

# KARACİĞER REZEKSİYONU SONRASI REJENERASYON MODELLERİ

## 62 BÖLÜM

Beslen GÖKSOY

### GİRİŞ

Prometheus, ateşin sırrını çaldıktan sonra cezalandırıldı ve bir kartal tarafından sürekli yenilenen bir kaynaktan günlük beslenme seanslarına devam ederken, karaciğeri sonsuza dek yenilenecek, cezası nihai işkenceydi.

Karaciğeri belki de diğer organlardan ayıran en önemli özellik, gerek cerrahi rezeksiyon gerekse viral, iskemi veya toksik maruziyeti gibi karaciğer hasarından sonra hayati işlevlerin devam etmesine izin veren olağanüstü bir rejeneratif potansiyele sahip olmasıdır. Karaciğerin rejenerasyonu, hem hipertrofiyi hem de hiperplaziyi içeren patofizyolojik bir süreçtir. Her iki olay da birbirinden bağımsız olarak gerçekleşebilir. Çeşitli sitokinler, büyüme faktörleri, hormonlar ve daha birçok uyarının aracılık ettiği bu süreçte başta hepatositler olmak üzere karaciğerin sinüoidal endotel hücreleri ve kupffer hücreleri gibi diğer karaciğer hücreleri rejenerasyonun ana unsurlarıdır (1,2). Aslında “rejenerasyon” kavramı ile kastedilen öncelikle anatomik ihtiyaçlardan ziyade fonksiyonel olarak yönetilen bir telafi edici hiperplazi sürecidir. Örneğin, parsiyel hepatektomiye, geri kalan karaciğer segmentlerinin hacminde bir artış takip eder, ancak bu orijinal makro-anatominin herhangi bir şekilde geri getirilmesiyle olmaz (3).

Karaciğer rejenerasyonu önemli klinik uygulamalara sahiptir ve eksik karaciğer rejenerasyonu mortalite riskini artırır. Özellikle karaciğerin primer veya sekonder tümörlerinin cerrahisi ve karaciğer nakli sonrası kalan karaciğer hacminin rejenerasyon kapasitesinin yeterli olup olması diğer bir değişle yeterli rejenerasyon için gerekli olan karaciğer hacminin önceden bilinmesi hayati öneme sahiptir. Rezektabl karaciğer hacminde, tedavi edilebilen hasta sayısını azaltan bir sınır vardır. Parankim sağlıklı olduğunda rezeksiyon başlangıç karaciğer hacminin en az % 20-25’ini veya fonksiyonel kapasitesi azalmış hastalıklı karaciğer durumunda % 40’ı bırakılmalıdır (4). Doku rejenerasyon teknolojisindeki son gelişmeler bu limiti artırabilir ve ameliyat sonrası karaciğer yetmezliği riskini en aza indirebilir (5).

İnsanlarda karaciğer rejenerasyonu çalışmaları başta etik nedenlerle olmak üzere, rejenerasyondan önceki karaciğer lezyonlarının heterojen etiyojisi gibi diğer nedenlerden dolayı zorluklar ortaya koymaktadır. İn vitro çalışmalarda, çeşitli hepatosit mitojenlerinin karaciğer rejenerasyonuna katkıları kanıtlanırsa da, karaciğerin çeşitli hücre popülasyonları arasındaki etkileşimleri simüle etmek ve bu sayede klinik uygulamada kullanılması olası cerrahi teknikler

görüntüleme yöntemleri ile doğrulanması gerekmektedir (43).

### Sonuç

Karaciğer, yaralanma ve rezeksiyon sonrası olağanüstü rejenerasyon yeteneğine sahip yegane organdır. Özellikle karaciğer nakli ve karaciğerin primer veya metastatik tümörlerinin rezeksiyonu sonrası kalan karaciğerin rejenerasyonuna etki eden faktörlerin daha iyi anlaşılması kuşkusuz daha az karaciğer yetmezliğiyle sonuçlanacaktır. Hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalar karaciğer rejenerasyonunun çok yönlü sürecini araştırmak için çok uygundur. Artan teknoloji ile radyolojik görüntüleme, cerrahi teknik ve doku histolojik analiz yöntemleri her geçen gün gelişmektedir. Bu bize daha az deneysel hatalarla daha fazla standardizasyona olanak sağlar. Tüm bu gelişmelere rağmen karaciğer rejenerasyonuna etki eden çok sayıda faktörün olduğunun unutulmaması gerekmele birlikte daha büyük hayvanlarda yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Deneysel karaciğer rejenerasyonu, parsiyel hepatektomi, portal ven oklüzyonu, portosistemik şant

### KAYNAKLAR

1. Fausto N. Liver regeneration. *Journal of Hepatology*. 2000 Jan;32:19–31. Doi: 10.1016/s0168-8278(00)80412-2.
2. Fausto N, Campbell JS, Riehle KJ. Liver regeneration. *Hepatology*. 2006 Feb;43(S1):S45–53. Doi: 10.1002/hep.20969.
3. Palmes D, Spiegel H-U. Animal models of liver regeneration. *Biomaterials*. 2004 Apr;25(9):1601–11. Doi: 10.1016/s0142-9612(03)00508-8.
4. Dili A, Lebrun V, Bertrand C, et al. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy: establishment of an animal model with insufficient liver remnant. *Lab Invest*. 2019 May;99(5):698–707. Doi: 10.1038/s41374-018-0155-z.
5. Shimoda H, Yagi H, Higashi H, et al. Decellularized liver scaffolds promote liver regeneration after partial hepatectomy. *Sci Rep*. 2019 Dec;9(1):12543. Doi: 10.1038/s41598-019-48948-x.
6. LaBrecque D, Feigenbaum A, Bachur N. Diurnal rhythm: effects on hepatic regeneration and hepatic regenerative stimulator substance. *Science*. 1978 Mar 10;199(4333):1082–4. Doi: 10.1126/science.564547.
7. Sánchez-Hidalgo JM, Naranjo Á, Ciria R, et al. Impact of Age on Liver Regeneration Response to Injury After Partial Hepatectomy in a Rat Model. *Journal of Surgical Research*. 2012 Jun;175(1):e1–9. Doi: 10.1016/j.jss.2011.11.1022.
8. Mao SA, Glorioso JM, Nyberg SL. Liver Regeneration. *Transl Res*. 2014 Apr;163(4):352–62. Doi: 10.1016/j.trsl.2014.01.005.
9. Krupski G, Bröring DC, Wittkugel O, et al. Portale Kollateralbildung nach Pfortaderligatur zur Leberregenerations-Induktion im Schweine-Modell. *Rofo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr*. 2002 Oct;174(10):1281–4. Doi: 10.1055/s-2002-34625.
10. Gaglio PJ, Liu H, Dash S, et al. Liver regeneration investigated in a non-human primate model (Macaca mulatta). *Journal of Hepatology*. 2002 Nov;37(5):625–32. Doi: 10.1016/s0168-8278(02)00262-3.
11. Iguchi K, Hatano E, Nirasawa T, et al. Chronological Profiling of Plasma Native Peptides after Hepatectomy in Pigs: Toward the Discovery of Human Biomarkers for Liver Regeneration. *PLoS One*. 2017 Jan 6;12(1):e0167647. Doi: 10.1371/journal.pone.0167647.
12. Bartas M, Červeň J, Oppelt J, et al. Liver regeneration during the associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy procedure in *Sus scrofa* is positively modulated by stem cells. *Oncol Lett*. 2018 Feb 22;15(5):6309–6321. Doi: 10.3892/ol.2018.8108.
13. Martins PNA, Neuhaus P. Surgical anatomy of the liver, hepatic vasculature and bile ducts in the rat. *Liver Int*. 2007 Apr;27(3):384–92. Doi: 10.1111/j.1478-3231.2006.01414.x.
14. Stan FG. Comparative Study of the Liver Anatomy in the Rat, Rabbit, Guinea Pig and Chinchilla. *BUASV-MCN-VM*. 2018 May 19;75(1):33. DOI: <http://dx.doi.org/10.15835/buasvmcn-vm:002717>.
15. Kogure K, Ishizaki M, Nemoto M, et al. A comparative study of the anatomy of rat and human livers. *Journal of Hepato-Biliary Pancreatic Surgery*. 1999 Jul 9;6(2):171–5. Doi: 10.1007/s005340050101.
16. Weinbren K, Woodward E. Delayed Incorporation of 32P from Orthophosphate into Deoxyribonucleic Acid of Rat Liver after Subtotal Hepatectomy. *Br J Exp Pathol*. 1964 Aug;45(4):442–9.
17. Madrahimov N, Dirsch O, Broelsch C, et al. Marginal Hepatectomy in the Rat. *Ann Surg*. 2006 Jul;244(1):89–98. Doi: 10.1097/01.sla.0000218093.12408.0f.
18. Aller M-A, Lorente L, Prieto I, et al. Hepatectomies in the rat: A look at the caudate process through microsurgery. *Digestive and Liver Disease*. 2009 Oct;41(10):695–9. Doi: 10.1016/j.dld.2009.01.012.
19. Martins PNA, Theruvath TP, Neuhaus P. Rodent models of partial hepatectomies. *Liver International*. 2007 Nov 20;28(1):3–11. Doi: 10.1111/j.1478-3231.2007.01628.x.
20. Aller M-A, Mendez M, Nava M-P, et al. The value of microsurgery in liver research. *Liver International*. 2009 Sep;29(8):1132–40. Doi: 10.1111/j.1478-3231.2009.02078.x.
21. Michalopoulos GK. Liver Regeneration. *J Cell Physiol*. 2007 Nov;213(2):286–300. Doi: 10.1002/jcp.21172.
22. Rmilah AA, Zhou W, Nelson E, et al. Understanding

- the marvels behind liver regeneration. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol.* 2019 May;8(3):e340. Doi: 10.1002/wdev.340.
23. Asencio JM, García-Sabrido JL, López-Baena JA, et al. Preconditioning by portal vein embolization modulates hepatic hemodynamics and improves liver function in pigs with extended hepatectomy. *Surgery.* 2017 Jun;161(6):1489–501. Doi: 10.1016/j.surg.2016.12.003.
  24. Olthof PB, Heger M, van Lienden KP, et al. Comparable liver function and volume increase after portal vein embolization in rabbits and humans. *Surgery.* 2017 Mar;161(3):658–65. Doi: 10.1016/j.surg.2016.08.039.
  25. Szijártó A, Fülöp A. Triggered Liver Regeneration: From Experimental Model to Clinical Implications. *Eur Surg Res.* 2015;54(3–4):148–61. Doi: 10.1159/000368961.
  26. Wei W, Dirsch O, Lawson Mclean A, et al. Rodent Models and Imaging Techniques to Study Liver Regeneration. *Eur Surg Res.* 2015;54(3–4):97–113. Doi: 10.1159/000368573.
  27. Niiya T, Murakami M, Aoki T, et al. Immediate increase of portal pressure, reflecting sinusoidal shear stress, induced liver regeneration after partial hepatectomy. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery.* 1999 Sep 14;6(3):275–80. Doi: 10.1007/s005340050118.
  28. Schadde E, Tsatsaris C, Swiderska-Syn M, et al. Hypoxia of the growing liver accelerates regeneration. *Surgery.* 2017 Mar;161(3):666–79. Doi: 10.1016/j.surg.2016.05.018.
  29. Lauber DT, Tihanyi DK, Czigány Z, et al. Liver regeneration after different degrees of portal vein ligation. *Journal of Surgical Research.* 2016 Jun;203(2):451–8. Doi: 10.1016/j.jss.2016.03.032.
  30. Rous P, Larimore LD. RELATION OF THE PORTAL BLOOD TO LIVER MAINTENANCE: A DEMONSTRATION OF LIVER ATROPHY CONDITIONAL ON COMPENSATION. *J Exp Med.* 1920 Apr 30;31(5):609–32. Doi: 10.1084/jem.31.5.609.
  31. Jia C, Sun H, Dai C. Autophagy Contributes to Liver Regeneration After Portal Vein Ligation in Rats. *Med Sci Monit.* 2019 Jul 31;25:5674–82. Doi: 10.12659/MSM.915404.
  32. Makuuchi M, Takayasu K, Takuma T, et al. PREOPERATIVE TRANSCATHETER EMBOLIZATION OF THE PORTAL VENOUS BRANCH FOR PATIENTS RECEIVING EXTENDED LOBECTOMY DUE TO THE BILE DUCT CARCINOMA. *The journal of the Japanese Practical Surgeon Society.* 1984;45(12):1558–64. Doi: 10.3919/ringe1963.45.1558.
  33. van Lienden KP, van den Esschert JW, de Graaf W, et al. Portal Vein Embolization Before Liver Resection: A Systematic Review. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013 Feb;36(1):25–34. Doi: 10.1007/s00270-012-0440-y.
  34. Maggiori L, Bretagnol F, Sibert A, et al. Selective portal vein ligation and embolization induce different tumoral responses in the rat liver. *Surgery.* 2011 Apr;149(4):496–503. Doi: 10.1016/j.surg.2010.10.012.
  35. Giménez ME, Houghton EJ, Davrieux CF, et al. PERCUTANEOUS RADIOFREQUENCY ASSISTED LIVER PARTITION WITH PORTAL VEIN EMBOLIZATION FOR STAGED HEPATECTOMY (PRALP-PS). *Arq Bras Cir Dig.* 2018 Mar 1;31(1):e1346. Doi: 10.1590/0102-672020180001e1346.
  36. Tranchart H, Koffi GM, Gaillard M, et al. Liver regeneration following repeated reversible portal vein embolization in an experimental model: Repeated reversible portal vein embolization. *Br J Surg.* 2016 Aug;103(9):1209–19. Doi: 10.1002/bjs.10153.
  37. Huisman F, van Lienden KP, Damude S, et al. A review of animal models for portal vein embolization. *Journal of Surgical Research.* 2014 Sep;191(1):179–88. Doi: 10.1016/j.jss.2014.05.089.
  38. Moris D, Vernadakis S, Papalampros A, et al. Mechanistic insights of rapid liver regeneration after associating liver partition and portal vein ligation for stage hepatectomy. *World J Gastroenterol.* 2016 Sep 7;22(33):7613–24. Doi: 10.3748/wjg.v22.i33.7613.
  39. Ladurner R, Schenk M, Margreiter R, et al. Influence of Portosystemic Shunt on Liver Regeneration after Hepatic Resection in Pigs. *HPB Surg.* 2009;2009:835965. Doi: 10.1155/2009/835965.
  40. Starzl TE, Porter KA, Francavilla A. The eck fistula in animals and humans. *Curr Probl Surg.* 1983 Nov;20(11):687–752. Doi: 10.1016/s0011-3840(83)80010-0.
  41. Kummeling A, Vrakking DJE, Rothuizen J, et al. Hepatic Volume Measurements in Dogs with Extrahepatic Congenital Portosystemic Shunts before and after Surgical Attenuation. *Journal of Veterinary Internal Medicine.* 2010 Jan;24(1):114–9. Doi: 10.1111/j.1939-1676.2009.0439.x.
  42. Tivers MS, Lipscomb VJ, Smith KC, et al. Markers of hepatic regeneration associated with surgical attenuation of congenital portosystemic shunts in dogs. *The Veterinary Journal.* 2014 May;200(2):305–11. Doi: 10.1016/j.tvjl.2014.02.027.
  43. Meyer HP, Rothuizen J, Van Sluijs FJ, et al. Progressive remission of portosystemic shunting in 23 dogs after partial closure of congenital portosystemic shunts. *Veterinary Record.* 1999 Mar 27;144(13):333–7. Doi: 10.1136/vr.144.13.333.