanlarda sağ ve sol loblar arasında makroskopik ve mikroskopik olarak fark görülmedi.

Üç grup arasında en önemli makroskopik ve mikroskopik bulgular yalnız bağlama yapılan üçüncü grup deneklerde görüldü. Sol lobta makroskopik olarak gözlenen atrofi mikroskopik olarak da teyit edildi. Diğer gruplarda böyle zengin atrofi bulgusu yoktu.

Bazı deneklerde (Özellikle G₃'te) sağ lobtaki hepatositlerde izlenen yaygın lipidozis, diğer grupların sağ lobunda yer yer ve az olarak izlenirken 1. ve 2. grubun sol lobları ile 3. grubun sham bağlama yapılan deneklerinde görülmedi.

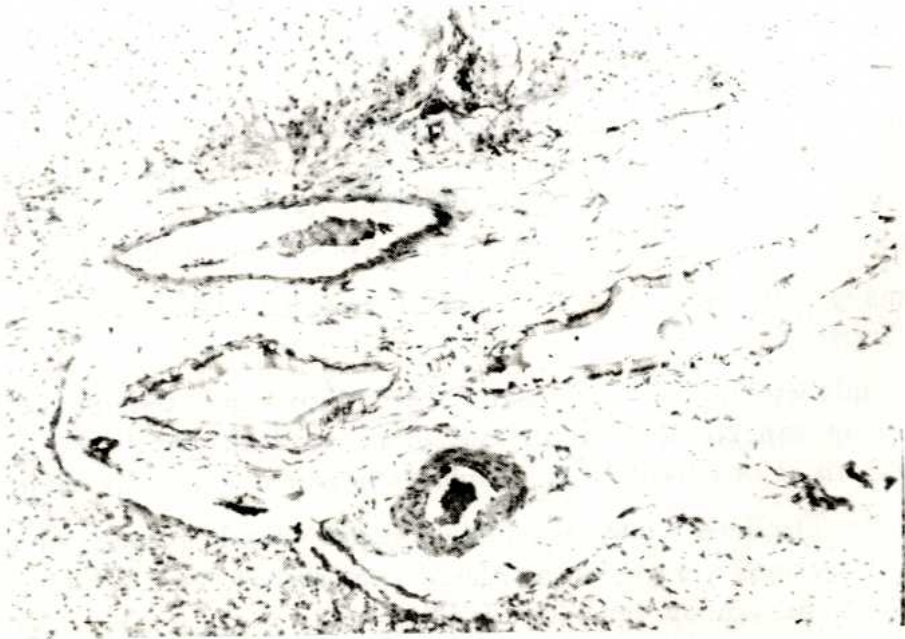
G₁ ve G₂'nin sağ lobları arasında makroskopik olarak önemli bir fark yokken sol (Bağlı) loblar arasında G₁'de daha az atrofi bulgusu (Damar cidarı kalınlaşması, fibrozis) vardı. Atrofi en yoğun olarak sırası ile G₃, G₂ ve G₁'de görüldü.

Anastomoz yapılan vakalarda sol lob atrofisi gözle fark edilecek derecede engellendi.



ŞEKİL VI

Fotomikrofotografda karaciğer parankimasında yaygın fibröz doku artışı gözlenmektedir (MFB., 20x3.3).



ŞEKİL VII

Portal triyatta fibröz doku artışı ve a. hepatica'nın cidarında kalınlaşma gözlenmektedir (MFB., 40X3.3).

TARTIŞMA

Portakaval şantlardan sonra karaciğerde görülen atrofi portal kanın ihtiva ettiği hepatotrofik faktörden karaciğer hücrelerinin yoksun kalması ile izah edilmektedir. Özellikle, insülin ve glukagon gibi hormonların hepatotrofik etkiye sahip oldukları vurgulanmaktadır (1,2,5). Özel enzimlerle pankreastan ekstrakte edilmiş Langerhans adacıkları sitozolünün portal ven gövdesi aracılığıyla karaciğere nakledildiği portakaval şantlı hayvanlarda karaciğer hücreleri üzerinde rejeneratif bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (1). Başka bir çalışmada köpeklerde kısmi hepatektomi sonrası 1., 2. ve 3. günde taze rejenere karaciğer dokusundan hazırlanan hepatosit süspansiyonunun infüzyonuyla benzer sonuçlar alınmıştır (7).

Selektif portasistemik şantlardan sonra portal kanın sistemik dolaşıma kısmen veya tamamen aktarılması sonucu karaciğerde görülen atrofinin hepatotrofik faktörün hepatik arter yoluyla resirkülasyonu sonucu kısmende olsa önlenileceği belirtilmektedir (5). Ratlar üzerinde yapılan bu çalışmada yalnız portal venin sol dalı bağlanan ratlarda bağlı tarafta makroskopik ve mikroskopik olarak en ağır atrofi görülürken, sol dal bağlaması+mezokaval şant, splenomezokaval şant ve total portakaval şant yapılan hayvanlarda sırasıyla daha az atrofi görüldüğü bildirilmiştir. Çalışmamızda da buna benzer olarak yalnız portal ven bağlaması yapılan deneklerde (G₃) çok net bir şekilde farkedilen atrofi görüldü. Karşı tarafta da farkedilecek şekilde büyüme vardı. Mikroskopik olarak solda kanıtlanan atrofi bulguları yanısıra bağlı olmayan sağ tarafta bütün G₃ deneklerin hepatositlerinde yaygın lipid birikimi vardı. Bağlı olmayan tarafta bazı vakalarda hiperkromatozis (Mitoz hazırlığı) görülmesi hiperplazi lehine değerlendirildi. Hepatotrofik faktörün sistemik dolaşıma kısmen veya tamamen saptırılması ile meydana gelecek değişiklikleri görmek üzere portakaval, uç-yana ve yan-yana şant girişimlerini denedik. Uç-yana anastomoz vakalarında sağ loblarda yeryer lipid birikimi (Yalnız bağlama yapılan G₃'e nazaran daha az) görülürken bağlı sol tarafta da kısmi atrofi belirtileri vardır. G₁'de G₂'ye nispetle görülen iyilik belirtileri hepatik arter yoluyla gelen hepatotrofik faktörün hepatositler üzerindeki etkisiyle açıklanabilir. Yan-yana şant sol dal bağlama yapılan G₂ deneklerde sağda yeryer lipid birikimi izlenirken solda cüzi atrofik değişikliklerin yanısıra bazı sol loblar tamamen normaldi. Bu durum yan-yana yapılan şantlarda portal kanın bir bölümünün sistemik dolaşıma katılmak suretiyle arteriyel yoldan hepatositlere gelmesi ve trofik etkisini göstermesiyle izah edildi. Nitekim sağ loba hem sistemik yoldan hem de daha önemlisi sağ portaldaldan kan geldiğinden genelde hiperplazi bulgusu hakimdi. Weinbren (8) çalışmasında çalışmamıza benzer sonuçlar verirken Rozga ve ark. (5) ise bağlı loblarda mitoz görmediklerini belirtmişlerdir. Yine bazı araştırmacılar bağlı taraflarda nekroz görüldüğünü bildirirken bazıları görülmediğini ifade etmektedirler. Çalışmamızda özellikle G₃ deneklerde nekroz (Hemorajik infarkt) gözlenmişti. Bazı deneklerde (G₁) bağlı loblar, bazılarında ise bağlı olmayan loblar normal bir görünümdeydi. G₃ dışındaki deneklerin sonuçlarında genelleme yapmak güçtü.

Portasistemik anastomozlardan sonra karaciğer hücrelerinde görülen yağlanma Lee ve Fisher'ın (3) çalışmasında bildirilmektedir. Çalışmamızda G₁ ve G₂'de yer yer olan yağlanma G₃'de çok daha yaygındı. Kontrol gruplarında ise hemen hemen yağlanma yoktu.

Sonuç olarak, hepatik arter yoluyla resirküle ederek karaciğere gelen hepatotrofik faktörün karaciğer hücrelerindeki atrofiyi bir dereceye kadar engellediği söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Callery MP, Ricardi C, Scharp DW et al. Hepatic insufficiency after portacaval shunting is prevented by Mior intraportal pancreatic islet autotransplantation. *Surgery* 1989;106: 257-266.
2. Emre A, Karahan S, Anil O, et al. Effects of portal blood factors on liver cell transplants: A histological study. *IRSC Med Sci* 1986;14: 697-698.
3. Lee SH, Fisher P. Portacaval shunt in the rat. *Surgery* 1960;50: 668-672.
4. Mays ET. Vasculer occlusion symposium on hepatic surgery. *Surg Clin Nort Amer* 1977; 57: 291-324.
5. Rozga J, Jeppson B, Bengmark S. Hepatotrophic effect of portal blood during hepatic arterial recirculation. *Eur Surg Res* 1986; 18: 302-311.
6. Starzl RE, Porter KA, Francavilla A. The eck fistüla in animals and humans. *Curr Probl Surg* 1983; 20: 688-753.
7. Terblanche J, Porter KA, Starzl TE, Moore J. Stimulation of hepatic regeneration after partial hepatectomy by infusion of a cytosol extract from regenerating dog liver. *Surg Gynecol Obstet* 1980; 151: 358-544.
8. Weinbren K. Regeneration of liver. *Gastroenterology* 1959; 37: 657.