Çağdaş Cerrahi Dergisi 9: 131-136, 1995

Eksperimental Hepatektomi Sonrası Karaciğer Rejenerasyonuna Aprotinin'in Etkisi

Turgut İPEK, Metin KAPAN, Aslı ŞAD, Süha GÖKSEL*, A. Vedat DURGUN
İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, ve Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul*

ÖZET

Parsiyel hepatektomi sonrası, kalan karaciğer dokusunda orjinal doku kitlesinin yeniden yapılanması sonucu bir seri morfolojik ve biokimyasal değişiklikler oluşur. Bu çalışmada, hepatektomi sonrası karaciğer dokusunun rejenerasyonu ile aprotinin arasındaki ilişki erkek sıçanlarda çalışıldı. Parsiyel hepatektomi sonrası aprotinin 25000 U/kg dozunda intraperitoneal uygulandı. Bu çalışmada, karaciğer kitlesi, mitoz indeksi ve AgNOR (AgNOR boya tekniği) indeksi karaciğer rejenerasyon oranını tayin amacıyla kullanıldı. Bu parametrelerin hiçbirinde anlamlı ilişkiye rastlanılmadı. Bu sonuçlar, aprotinin'in karaciğer rejenerasyon oranı üzerine yararlı bir etki oluşturmadığını göstermektedir.

Anahtar kelimeler: *Parsiyel hepatektomi, karaciğer rejenerasyonu, aprotinin, (sıçan).*

SUMMARY

The Effect of Aprotinin on liver Regeneration After Partial Hepatectomy in Rats

After partial hepatectomy, a series of morphological and biochemical changes occur in the remaining liver that result in the reconstitution of the orginal tissue mass. The relationship between aprotinin and the regenerative process in liver remmants after hepatectomy was studied in male rats. After partial hepatectomy, 25000U/kg aprotinin was adminestered intraperitonealy.

The quantitative study of regeneration and the factors which modified it were initially confined to either the weighing of resected lobes at intervals after partial hepatectomy or the counting of cells or mitosis in tissue sections. In this study, liver mass, mitosis index and AgNOR index were monitored to determine the liver regeneration rate. No relationship between the changes observed in any of these parameters. These result show that aprotinin is not beneficial to the liver regeneration rate.

Key words: *Partial hepatectomy, liver regeneration, aprotinin, (rats).*

Organizmanın vazgeçilmez organı olan karaciğerin büyük bir rejenerasyon yeteneği vardır. Karaciğer fonksiyonlarının normal olması şartıyla insanda % 70-80 oranıda hepatektomi güvenle yapılır ve 6-12 ay arasında değişen bir sürede karaciğerin bakiye dokusu preoperatif boyutlarına erişir [1,2,3]. Karaciğer rejenerasyonu enzimatik ve humoral mekanizmalar yoluyla gerçekleşmektedir. Bugüne kadar karaciğerin rejenerasyonu üzerine etkisi olduğu düşünülen birçok faktör araştırılmıştır (yaş, portal dolaşım, hormonlar, vitaminler, enfeksiyon...). Bazı kimyasal maddelerin de (ilaçlar, otokoidler)...) karaciğer rejenerasyonu üzerinde etkileri vardır. Bunların bir kısmının direkt hepatotrofik etkisinin olduğu, bir kısmının da hepatotrofik faktörler uyardığı öne sürülmektedir. Bu noktadan hareketle, karaciğer rejenerasyonu üzerine etkili olabilecek; aprotininin rejenerasyon üzerindeki etkisini ortaya koymak üzere deneysel bir çalışma yapılmıştır.

Yazışma adresi: Metin Kapan, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul

MATERYEL ve METOD

Bu çalışmada İ.Ü. DETAM'dan alınan Sprague-Dawley türü, ağırlıkları 140-350 gr. arasında değişen, erkek sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar oda ısısında ve standart kafeslerde beşli gruplar halinde muhafaza edildiler. Gerek preoperatif, gerekse postoperatif dönemde hayvanlara standart labaratuar yemi ve çeşme suyu verildi. Ameliyatlar diürnal değişikliklerin sonuca yansımasını standardize edebilmek için sabah 9-12 saatleri arasında yapıldı.

Çalışmadaki sıçanlar, herbiri 20 sıçandan oluşan, 2 (A,B) gruba ayrılarak incelendiler. Grup A daki sıçanlara (kontrol), % 70'lik hepatektomi yapıldı. Grup B'deki sıçanlara % 70'lik hepatektomi yapıldı ve 25000 Ü/kg aprotinin intraperitoneal olarak uygulandı.

Deney gruplarının herbiri kendi içerisinde 5'er sıçandan oluşan 4 alt gruba ayrıldı. Herbir alt grup da 1,2,3,4 olarak numaralandırıldı. Herbir deney grubu için karaciğerin rejeneratif cevabı postoperatif; 1. gün (alt grup 1), 3. gün (alt grup 2), 5. gün (alt grup 3) ve 10. günde (alt grup 4) değerlendirildi. Ayrıca tüm denekler F1 den ... F40'a kadar numaralandırıldı.

Sıçanlar kapalı kavanoz içinde hafif eter anestezisi altında uyutuldu. Karın cildi, tüyleri traş edildikten sonra, Batticon solusyonu ile temizlendi. Median laparotomi ile batına girildi. Higgins ve Anderson'un standart % 70'lik sıçan hepatektomisi tekniği ile karaciğerin sol ve median lobları ortaya konuldu, önce karaciğerin sol lob pedikülü 4/0 ipek ile bağlanıp rezeke edildi ve daha sonra da median lob pedikülü 4/0 ipek ile bağlanarak rezeke edildi. Tüm sıçanlarda geriye karaciğer sağ lobu ve kaudat lobu bırakıldı. Bu aşamadan sonra, batın kapatılmadan önce A grubuna 2cc serum fizyolojik, B grubuna 25000Ü/kg dozunda serum fizyolojik ile sulandırılmış aprotinin intraperitoneal olarak enjekte edildi. Batın 2/0 atravmatik ipek ile, tek kat halinde ve kontinü dikişle kapatıldı. Tüm ameliyatlar steril olmayan, temiz şartlarda yapıldı.

Ameliyatın ortalama süresi 15 dk olarak saptandı. Grupların operatif mortalitesi % 0 dı. Erken postoperatif mortalite % 20 olarak belirlendi. Ölen sıçanlar değerlendirme dışı bırakılarak yerlerine, yeni sıçanlar aynı yöntemle, aynı şartlarda ameliyat edilerek gruplar tamamlandı. Daha sonra belirli zaman aralıklarında (postoperatif 1., 3., 5., 10. günlerde) alt grupları oluşturan sıçanlar yoğun eter anestezisi ile sakrifiye edildi. Sıçanların total vücut ağırlığı standart terazi ile ölçüldükten sonra relaparatomi yapıldı. Meydana gelen batın içi yapışıklıkların künt ve keskin diseksiyonlarla ayrılmasından sonra tüm bakiye karaciğer dokusu çıkartıldı. Rezeke edilen karaciğerin nemli ağırlığı da hassas terazi ile ölçüldü.

Deneklerde rejeneratif cevabı değerlendirmek için şu parametreler kullanıldı.

1-Rejenere olan karaciğer ağırlığı (R): Sakrifiye edilen sıçanın nemli karaciğer ağırlığının (K), sıçanın toplam vücut ağırlığına (V) oranının yüzdesi R değeri olarak ifade edilmiştir (R=K/Vx100).

Bu formülün kullanılması ile önce tüm sıçanlara ait R değerleri bulundu. Bundan sonra her alt grubu oluşturan 5 sıçanın R değerlerinin aritmetik ortalamaları alındı ve alt gruba ait ortalama R değeri bulundu. Alt gruplara ait ortak R değerlerinin elde edilmesinden sonra n (değerlendirmeye alınan denek sayısı), x (ortalama değer), SD (standart sapma), SE (standart hata) değerleri hesaplandı.

2-Histolojiki nceleme: Karaciğer hücrelerindeki proliferasyon kapasitesinin bir göstergesi olan, ortalama AgNOR sayısı ve ışık mikroskobu düzeyinde mitotik indeksi gibi rejenerasyon bulguları değerlendirildi.

Ortalama AgNOR sayısını elde etmek için, sakrifiye edilen sıçan karaciğerleri rezeksiyondan hemen sonra uzun eksenlerinden kesilerek, kesit yüzeyine lamların dokundurulması (imprint) yöntemiyle elde edilen hücrelere AgNOR boya tekniği uygulandı.

Her imprint preparatında, ışık mikroskobunda, immersiyon tekniği ile 50 hücredeki AgNOR sayısı saptandı. Bu AgNOR sayılarına göre o sıçana ait n, x, SD, SE değerleri hesaplandı. Daha sonra her alt grubu oluşturan 5 sıçanın ortak n, x, SD, SE değerleride hesaplandı.

Ayrıca her sıçan karaciğerinden 2-3 doku örneği alınarak rutin fiksasyon ve doku takibi işlemlerinden sonra Hematoxylene-Eosine ile boyandı.

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

Bundan sonra, postoperatif 1., 3., 5. ve 10. günlerde, kontrol ve aprotinin gruplarına ait alt gruplar birbirleri ile rejeneratif cevap açısından karşılaştırıldı ve sonuçlar stutent-t testi ile değerlendirildi, ($p \leq 0.05$) değeri istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Karaciğer Ağırlık Değişimleri

Karaciğerin ağırlığını gösteren R değerleri Tablo 1'de topluca görülmektedir. A1 ile B1 p değerini 0.985, A2 ile B2 p değerini 0.041, A3 ile B3 p değerini 0.694, A4 ile B4 p değerini 0.005 olarak tespit ettik.

Tablo 1. Grupların R değerleri ve bunlara ait n,x,SD,SE değerleri

R Değerleri		A (Kontrol)	B (Aprotinin)
1	n	5	5
Postop. 1. gün	x	2.675	2.669
	ST	0.577	0.446
	SE	0.258	0.199
2	n	5	5
Postop. 3. gün	x	4.934	4.039
	ST	0.540	0.624
	SE	0.242	0.279
3	n	5	5
Postop. 5. gün	x	4.471	4.705
	ST	1.185	0.417
	SE	0.530	0.186
4	n	5	5
Postop. 10. gün	x	6.818	5.619
	ST	0.527	0.401
	SE	0.236	0.179

Tablo 2. Grupların AgNOR değerlerine ait n,x,SD,SE değerleri

AgNOR		A (Kontrol)	B (Aprotinin)
1	n	255	250
Postop. 1. gün	x	4.924	3.288
	ST	0.717	0.682
	SE	0.321	0.305
2	n	259	263
Postop. 3. gün	x	5.308	4.196
	ST	1.973	0.981
	SE	0.882	0.439
3	n	260	256
Postop. 5. gün	x	4.076	4.416
	ST	0.850	0.805
	SE	0.380	0.360
4	n	250	250
Postop. 10. gün	x	4.728	7.008
	ST	0.864	0.786
	SE	0.387	0.351

Tablo 3. Grupların mitoz indeksine ait n,x,SD,SE değerleri

M.I. Değerleri		A (Kontrol)	B (Aprotinin)
1	n	50	50
Postop. 1. gün	x	0.160	0.300
	ST	0.089	0.367
	SE	0.040	0.164
2	n	50	50
Postop. 3. gün	x	1.900	0.820
	ST	0.906	0.110
	SE	0.405	0.049
3	n	50	50
Postop. 5. gün	x	0.520	0.100
	ST	0.356	0.071
	SE	0.159	0.032
4	n	50	50
Postop. 10. gün	x	0.400	0.080
	ST	0.367	0.045
	SE	0.164	0.020

MI=Mitoz İndeksi

Ag-NOR Değerleri

Altgruplara ait ortak n, x, SD, SE değerleri Tablo 2'de toplu olarak görülmektedir. Altgrupların kendi içlerinde karşılaştırmalarında A1 ile B1 p değerini 0.006, A2 ile B2 p değerini 0.301, A3 ile B3 p değerini 0.534, A4 ile B4 p değerini 0.002 olarak tespit ettik.

Tablo 4. Altgrupların birbirleriyle karşılaştırılmaları sonucu elde edilen p değerleri

P Değerleri	R	AgNOR	M.I.
A1/B1	0.985	0.006	0.454
A2/B2	0.041	0.301	0.057
A3/B3	0.694	0.534	0.061
A4/B4	0.005	0.002	0.125

MI=Mitoz İndeksi

Mitoz İndeksi

Altgruplara ait ortak n, x, SD, SE değerleri Tablo 3'de toplu olarak görülmektedir. Altgrupların kendi içlerinde karşılaştırmalarında A1 ile B1 p değerini 0.454, A2 ile B2 p değerini 0.057, A3 ile B3 p değerini 0.061, A4 ile B4 p değerini 0.125 olarak tespit ettik.

Her üç parametrede gözönüne alındığında, aprotinin ve kontrol gruplarının birbiri ile karşılaştırılmasında elde ettiğimiz p değerleri topluca Tablo 4'te görülmektedir.

TARTIŞMA

Karaciğerin tüm memelilerde, ciddi bir yaralanmadan sonra kendini yenileme yeteneği vardır. Sıçanlarda % 70 oranındaki hepatektomiden 24-30 saat sonra mitoz başlar, mitoz oranı yaklaşık 1/20000'den 3/100'e çıkar ve 7-10 günde karaciğer ağırlığı preoperatif haline gelir ve rejenerasyon işlemi durur. Karaciğer rejenerasyonu parsiyel hepatektomiden sonra insanda da görülür, ancak preoperatif boyuta ulaşması 6-12 ay sürer, buna karşı karaciğer fonksiyonlarının büyük kısmı postoperatif 2-3. aylarda düzelir [2,4,5,6].

Karaciğer rejenerasyonu, hepatositlerin, matriks yapıların ve endotelyumun kombine hipertrofi ve hiperplazileriyle ortaya çıkar. Rejenere olan karaciğer dokusunda hızlı hücre bölünmesi mikroskopik olarak ortaya konur. Hücre bölünmesi maligniteler-de olduğu kadar süratlidir, mitotik indeks normale göre 300 kat artmıştır. Normalde hepatositlerin büyük çoğunluğu, mitoz açısından yıllarca inaktif halde kalır. Normal erişkin karaciğerinde hepatositler genellikle pasiftirler ve ortalama yaşam süreleri 200-

400 gündür, hepatosit replikasyonu çok nadirdir ancak 1/10000 20000 oranında mitoz görülür. Hepatik hücrelerin kaybına yol açan durumlar halinde (viral hepatit, siroz, toksik reaksiyon, parsiyel hepatektomi) kompansatuar hiperplazi hızla ortaya çıkar, karaciğer eski büyüklüğüne geldiğinde de rejenerasyon durur [4,6]

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

Kompansatuar hiperplazi esnasında gelişen olaylar ve mekanizmalar tam anlaşılamamıştır [1]. Ancak parsiyel hepatektomiden sonraki karaciğer rejenerasyonu bir çok cerrahın özel ilgi alanını oluşturmaktadır [4]. Yıllardır süregelen eksperimental çalışmalar sonunda karaciğerin kompansatuar hiperplazisinin majör özellikleri çok iyi anlaşılmıştır. Bu özellikler şu şekilde sıralanabilir:

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

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

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

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

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

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

g) Nonparankimal hücreler de rejenerasyona eşlik ederler.

h) Rejenere olan karaciğer dokusu ilk 48 72 saatte ameliyattaki ağırlığının 2 katına çıkar ve 7 10. günlerde preoperatif ağırlığına ulaşır. Bundan sonra rejenerasyon işlemi durur [8]

Karaciğer hücre topluluğunun % 40'ını oluşturan nonparankimal hücrelerinde (Kupffer, endotelyal, pit hücreleri ve lipositler) rejenerasyona eşlik ettiği sitokinyasel yönlemlerle gösterilmiştir. Direk lipositler ve Kupffer hücreleri, gerekse endotelyal hücreler olsun rejenerasyona aktif olarak katılır ve rejenerasyon esnasında yüksek oranda mitoz gösterirler. Parsiyel hepatektomiden sonraki 48. saatte Kupffer hücrelerinin ve 96. saatte endotelyal hücrelerin mitoz aktiviteleri pik değerlerine ulaşır [9,10].

Portal kan faktörünün varlığını destekleyen fikir bir çok kaynaktan çıkmaktadır. Timidin dekarboksilaz aktivitesi, rejenere olan karaciğerde normale göre 70 kat fazladır. Bu artış portal akımın tam diversiyonu ile önlenmektedir, fakat yan yana yapılan anastomozlarda olduğu gibi portal akımın parsiyel diversiyonu halinde aktivitede değişiklik olmamaktadır. Portal kanın tam diversiyonundan sonra Growth Hormon (GH) verilmesi ile timidin dekarboksilaz aktiviteleri yeniden artar. Sadece portal ven ile beslenmesi temin edilen hepatik greftlerde, yalnızca sistemik kan ile beslenmesi temin edilen greft lerine göre mitoz indeksi daha yüksektir. Değişik hayvanlardan hazırlanan ve bu faktörleri içerdiği düşünülen α ve β globulin ekstreleri büyük miktarlarda normal sıçanlara verildiğinde, hepatik deoksitimidinlik asit prekürsorlerinin uptake oranında artma meydana gelir, bu artma parsiyel hepatektomiden sonra görülenin 1/3'ü kadardır. Rejenere olan köpek karaciğerinden elde edilen aktif sitozol ekstresi normal köpek portal dolaşımına verildiğinde normal karaciğerde stimulatör etki belirgin değilken, minör hepatektomi yapılan köpekte bu etki çok belirgindir. Tüm bu çalışmalar portal kanda stimulan faktörlerin varlığına işaret etmektedir [4,11,12,13].

Yaptığımız çalışmada da bir proteinaz inhibitörü olan Aprotinin'in parsiyel hepatektomiden sonraki karaciğer rejenerasyonu üzerine olan etkisi incelenmiştir. Aprotinin inhibitör etkisini proteazlara reversibl bağlanmasıyla gösterir. Bu inhibitör etki Kallikrein, Trypsin, Chymotripsin, Plazmin ve bir veri doku ve lökositik proteinazlar üzerindedir. Aprotinin

aynı zamanda koagülasyonun ön fazında, plazma faktörlerinin aktivasyonunu da inhibe eder. Kardiotorasik cerrahi girişimlerde ve karaciğer transplantasyonunda kan kaybını azaltmaktadır. Akut pankreatitte, şokun değişik tiplerinde ve hiperfibrinolitik hemorojilerde etkili olduğu gösterilmiştir [14,15,16].

Hepatik rezeksiyon esnasında hepatoduodenal ligamanın oklüzyonu intraoperatif kanamayı önlemek için sıklıkla uygulanır. Bu işlem esnasında hepatosellüler iskemik hasarı azaltmak için aprotinin uygulanabilir. Yapılan çalışmalarda hem sirotik hem normal karaciğerlerde iskemik karaciğer hasarına karşı aprotininin koruyucu etkisi olduğu ortaya konmuştur, ancak ilacın bu etkisinden yararlanabilmek için uygulama dozu ve uygulama zamanı önemlidir. İntravenöz uygulamadan sonra 3 saat içinde ilacın 3/4'ü dokulara geçer ve çok az bir bölümüde idrarla atılır. Bu nedenle etkili olabilmesi için karaciğer iskemisinin başlamasından 3 saat önce uygulanmalıdır. Karaciğer rezeksiyonu uygulanacak hastalara ameliyattan 3-4 saat önce yüksek dozlarda uygulanmalıdır [17].

Karaciğer transplantasyonundaki soğuk iskemi döneminde de iskemik hasarı önleyebileceği öne sürülmüşsede, Morgan ve ark. izole sıçan karaciğeri kullanarak yaptığı çalışmalarda, aprotinin uygulanan grupta safra akımının kontrol grubuna göre anlamlı olarak düştüğü, ayrıca AST, ALT, LDH ve potasyum konsantrasyonlarının da anlamlı biçimde yükseldiği saptanmıştır. Bunların dışında saklama döneminde organdaki ağırlık artışı daha fazla olmuştur. Bu nedenlede karaciğer allograftleri için aprotininin yararlı olmadığı gibi zararlı olabileceği öne sürülmüştür [18].

Nakamura ve arkadaşları, aprotininin hücre yüzeyinde etkili olduğunu ve hepatosit kültürlerinde plazma membranlarındaki tyripsin-benzeri proteazların inhibisyonu ile hepatosit yaşam süresini uzattığını göstermiştir. Buna karşılık Kwon ve arkadaşlarının yaptığı, parsiyel hepatektomiden sonraki karaciğer rejenerasyonunda aprotinin etkilerini araştıran çalışmalarında ilacın anlamlı pozitif etkisi saptanmamıştır [16].

Aprotinin grubunun kontrol grubu ile karşılaştırılmasında, R değerleri bakımından aprotinin grubuna ait değerlerin postoperatif 3. ve 10. günlerde belirgin ve anlamlı oranda düşük olduğu ($p \leq 0.05$), postoperatif 1. ve 5. günlerde aralarında anlamlı fark olmadığı görülmüştür. AgNOR değerleri bakımından aprotinin grubuna ait değerlerin kontrol grubuna göre postoperatif 1. günde belirgin ve anlamlı şekilde düşük olduğu ($p \leq 0.05$) ve postoperatif 3. ve 5. günlerde aralarında belirgin fark olmadığı, buna karşılık postoperatif 10. günde aprotinin grubuna ait değerlerin anlamlı şekilde yüksek olduğu ($p \leq 0.05$) tespit edilmiştir. Mitoz indeksi değerleri bakımından aralarında anlamlı fark bulunmamıştır.

Aprotinin grubuna ait sonuçlar değerlendirildiğinde, postoperatif periodda karaciğer kompansatuar hiperplazisinin kontrol grubuna göre farklı olmadığı dikkati çekmektedir. Literatürde de benzeri sonuçlar alındığını gösteren çalışmalar vardır. Proteolitik enzim inhibitörü olan aprotinin, iskemik hepatosellüler hasarın önlenmesi, ve peroperatif kanama miktarını azaltmakta kanıtlanmış etkiye sahiptir. Buna karşılık Know ve arkadaşlarının, 1989 yılında yaptıkları ve karaciğerin kompansatuar hiperplazisi üzerine aprotininin etkilerini araştırdıkları çalışmalarında; Sıçanlar da parsiyel hepatektomiden sonra, aprotininin rejenerasyon üzerine anlamlı pozitif etkisi saptanmamıştır [16,17].

Rejenerasyon işlemi çok iyi denetlenen mekanizmalar ile gerçekleşir ve otonomi göstermez. Karaciğerin kompansatuar hiperplazisiyle ilgili mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak rejenerasyonun denetim mekanizmalarına etki ederek, gerektiğinde rejeneratif cevabı hızlandırmak mümkün olabilir. Deneysel çalışmamızın sonunda, aprotinin grubunda meydana gelen rejenerasyonun kontrol grubundan farklı olmadığı saptandı, bu sonuç incelediğimiz literatür ile de uyumludur. Ancak ilacın preoperatif periodda uygulanmaya başlanması ve uygulamanın erken postoperatif periodda da devam edilmesi ile (iskemik hepatosellüler hasarın önlenmesinde uygulandığı gibi) bu konuda yararlı etki elde edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Kwon AH, Inada Y, Uetsuji S, Yamamura M, Hioki K, Yamamato M: Response of fibronectin to liver regeneration after hepatectomy. Hepatology 11:593, 1990.

2. Nagasue N, Yukaya H, Ogawa Y, Kohno H, Nakamura T: Human liver regeneration after major hepatic resection. Ann Surg 206:30, 1987.

3. Ratych R, Smith G: Anatomy and physiology of the liver. "Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract" Ed. JG Turcotte. Vol. 3 W.B. Saunders Company s.282, 1991.
4. Hays DM: Surgical reseacrh aspects of hepatic regeneration. Surg Gynecol Obstet 139:609, 1974.
5. Chamuleau RAFM, Bosman DK: Liver regeneration. Hepato-gastroenterol 35:309, 1988.
6. 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 the rat. Endocrinology 126:2947, 1990.
7. Weinbren K, Hadjis NS: Compensatory hyperplasia of the liver. "Surgery of the Liver and the Biliary Tract" Ed. LH Blumgart. Vol. 1. Churchill Livingstone inc. s.49, 1988.
8. Fausto N, Mead JE: Regulation of liver growth: Protooncogenes and transforming growth factors. Lab Invest 60:4, 1989.
9. Widmann JJ, Fahimi D: Proliferation of mononuclear phagocytes (Kupffer Cells) and endothelial cells in regenerating rat liver. Am J Pathol 80:349, 1975.
10. Tanaka Y, Mak KIM, Lieber CS: Immunohistochemical detection of proliferating lipocytes in regenerating rat liver. J Pathol 160:129, 1990.
11. Starzl TE, Porter KA, Havashida N, Schechter P, Terblanche J: Further studies on hepatic stimulatory substance after partial hepatectomy. J Surg Res 29:471, 1980.
12. Lee S, Broelsch CF, Flamant YM, Chandler JG, Charters AC, Orloff MJ: Liver regeneration after portocaval transportation in rats. Surgery 77:144, 1975.
13. Starlz TE, Francavilla A, Halgrimson CG, Francavilla FR, Porter KA, Brown TH, Putnam CW: The origin, hormonal nature and action of hepatotrophic substances in portal venous blood. Surg Gynecol obstet 137:179, 1973.
14. Trapnell JE, Rigby CC, Talbot CH, Duncan EHL: A controlled trial of Trasylol in the treatment of acute pancreatitis. Br J Surg 61:177, 1974.
15. Thompson JF, Roath OS, Francis JL, Webster JHH, Chant ABD: Aprotinin in peripheral vascular surgery. Lancet 14:911, 1990.
16. Kwon AH, Uetsuju S, Yamamura M, Hioki K, Yamamoto M: Effects of administration of fibronection or aprotinin on liver regeneration after experimental hepatectomy. Ann Surg 211:295, 1989.
17. Lie TS, Seger R, Hong GS, Preissinger H, Ogawa K: Protective effect of aprotinin on ischemic hepatocellular damage. Transplantation 48:396, 1989.
18. Morgan GR, Harvey PRC, Strasberg SM: Aprotinin for the pretreatment of liver allograft donors. Transplantation 49:1203, 1990.