

T.C
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

RATLARDA DENEYSEL PARSİYEL HEPATİK REZEKSİYON
SONRASI GHRELİN'İN KARACİĞER REJENERASYONU
ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Ahmet BOZDAĞ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yavuz Selim İLHAN

ELAZIĞ
2009

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Yavuz Selim İlhan

Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Yavuz Selim İlhan

Genel Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Danışman

Uzmanlık Sınavı Juri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince her konuda yardımlarını esirgemeyen başta ailem olmak üzere anabilim dalı başkanımız ve tez danışmanım Prof. Dr.Yavuz Selim İLHAN'a daha sonra çok değerli hocalarım Prof. Dr.Osman DOĞRU, Prof. Dr.Ziya ÇETİNKAYA, Doç. Dr.Cemalettin CAMCI, Doç. Dr.Nurullah BÜLBÜLLER, Doç. Dr.Erhan AYGİN, Yrd. Doç. Dr. Refik AYDIN, Yrd. Doç. Dr. Mustafa GİRGIN, Yrd. Doç. Dr. Cüneyt KIRKIL, Yrd. Doç. Dr. Koray KARABULUT'a sonsuz teşekkürlerimi bildiririm.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, genel cerrahi kliniği ve ameliyathanesinin tüm personeline teşekkür ederim.

Tez çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. İbrahim ÖZERCAN ve Doç. Dr. Süleyman AYDIN'a teşekkür ederim.

ÖZET

Ratlarda Deneysel Parsiyel Hepatik Rezeksiyon Sonrası Ghrelin'in Karaciğer Rejenerasyonu Üzerine Etkisi

Karaciğer, organizmanın en büyük organı olup, metabolik fonksiyonların düzenlenmesinde de büyük rol oynar. Bu nedenle karaciğer rezeksiyonları sonrası majör komplikasyonlar da sık olarak ortaya çıkmaktadır. Karaciğer rejenerasyonunun kontrol edilebilir yaygın bir işlem haline gelmesi modern cerrahideki en önemli aşamalardan birisidir. Ratlarda growth hormon uyarımı, karaciğerde kütleli büyüme, hücre sayısında ve extraselüler doku miktarında artış sonucunda büyümeye ve vücut ağırlığında artışa neden olur. Ghrelin büyüme hormonu salgılanması, enerji metabolizması ve iştah regülasyonu üzerine etkilidir. Bizim bu çalışmada ki amacımız ghrelin'in karaciğer rejenerasyonu üzerine olan etkilerini araştırmaktır.

Bu çalışma da 30 adet Wistar Albino türü rat kullanıldı. Ratlara genel anestezi altında parsiyel hepatektomi uygulanıp, Grup I'deki ratlara intraperitoneal serum fizyolojik, Grup II'deki ratlara intraperitoneal ghrelin uygulandı. Gruplar 24 saat, 48 saat, 7 gün yaşatılan ve beşer rattan oluşan alt gruplara ayrıldı. Belirtilen süre sonunda ratlar eter anestezisi sonrası dekapite edilip kan örnekleri alındı ve serum AST, ALT, ALP, GGT, Ghrelin, Growth hormon, PTZ düzeyleri ölçüldü. Sonra relaparotomi uygulanıp total hepatektomi yapıldı ve alınan karaciğerden doku ghrelin düzeyi ve Ki-67 ekspresyon düzeyi değerlendirildi.

Grup II'deki elde edilen morfolojik ve biyokimyasal parametreler grup I ile karşılaştırıldığında rölatif karaciğer ağırlığı, AST, ALT, ALP, GGT, albumin, PTZ, serum açile ve doku desaçile ghrelin düzeylerinde anlamlı farklılık gözlemlendi ($p<0,05$). Fakat rejenerasyonun proliferatif göstergesi olan Ki-67 boyanma yüzdesi ve growth hormon düzeylerinde anlamlı bir artış gözlenmemiştir ($p>0,05$)

Sonuç olarak çalışmamızda ghrelinin rejenerasyonunu gösteren indirek bulgular da pozitif sonuç elde edilmişken direk bulgularda anlamlı bir sonuç bulunamamıştır. Bu ghrelinin antiproliferatif etkisinden kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür. Ghrelinin karaciğer rejenerasyonuna katkısı çalışmamızda tespit edilmemiştir.

Anahtar kelimeler: Parsiyel Hepatektomi, ghrelin, karaciğer rejenerasyonu, growth hormon

ABSTRACT

The effect of Ghrelin on hepatic regeneration after partial hepatectomy in rats.

Liver is the largest solid organ in the body having major roles in metabolic functions. For this reason following hepatic resections major complications can be seen. Control of the hepatic regeneration is an important step in modern surgery. Growth hormone has a positive effect on cellular and extracellular growth and volume of the liver. Ghrelin has effects on hormone release and energy metabolism and appetite regulation. The aim of this study is to evaluate the effects of ghrelin on hepatic regeneration.

Thirty Wistar Albino rats were used. Partial hepatectomy was performed to rats, and serum saline was given intraperitoneally to Group I (n=15) rats, ghrelin to group II (n=15) rats. Group II was divided to subgroups containing 5 rats in each group according to postoperative time, 24 hours, 48 hours and 7 days respectively. Under general anesthesia rats were decapitated and serum samples were taken to detect AST, ALT, ALP, GGT, ghrelin, growth hormone and PTT. After relaparotomi livers were examined for ghrelin levels and Ki-67 expressions.

When Group II was compared with Group I the morphological and biochemical parameters, relative liver weight, AST, ALT, ALP, GGT, albumin, PTT, acile and deacile tissue ghrelin levels were significantly different in Group II ($p<0,05$). But the Ki-67 and growth hormone levels were not signifacantly high in Group II ($P>0,05$)

We concluded that the indirect markers of hepatic regeneration with ghrelin were positively correlated but the direct signs of the regeneration were not significantly related. This effect was atributed to the antiproliferative effect of ghrelin. In this study we concluded that ghrelin was not effective on hepatic regeneration.

Keywords: parsial hepatectomy, ghrelin, liver regeneration, growty hormone

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Karaciğer	3
1.1.1. Karaciğer Anatomisi	3
1.1.2. Vasküler Anatomisi	5
1.1.2.1. Hepatik Arter:	5
1.1.2.2. Hepatik Venler	6
1.1.2.3. Portal Ven	6
1.1.3. Karaciğer Embriyolojisi Ve Histolojisi	7
1.1.4. Karaciğer'in Fonksiyonları	10
1.1.4.1. Karbonhidrat metabolizması	11
1.1.4.2. Protein metabolizması	11
1.1.4.3. Lipid metabolizması:	11
1.1.4.4. Detoksifikasyon fonksiyonu	12
1.1.4.5. Demir metabolizması	12
1.1.4.6. İmmunolojik fonksiyon	12
1.1.4.7. Vitamin metabolizması	12
1.1.4.8. Hematolojik fonksiyonlar	12
1.1.4.9. Safra üretimi ve salınımı	13
1.2. Karaciğer Rejenerasyonu	13
1.2.1. Karaciğer Rejenerasyonunda Moleküler Mekanizmalar	15
1.2.1.1. Acil-Erken Genler	16
1.2.1.2. Parsiyel Hepatektomi Sonrası Transkripsiyon Faktör Aktivasyonu	17
1.2.1.3. Gecikmiş Erken Genler ve Hücre Döngüsü Genleri	17
1.2.2. Hepatik Rejenerasyonun Başlatıcı Ve Aktivatörleri	18

1.2.3. Hepatik Rejenerasyon Sırasında Hücre Siklusunun Başlangıç Ve Devamının Regülasyonu	20
1.2.4. Karaciğer Normal Yapısının Restorasyonu Ve Ekstrasellüler Matriks	21
1.2.5. Ekstrasellüler Matriks Sentezi	21
1.3. Growth Hormon (GH)	23
1.3.1. Growth Hormon Reseptörleri	23
1.3.2. Growth Hormon'un Etkileri	23
1.4. Ghrelin	25
1.4.1. Ghrelin ve GHS reseptör dağılımı	26
1.4.2. Ghrelin ve GHS'lerin Endokrin Aktivitesi	27
1.4.2.1 GH Salıcı Aktivitesi	27
1.4.2.2 PRL ve ACTH Salıcı Aktivite	28
1.4.3 Ghrelinin Periferik Etkileri:	29
1.4.3.1 Kardiyovasküler ve Hemodinamik Etkileri	29
1.4.3.2 Antiproliferatif Aktivite	30
1.4.3.3 Gastro-Entero-Pankreatik Aktivite	31
1.4.3.4 Ghrelin ve Enerji Metabolizmasının Düzenlenmesi	32
2.GEREÇ VE YÖNTEM:	35
2.1. Deneklerin Hazırlanması	35
2.2. Deneklerin Gruplara Ayrılması	35
2.3. Anestezi ve Operasyon	36
2.4. Örneklerin hazırlanması	36
2.5. Parametreler	37
2.5.1. Morfolojik Parametreler	37
2.5.2. Biyokimyasal Parametreler	37
2.5.3. Hematolojik Parametreler	38
2.5.4. İmmünohistokimyasal Parametreler	38
2.6. İstatistiksel Değerlendirme	38
3.BULGULAR	39
3.1. Morfolojik Sonuçlar:	39
3.2. Biyokimyasal Sonuçlar:	40
3.2.1. AST Sonuçları:	40

3.2.2. ALT Sonuçları:	41
3.2.3. ALP Sonuçları:	42
3.2.4. GGT Sonuçları:	43
3.2.5. Albümin Sonuçları:	44
3.2.6. Growth Hormon Sonuçları:	45
3.2.7. Serum Açile Ghrelin Sonuçları:	46
3.2.8. Serum Desaçile Ghrelin Sonuçları:	46
3.2.9. Doku Açile Ghrelin Sonuçları:	47
3.2.10. Doku Desaçile Ghrelin Sonuçları:	48
3.3. Hematolojik Sonuçlar:	48
3.4. İmmünohistokimyasal Sonuçlar:	49
4. TARTIŞMA	53
5. KAYNAKLAR	58
6. ÖZGEÇMİŞ	77

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Parsiyel hepatektomi sonrası karaciger rejenerasyonu sırasında gen aktivasyon dizini	16
Tablo 2. Hepatik rejenerasyon sırasında büyümeyi uyaran faktörler	19
Tablo 3. Hepatik rejenerasyon sırasında büyümeyi inhibe eden faktörler	19
Tablo 4. Hepatik hücrelerin salgıladığı ekstra-sellüler matriks komponentleri	22
Tablo 5. Kontrol ve tedavi grubunda elde edilen veriler ve verilerin istatistiksel analizi (Kruskal Wallis testi).	51
Tablo 6. Grupların kendi aralarında ki istatistiksel analizi (Mann Whitney U testi).	52

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Karaciğerin segmenter anatomisi	5
Şekil 2. Karaciğerin Embriyolojik gelişimi	7
Şekil 3. Karaciğerin lobül yapısının şematik görünümü	9
Şekil 4. Portal triad.	9
Şekil 5. Hepatik lobül yapısı ve karaciğer hücreleri	10
Şekil 6. Gruplardaki rölatif karaciğer ağırlığı yüzdesinin grafik olarak gösterilmesi.	40
Şekil 7. Gruplardaki AST değerlerinin grafik olarak gösterilmesi	41
Şekil 8. Gruplardaki ALT değerlerinin grafik olarak gösterilmesi.	42
Şekil 9. Gruplardaki ALP değerlerinin grafik olarak gösterilmesi.	43
Şekil 10. Gruplardaki GGT değerlerinin grafik olarak gösterilmesi	44
Şekil 11. Gruplardaki albümin değerlerinin grafik olarak gösterilmesi.	45
Şekil 12. Gruplardaki growth hormon sonuçlarının grafik olarak gösterilmesi.	45
Şekil 13. Gruplardaki serum açile ghrelin sonuçlarının grafik olarak gösterilmesi.	46
Şekil 14. Gruplardaki serum desaçile ghrelin değerlerinin grafik olarak gösterilmesi.	47
Şekil 15. Gruplardaki doku açile ghrelin sonuçlarının grafik olarak gösterilmesi.	47
Şekil 16. Gruplardaki doku desaçile ghrelin değerlerinin grafik olarak gösterilmesi	48
Şekil 17. Gruplardaki PTZ değerlerinin grafik olarak gösterilmesi.	49
Şekil 18. Gruplardaki Ki-67 boyanma yüzdesinin grafik olarak gösterilmesi.	50

KISALTMALAR LİSTESİ

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
AgRP	: Agouti-ilişkili protein
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT (SGPT)	: Alanin aminotransferaz (serum glutamik-piruvik transaminaz)
AST (SGOT)	: Aspartat aminotransferaz (serum glutamik-oksaloasetatik asit transferaz)
C/EBP-β	: CCAAT enhancer binding protein-beta
CRH	: Kortikotropin salgılatıcı hormon
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
ECL	: Enterokromaffin benzeri hücreler
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
FÜBAP	: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Araştırma Laboratuvarı
GGT	: Gama glutamil transferaz
GH	: Büyüme hormonu
GH-BP	: Büyüme hormonu bağlayıcı protein
GHRH	: Büyüme hormonu salgılatıcı hormon
GHRP	: Büyüme hormonu serbestletici peptid
GHS	: Büyüme hormonu salgılatıcılar
GHS-R	: Büyüme hormonu salgılatıcı reseptörleri
GLP	: Glukagon benzeri peptid
HCC	: Hepatosellüler karsinom
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HGF	: Hepatosit büyüme faktörü
IGF-I	: İnsulin benzeri büyüme faktörü I
IGF-II	: İnsulin benzeri büyüme faktörü II
IgG	: İmmunglobulin G
IL-1	: İnterlokin 1
IL-2	: İnterlokin 2
IL-6	: İnterlokin 6

LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
MCH	: Melanin konsantre edici hormon
mRNA	: Messenger ribonükleik asit
NFκβ	: B hücreleri kapa zinciri için nükleer faktör
NPY	: Nöropeptid Y
PCNA	: Proliferating cell nuclear antigen
PH	: Parsiyel hepatektomi
PRL	: Prolaktin
PTZ	: Protrombin zamanı
RES	: Retikuloendotelial sistem
RT-PCR	: Reverse transcription- polimerase chain reaction
SF	: Serum fizyolojik
STAT 3	: Transkripsiyon aktivatörleri ve transdüksiyon belirteci
TGF α	: Transforming büyüme faktörü alfa
TGF β	: Transforming büyüme faktörü beta
TRH	: Tirotropin salgılatıcı hormon
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein

1. GİRİŞ

Karaciğer, organizmanın en büyük organı olup, metabolik fonksiyonların düzenlenmesinde de büyük rol oynar. Kan glikoz dengesi, plazma protein sentezi, lipid ve lipoprotein sentezi, safra asit sentezi ve sekresyonu, vitamin depolanması (A, D, E, K ve B12), endojen ve eksojen bileşiklerin biyotransformasyonu, detoksifikasyonu ve ekskresyonu gibi birçok temel fizyolojik olaylarda merkezi bir rolü vardır (1, 2). Bu nedenle karaciğer rezeksiyonları sonrası akut karaciğer yetmezliği, sepsis, böbrek yetmezliği, akciğer işlevsel bozuklukları, çoklu organ yetmezliği gibi majör komplikasyonlar da sık olarak ortaya çıkmaktadır.

Karaciğer'in bir bölümünün çıkarılması karaciğer'in selim ve kötü huylu hastalıklarının tedavisinde önemli bir yöntemdir. Önceleri korkulan bir cerrahi girişim olan karaciğer rezeksiyonunun mortalitesi gelişen teknoloji ve karaciğer anatomi ve fizyolojisinin daha iyi anlaşılması ve operasyonların bu bilgiler altında uygulanması ile bu oran bugün %5'in altına düşmüştür (1). Majör karaciğer rezeksiyonlarından sonra kalan karaciğer dokusunun fonksiyonel ve rejeneratif kapasitesi ameliyat sonrası mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde etkiler. Karaciğer rezeksiyonu sonrası karaciğer fonksiyonlarının devamı için rezeksiyon öncesi ve rezeksiyon sırasında uygulanan hepatik iskeminin etkisinin ve süresinin azaltılması gereklidir. Bunun yanı sıra rezeksiyon sonrası hepatik kan akımının artırılması ve bir dizi inflamatuvar olayın kontrol altında tutulması günümüzde giderek önem kazanmaktadır (2).

Karaciğer, hem insanlarda hem de hayvanlarda büyüme ve yenilenme kapasitesine sahip benzersiz bir organdır. Normalde nadiren bölünen hepatositler için bu özellik son derece önemlidir. Bu proliferatif kapasite ve adaptasyon yeteneği değişik metabolik koşullara karşı da sürdürülmektedir. Bu olayları karaciğer dokusunun kaybı ve artışı ortaya çıkarmaktadır (3).

Karaciğer rejenerasyonunun kontrol edilebilir yaygın bir işlem haline gelmesi modern cerrahideki en önemli aşamalardan birisidir. İnsan karaciğerinin %80-85'e varan rezeksiyonları bile tolere edebildiği ve rejenerasyon olabildiği bildirilmektedir (4). Rezeksiyon %10'dan az olsa bile rejenerasyon olmaktadır. Hepatosit hücre bölümlerinden kaynaklanan çeşitli hepatosit büyüme faktörlerinin etkilerinin

araştırılması ve rejenerasyonun farklı evrelerinde gen ekspresyonunun monitörize edilmesi, karaciğer rejenerasyonunu anlamamızda önemli ilerlemelere sebep olmuştur (5). Parsiyel hepatektomi sonrası geride kalan karaciğer dokusunda rejenerasyonun ilk günden itibaren başladığı ve DNA sentezinin, hepatektomi sonrasında ilk 24-48 saatte maksimuma ulaştığı gösterilmiştir (6, 7). Normalde hepatositlerde mitoz çok nadirdir. Fakat parsiyel hepatektomiden sonra 24 saat içinde aktif hücre replikasyonu başlar ve organın ağırlığına erişinceye kadar devam eder. İlk 10 gün içinde önemli ölçüde rejenerasyon oluşur ve bu olay 4-5 haftada tamamlanır. Eksize edilen loblar aynen eski şekillerini almazlar. Rejenerasyon daha çok yeni lobüller oluşması ve rezidüel lobüllerin büyümesi şeklinde olur. Hepatik rejenerasyon için gerekli uyarılar pankreas, diğer extrahepatik organlar ve rejenere olan karaciğerin bizzat kendisinden kaynaklanan humoral faktörlerdir (8, 9). Deneysel çalışmalar göstermiştir ki, bu humoral faktörler insülin, glukagon, hipofizer hormonlar ve arginindir (10).

Bilinen en önemli rejenerasyon inhibitörü TGF β 1'dir. İto hücreleri tarafından hepatektomi sonrası erken dönemde salgılanır. Rejenerasyon devam ettiği sürece α 2 makroglobuline bağlı inaktif formundadır. Zamanı geldiğinde aktive olarak rejenerasyonu sonlandırır(5). Bu zamanlamayı etkileyen faktörler bilinmemektedir.

Growth hormon, hipofizin asidofil hücrelerinin bir alt sınıfı olan somatotroplar tarafından salgılanan, peptid yapıda anabolik bir hormondur (9, 11, 12). Growth hormon, postnatal büyüme ve normal karbonhidrat, lipid, azot ve mineral metabolizması için gereklidir. İnsülin like growth faktor (IGF-I) ve İnsülin like growth faktor II (IGF-II), growth hormon'un etkilerine aracılık eden peptidlerdir (9, 13). Growth hormon reseptörü insan karaciğer hücresi membranından prepare edilmiştir. Ayrıca ratlarda birçok dokuda (karaciğer, kalp, böbrek, ince barsak ve kaslarda) yüksek konsantrasyonlar da growth hormon reseptör varlığı da tespit edilmiştir (13). Ratlarda growth hormon uyarımı, karaciğerde kütleli büyüme, hücre sayısında ve extraselüler doku miktarında artış sonucunda dokularda büyümeye ve vücut ağırlığında artışa neden olur (13, 15, 16).

Ghrelin yakın zamanda keşfedilen ve büyük miktarda mideden salgılanan bir hormondur. Ghrelin büyüme hormonu salgılanması, insulin salgılanması ve glukoz metabolizması, mide motilitesi ve gastrik asit sekresyonu, enerji metabolizması ve

iştah regülasyonu üzerine etkilidir. Büyüme hormonu salgılatıcılar (GHS) olarak adlandırılan küçük sentetik moleküller, hipofiz bezinden büyüme hormonunun salgılanmasını uyarır. Sentetik GHS'ler birçok peptidil ve nonpeptidil molekülü içeren bir ailedir (14).

Karaciğer rejenerasyonu enzimatik ve humoral mekanizmalar yoluyla gerçekleşmektedir. Bugüne kadar karaciğer rejenerasyonu üzerine etkisi olduğu düşünülen birçok faktör araştırılmıştır (yaş, portal dolaşım, hormonlar, vitaminler, infeksiyon ...). Bazı kimyasal maddelerinde karaciğer rejenerasyonu üzerine direk hepatotrofik etkileri olduğu gibi bazılarının ise hepatotrofik faktörleri uyardığı öne sürülmektedir. Bizim bu çalışmada ki amacımız yakın zaman da keşfedilen büyüme hormonu salgılatıcılardan ghrelin'in karaciğer rejenerasyonu üzerine olan etkilerini araştırmaktır.

1.1. Karaciğer

1.1.1. Karaciğer Anatomisi

Vücuttaki en büyük bez olan karaciğer, karın boşluğunun üst tarafında, regio hypohypochondriaca dextra'nın tümünü, regio epicastrica'nın büyük bir kısmını doldurur. Regio hypochondriaca sinistra'da, linea medioclavicularis sinistra'ya kadar uzanır. 25–30 cm uzunluğunda olan karaciğerin sağ tarafı ön-arka yönde 14–16 cm, yüksekliği ise 8cm kadardır. Erkeklerde 1400 ile 1800 gr, kadınlarda ise 1200 ile 1400 gr olan Karaciğer ortalama 1000 ile 2500 gr arasında olabilir. Fetus'da karaciğerin vücut ağırlığına oranı, erişkinlerdekinden daha fazladır. Erişkinde vücut ağırlığının %2'si, çocuklarda ise %5'i kadardır. Bu nedenle çocukların karnı biraz daha şiş görülür. Kırmızımtırak kahverenginde olan karaciğer, sağlam ve elastiki olmasına rağmen, gevrek ve kolaylıkla parçalanabilen bir yapıya sahiptir. Çok damarlı olması nedeniyle, yaralanmaları büyük kanamalara yol açar (17, 18).

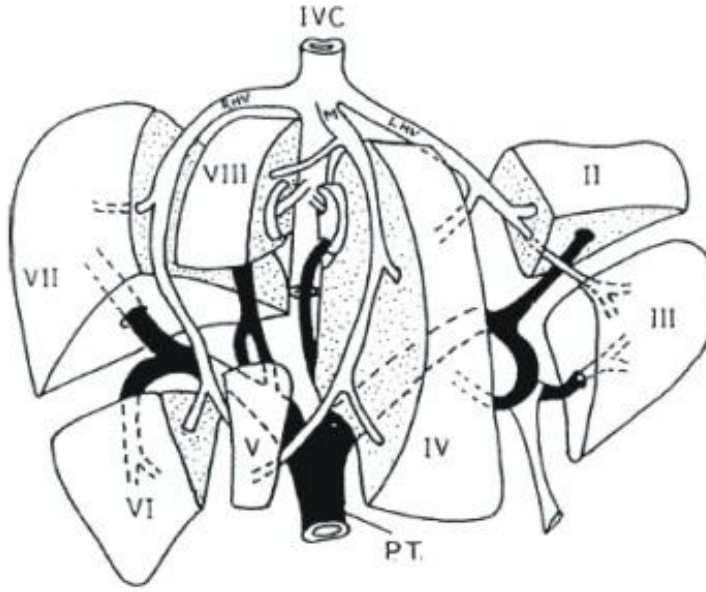
Karaciğerin üzeri Glisson kapsülü adı verilen peritonla örtülüdür. Periton sadece karaciğerin arka alt bölümünde inferior vena kava ve hepatik venlere yakın bir bölümünü örtmez. Karaciğerin diafragmatik ve visseral olmak üzere iki yüzü vardır. Diafragmatik yüzü, üstte diafragma aracılığı ile sağdan sola sağ plevra ve sağ akciğer, perikard ve kalp, sol plevra ve sol akciğer ile komşudur. Önde diafragma, sternumun ksifoidi ve ön karın duvarına komşuluk gösterir. Karaciğerin arka bölümü

diafragma, alt kostalar ile komşu olup inferior vena kava sulkusu ve çıplak alan bu bölgededir. Diafragmatik yüz, visseral yüzden keskin bir sınırla ayrılır (19).

Visseral yüz, sağdan sol kolonun hepatik fleksurası, transvers kolonun sağ yarısı, safra kesesi, duodenum, solda mide ve özofagusla komşuluk gösterir. Sağda periton aracılığı ile sağ böbrek ve sağ sürrenal glandına komşudur. Sürrenal glandı ile karaciğer, peritonsuz kısımda yani çıplak alanda doğrudan temas halindedirler. Karaciğeri falsiform, yuvarlak ve koroner ligamanlar ön karın duvarına ve diafragmaya bağlı tutar. Karaciğeri örten periton (Glisson kapsülü) iki yaprağa ayrılarak diafragmaya yapışır. Glisson kapsülü karaciğer yüzeyini sarar ve parankim içerisine doğru uzanan, içerisinde kan damarları ve safra duktusları içeren fibröz septalar verir. Bu iki periton yaprağı anterior ve posterior koroner ligamanlar adını alır. Bu ligamanlar sağda ve solda triangüler ligamanları oluşturur, önde birleşerek falsiform ligamanı meydana getirirler. Falsiform ligaman karaciğeri karın ön duvarına asar. Falsiform ligaman içinde, göbekten sol portal ven dalına giden sol umbilikal ven kalıntısının oluşturduğu ligamentum teres hepatis (yuvarlak bağ) vardır. Falsiform ve yuvarlak ligamanlar karaciğeri yüzeyel olarak sağ ve sol iki loba ayırırlar. Yuvarlak ligamanın oluşturduğu oluk ile safra kesesi yatağı arasındaki kısım kuadrat lob olarak adlandırılır. Porta hepatis kuadrat lobu kaudat lobdan ayırır. Gastrohepatik ligaman ve hepatoduodenal ligaman ya da diğer adıyla karaciğer pedikülü karaciğeri yerinde tutan diğer anatomik oluşumlardır (19).

Karaciğer cerrahisindeki önemli ilerlemelerden biri de “Couinaud sistemi” olarak bilinen ve günlük uygulamada geniş kabul gören segmental anatominin anlaşılması ile olmuştur. Bu sistemde karaciğer hepatik venlerin vena kavadan çıkış noktalarına ve seyirlerine göre longitudinal planlara, ana portal bifurkasyona göre de transvers planlara ayrılır. Orta hepatik venin izdüşümü ve portal venin ana bifurkasyonu karaciğeri sağ ve sol loblara ayırır. Bu hat vena kavadan safra kesesi yatağına kadar ilerler ve “Cantlie çizgisi” veya “ana portal fissür” olarak adlandırılır. Portal venin sağda ve soldaki sekonder dallanmaları karaciğeri 4 sektöre böler. Bu dallanma sağ tarafta sağ hepatik venle de ayrılmış olan anterior ve posterior sektörleri oluşturur. Tersiyer dallanmalar da sağ tarafta 4 segment oluşturur. Sol tarafta ise sekonder dallanmalar sağda olduğu kadar simetrik değildir. Solun asendan dalları medial sektöre de dallar verir. Segment 1 yani kaudat lob her iki portal

dokudan da kan alır ve segment 1'in safra kanalları hem sağa hem de sola açılır (19, 20). Böylece portal pediküller in dağılımı ve bunların hepatik venlerle olan ilişkisi, safra yolları ve arteriyel anatomi göz önüne alınarak karaciğer sekiz segmente ayrılmıştır. Buna göre sağ lobda segment 5, 6, 7, 8 ve sol lobda segment 2, 3, 4 vardır. Kaudat lob ayrı bir segment kabul edilip segment 1 olarak adlandırılır (21).



Şekil 1. Karaciğerin segmenter anatomisi.

1.1.2. Vasküler Anatomisi

Karaciğere dakikada 1500 ml. kan gelir. Bu kanın % 75' ini portal ven, % 25' ini hepatik arter karşılar. Buna karşılık hepatik arter karaciğerin oksijen ihtiyacının % 50'sini karşılar (20, 22).

1.1.2.1. Hepatik Arter:

Arteria gastrica sinistra ve arteria lienalis ile birlikte çöliak trunkustan çıkan arteria hepatica propria, arteria hepatica communis'in dalıdır ve omentum minus içerisinde, koledoğun solunda, vena portanın önünde seyrederek karaciğere girer (22). Hepatik arter öncelikle karaciğer pedikülü içinde sağ ve sol sonrasında da karaciğerin segmentlerine göre dallara ayrılarak interlobüler arterleri oluşturur. Bu arterlerden bazıları portal yapılara akarken, bazıları da portal alanlardan farklı uzaklıklarda sinüzoidler içinde direkt olarak sonlanan arteriyolları (giriş arteriyolları) oluşturur. Bu sayede sinüzoidler içinde arteriyel ve portal venöz kan karışır (23, 24).

Hepatik arterin varyasyonu çoktur. Sağ hepatik arter % 25 oranında superior mezenterik arterden çıkabilir ve portal venin sağ yanında seyreder. Sol hepatik arter % 25 oranında sol gastrik arterden çıkabilir. Sol medial segment arteri % 25 sıklıkta sağ hepatik arterden çıkabilir. Sağ hepatik arter safra yolunun önünde seyredebilir. Arteria hepatica propria tümüyle superior mezenterik arterden çıkabilir (25, 26, 27).

1.1.2.2. Hepatik Venler

Karaciğerin venöz drenajı üç majör hepatik venle sağlanır. Sol hepatik ven 2. ve 3. segmentlerin kanını alır, orta hepatik venle birleşmek üzere yukarı yönde parankim içinde oldukça yüzeysel bir durumda seyreder. Sağ lobun kanı ise; sağ hepatik ven ile inferior vena kavaya boşalır. İnsanların %50'sinde 3. ve 4. segmentten kan alıp sol hepatik vene getiren ve “umblikal fissür veni” adı verilen bir ven daha vardır. Bu ven orta hepatik venin bağlandığı fakat 4. segmentin rezeksiyon edilmediği durumlarda bu segmentin drenajını sağlar (23, 28, 29). Orta hepatik ven genellikle sol hepatik venle birleşip tek trunkus halinde inferior vena kavaya açılır. Ayrıca, %25 oranında sağ karaciğerden doğrudan inferior vena kavaya ulaşan hepatik venler vardır. İzole segment rezeksiyonlarında bu hepatik venlerin varlığı rezeksiyonu kolaylaştırır (26, 29). Segment 1 (Kaudat lob)' in venöz drenajı üç ana hepatik venden bağımsızdır ve doğrudan vena kava inferiora olmaktadır (30).

Kan, klasik hepatik lobülün periferinden merkezine doğru akar. Sonuç olarak oksijen, metabolitler ve ince bağırsaktan emilen diğer bütün toksik, non-toksik maddeler önce lobülün periferik hücrelerine, sonrada merkez hücrelerine ulaşır (22).

1.1.2.3. Portal Ven

Splenik ven ve superior mezenterik ven pankreas boynu hizasında birleşirler. Inferior mezenterik ven bu venlere katılır ve portal ven oluşur. İçerisinde valv sistemi yoktur. Bu nedenle portal sisteme açılan bir venden yapılacak basınç ölçümü tüm portal sistemin basıncını yansıtır. Portal venin uzunluğu ortalama 7 cm, çapı 1-2 cm' dir. Portal ven; mide, ince ve kalın bağırsaklar, pankreas ve dalaktan gelen venöz kanı karaciğere taşır. Portal kan akımının azalması hepatik arter kan akımının artışına neden olur. Portal venin bağlanmasından sonra karaciğerde atrofi gelişir.

Hepatoduodenal ligamentin içinde, duodenum birinci kısmının arkasından geçer, porta hepatis'e ulaşır ve orada sağ ve sol olmak üzere iki dala ayrılır. Portal

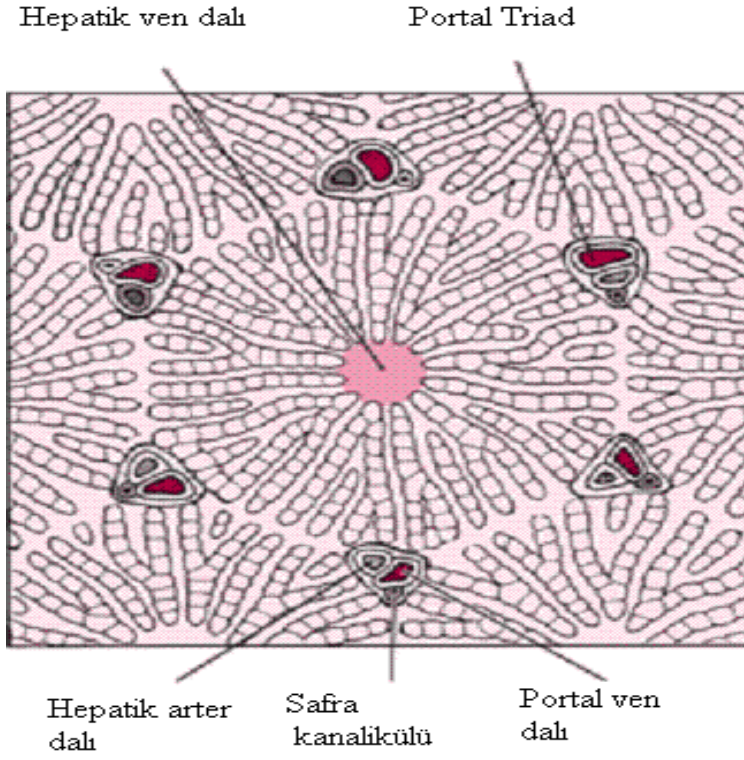
Karaciğer divertikulumu, ventral mezenter yaprakları arasında büyürken iki kısma ayrılır. Divertikulum'un kranial daha büyük parçası karaciğer taslağıdır. Çoğalan endoderm hücreleri, karaciğer hücre kordonları ağını ve safra sistemi intrahepatik kısmının epitelyum örtüsünü meydana getirir. Karaciğer fibröz ve hematopoietik dokusu ve kupffer hücreleri, septum transversumdaki mezenşim den köken alırlar.

Karaciğer 5. hafta dan 10. haftaya kadar çok hızlı büyür ve karın boşluğunu büyük bir kısmını doldurur. Oksijenden zengin kan miktarının, göbek veninden karaciğere akması, karaciğerin geliştiğini ve işlevsel bölünmeyi göstermektedir. Başlangıçta sağ ve sol loblar aynı büyüklükte iken sağ lob kısa bir sürede daha büyük hale gelir.

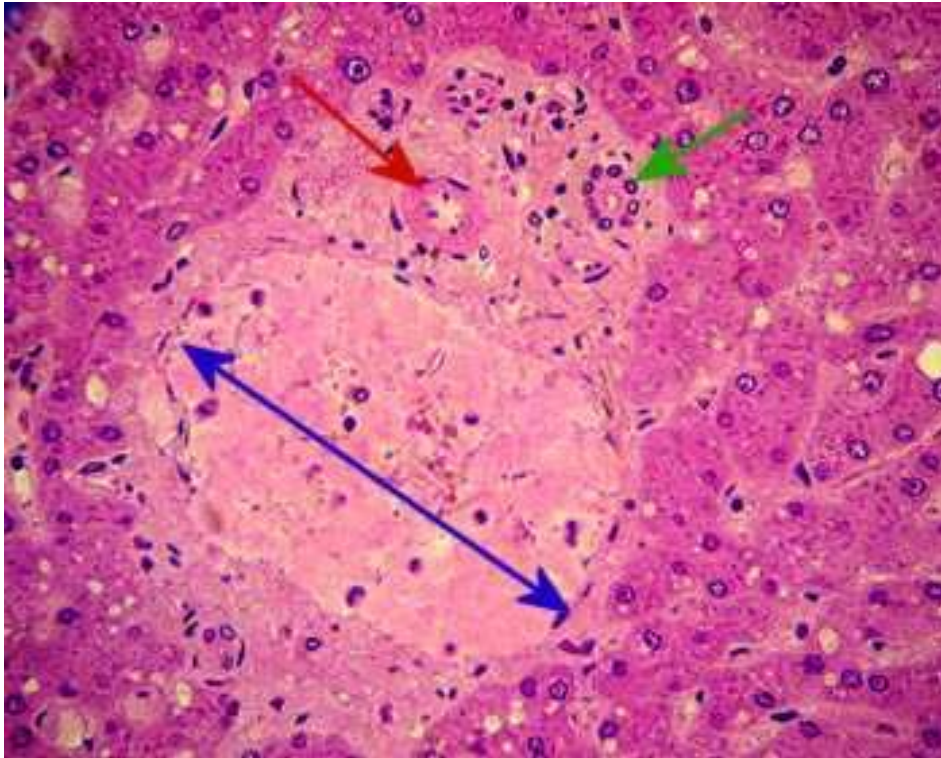
Hematopoesis karaciğere parlak kırmızı bir renk vererek 6. haftada başlar, 9. haftada karaciğer toplam fetüs ağırlığının yaklaşık %10 unu oluşturur. Doğumda karaciğer ağırlığı toplam vücut ağırlığının yaklaşık %5 i kadardır.

Karaciğerin bir başka önemli işlevi de 12. haftadan itibaren hepatik hücrelerin safra üretmeye başlamasıdır. Bu sırada safra kesesi ve sistik kanal da oluşmuş; sistik kanal hepatik kanalla birleşerek koledok kanalını meydana getirmiş ve üretilen safra bağırsağa akabilme imkânını bulmuş olur(34, 35).

Hepatik parankim hepatositler, biliyer epitel hücreleri ve kupffer hücreleri olmak üzere üç ana hücre grubundan oluşmuştur. Karaciğerin histolojisinde lobül yapısı görülür (19). Lobül yapısında ortada bir hepatik ven (santral ven) dalı vardır. Bu santral venden periferine doğru ışınal biçimde sinüzoidler ve parankim hücreleri uzanır. Altıgen şeklindeki lobülün köşelerinde portal triadlar yerleşmiştir. Portal triad, portal ven, hepatik arter ve safra kanalının uç dallarının bulunduğu bölümdür (4, 19).

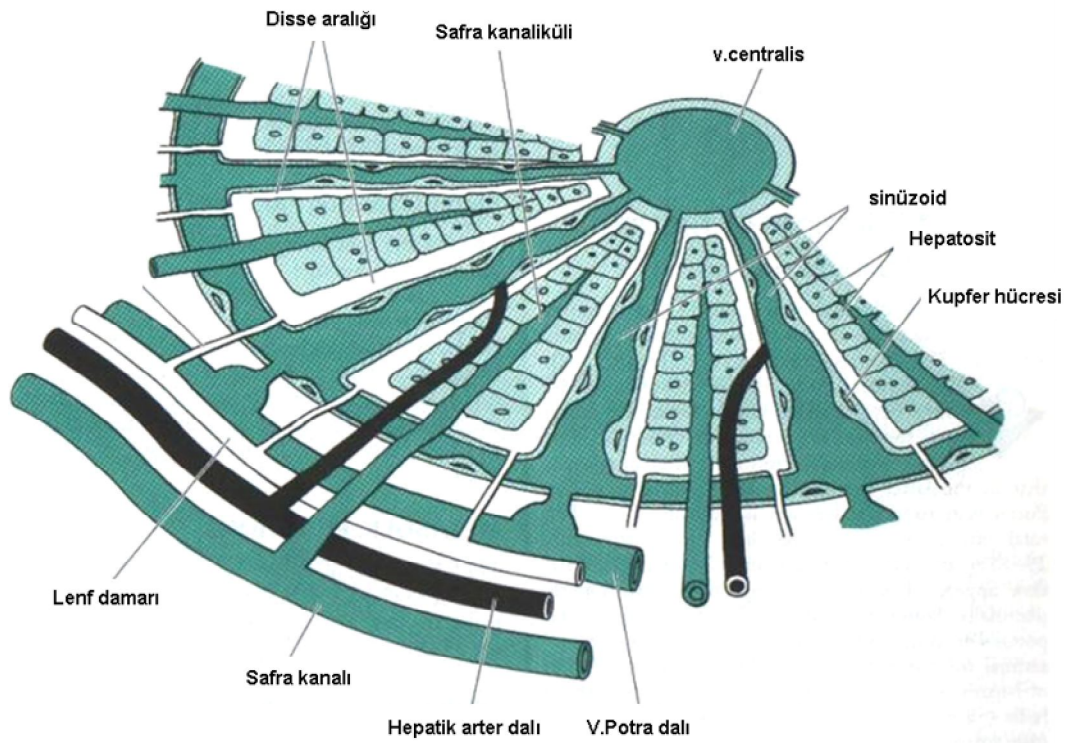


Şekil 3. Karaciğerin lobül yapısının şematik görünümü.



Şekil 4. Portal triad. Mavi ok portal ven dalını, kırmızı ok hepatik arter dalını, yeşil ok safra duktusunu göstermektedir.

Portal ven ve hepatik arter kanı sinüzoidlerde karışır ve sinüzoidler terminal hepatik venüllere drene olurlar. Terminal hepatik venüller birleşerek hepatik venleri oluştururlar. Sinüzoidlerin endotel tabakası ile hepatositler arasındaki disse aralığı denilen kısımda karaciğer lenfi oluşur. Endotel tabakası hücreleri arasında aktif fagositoz görevi olan Kupffer hücreleri bulunur. Karaciğerin temel fonksiyonları; vasküler fonksiyon (barsaklardan dönen kanın depolanması ve infiltrasyonu), metabolik fonksiyon (vücudun metabolik sisteminin büyük kısmının koordinasyonu ve regülasyonu), sekretuar ve ekskretuar fonksiyon (safranin yapılıp safra kanallarıyla gastrointestinal sisteme ulaştırılması) olarak özetlenebilir (4, 19).



Şekil 5. Hepatik lobül yapısı ve karaciğer hücreleri

1.1.4. Karaciğer'in Fonksiyonları

Organizmanın yaşamının devamı açısından karaciğer, gerekli maddelerin üretimi, depolanması, dağılımı yanında, zararlı olabilecek maddelerin yıkımı ve atılımını da sağlamaktadır. Karaciğerde çeşitli metabolik sistemler substrat ve enerjilerini paylaşırlar; vücudun öteki bölgelerine taşınacak birçok madde sentez edilir, işlenir (36, 37).

1.1.4.1. Karbonhidrat metabolizması

Karaciğer karbonhidrat metabolizmasında glikojen depolama, galaktoz ve fruktozu glukozu çevirme, glikoneogenez ve karbonhidrat metabolizmasının ara ürünlerinden birçok önemli kimyasal maddenin oluşturulması gibi birçok önemli fonksiyonları yürütür (36, 38, 39). Kanda normal glukoz konsantrasyonunun devamı için karaciğer çok önemli bir organdır. Örneğin, karaciğer glukozun fazlasını kandan alıp glikojen olarak depo eder ve glukoz konsantrasyonu düşmeye başladığı zaman da tekrar kana verir (karaciğer'in glukoz tamponlama fonksiyonu) (22). Glukoneogenez de, kanda glukozun normal düzeyde kalmasına yardımcı olur. Karaciğerdeki bu fonksiyonlar sinüzoidlerdeki glukoz konsantrasyonu ile bağlantılı olarak insülin, glukagon ve α adrenerjik reseptör uyarılarının kontrolünde gerçekleşmektedir (36, 39).

1.1.4.2. Protein metabolizması

Karaciğer hücresi, kendisi için gerekli proteinlerin sentezine ek olarak, çeşitli plazma proteinlerini de sentezler. Karaciğer'in protein metabolizmasındaki görevleri; aminoasitlerin deaminasyonu, plazma proteinlerinin sentezi, vücut sıvılarından amonyağ'ın temizlenerek üre oluşumu ve değişik aminoasitlerin sentez ve birbirine dönüşümüdür. Karaciğer'in sentezlediği plazma proteinleri arasında ise bağlayıcı ve taşıyıcı proteinler (albumin, haptoglobulin, transferrin ve seruloplazmin), proteaz inhibitörleri (anti-trombin-3, alfa-1 antitripsin), hemostaz elemanları (protrombin, fibrinojen vb.) ve doku inflamasyonunda rol oynayan immünglobülinler ve C-reaktif protein bulunmaktadır. Bu fonksiyonların sadece karaciğer tarafından yürütülmesi, başka organların bu fonksiyonları geçici veya kalıcı olarak yerine getirememesi karaciğer'i protein metabolizması açısından alternatifsiz kılar (22, 36).

1.1.4.3. Lipid metabolizması:

Karaciğer yağ asitleri ile nötral yağları hem sentez hem de katabolize eden bir organdır. Kolesterol sentezi ve esterleştirilmesi esas olarak karaciğerde oluşur. Karaciğer'in lipid metabolizmasındaki temel fonksiyonları şöyle sıralanabilir: yağ asitlerinin büyük bir hızla beta oksidasyonu ve asetoasetik asit oluşumu, basta şilomikronlar olmak üzere LDL, HDL ve VLDL gibi lipoproteinlerin yapımı, büyük miktarlarda kolesterol ve fosfolipid sentezi ve karbohidrat ve proteinlerin yağlara dönüştürülmesidir (36).

1.1.4.4. Detoksifikasyon fonksiyonu

Karaciğer vücutta salgılanan birçok hormonun yıkım ve atılımı (örneğin; östrojen, kortizol, aldosteron, tiroksin) fonksiyonunu yürütür. Ayrıca kalsiyum başta olmak üzere, bazı elektrolitlerin başlıca atılım yeri de safra aracılığı ile karaciğerdir. Bunun yanında, özellikle sefalosporinler ve eritromisin gibi antibiyotikler dahil çeşitli ilaçlar da safra yoluyla karaciğerden atılır (36). Karaciğer bu detoksifikasyon fonksiyonunu, oksidasyon, metilasyon, asetilasyon, esterifikasyon ve konjugasyon gibi işlemlerle yapar (22).

1.1.4.5. Demir metabolizması

Vücutta demir esas olarak hemoglobindeki hem molekülünde bulunur. Bu demir haricinde demirin büyük bir kısmı karaciğerde ferritin olarak depolanmaktadır. Ayrıca karaciğer hücrelerinde bulunan ve demir ile birleşebilen apoferritin adlı protein kan demirinin tampon işlevini yürütür (22, 36).

1.1.4.6. İmmunolojik fonksiyon

Karaciğer, retiküloendotelial sistemdeki Kupffer hücreleri aracılığı ile bakterilerin, boya maddelerinin ve diğer artıkların fagositoz yoluyla kandan temizlendikleri büyük bir filtre görevi görür. Karaciğerdeki Kupffer hücreleri, RES hücrelerinin % 60'ını oluşturur (19, 22).

1.1.4.7. Vitamin metabolizması

A, D, E, K ve B12 vitaminlerinin ana deposu karaciğerdir (19, 22)

1.1.4.8. Hematolojik fonksiyonlar

Kan pıhtılaşmasında rol oynayan proteinlerin çoğu öncelikle karaciğerde sentez edilir. Bu arada fibrinojen, protrombin ve V, VII, VIII, IX, X, XI ve XII. faktörlerin sentezi karaciğerde yapılır. Protrombin ile VII, IX ve X'uncu faktörlerin yapımı için K vitamini gereklidir. Karaciğer kandaki plazminojen aktivatörlerini uzaklaştırarak kontrolsüz fibrinolizis olayına da engel olur. Embriyolojik yaşamda hematopoetik sistemin temel hücreleri olan miyelositlerin, megakaryositlerin, eritrosit ve eritroblastların üretim yeri karaciğerdir. Normal şartlarda doğumdan sonra duran bu fonksiyon, kemik iliğinin görevini yapamadığı durumlarda tekrar aktif hale gelir (22, 25, 36).

1.1.4.9. Safra üretimi ve salınımı

Safra, başta bağlı bilirubin olmak üzere, safra boyaları, safra asitlerinin bağlı tuzları, fosfolipitler (temel olarak lesitin), kolesterol, az miktarda protein (özellikle albumin), inorganik elektrolitler, su ve birçok metabolitin karışımından meydana gelen karmaşık bir çözeltidir. Osmolalitesi 300 mOsm/kg' dır. Günde 500-1500 ml kadar safra salgılanır. Karaciğer safra asitlerini kolesterolden sentez eder ve safra, kolesterolün vücuttan atıldığı başlıca yoldur. Safranın hemen tamamı, başlıca distal ileumda olmak üzere, ince bağırsaklarda geri emilir ve günde altı-on kez olmak üzere enterohepatik dolaşıma girer (22). Sülfonamid, penisilin, ampicilin vb. birçok ilaç ile östrojen, kortizol, aldesteron gibi hormonlar ile kalsiyumun atılımı safra ile olmaktadır (19, 36).

1.2.Karaciğer Rejenerasyonu

Karaciğerin rejeneratif kapasitesi ile ilgili ilk bilgilere Hesiodos' un Theogoni' sinde rastlanmaktadır. Bir Titan olan Prometheus ateşi çalarak insana verdiği ve insanı şımarttığı için Zeus tarafından cezalandırılır. Ceza olarak Kafkas dağlarının en yüksek tepesine zincirlenir. Karaciğerinin bir kısmı her gün bir kartal tarafından yenir ve her gece eski halini alır. Ancak gerçek anlamda karaciğer rejenerasyonu fikrini ilk kez 1833' te Crueilhier ortaya atmıştır (40).

Karaciğer büyümesi ve kitlesinin regülasyonunu düzenleme kapasitesine sahip tek organdır. Karaciğer replikasyonu insanlarda birkaç aylık iken rat ve farelerde 2, 3 haftalıkken sonlanır. Fakat yetişkin döneme kadar yavaş bir hızla devam eder. Erişkin karaciğerinde 10000 ile 20000 hücrenin bir tanesinde mitotik aktivite tespit edilmiştir. Karaciğer hücre replikasyonu tüm dokunun çok küçük bir oranında yer ettiğinden dolayı erişkinde replike hepatosit oranı %0, 1 dir (5). Karaciğerin büyümesi vücudun fonksiyonel ihtiyacının üzerine çıkarsa, karaciğer kitlesinin vücut kitlesine oranına göre optimal düzeye geriler(41, 42, 43).

Karaciğer kitlesindeki azalmanın en sık nedeni cerrahi işlemler olup bunun yanı sıra belirgin kitle kaybı olmaksızın kimyasal ajanlar, virüsler de fonksiyonel kayıplara neden olabilmektedir. Deneysel hayvan modellerinde yaklaşık % 70'lik karaciğer dokusunun rezeke edildiği parsiyel hepatektomiler çalışmalarda en sık uygulanan modeldir(5, 44). Segmental veya lobar rezeksiyonlar ise insanlarda tümör

cerrahisi ya da canlı donörlerden transplantasyon amacıyla sıklıkla uygulanmaktadır (45). Fonksiyonel kayba en tipik örnekler kitlenin değişiklik olmaksızın doku ve hücre nekrozuna neden olan patolojilerdir. Bunlara örnek olarak akut karaciğer yetmezliği, masif hepatosit nekrozu ile toksik ajanlar ve virüsler gibi yaygın hücre ölümüne neden olan etkenler sayılabilir(41, 46).

Karaciğer'in rejenerasyonu esas olarak kompanseuar bir hiperplazidir. Çünkü organın morfolojisi parsiyel hepatektomi sonrası orijinal sekline dönmez. Kısmi kayıp ve hepatosit nekrozu sonrası karaciğer büyümesini düzenleyen mekanizmaların bazıları değişebilir, sıkı düzenlenen bu işlem, anatomik olmaktan ziyade fonksiyoneldir. Karaciğer rejenerasyonunda birçok aşama olmasına karşın kritik önemi olan iki basamaktan bahsedilmektedir. Hepatositlerin hücre döngüsüne (siklusuna) girişı ve döngünün G1 fazında ilerlemenin yanı sıra sınırlamanın da başlamasıdır. Bu aşamaların tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) ve interlekin-6 (IL-6) gibi sitokin ailesi tarafından başlatıldığı, Hepatosit büyüme faktörü (HGF), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve transforming büyüme faktörü- α (TGF- α) gibi büyüme faktörlerince de kontrol altında tutulduğu düşünülmektedir (41, 46-49).

Yetişkin karaciğeri genellikle sakin, minimal replikatif yetenekte ve yaklaşık her 2000 hepatositte sadece bir tanesinde mitoz saptanan bir dokudur. Doku hasarı veya kaybı sonrasında hepatositler hücre siklusundaki sakin fazdan (G0) prereplikatif faza (G1) girer ve bunu takiben DNA sentezi (S) ve mitoz (M) ile hücre bölünüm dizini tamamlanır. Hücre döngüsünde prereplikatif faz başlangıç (G0, G1) ve ilerleme (G1, S) fazları olarak iki komponente ayrılabilir. Parsiyel hepatektomiye yanıt olarak kalan hepatositlerde düşük DNA sentez oranı yaklaşık 12 saat devam eder ve takiben hepatositlerin bir kısmı S fazına girmeye baslar. Mitoz DNA sentezinden 6-8 saat sonrasına kadar devam eder (41, 42, 50). Hepatik rejenerasyon boyunca hepatositlerin çoğu tahminen bir veya iki kez replike olur. Non-parankimal hücrelerin replikasyonu ise genellikle 24 saate gecikebilmektedir ancak DNA sentezi ve mitozun hepatositlerde senkron olduğu gösterilmiştir (5, 37). Karaciğer orijinal boyut ve volüme ulaştıktan sonra hepatositler non- replikatif ancak fonksiyonel duruma dönerler (37, 41, 42). Sıçanlardaki deneysel rezeksiyon modelinde rejenerasyon cevabı karaciğerin 2/3' ü rezeke edildiğinde maksimumdur (51). Daha küçük miktarda parankim çıkarıldığı zaman restorasyon daha yavaş ilerler. 2/3' ü

aşan rezeksiyonlarda DNA sentezi ve mitotik aktivite de bozulma olur, sıçanlarda subtotal (% 90) hepatektomi rejenerasyon olmaksızın ölüme yol açar (52, 53).

Parsiyel hepatektomiden sonra 24 saat içinde aktif hücre replikasyonu başlar ve organın ilk ağırlığına erişinceye kadar devam eder. İlk 10 gün içinde önemli ölçüde rejenerasyon oluşur ve bu olay 4-5 haftada tamamlanır. Eksize edilen loblar aynen eski şekillerini almazlar. Rejenerasyon daha çok yeni lobüller oluşması ve artık lobüllerin genişlemesi şeklinde olur. Hepatik rejenerasyon için gerekli uyaranlar pankreas diğer ekstrahepatik organlar ve rejenere olan karaciğerin bizzat kendisinden kaynaklanan humoral faktörlerdir (54).

Günümüzde bilgisayarlı tomografi, anjiyografi, sintigrafi gibi yöntemlerle yapılan çalışmalarda, karaciğerin rezeksiyon sonrası erişkinlerde 3-6 ayda, çocuklarda 3 aydan daha kısa sürede eski boyutuna ulaştığı gösterilmiştir. Siroz varlığında bu süre 9-15 aya kadar çıkmaktadır (4, 55).

1.2.1. Karaciğer Rejenerasyonunda Moleküler Mekanizmalar

Karaciğer rejenerasyonunu başlatan faktörleri anlayabilmek için birçok çalışma yapılmıştır. Karaciğer rejenerasyonunun başlangıç aşaması değişik fazlara ayrılmış ve fizyolojik, biyokimyasal, morfolojik ve moleküler yaklaşımlarla değerlendirilmiştir (41).

Karaciğer kitlesinin restorasyonu ile ilgili mevcut olan bilgi parsiyel hepatektomi uygulanan normal sıçanlardan elde edilmiştir. Parsiyel hepatektomiden sonra oluşan hızlı metabolik uyum nedeniyle hepatositlerin ekstrahepatik ve HGF, EGF ile TGF- α gibi intrahepatik faktörlere cevap verebildikleri öne sürülmektedir (48). Bu öncü adıma nonparankimal sinüzoidal hücrelerden salınan TNF- α ve diğer sitokinler, esas olarak da IL-6 tarafından aracılık edildiği belirtilmektedir (49).

Parsiyel hepatektomi sonrası çok sayıda gen ya yeni olarak ortaya çıkmakta veya üretimi (ekspresyonu) artmaktadır. Karaciğer rejenerasyonundaki moleküler olayların anlaşılmasını kolaylaştırmak için bu genlerin üretim paternlerinin yeri tablo 1' de görülmektedir (41).

Tablo 1. Parsiyel hepatektomi sonrası karaciger rejenerasyonu sırasında gen aktivasyon dizini

O	→	4.saat	→	8.saat	→	20.saat	→	48.saat
G0	→	G1	→	S				
Acil- erken genler		Geç genler		Hücre döngü genleri		DNA replikasyonu ve mitoz		
c-fos c-jun jun-B c-myc		bclx		p53 p21 mdm2		siklin D1 siklin E siklin C siklin B ras		

Sıçanlarda DNA replikasyonu parsiyel hepatektomi sonrası yaklaşık 14. Saatte başlamakta ve 24. saatte maksimum düzeye ulaşmaktadır. Farelerde ise DNA kopyalanımının başlangıcı ve en üst seviyeye ulaşımı yaklaşık 20 saat daha geç olmaktadır. Sıçanlar ve fareler arasındaki DNA kopyalanmasında bu zamanlama farkının nedeni, farelerdeki G1 fazının daha uzun olmasıdır. Parsiyel hepatektomi sonrası bu olayların zamanlama çalışmaları henüz insanlarda yapılamamaktadır, ancak insan hepatosit kültürlerinde aynı büyüme faktörlerine karşı rodent hücrelerindeki benzer yanıtlar alınmıştır (41, 42).

1.2.1.1. Acil-Erken Genler

Parsiyel hepatektomi sonrası gen üretiminin ilk fazı acil erken faz olarak adlandırılmakta ve operasyon sonrası hemen başlayıp yaklaşık 4. saatte sonlanmaktadır. Bu grupta c-fos, c-jun ve c-myc protoonkogenleri ilk tanımlananlardır (51). Takiben yapılan çalışmalar da parsiyel hepatektomi sonrası acil erken fazda en azından 70 genin rol oynadığı gösterilmiştir (56). Zor ve önemli olan nokta, hepatosit replikasyonunda esas rolü oynayan ya da oynayanların bu genler arasında hangilerinin olduğunun saptanmasıdır (57).

1.2.1.2. Parsiyel Hepatektomi Sonrası Transkripsiyon Faktör Aktivasyonu

Transkripsiyon faktörleri genler üzerinde spesifik bağlanma noktaları olan ve onların aktivasyonuna neden olan proteinlerdir. Karaciğer rejenerasyonunun anlaşılmasında önemli bir gelişme parsiyel hepatektomi sonrası B hücreleri kappa zinciri için nükleer faktör (NFκB), CCAAT enhancer binding protein-β (C/EBP-β) ve transkripsiyon aktivatörleri ve transduksiyon belirteci (STAT3) gibi transkripsiyon faktörlerinin aktive olduğunun saptanmasıdır (56, 57). Bu faktörlerin aktivasyonu protein sentezi için gerekli değildir ancak hepatosit replikasyonu için sitokin sinyalinde NFκB ve STAT 3 özellikle önemli rol oynamaktadır (57).

NFκB karaciğer rejenerasyonunda öncü bir kopyalama faktörüdür. NFκB aktivasyonu proteinlerin DNA tercümesi sonrası aktivasyonunu sağlar ve NFκB aktivasyonu endotoksinler (lipopolisakkarit), TNF-α, interlekin-1 (IL-1), interlekin-2 (IL-2), ultraviyole ışığı ve oksidanlar gibi birçok uyarı tarafından sağlanır. Acil erken genlerin çoğu promotor bölgelerinde NFκB'ye cevap veren bölgeler içerirler. NFκB, normalde karaciğerde inaktif formda bulunur. Parsiyel hepatektomi sonrası NFκB hızla, yaklaşık olarak 30 dakika içinde aktive olmaktadır. Bu aktivasyon geçici olup 4-5 saatten daha uzun sürmemektedir ve rejeneratif cevabın önemli bir parçasıdır (58).

Bir diğer transkripsiyon faktörü STAT 3' de parsiyel hepatektomi sonrası aktive olmaktadır ancak bu aktivasyon NFκB'den daha yavaş ve farklı mekanizmalarla olmaktadır. STAT 3, parsiyel hepatektomi sonrası karaciğerde 1-2 saat içinde saptanmakta ve bu aktivasyon 4-6 saatte sonlanmaktadır (57). STAT 3; "Signal Transduction and Activators of Transcription" olarak bilinen transkripsiyon ailesinin bir üyesidir. Bir dizi olay sonucunda fosforile ve transloke olan STAT 3 inflamasyon, akut faz yanıtı ve proliferasyona katılan çok sayıda genin üretimini regüle etmektedir (58).

1.2.1.3. Gecikmiş Erken Genler ve Hücre Döngüsü Genleri

Gecikmiş erken genler, parsiyel hepatektomi sonrası birkaç saat içerisinde tetiklenir ve G0'dan G1 fazına geçiş sürecinde (progresyon fazı) eksprese olurlar fakat protein sentezine bağımlıdır. Bunlar, hepatosit rejenerasyonunun kritik düzenleyicileri olup Bcl-2, p53, H-ras ve K-ras genlerini içerir. Bu genler, rejenere

olan karaciğerde G1 fazı sırasında geç erken gen yapımını düzenlerler. Bu genlerden en iyi bilineni Bcl-XL'dir. Karaciğerdeki esas anti- apoptotik gen olup (Bcl-2) sadece biliyer hücrelerde eksprese olmaktadır. Bcl-XL'nin karaciğer rejenerasyonunda, erken dönemde, hepatositleri apoptozdan koruduğu gösterilmiştir. Bcl-XL'nin bir diğer olası görevi ise mitokondri tarafından üretilen reaktif oksijen radikallerinden kaynaklanan hasara karşı hücreleri korumaktır (59).

Hücre döngüsü genleri p53, mdm 2, p21, siklinler ve siklin bağımlı kinazlardan oluşmakta ve parsiyel hepatektomi sonrası aktive olmaktadır. Bunlardan siklin D1'in hücre siklusunda hepatosit progresyonu için en güvenli marker olduğu hem invivo hem de in vitro çalışmalarla gösterilmiştir (57). Gerçekten de siklin D1'in aşırı üretimi primer hepatositlerde DNA replikasyonunu büyüme faktörlerinin yokluğunda bile sağlayabilmektedir (41, 60).

Bir diğer hücre siklus geni olan p21 ise siklin D1 tarafından stimüle edilmektedir. Hücre siklusu için inhibitör olan bu siklus geninin düzeyinde başlangıçta paradoks olarak bir artış görülmektedir. Bu durum parsiyel hepatektomi sonrası karaciğer rejenerasyonunun karakteristik bir özelliği olup rezeksiyon sonrası sadece aktivatörler değil supresörler de aktive olmaktadır. Parsiyel hepatektomi sonrası aktive olan hücre siklus supresörlerine TGF- β , aktivin, p 21 ve p 53 örnek verilebilir. Belki de bu stimülan ve supresörlerin ikili aktivasyonu karaciğer rejenerasyonunun ve büyümenin önceden belirlenen bir noktada durmasını sağlamaktadır (61).

1.2.2. Hepatik Rejenerasyonun Başlatıcı Ve Aktivatörleri

Karaciğer regenerasyonunun bir takım stimülatör ve inhibitör maddelerin karşılıklı kompleks ilişkileri sonucu regüle edildiği kabul edilmektedir (41, 62). Karaciğer rejenerasyonunu hangi faktörün başlattığı yapılan birçok çalışmaya karşın günümüzde hala tam olarak ortaya konulamamıştır.

Rejenerasyon üzerine etkili faktörleri iki grupta toplamak mümkündür. Komplet mitojenler, kültür ortamında ve serum yokken DNA sentezini ve mitozu stimüle ederler. Komitojenler ise, hepatositleri tek başlarına stimüle edemezler. Bu komitojenlerin direkt proliferatif etkileri olmayıp komplet mitojenlerin stimülasyon etkilerini güçlendirmekte ve inhibitör faktörlerin etkisini azaltmaktadır (42).

Tablo 2: Hepatik rejenerasyon sırasında büyümeyi uyaran faktörler(5).

Mitojenler	Yardımcı mitojenler
Hepatosit growth faktör	İnsülin
Transforming growth faktör- α	Glukagon
Epidermal growth faktör	Anjiotensin
İnsülin-like growth faktör	Norepinefrin
TNF	Vazopressin
Asidik fibroblast growth faktör	Parathormon
	Tiroid hormonları
	Adrenal kortikal hormonlar

Tablo 3. Hepatik rejenerasyon sırasında büyümeyi inhibe eden faktörler (5).

İnhibitör faktörler
Transforming growth faktör- β
IL-1
Aktivin
İnhibin

Yetişkin insan veya hayvanlarda normal şartlar altında hepatositler nadiren bölünür. Yetişkin karaciğerinde herhangi bir anda 1.000 hücreden birinde mitoz görülür. Sıçanlarda % 70 parsiyel hepatektomi sonrası mitoz oranı 24-48. saatlerde, köpeklerde 4.gün pik yapar (60, 61). Histopatolojik olarak mitozun en fazla olduğu 30 sahadaki mitotik hepatositlerin her 1.000 hücreye oranı olarak ifade edilen mitotik indeks rejenerasyon parametresi olarak kullanılmaktadır (63).

Normal koşullarda insan karaciğeri 3 gün içinde rejenerasyona baslar ve 6 ay içinde önceki boyutuna ulaşır. Sıçanlarda yapılan parsiyel hepatektomi sonrası rejenerasyon süreci saatler içinde başlar ve 7-10 gün içinde tamamlanır (64). Okano ve arkadaşları preoperatif ve postoperatif karaciğer volümü ve ağırlığı ile bunların oranının rejenerasyon parametresi olarak kullanıldığı bildirmektedirler (65).

PCNA, DNA polimeraz δ için gerekli bir protein olup hücre proliferasyonunun başlamasında son derece önemli rol oynamaktadır. Bu proteinin

ekspresyonu, hücre siklusunda S fazını temsil etmekte ve immünohistokimyasal olarak bu proteinin saptanması dokudaki proliferen olan hücre fraksiyonunu göstermesi nedeniyle önemli bir proliferasyon belirteci olarak ortaya çıkmaktadır (66).

Normal karaciğerde PCNA antikoru ile immünohistokimyasal inceleme sonrası önemsenmeyecek kadar az sayıda hücrede boyanma saptanırken, rejenere olan karaciğerde 24. ve 48. saatlerde son derece yüksek sayıda hücrede pozitif boyanma saptanmaktadır. Selzner ve Clavien sıçanlarda hepatektomi sonrası PCNA oranını 24. saatte % 23, 48. saatte ise % 25 olarak bildirmişlerdir (63).

Rejeneratif yanıtın ayrıntılı bir şekilde incelenmesine rağmen büyümeyi durduran mekanizma net olarak anlaşılamamıştır (42). Karaciğer rejenerasyonunu baskılayan sadece birkaç protein belirlenebilmiştir. Bunlar TGF- β ve aktivin A'dır (67, 68). Karaciğer gelişimi chalone'lar tarafından inhibe olur. Bunlara in vitro hepatosit proliferasyonunu azaltan hepatocyte proliferation inhibitor ve IL-1 β örnek verilebilir (64).

Kısaca, büyüme yanıtının başlaması hepatositler ve non-parankimal hücreler, ekstrasellüler matriks, endokrin, otokrin, parakrin ve nöroregülatuar faktörler, serbest oksijen radikalleri, metabolitler ve besinler arasındaki karmaşık etkileşimler sonucu olmaktadır. Başlatıcı sinyaller EGF, TNF, IL-6, insülin ve matriks değişiklikleri; iletici sinyaller ise HGF, TGF, EGF, insülin olarak görülmektedir. Karaciğer kitlesinin yeniden oluşumunu ve büyümeyi sonlandıran mekanizmalar son yıllarda apoptozise doğru yönlendirilmektedir (42, 69).

1.2.3. Hepatik Rejenerasyon Sırasında Hücre Siklusunun Başlangıç Ve Devamının Regülasyonu

Büyüme faktörleri ve sitokinler G0 fazındaki hepatositleri indükleyerek bunların proliferatif yeteneği kazanmasını ve hücre döngüsüne girmesini sağlamaktadır. Bir diğer görüş, sitokinlerin başlatıcı olayları indüklerken diğer büyüme faktörlerinin hücre siklusunun devamlılığını sağladığıdır.

Sonuç olarak büyüme yanıtının başlaması hepatositler ve non-parankimal hücreler, ekstra-sellüler matriks, endokrin, otokrin, parakrin ve nöroregülatuar faktörler, serbest oksijen radikalleri, metabolitler ve besinler arasındaki kompleks etkileşimler sonucu olmaktadır. Başlatıcı sinyaller EGF, TNF, IL-6, insülin ve

matriks değişikliklerini içerirken ilerletici sinyaller ise HGF, TGF, EGF, insülin olarak görölmektedir (42).

1.2.4. Karaciğer Normal Yapısının Restorasyonu Ve Ekstrasellöler Matriks

Ekstra-sellöler matriks stromal hücreleri çevreleyen kompleks makromoleküler yapıda bir aç örgüsü olup çoğunluğu endotelial ve epitelial hücrelerin altında bulunur. Ekstrasellöler matriks sadece fiziksel bir platform olmayıp hücre bağlantıları, migrasyon, diferansiasyon, onarım modölatörüdür (70). Yapılan çalışmalar hepatik gelişim, rejenerasyon, normal yapının devamı ve diferansiyasyonun düzenlenmesinde ekstrasellöler matriksin önemini ortaya koymuştur (70, 71).

Hepatik ekstra-sellöler matriksin karaciğer kapsülü, majör septa ve portal mesafedeki kompozisyon ve dağılımı diğer glandöler organlardakine benzerdir (71). Loböler ekstrasellöler matriksin spesifik özelliği interstisyumdan ayrı olarak yerleşmiş olmasıdır (24, 68). Disse aralığında az miktarda ekstra-sellöler matriks vardır. Disse aralığı diğer organlarda interstisiyuma denk gelmektedir. Yani kapiller bazal membran ile parankimal bazal membran arasındaki boşluktur. Subsinüzoidal veya perisinüzoidal boşluk olarak da adlandırılmaktadır (24).

Kollogenler, elastin, yapısal glikoproteinler ve proteoglikanlar ekstra-sellöler yapı bloklarını oluşturan majör gruplardır. Birçok orguda aynı komponentler olmasına karşın eksra-sellöler matriks içinde doku ve organın ihtiyacı olan patolojik koşullara göre bu komponentlerin konsantrasyonları değişebilmektedir. Bazal membran en az dört majör komponentten oluşmaktadır; laminin, entaktin, kollogen tip IV ve perlekan (70, 71).

1.2.5. Ekstrasellöler Matriks Sentezi

Hepatik loböl içinde bulunan üç hücre tipi ekstra-sellöler matriks komponentlerini sentez ve sekresyon yeteneğine sahiptir. Bunlar hepatositler, endotel hücreleri ve ito hücreleridir. Hepatositler kollagen sentezi için gerekli olan mRNA'yı içermektedir. Sinüzoidal endotel hücrelerinin kollagen tip I, III, IV ve laminin antijenlerini içerdiği gösterilmiştir. İto hücrelerinin ise ekstra-sellöler matriks komponentlerini sentez ve sekrete etme yeteneğine sahip olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (70, 71).

Ekstra-sellüler matriks karaciğer rejenerasyonunda hücre/ekstra-sellüler matriks etkileşimleri nedeniyle yaşamsal öneme sahiptir. Buna karşın parsiyel hepatektomi sonrası ilk 24 saatte ekstra-sellüler matrikste kayda değer bir değişiklik saptanmamıştır(70, 71).

Mitotik aktivite; lamininin depolandığı post-hepatektomi dördüncü günde azalmaya başlamaktadır. Hepatik matriks hepatektomi sonrası 10. günde matür karaciğer karakteristiklerine ulaşmakta, böylece ekstra-sellüler matriksin normal dağılımı ve yeni sinüzoid oluşumları tamamlanmaktadır (70-72).

Tablo 4. Hepatik hücrelerin salgıladığı ekstra-sellüler matriks komponentleri (70).

Hepatosit	Endotel Hücreleri	Duktal Hücreler	Kupffer Hücreleri	Ito Hücreleri
Kollagen tip I, III, IV	Trombospondin Undulin	Kollogen tip IV	TGF- β	Kollogen tip I, III, IV
Fibronektinler	Kollogen tip IV	Laminin		Tenaskin
Entaktin	Laminin	Entaktin		Undulin
Perlekan	Entaktin Perlekan	Perlekan		Laminin Perlekan

Yapılan çalışmalarda rejenerasyon kriterlerinin tanımlanması için DNA sentezi ve mitoz sayısı, karaciğer volümü, hücre proliferasyonu ve mitokondrial aktivite gibi birçok marker kullanılmıştır(6, 73-75). Ayrıca rejenerasyon kriterlerinin tanımlanması ve tespitinde bazı maddeler kullanılmıştır. Bunlar DNA timidin içeriği, 5-bromo-2'-deoksiüridin, PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen), plazma fibronektin seviyesi ve stimulatör substans gibi maddelerdir(6, 11, 73-78).

Bunların dışında ilk kez 1983' de Gerdes ve ark. tarafından hücre çekirdeğinde bulunan Ki-67 antijen ve buna karşı oluşan monoklonal antikor tariflenmiştir. Ki-67 proteini tüm hücre sikluslarında tariflenmiştir(79, 80). Hücre siklusu ilerledikçe antijen içeriği artar. G2 –M evresinde maksimal seviyeye ulaşır. Ki-67 proteinine karşı tanımlanan monoklonal antikor ise hücre siklusunun Go evresi hariç diğer tüm evrelerinde gösterilmiştir. Bu antikorun prognostik olarak korelasyon gösterdiği durumlar arasında, non hodgkin lenfoma, yumuşak doku sarkomları, beyin

tümörleri, meme Ca sayılabilir. Diğer kullanılan yöntem ve maddelerden farkı, sadece S evresinden ziyade hücredeki siklusun tüm büyüme evrelerinin sınıflandırılabilmesidir. Bu sınıflandırma, hücrel proliferasyon aktivitesinin bir göstergesi olarak kullanılabilir(76, 79, 81-84).

1.3.Growth Hormon (GH)

Growth hormon, ön hipofizin eozinofil (asidofilik) hücrelerinin bir alt sınıfı olan somatotroplar tarafından salgılanan, tek zincirli, peptid yapıda, anabolik bir hormondur(11, 12, 85). Burada sentez edildikten sonra depolanan GH ön hipofiz ağırlığının % 10' unu oluşturur. İnsan GH' u 191 aminoasitden oluşan ve 21500 dalton molekül ağırlığında olan bir peptiddir(12, 85). Normal şahıslarda GH'un bazal miktarı 1µg/L' den daha azdır. Pulsatil salgılama periyodu gösteren GH, üç ile beş saatlik aralarla salgılanmaktadır. GH sekresyonu, GH salıveren hormon (somatokrinin) ve GH salınımı engelleyici faktör (somatostatin) arasındaki denge ile düzenlenir(13).

1.3.1. Growth Hormon Reseptörleri

Growth hormon reseptörleri, sitokin reseptör ailesinin bir üyesidir. Reseptörlerin dağılımı konusunda birçok çalışma yapılmış olup, en yüksek konsantrasyonda karaciğer, kalp, böbrek, bağırsak ve kas dokusunda tespit edilmiştir(13). Bunun kanıtı ratlarda bu dokulardaki yüksek GH - reseptör mRNA varlığının tespiti ile olmuştur. Tavşan karaciğer'inin de GH reseptörü içerdiği ve bu nedenle GH radioreseptör tayininde mükemmel doku kaynağı olduğu söylenmektedir(13).

İnsan karaciğeri GH reseptörüne sahiptir ve ilk olarak Carr ve Friesen 1976 yılında gösterilmiştir(86-88). İnsan karaciğeri ve lenfoid hücrelerinden hazırlanan membranların işaretlenmiş insan GH için birçok spesifik bağlanma bölgesine sahip olduğu gösterilmiştir(13, 87, 88).

1.3.2.Growth Hormon'un Etkileri

GH'un etkilerinin çoğunluğu, özelliklede büyüme ile ilgili etkileri başlıca insülin benzeri gen ailesinin bir üyesi olan IGF-I (somatomedin C) aracılığı ile olur. IGF-I insüline benzeyen anabolik bir peptid olup kendi reseptörleri üzerinden etki gösterdiği ve GH'un primer anabolik mediatörü olduğu saptanmıştır(85, 89-91).

Fetal hayattan sonraki dönemde karaciğer, GH reseptörleri açısından zenginleşir ve az miktarda da IGF-I reseptörü içerir. Bundan dolayı GH'un direkt etkilerinin çoğunluğu karaciğer üzerine olmaktadır(13). GH verilmesinden sonra, karaciğerde bazı maddeler sentez edilerek vücuda dağıtılır. Bu maddeler arasında IGF-I, $\alpha 2$ mikroglobulin ve serin proteaz inhibitörleri sayılabilir(13, 85).

GH'un mineral ve nitrojen retansiyonunu uyardığı, hepatik üre üretimini azalttığı, immünolojik fonksiyonları (insan denemelerinde serum Ig G üzerine pozitif etki) ve yara iyileşmesini düzelttiği, eritropoiezisi etkilediği, hedef hücrelerde protein sentezini arttırdığı, hücre büyümesini ve proliferasyonunu uyardığı, dolaşımdaki serbest yağ asitlerini arttırdığı ve proinflamatuvar özelliği bilinen özelliklerinden bazılarıdır (11-13, 15, 85, 92-98). Biyosentetik insan GH'unun postoperatif kullanımı sırasında, antidiüretik ve nitrojen anabolik etki ile kaybı da olabilir(99).

GH karaciğerde glukoneogenez, glukoz siklusu ve serbest yağ asidi oksidasyonunu artırır. Bundan başka GH, biliyer transport ve kan akımını da artırır. Plazmadaki GH-BP (GH-bağlayıcı protein)inde muhtemel kaynağı karaciğerdir(11-13, 85). Ratlarda GH hepatik lipaz, lipoprotein lipaz ile hepatiklipoprotein sekresyonunu da etkiler(100). Ayrıca karaciğerde kitlesel büyüme yapar(13, 101).

Ratlarda GH uyarımı, hücre sayısında ve extrasellüler doku miktarında artış sonucunda belirli dokularda büyümeye ve vücut ağırlığında artışa neden olur(16, 97).

GH hedef hücrelerin çekirdeğinde mRNA sentezini (özel genlerin transkripsiyonunu) arttırarak hücrede protein sentezini hızlandırır. Ayrıca hedef hücrelerin ribozomlarında önceden var olan mRNA'nın çevirisini (translasyonunu) hızlandırarak da protein sentezini artırır. Böylelikle GH çeşitli organ ve dokular üzerinde büyüme etkisini gösterir(102).

Kan glukoz düzeyinin düşmesi ve hipoglisemi yapan diğer durumlar, egzersiz, ateş, stres, derin uyku halinin başlangıcı gibi sebepler GH salgısını artıran faktörler olarak sayılabilir. İntravenöz arginin infüzyonu, glukagon veya vazopressin enjeksiyonu gibi bazı maddeler de GH salgılanmasını arttırırlar. GH salınımını inhibe eden maddeler arasında ise insülin enjeksiyonu ve yüksek doz glukokortikoid ilaç verilmesi sayılabilir (12).

Panhipopütitarizme veya tek başına GH yetmezliğine bağlı olsun, yetersiz miktarlarda GH bebeklikte çok ciddi bir durumdur çünkü, etkilenmiş bebekler yeterli

büyümeyi gösteremeyeceklerdir. Diğer metabolik etkiler daha az soruna neden olur. GH eksikliği olan cüceler eksojen GH'a normal yanıt verirler. Laron tipi cücelikte ise yeterli hatta fazla GH olmasına rağmen bunlarda hepatik GH reseptörleri eksik olduğundan yanıt yoktur. Pigmelerde ise postreseptör düzeyinde bozukluk vardır. GH fazlalığı epifiz plakları kapanmadan ortaya çıkarsa gigantizme neden olur. Burada uzun kemiklerin hızlanmış büyümesi söz konusudur. Epifiz plakları kapandıktan sonra ortaya çıkan GH fazlalığı ise akromegaliye neden olur(85).

1.4. Ghrelin

Büyüme hormonu salgılatıcılar (GHS) olarak adlandırılan küçük sentetik moleküller, hipofiz bezinden büyüme hormonunun salgılanmasını uyarır. Sentetik GHS'ler birçok peptidil ve nonpeptidil molekülü içeren bir ailedir (14). Bu moleküller ligandı bilinmeyen bir büyüme hormonu salgılatıcı reseptörleri (GHS-R)-G protein çifti aracılığıyla etki gösterirler. Büyüme hormonu reseptörünün son yıllarda klonlanması güçlü şekilde hipotalamik büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) dan ayrı olarak, büyüme hormonu salgılatıcı reseptörü için var olan bir endojen ligandın varlığını göstermektedir. Bowers ve Momany tarafından 1970'lerin sonlarında keşfedilen ve herhangi bir opioid aktivitesi göstermeyen met-enkefalin derivativesi, büyüme hormonu serbestletici peptid (GHRP)'in doğal olmayan ilk molekülüdür (14). Daha sonraları GHRP-6, MK-0677 ve spiroindoline L-163, 191 gibi daha uzun yarılanma ömürlü ve daha iyi oral aktiviteli sentetik moleküller üretilmiştir (14, 103). Kardiyovasküler alanda çalışma yapan japon bilim adamları 1999 yılında, GHS-R için midede keşfettikleri bir endojen ligandı tanımladılar. İşte bu endojen ligant, "ghrelin" peptidi olarak adlandırılır (14). Midede keşfedilen ghrelin peptidi, 28 aminoasitten meydana gelen ve 3. serin aminoasitine n-oktanoik asidin bağlanması ile oluşan bir molekül yapısına sahiptir (104, 105). Peptidin bu şekildeki açılması kan-beyin bariyerini geçmede, büyüme hormonu (GH) salınmasında, GHS1a reseptörüne bağlanmada ve diğer endokrin aktiviteleri için gereklidir (14). Bununla birlikte, dolaşımdaki açılmamış ghrelin seviyesi açılmış ghrelin'den daha fazladır ve inaktiftir. Açılmamış ghrelin farklı GHS reseptör alt tipi ya da reseptör ailesine bağlanarak kardiyovasküler ve antiproliferatif aktiviteleri gibi nonendokrin etkileri yapabilir (14, 106). Bu molekülün ghrelin diye

adlandırılması, büyüme hormonu (growth hormone) serbestletici (release) özelliğinden dolayı ve durumun kısaca ifadesi ile ('ghre', Proto-Indo European kelime köküne göre 'grow' büyüme anlamındadır) bu isim verilmiştir (107).

1.4.1. Ghrelin ve GHS reseptör dağılımı

GH, hipotalamustan salgılanan GHRH ile fizyolojik olarak uyarılmasına ek olarak GHS olarak adlandırılan küçük sentetik peptidil ve nonpeptidil moleküller tarafından da uyarılır (14, 108). GHS'ler spesifik G-protein bağlı reseptörlerle aktive olurlar (5). GHS reseptörü kromozomal lokalizasyonu 3q26.2 olan tek bir gendir (109). GHS reseptörünün 1a ve 1b olmak üzere iki alt tipi vardır (14). Bunlar bilinen diğer reseptörlerle önemli oranda benzerlik göstermezler. Ghrelin reseptör tip 1a, nörotensin ve motilin reseptör tip 1a ile sırasıyla %59 ve %52 oranında benzeşmektedir. GHS1a reseptörü yaklaşık olarak 41 kDa molekül kitlesinde, 366 aminoasitli ve 7-transmembran bölgesidir. GHS1b daha küçük formdur, 289 aminoasitli ve 5-transmembran bölgesidir (110).

Peptidil ve nonpeptidil GHS'ler ve ghrelinin GHS1a reseptörüne bağlanmasıyla, fosfolipaz C sinyal yolu aktive olur, protein kinaz C aktivasyonu ve inositol fosfat döngüsünün artışına neden olur ve bunu hücre içi Ca^{++} salınımı izler (104). GHS reseptör aktivasyonu aynı zamanda voltaj kapılı L ve T- tip kanallar yoluyla Ca^{++} girişine izin veren K^{+} kanallarının inhibisyonuna yol açar (11, 14). GHS1a reseptöründen farklı olarak, GHS1b reseptörü GHS'lere cevap vermez ve tanımlandığı gibi fonksiyonel olarak kalır. Yapılan invitro çalışmalar sonucunda reseptörün aktif bölgesinin Gly-Ser-Ser(n-octanoyl)-Phe dizilimine sahip olduğu düşünülmektedir(14).

Ghrelin hormonunun ana kaynağı mide fundus bölgesindeki nöroendokrin hücrelerdir. Bu hücreler tarafından üretilip kan dolaşımına geçer, hedef organa ulaştıktan sonra klasik endokrin sinyali oluşturur (111). Gastrointestinal sistemde hem ghrelin hemde ghrelin mRNA ekspresyonu insan ve sıçanlarda asit üreten oksintik bezlerin içinde X/A benzeri hücrelerde lokalizedir. X/A benzeri hücreler oksintik mukozanın tüm endokrin hücrelerinin %20-25'ini oluşturur. Oksintik mukozanın diğer endokrin hücreleri olan; histaminden zengin enterokromaffin benzeri hücreler (ECL) (%70) ve D-(somatostatin) (%10) hücreleri ghrelin pozitif değildir (14, 112). Benzer şekilde ghrelin duodenum, ileum, çekum ve kolonda da

sentezlenir ve kaudale gittikçe azalan oranlarda bulunur (113). RT-PCR (Reverse Transcription- Polimerase Chain Reaction) kullanılarak ghrelin mRNA'sına hipotalamik arkuat nukleusta, hipofizde, kalpte, akciğerde, karaciğerde, böbrekte, bağırsakta, yağ dokusunda (107), plasental dokuda (114), immün hücrelerde (nötrofil, B ve T lenfosit) (115) ve prostat dokusunda rastlanmaktadır (116).

GHS reseptörü hipofiz, kalp, pankreas, böbrek, immün hücreler (nötrofil, B ve T lenfosit), adrenal bez, gonadlar, akciğer, karaciğer, iskelet kası, tiroid, yağ dokusu, mide, uterus, damarlar ve beyinde hipotalamik nukleus, hipokampus, substantia nigra, ventral tegmental alan, dorsal ve medial raphe nukleusunda, Edinger-Westpal nukleusu, pons ve medulla oblongatada bulunmaktadır (117-119).

Hipotalamus ve anterior hipofiz bezinde GHS1a reseptör ekspresyonu, reseptörün GH salınımı düzenlenmesindeki rolüyle tutarlılık göstermektedir (14). GHS1a reseptörü ve ghrelin büyük ölçüde hipofizer somatotrop, laktotrop ve tirotrop hücrelerinde bulunurken, kortikotrop ve gonadotrop hücrelerde bulunmamaktadır (120). Hipotalamusta da arkuat nukleusta sınırlanmıştır (14). Bu durum ghrelin ve sentetik GHS'lerin iştah uyarıcı ve nöroendokrin aktivitesi için çok önemlidir (121, 122).

1.4.2. Ghrelin ve GHS'lerin Endokrin Aktivitesi

1.4.2.1 GH Salıcı Aktivitesi

Hem ghrelin hemde GHS'ler güçlü ve doza bağımlı olarak GH salıcı aktiviteye sahiptir (14, 123, 124). GHS ve GHRH farklı mekanizmalar yoluyla sinerjistik etkileşim gösterirler. Bununla beraber, GHS'lerin büyüme hormonu salgılatıcı etkisi için GHRH aktivitesi gerekir ve muhtemelen GHRH salgılayan nöronların aktivitesini tetikler (122). İnsanlarda GHRH antagonistleriyle veya hipotalomo-hipofizer yolun kesilmesiyle GHS'lere GH yanıtı tamamen inhibe olur (122, 125). Üstelik GHRH reseptör yetmezlikli hastalarda GHRP'lerin Prolaktin (PRL), Adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortizol sekresyonunu uyarıcı etkisi devam ederken GH salıcı etkisi yanıtsız kalır (126). Bilindiği üzere GH pulsatil salgılanır. Ghrelin ya GH'ın pulsatil düzenlenmesine katılır ya da bu iki hormon eş zamanlı olarak birlikte düzenlenirler (127).

GHS'in GH salıcı etkisi belirgin olarak yaşla ilişkili değişiklikler gösterir. Pubertede artış gösterir, erişkin dönemde devam eder ve yaşla azalır. GHS'in

büyüme hormonu salıcı aktivitesindeki bu değişikliklerin altındaki mekanizmalar üzerine birçok hipotez vardır. Pubertedeki artmış GH yanıtı, GHS reseptör ekspresyonunu artırabilen östrojenin pozitif etkisinin bir yansıması olabilir. Yaşlanmayla ilişkili olarak GHS'e azalan GH yanıtını açıklayan en önemli mekanizma, somatostatinerjik hiperaktivite ve GHRH hipoaktivitesini de içeren somatotrop fonksiyonun nöral kontrolündeki yaşla ilişkili değişiklikler olabileceği yönündedir (14, 128). Diğer taraftan bir başka hipotez de, azalan GH sekresyonunun ghrelin gibi endojen GHS ligantlarındaki yaşla ilişkili azalmanın bir sonucu olabileceğidir (14).

GHS hem hipofizer hemde hipotalamik seviyede somatostatin antagonistleri gibi vazife görür. İnsanlarda GHS'e GH yanıtı, somatostatin inhibisyonu yaparak etki eden maddeler (asetilkolin reseptör agonisti ve arginin) tarafından değiştirilemez. Üstelik GHS'in GH salıcı etkisi hipotalamik somatostatini uyarak etki eden maddelerin (asetilkolin reseptör agonisti, glukoz ve β -adrenoreseptör agonistleri), ki bu maddeler GHRH'a somatotrop yanıtı hemen hemen ortadan kaldırırlar, inhibitör etkisine kısmen dirençlidirler (14).

GHS'lerin oral uygulamadan sonra bile güçlü GH salıcı etkileri onların teorik olarak tanı ve tedavide kullanılabileceği yönündedir. GH yetmezliği tanısı için GHRH ile birlikte verilen GHS, hipofizdeki GH havuzunu belirlemede güvenilir ve en güçlü testlerden biridir. GHS testi, GH yetmezliği tanısı için altın standart testler olan insülin tolerans testi ve GHRH + arginin testleri kadar duyarlı ve spesifiktir (129).

1.4.2.2 PRL ve ACTH Salıcı Aktivite

Ghrelinin ve sentetik GHS'lerin hipofizdeki etkisi tamamen GH için spesifik değildir. Aynı zamanda laktotrop ve kortikotrop sekresyonu da etkilerler (14, 128).

GHS'in PRL üzerine olan uyarıcı etkisi insanlarda azdır. Bu etki cinsiyet ve yaştan bağımsızdır ve muhtemelen somatotrop hücreleri direkt uyarak etkili olması yanında (14, 128). GH salgılanmasını uyarak da indirekt etki gösterebilir. Prepubertal erkek ve dişi hayvanlarda sistemik (intraperitoneal) ve santral (beyin ventrikülleri içine) ghrelin uygulanması PRL sekresyonunu önemli oranda inhibe eder. Bu etkisi dişi ve erkeklerde benzerdir (130).

İnsanlarda hipotalamo-hipofizer-adrenal yol üzerine GHS'lerin uyarıcı etkisi dikkate değerdir ve naloksan, vazopressin ve kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH)'un etkilerine benzerdir. Fakat akut nöroendokrin etkisi uzun uygulama sırasında gözden kaybolur (131).

GHS'in ACTH salıcı etkisi cinsiyetten bağımsızdır fakat yaşla ilişkili değişiklikler gösterir. Pubertede artar, daha sonra erişkin dönemde azalma gösterir ve tekrar yaşla artma eğilimindedir (128, 131). GHS'e ACTH yanıtı negatif kortizol geri bildirimine genellikle duyarlıdır (14, 131).

1.4.3 Ghrelinin Periferik Etkileri:

Periferik dokulardaki GHS reseptörünün varlığı, bu maddelerin periferik endokrin ve nonendokrin aktivitelerinin olduğunu gösterir. Hem ghrelin'in hem de GHS'in güçlü GH salıcı aktivitesinin yanında gastrik motilite ve asit sekresyonunun kontrolü, endokrin pankreas fonksiyonu üzerine etkileri, kardiyovasküler etkileri ve antiproliferatif etkileri vardır.

1.4.3.1 Kardiyovasküler ve Hemodinamik Etkileri

Ghrelin ve GHS için bağlanma bölgeleri insan ve sıçanların kalp ve damarlarında mevcuttur (14). GHS'lerin kardiyovasküler aktiviteleri üzerine ilk çalışmalar 1997 yılında rapor edilmiştir. Bu çalışmalarda peptidil GHS hexarelinin uzun dönem uygulamasının, GH yetmezlikli postiskemik ventriküler disfonksiyonlu sıçanlarda kardiyovasküler hasara karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (132, 133). Hexarelin, ratlarda miyokardiyal enfarktüstten sonra kardiyak performansı düzeltir (134), dilate kardiyomiyopatili domuzlarda sol ventrikül kontraktilitesini artırır ve miyokardiyal diastolik disfonksiyonuna karşı koruyucudur (135, 136). Yüksek doz peptidil GHS'in akut uygulanması geçici koroner vazokonstriksiyona neden olur (137).

İnsanlarda hexarelinin akut uygulanması, normal genç gönüllülerde (138) ve GH yetmezlikli hastalarda kan basıncı, katekolamin seviyesi ve kalp oranında herhangi bir değişiklik yapmadan sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda artışa neden olur (139). Hexarelinin bu pozitif inotropik etkisi iskemik hastalarda da mevcuttur (14).

Uzun süreli subkutanöz ghrelin uygulaması sol ventriküler disfonksiyonunu düzeltebilir ve kronik kalp yetmezliği bulunan hastalarda kardiyak kaşeksiyi ve sol

ventrikülün yeniden düzenlenmesini sağlar (140). Ghrelin genç gönüllülerde herhangi bir kalp oranında değişiklik yapmaksızın kardiyak çıkımda artış ve kardiyak afterload'da azalmaya neden olur (14). Ghrelin'in kardiyak kontraktilite üzerine pozitif etkisi muhtemelen GHS1a reseptör aracılığıyla (141).

Hem ghrelin hem de hexarelin hücre kültüründeki H9C2 kardiyomiyositlerinde hücre ölümünü engeller (142). İlginç bir şekilde açillenmiş ghrelinin sahip olduğu bu hücre koruyucu etki aynı zamanda açillenmemiş ghrelinde de mevcuttur. Nonaçile ghrelin biyolojik olarak aktiftir ama GHS1a reseptör aktivasyonu ve GH salıcı etkiye sahip değildir. Bu bilgiler açillenmemiş ghrelinin biyolojik olarak aktif peptit olmamasına rağmen endokrin aktivite için yalnızca peptit açilasyonu gerektiğine işaret eder. Bu kanıtlar başka bir GHS reseptör alt tipinin varlığını gösterir ve bu reseptörlerin açillenmiş ve açillenmemiş ghrelin tarafından aktivasyonu kardiyovasküler sistemde antiapoptotik etkiye aracılık eder (14).

Teorik olarak ghrelin ve GHS analogları mikroanjiopatiyi önlemede, endotelial disfonksiyonun gelişimini azaltmada, kardiyak performansı düzeltmede, dilate kardiyomiyopatiyi önlemede ve koroner iskemiden korumada faydalı olabilirler (14).

1.4.3.2 Antiproliferatif Aktivite

Ghrelin ve GHS'ler için spesifik bağlanma bölgeleri hem normal hem de neoplastik dokularda mevcuttur. Bu bağlanma bölgeleri normal ve neoplastik tiroid dokusunda mevcuttur. Foliküler tiroid kanserlerinde bağlanma alanları bulunurken nonfoliküler tiroid kanserlerinde (medüller kanser) bağlanma alanları mevcut değildir ve normal tiroid dokusundan daha fazla oranda bulunur. Sentetik peptidil ve nonpeptidil GHS'ler bütün tiroid tümör hücre kültürlerinde tedavinin en erken döneminde (24 saat) timidin birleşmesini ve hücre proliferasyonunu inhibe eder (143).

İlginç bir şekilde normal meme dokusunda GHS reseptörü bulunmazken neoplastik meme dokusunda GHS reseptörü mevcuttur. Meme tümörlerindeki spesifik bağlanma oranı iyi diferansiye meme tümöründen kötü diferansiye meme tümörüne gittikçe azalmaktadır. Yine östrojene bağımlı (MCF7, T47D) ve östrojenden bağımsız (MDA-MB231) meme kanser hücre kültürlerinde GHS reseptörleri mevcuttur. Kardiyovasküler sistemde açillenmemiş ghrelinin açillenmiş

ghrelinle aynı etkiye sahip olmasının yanında açillenmemiş ghrelin aynı zamanda antiproliferatif etkiye de sahiptir (106). Meme kanser hücre kültürlerinde, açillenmiş ve açillenmemiş ghrelinin antiproliferatif etkisi muhtemelen klasik GHS1a reseptöründen farklı GHS reseptör alt tipleri aracılığıyla meydana gelir.

Son zamanlarda nöroendokrin (karsinoid tümör) ve nonendokrin (adenokarsinom) akciğer tümörlerinde spesifik GHS bağlanma bölgelerine sahip olduğu gösterilmiştir (144). Mevcut bulgular ghrelinin tümöral dokuda hücre proliferasyonunu inhibe ederek antineoplastik aktivite gösterdiğini doğrulamaktadır.

1.4.3.3 Gastro-Entero-Pankreatik Aktivite

Büyük oranda mideden sentezlenen ghrelin'in mide, barsaklar ve pankreas üzerine etkili olması şaşırtıcı değildir. GHS1a reseptörü midede, barsaklarda ve endokrin pankreasta eksprese edilmiştir (14, 145). Ghrelin ve diğer gastrointestinal peptitler arasında yakın benzerlikler bulunmaktadır. Hem ghrelin ve motilin arasında hemde onların kendi öncül peptitleri arasında ve gastrointestinal motilin reseptör 1a ve GHS1a reseptörü arasında yüksek derecede benzerlik vardır (110, 146). Bu motilin ve ghrelin aktiviteleri arasında da yakın benzerlik olduğunu gösterir. Glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) ghrelin sekresyonu üzerine önemli inhibitör etkiye sahiptir. GLP-1'in etkisi direkt olabileceği gibi somatostatin yoluyla da olabilir. Bir başka hormon olan gastrinin ghrelin üzerine etkisi tartışmalıdır. Tekrarlayan yüksek doz intraperitoneal gastrin injeksiyonu ghrelin üzerine uyarıcı etkiliyken, iki gün boyunca sürekli intraperitoneal infüzyonun ghrelin sekresyonu üzerine etkisiz olduğu gözlenmiştir (147).

Bağırsak fonksiyonları ve mideye ait düzenlemelerde birçok gastrointestinal peptidin görev yaptığı bilinmektedir. Gastrin ve motilin, gastrik motilitenin düzenlenmesinde ve gatrik asit salınmasında uyarıcı etki gösterirler. Oysa kolesistokinin, sekretin, GLP-1 ve peptid-YY engelleyici etki gösterirler. Ek olarak, somatostatin, kortikotropin salgılatıcı faktör ve tiotropin salgılatıcı hormon (TRH) gibi hipotalamik peptidler de beyin içine uygulandığında sıçanlarda gastrik asit sekresyonunu düzenlerler. Bunların intravenöz uygulamalarında gastrik motiliteyi etkilemedikleri belirtilir. Ghrelin sıçanlarda gastrik asit ve motilite üzerine etkilidir. İntravenöz uygulanan ghrelin gastrik asit sekresyonunu doza bağımlı olarak artırır. Gastrik asit sekresyonu 20. dakikada pike ulaşır ve uygulamadan sonra 90 dak.

içinde dereceli olarak azalır. Gastrik motiliteyi de hem amplitüd hemde sıklık olarak artırır. Gastrik motilitenin amplitüdü 10 dakika içinde en yükseğe ulaşır ve 50 dakika içinde giderek azalır. Ghrelinin gastrik asit ve motilite üzerine olan etkisi bilateral servikal vagatomi yada atropin uygulamasıyla ortadan kaldırılır, fakat H2 reseptör blokerleriyle (famotidin) ortadan kaldırılamaz (148). Ghrelin hormonunun bu etkisinin vagal sinir aktivitesinin bloke edilmesi ile hemen hemen tamamen ortadan kaldırılmasından dolayı, ghrelin hormonunun gastrik etkisinin vagal sinir yolu ile olduğu düşünülmektedir.

Ghrelin ve GHS1a reseptör mRNA'sı aynı zamanda normal ve neoplastik pankreas dokusunda da mevcuttur. GHS mRNA ekspresyonu geç fetal dönemden erişkin döneme kadar pankreas adacık hücrelerinde mevcuttur(149). GHS'lerin uzun dönem uygulanmasıyla hiperglisemi meydana gelmektedir (150). Ghrelin INS-1 (832/13) hücrelerinde doza bağımlı olarak glukozla uyarılmış insülin sekresyonunu inhibe eder (151). Hem oral hemde intravenöz glukoz uygulaması ghrelin seviyesini azaltır. Yine insülin uygulamasıda ghrelin sekresyonu üzerine inhibitör etkilidir (148). Bu bulgular ghrelinin glukoz metabolizması ve insülin sekresyonunda önemli bir role sahip olduğuna işaret eder.

1.4.3.4 Ghrelin ve Enerji Metabolizmasının Düzenlenmesi

Şişmanlık ve zayıflık, enerji harcanması ve besin alımı arasındaki dengenin bozulması sonucunda gelişmektedir. Kalp ve damar hastalıkları ve tip II diyabetin etyolojisinde yer alan obezitenin ve kansere bağlı olarak gelişen ölümlerin en sık nedeni olan anoreksi-kaşeksinin başarılı bir şekilde tedavisi enerji dengesinin nasıl düzenlendiğinin iyi bir şekilde bilinmesiyle mümkündür. Enerji dengesinin sürdürülmesi, karşılıklı olarak etkileşen karmaşık ve dinamik bir süreçle sağlanmaktadır. Hipotalamus burada anahtar rol oynamaktadır. Hipotalamusa gelen uyarılara aracılık eden ve dolayısıyla beslenme davranışının oluşmasına katılımı olan leptin, nöropeptid Y (NPY), oreksinler, proopiomelanokortin deriveleri, agouti-ilişkili protein (AgRP), kolesistokinin, serotonin, noradrenalin, insulin, glukagon, kortikotropin salgılatıcı faktör ve kortikosteroidler, galanin, galanin benzeri peptid, bombesin, kannabinoidler, nörotensin, nitrik oksit ve ghrelin gibi çok sayıda

nöromediyatör tanımlanmıştır. Bu moleküllerin her biri iştahın ve/veya enerji metabolizmasının belirleyici molekülleridir (152).

GHS'ler ve bunların endojen ligandı olan ghrelin enerji metabolizması ve iştahın düzenlenmesinde önemli görevler alan yeni bir hormondur. Ghrelin keşfedilmeden yıllar önce, kemiriciler üzerindeki çalışmalarla GHS'lerin oreksigenik (iştah artırıcı) etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (14, 153). Son yıllardaki çalışmalarla birlikte GHS'lerin hipotalamusta nöronal aktiviteye sahip olduğu ve bu aktiviteyle enerji dengesinin santral yoldan kontrolünde önemli görevler aldığı bilinmektedir (14, 154). Bu nöronlarda hem GHS hem de ghrelin ve GHRP'lerin bağlanıp aktive ettiği G protein bağlı reseptörler yoğun olarak eksprese edilmiştir (14, 106). GHS reseptörünün endojen ligandı olan ghrelinin memeli fizyolojisinde bilinen en güçlü oreksigenik ve adipogenik ajanlardan biri olarak keşfedilmesi çokta şaşırtıcı değildir (105, 155).

Kemiricilerde ghrelin uygulanması kilo artışı nedenidir (14, 155). Bu artış sadece yağ kitlesi birikmesi üzerine olur. Yağ kitlesindeki bu artış, iştahın uyarılması ve yağ oksidasyonunun azalması yoluyla olmaktadır (105). Bulgular başka araştırmacı gruplar tarafından da desteklenmiştir. Üstelik sadece ghrelin değil aynı zamanda sentetik ghrelin reseptör agonisti NNC 26-0161 (İpamorelin), GHRP-2 ve GHRP-6 kullanılarak doğrulanmıştır (14, 156). Ghrelin uygulamasının neden olduğu vücut ağırlığındaki değişiklikler ilk 48 saatte önemlidir ve 2. haftanın sonunda yarıya iner. Bu etki doza bağımlıdır ve santral uygulamayla oluşan etki periferik uygulamaya göre çok daha güçlüdür (14). Ghrelinin adipoz dokuya olan etkisi hipotalamus-hipofiz-adrenal aks üzerine olan etkisi kadar iyidir. GHS'in direkt olarak beyinde ventriküller içine uygulanmasıyla sıçanlarda GH'nu etkilemeksizin iştah arttırıcı etkiye sahiptir. Bu etki GHRH yolu blokajıyla önlenemez ve GH'dan bağımsızdır (153, 156).

Ghrelin mideden izole edilen ilk oreksigenik etkiye sahip hormondur (105). Diğer oreksigenik ajanlar olan NPY, AgRP ve MCH (melanin konsantre edici hormon) (157, 158) sadece santral etkiliyken ghrelin aynı zamanda periferik uygulamayla da oreksigenik ve adipogenik etki gösterir (14).

İnsan plazma ghrelin seviyesi vücut kitle indeksi, vücut yağ kitlesi, adiposit büyüklüğü, plazma insulin seviyesi, plazma glukoz seviyesi ve plazma leptin seviyesiyle negatif ilişkilidir (159, 160). Streptozotosin’le oluşturulan hipoinsülinemik diabetli sıçanlarda plazma ghrelin seviyesi artmışken, insülin tedavisiyle plazma ghrelin seviyesi azalır (161).

2.GEREÇ VE YÖNTEM:

2.1. Deneklerin Hazırlanması

Bu çalışma Lokal Etik Kurul onayının alınmasını takiben Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Araştırma Laboratuvarı'nda (FÜBAP) Mayıs-Haziran 2009 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışmada vücut ağırlıkları 180–260 gr arasında değişen, Wistar Albino türü, 30 adet, dişi rat kullanıldı. Ratlar deney sonuna kadar beşerli gruplar halinde kafeslerde tutuldu ve ratların bakımında standart pellet yemi ve şehir içme suyu kullanıldı. Denekler sabit sıcaklık ve rutubet altında korundular. Denekler cerrahi öncesi altı saat aç bırakıldı.

2.2.Deneklerin Gruplara Ayrılması

Her bir grupta randomize olarak seçilmiş 15 adet rat olmak üzere iki grup oluşturuldu. Bu gruplarda yine randomize seçilmiş beşer rattan oluşan üç alt gruba ayrıştırıldı.

Grup I (Kontrol Grubu) : % 70 hepatik rezeksiyon yapıp intraperitoneal serum fizyolojik (SF) uygulanan

Grup Ia : % 70 hepatik rezeksiyon yapıp intraperitoneal SF uygulanan ve 24 saat yaşatılan

Grup Ib : % 70 hepatik rezeksiyon yapıp intraperitoneal SF uygulanan ve 48 saat yaşatılan

Grup Ic : % 70 hepatik rezeksiyon yapıp intraperitoneal SF uygulanan ve 7 gün yaşatılan

Grup II (Tedavi Grubu) : % 70 hepatik rezeksiyon yapıp intraperitoneal grelin uygulanan hayvanlardan oluşturulacak.

Grup IIa : % 70 hepatik rezeksiyon yapıp intraperitoneal ghrelin uygulanan ve 24 saat yaşatılan

Grup IIb : % 70 hepatik rezeksiyon yapıp intraperitoneal ghrelin uygulanan ve 48 saat yaşatılan

Grup IIc : % 70 hepatik rezeksiyon yapıp intraperitoneal ghrelin uygulanan ve 7 gün yaşatılan

2.3. Anestezi ve Operasyon

Çalışmaya alınan ratlar tüm cerrahi girişimlerden bir gece önce aç bırakıldı. Gün içinde değişen rejeneratif cevabın etkisine engel olmak için operasyonlar günün ilk yarısında yapıldı. Tüm operasyonlar genel anestezi altında yapıldı. Bu amaçla; 0, 25 ml/100mg vücut ağırlığı dozunda olmak üzere 50 mg/ml konsantrasyon da Ketamin HCL (Ketolar Flk, 50mg/ml, Eczacıbaşı, İstanbul) ve 20 mg/ml konsantrasyonda Xylazine HCL (Rompun Flk, 23.32 mg/ml, Bayer, İstanbul) ratların sağ arka bacaklarından intramusküler olarak uygulanarak genel anestezi sağlanıp spontan solunuma bırakıldı.

Ratlar hassas tartı ile tartılıp ağırlıkları kaydedildi. Sonra ratların karın traşları yapıp, bu alan %10 povidon iodin ile temizlendikten sonra operasyon sahası açık kalacak şekilde steril olarak örtüldü. Karında yaklaşık 4 cm'lik üst vertikal insizyonla cilt cilt altı dokular, linea alba ve periton geçilerek batına ulaşıldı. Karına girildikten sonra falsiform ligament kesilerek karaciğer serbestleştirildi. Higgins ve arkadaşlarının tanımladıkları metoda uygun olarak orta ve sol lateral loblar vena kava'ya birleşim yerinden 4/0 ipek ile bağlanarak % 70'lik karaciğer rezeksiyonu gerçekleştirildi (51). Çıkarılan karaciğer dokusu tartılarak kaydedildi. Grup I deki ratlara 1 ml/kg dozunda intraperitoneal SF, Grup II deki ratlara ise 10 ng/kg dozunda intraperitoneal açile ghrelin (Sigma Chemical, St. Louis, MO) uygulandı. Daha sonra karın iki kat üzerinden (fasia ve cilt) 3/0 ipeklerle devamlı olarak kapatıldı.

24, 48 saat ve 7 gün süre ile yaşatılan ratlara eter anestezisi sonrası dekapitasyon uygulanıp biyokimyasal tetkikler için ortalama 5 ml, PTZ için ise 0, 9 ml kan örnekleri alındı. Ratlar relaparatomize edilip tüm karaciğer dokusu çıkartılıp tartıldı. Yaklaşık 1 gr karaciğer dokusu doku ghrelin düzeyi tayini için ayrı ependorf tüplere alındı. Ghrelin hormonu proteazlar tarafından hızlı bir şekilde yıkıldığından karaciğer dokusu kaynayan suda 5 dakika ısıtılarak proteazlar inaktive edildi. Kalan doku patolojik incelemeler için % 10'luk formolde saklandı.

2.4. Örneklerin hazırlanması

Biyokimyasal ölçümler için alınan örneklerden serum ghrelin düzeyini belirlemek amacı ile kullanılacak olanlara doğru sonuç elde etmek için bir proteaz inhibitörü olan aprotinin mililitre başına 20 mikron ilave edildi. Geri kalan

seruma herhangi bir müdahale yapılmadan ölçümler yapıldı. PTZ tayini için alınan örnekler 0, 1 ml sitrat ihtiva eden tüplere alındı.

Doku ghrelin düzeyi belirlemek için 0, 1 gr karaciğer dokusu alınıp fosfat tamponunda homojenize edildikten sonra 4000 devirde 10 dk santrifüj edildi ve süpernatantında çalışıldı. Serum ve doku ghrelin düzeyleri Olympus marka cihazda Linco marka kitler kullanılarak ölçüldü.

Histopatolojik inceleme için formolde tespit edilen karaciğer dokusu musluk suyu ile yıkandıktan sonra alkol serilerinden geçirilip dehidrate edilip parafin bloklara gömüldü. Bloklardan 5µm kalınlığında kesitler 'Poly- L-Lysine' li lamlara alındı. Ki-67 (Biogenex, AM297-5M, USA) kullanıma hazır rabbit monoklonal antikoru ile streptavidin-biotin-peroksidaz tekniği ile immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulandı.

2.5. Parametreler

2.5.1. Morfolojik Parametreler

Morfolojik parametre olarak rölatif karaciğer ağırlığı hesaplandı. Relaparatomide çıkartılan karaciğer ağırlığından parsiyel hepatektomi sonrası kalan karaciğer ağırlığı çıkartıldı ve bu değerin tüm karaciğer ağırlığına oranı hesaplandı. Elde edilen değer 100 ile çarpılarak karaciğer rejenerasyon oranı bulundu (162). Tüm karaciğer ağırlığı rat ağırlığının % 3, 4' ü kabul edildi (163). Sonuçlar % şeklinde ifade edildi.

Rölatif karaciğer ağırlığı = [Relaparatomide total karaciğer ağırlığı - (tüm karaciğer ağırlığı - rezeke edilen karaciğer ağırlığı) / tüm karaciğer ağırlığı] × 100

2.5.2. Biyokimyasal Parametreler

Standart biyokimya tüplerine alınan kanlar 4000 devirde 5 dk santrifüj edilip serumları ayrıldı. Ghrelin çalışılacak olan seruma aprotinin ilave edildi. Kalan serumdan Fırat Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Bölümü tarafından Olympus cihazı ve ticari kitlerle AST, ALT, ALP, GGT, Albumin, Growth hormon düzeyi ölçümü yapıldı. Serum ve doku ghrelin düzeyleri de aynı laboratuvar ve cihazlarda ölçüldü.

2.5.3. Hematolojik Parametreler

PTZ ölçümü için içerisinde 0, 1 ml sitrat bulunan tüpe 0, 9 ml kan alınıp Fırat Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Bölümü tarafından ölçüm yapıldı.

2.5.4. İmmünohistokimyasal Parametreler

Fırat Üniversitesi Hastanesi Patoloji Bölümü tarafından hazırlanan preparatların hepsi aynı patolog tarafından değerlendirildi. Ki-67 boyanma paterni değerlendirilirken Wintzer ve arkadaşlarının yöntemi esas alındı (84). Değerlendirmeye alınan lamalar üzerinde 400 büyük büyütme alanında 150 ile 500 hücre sayıldı. Ki-67 nükleer boyanma gösteren hücrelerin sayısının toplam hücre sayısına oranı yüzde olarak hesaplandı.

2.6. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows (10.0 version) programında yapıldı. Kontrol ve tedavi gruplarında elde edilen rölatif karaciğer ağırlığı, AST, ALT, ALP, GGT, albumin, PTZ, growth hormon, serum açile ghrelin, serum desaçile ghrelin, doku açile ghrelin, doku desaçile ghrelin ve Ki-67 boyanma yüzdesi verilerin istatistiki karşılaştırılması Kruskal Wallis testi ile yapıldı. $P<0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi. Anlamlı olan parametreler de anlamlılığın hangi gruplar arasında olduğunu saptamak için gruplar kendi aralarında Mann Whitney U testi ile bire bir karşılaştırıldı. $P<0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma ($X\pm SD$) olarak gösterildi.

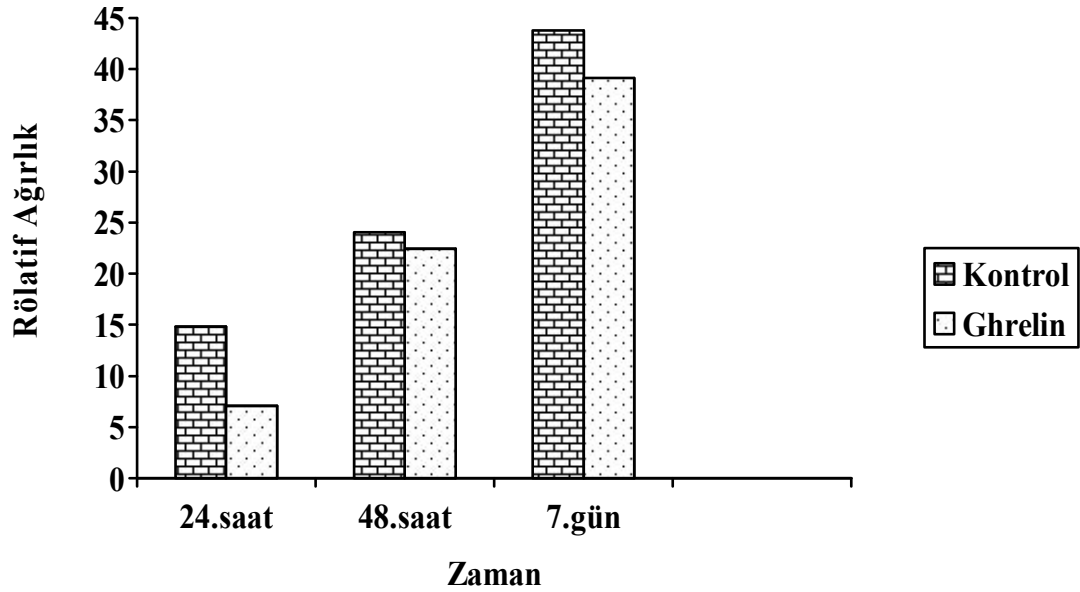
3.BULGULAR

Çalışmamızda parsiyel hepatektomi sonrası serum fizyolojik ve ghrelin uygulanan ratlarda cerrahi işlem sonrasında ölen rat olmamıştır. Kontrol ve ghrelin grupların rölatif karaciğer ağırlığı, AST, ALT, ALP, GGT, PTZ, albumin, growth hormon, serum açile ve desaçile ghrelin, doku açile ve desaçile ghrelin düzeyi ile Ki-67 boyanma yüzdesi verilerinin; ortalama $\pm$ standart sapma değerleri ve istatistiksel analizi tablo 5 te gösterilmiştir.

3.1. Morfolojik Sonuçlar

Her iki grupta 24, 48.saat ve 7. günde ölçülen rölatif karaciğer ağırlıklarının zaman içinde arttığı görüldü gruplar kendi içinde karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık elde edilmiştir. Kontrol grubu ile ghrelin grubu karşılaştırıldığında ise yine anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p < 0,05$, Tablo 5).

Kontrol grubunun 24.saatteki rölatif karaciğer ağırlığı diğer gruplarla birebir karşılaştırıldığında kontrol ve ghrelin grubunun 7.günde ki ağırlık artışı ile arasında anlamlı fark gözlendi ($p < 0,05$, Tablo 6). Kontrol grubunun 48.saatte ki ağırlığı diğer gruplarla karşılaştırıldığında kontrol grubunun 7.günü ile ghrelin grubunun 24.saati arasında anlamlı fark vardı ($p < 0,05$, Tablo 6). Kontrol grubunun 7.günde ki ağırlığı diğer gruplarla karşılaştırıldığında ghrelin grubunun 24.saati ile 48.saati arasında anlamlı fark vardı ($p < 0,05$, Tablo 6). Ghrelin grubunun 24.saatteki ağırlığı diğer gruplarla birebir karşılaştırıldığında ghrelin grubunun 48.saat ile 7.gün değerleri arasında anlamlı farklılık söz konusu idi ($p < 0,05$, Tablo 6). Diğer birebir karşılaştırmalar ise istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$, Tablo 6).



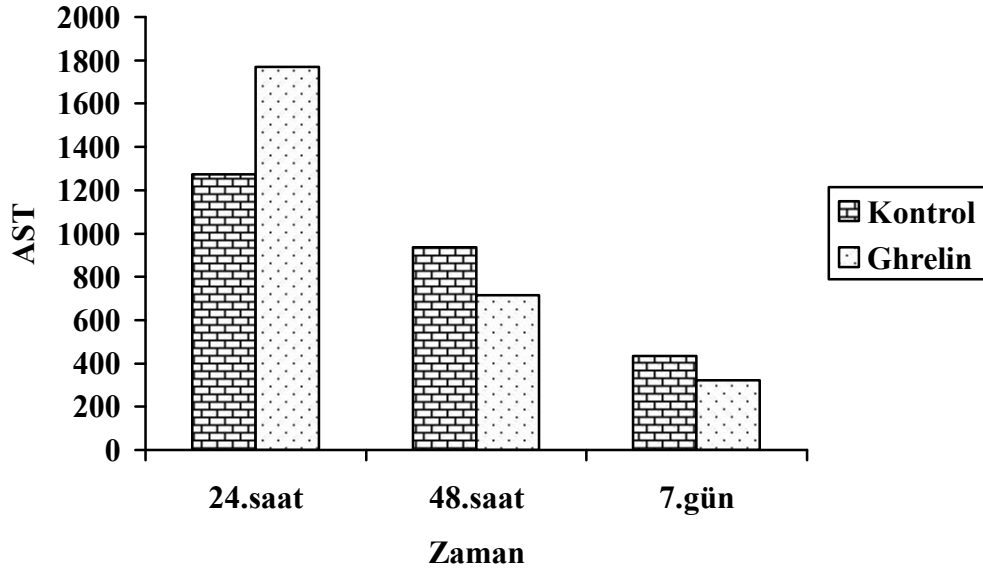
Şekil 6. Gruplardaki rölatif karaciğer ağırlığı yüzdesinin grafik olarak gösterilmesi.

3.2. Biyokimyasal Sonuçlar:

3.2.1. AST Sonuçları

Her iki grupta ölçülen AST değerleri zamanla azalmakta olup gruplar kendi içinde karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık söz konusu idi. Ghrelin grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ise yine anlamlı fark gözlemlendi ($p<0,005$, Tablo 5).

Yapılan gruplar arası birebir karşılaştırmada ise kontrol grubunun 24.saatteki değeri kontrol ve ghrelin grubunun 7.günü ile ghrelin grubunun 48.saatteki değeri arasında farklılık söz konusu idi ($p<0,005$, Tablo 6). Kontrol grubunun 48.saatte ki değerinin diğer gruplarla birebir karşılaştırmasında ghrelin grubunun 7.günü ile arasında da farklılık vardı ($p<0,005$, Tablo 6). Kontrol grubunun 7.günde ki değeri diğer gruplarla karşılaştırıldığında ghrelin grubunun 24.saati ile 48.saati arasında anlamlı fark vardı ($p<0,05$, Tablo 6). Ghrelin grubunun 24.saatteki AST değeri diğer gruplarla birebir karşılaştırıldığında ghrelin grubunun 48.saat ile 7.gün değerleri arasında anlamlı farklılık söz konusu idi ($p<0,05$, Tablo 6). Ghrelin grubunun 48.saatteki AST değeri diğer gruplarla birebir karşılaştırıldığında ghrelin grubunun 7.gün değeri arasında anlamlı farklılık söz konusu idi ($p<0,05$, Tablo 6). Diğer birebir karşılaştırmalar ise istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$, Tablo 6).

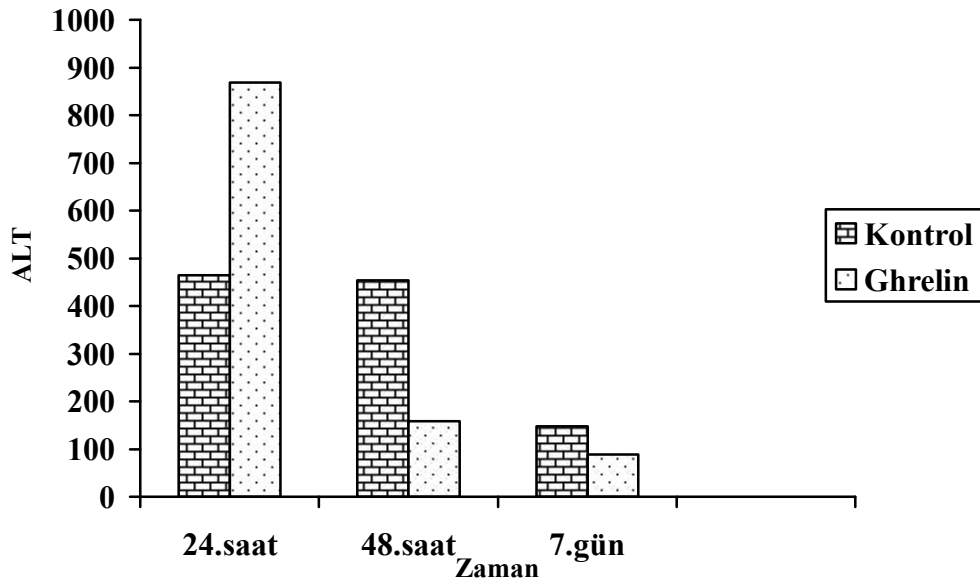


Şekil 7. Gruplardaki AST değerlerinin grafik olarak gösterilmesi.

3.2.2. ALT Sonuçları:

Her iki grupta ölçülen ALT değerleri zamanla azalmakta olup kontrol grubunda 48.saatte ki minimal azalma dikkat çekici idi. Gruplar kendi içinde karşılaştırıldığında kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık yok iken ghrelin grubunda fark anlamlı idi. Ghrelin grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ise yine anlamlı fark gözlemlendi ($p<0,005$, Tablo 5).

Yapılan gruplar arası birebir karşılaştırmada ise kontrol grubunun 24.saatteki değeri kontrol ve ghrelin grubunun 7.günü ile ghrelin grubunun 48.saatteki değeri arasında farklılık söz konusu idi ($p<0,005$, Tablo 6). Kontrol grubunun 48.saatte ki değerinin diğer gruplarla birebir karşılaştırmasında ghrelin grubunun 7.günü ile arasın da farklılık vardı ($p<0,005$, Tablo 6). Kontrol grubunun 7.günde ki değeri diğer gruplarla karşılaştırıldığında ghrelin grubunun 24.saatte ile 7.günü arasında anlamlı fark vardı ($p<0,05$, Tablo 6). Ghrelin grubunun 24.saatteki AST değeri diğer gruplarla birebir karşılaştırıldığında ghrelin grubunun 48.saat ile 7.gün değerleri arasında anlamlı farklılık söz konusu idi ($p<0,05$, Tablo 6). Diğer birebir karşılaştırmalar ise istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$, Tablo 6).

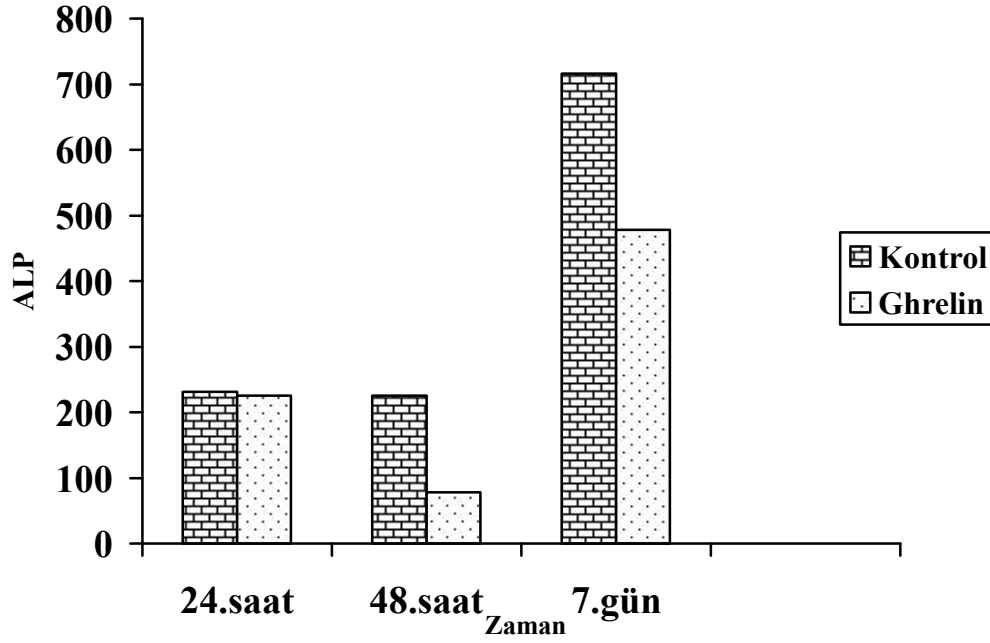


Şekil 8. Gruplardaki ALT değerlerinin grafik olarak gösterilmesi.

3.2.3. ALP Sonuçları

Kontrol grubunda ölçülen ALP değerleri zamanla yükselmekte iken ghrelin grubunun 48.saatteki değerinde düşüklük gözlemlendi. Gruplar kendi içinde karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık söz konusu idi. Ghrelin grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ise yine anlamlı fark gözlemlendi ($p < 0,005$, Tablo 5).

Yapılan gruplar arası birebir karşılaştırmada ise kontrol grubunun 24.saatteki değeri kontrol ve ghrelin grubunun 7.günü ile ghrelin grubunun 48.saatteki değeri arasında farklılık söz konusu idi ($p < 0,005$, Tablo 6). Kontrol grubunun 48.saatte ki değerinin diğer gruplarla birebir karşılaştırmasında kontrol grubunun 7.günü ve ghrelin grubunun 48.saati ile 7.günü arasında farklılık vardı ($p < 0,005$, Tablo 6). Kontrol grubunun 7.günde ki değeri diğer gruplarla karşılaştırıldığında ghrelin grubunun 24.saati ile 48.saati arasında anlamlı fark vardı ($p < 0,05$, Tablo 6). Ghrelin grubunun 24.saatteki ALP değeri diğer gruplarla birebir karşılaştırıldığında ghrelin grubunun 48.saat ile 7.gün değerleri arasında anlamlı farklılık söz konusu idi ($p < 0,05$, Tablo 6). Ghrelin grubunun 48.saatteki ALP değeri diğer gruplarla birebir karşılaştırıldığında ghrelin grubunun 7.gün değeri arasında anlamlı farklılık söz konusu idi ($p < 0,05$, Tablo 6). Diğer birebir karşılaştırmalar ise istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$, Tablo 6).

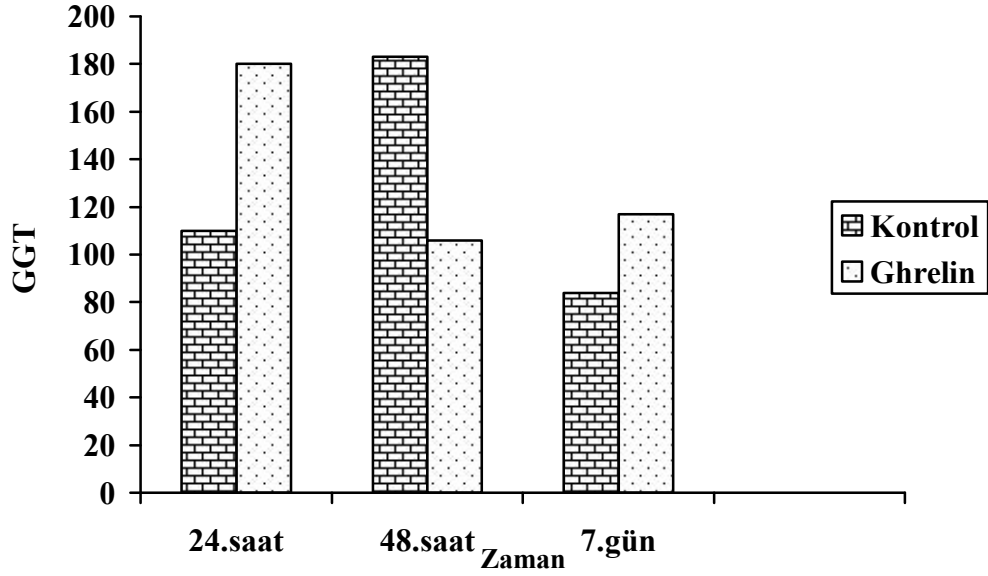


Şekil 9. Gruplardaki ALP değerlerinin grafik olarak gösterilmesi.

3.2.4. GGT Sonuçları

Kontrol grubunda elde edilen verilere bakıldığında 48.saatteki yükseklik dikkat çekici idi, ghrelin grubunda ise 48.saatte düşen değer 7.günde yükselmişti (Tablo 5). Gruplar kendi içinde karşılaştırıldığında kontrol grubunda anlamlı farklılık varken ghrelin grubundaki her üç zaman dilimindeki değerler benzerdi. Kontrol ile ghrelin grubunun karşılaştırılmasında ise anlamlı farklılık söz konusu idi ($p<0,05$, Tablo 5).

Mann Whitney U testi ile yapılan birebir gruplar arası değerlendirmede ise kontrol grubunun 24.saatteki değeri kontrolün 7.günü ile ghrelin grubunun 24.saati arasında anlamlı fark tespit edildi ($p<0,05$, Tablo 6). Kontrol grubunun 48.saatteki değeri kontrol grubunun 7.günü ile arasında anlamlı fark tespit edildi ($p<0,05$, Tablo 6). Kontrol grubunun 7.günde ki değeri diğer gruplarla karşılaştırıldığında ghrelin grubunun 24.saati ile 48.saati arasında anlamlı fark vardı ($p<0,05$, Tablo 6). Ghrelin grubunun 24.saatteki GGT değeri diğer gruplarla birebir karşılaştırıldığında ghrelin grubunun 48.saat ile arasında anlamlı farklılık söz konusu idi ($p<0,05$, Tablo 6). Diğer birebir karşılaştırmalar ise istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$, Tablo 6).

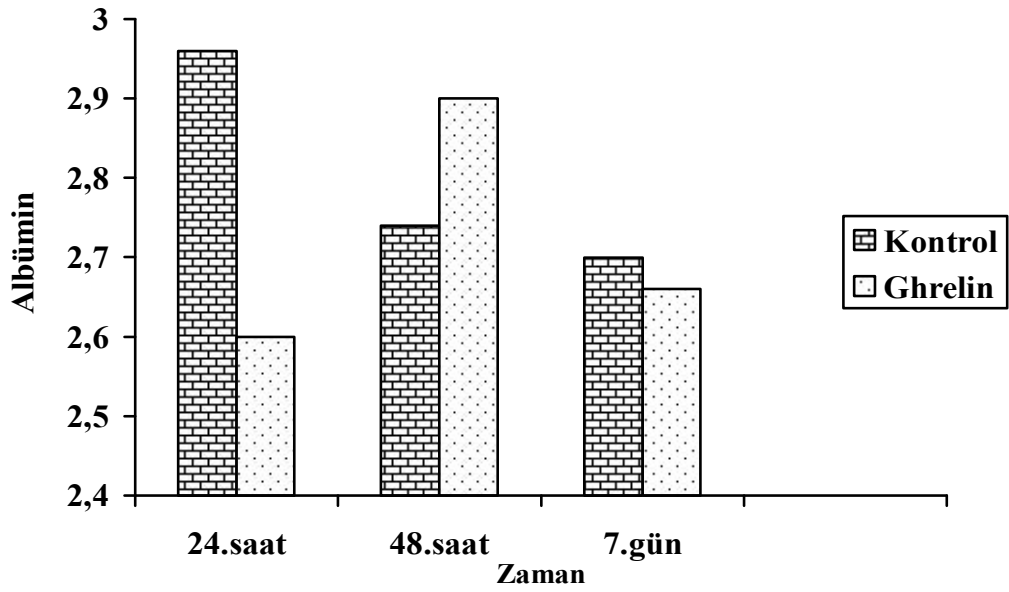


Şekil 10. Gruplardaki GGT değerlerinin grafik olarak gösterilmesi.

3.2.5. Albümin Sonuçları

Her iki grupta ölçülen albumin sonuçları her grup kendi içinde karşılaştırıldığında anlamlı farklılıklar vardı. Kontrol ve ghrelin grubunda elde edilen albümin değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$, Tablo 5).

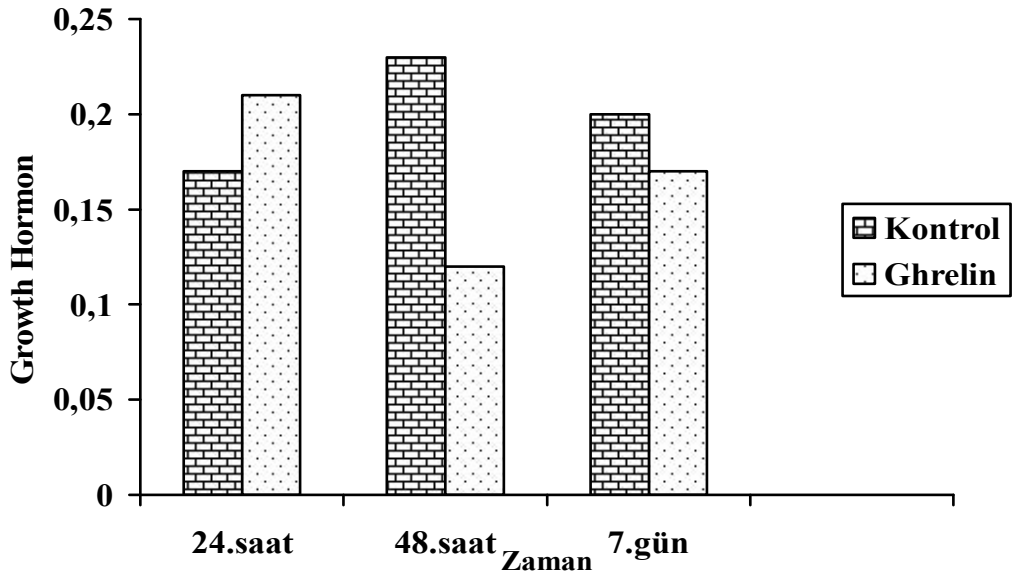
Gruplar arası birebir karşılaştırmada ise kontrol grubunun 24.saatteki değeri kontrol grubunun 48.saati ve 7.günü ile ghrelin grubunun 24.saat ve 7.günde ki değeri arasında farklılık söz konusu idi ($p<0,005$, Tablo 6). Kontrol grubunun 48.saatte ki değerinin diğer gruplarla birebir karşılaştırmasında ghrelin grubunun 48.saati ile arasın da farklılık vardı ($p<0,005$, Tablo 6). Kontrol grubunun 7.günde ki değeri diğer gruplarla karşılaştırıldığında ghrelin grubunun 48.saati ile arasında anlamlı fark vardı ($p<0,05$, Tablo 6). Ghrelin grubunun 24.saatteki albumin değeri diğer gruplarla birebir karşılaştırıldığında ghrelin grubunun 48.saat değerleri arasında anlamlı farklılık söz konusu idi ($p<0,05$, Tablo 6). Ghrelin grubunun 48.saatteki albumin değeri diğer gruplarla birebir karşılaştırıldığında ghrelin grubunun 7.gün değeri arasında anlamlı farklılık söz konusu idi ($p<0,05$, Tablo 6). Diğer birebir karşılaştırmalar ise istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$, Tablo 6).



Şekil 11. Gruplardaki albümin değerlerinin grafik olarak gösterilmesi.

3.2.6. Growth Hormon Sonuçları:

Kontrol ve tedavi grubunda elde edilen growth hormon sonuçları hem grup içi hem de gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamış olup bir birine benzerdi ($p>0,05$, Tablo 5).

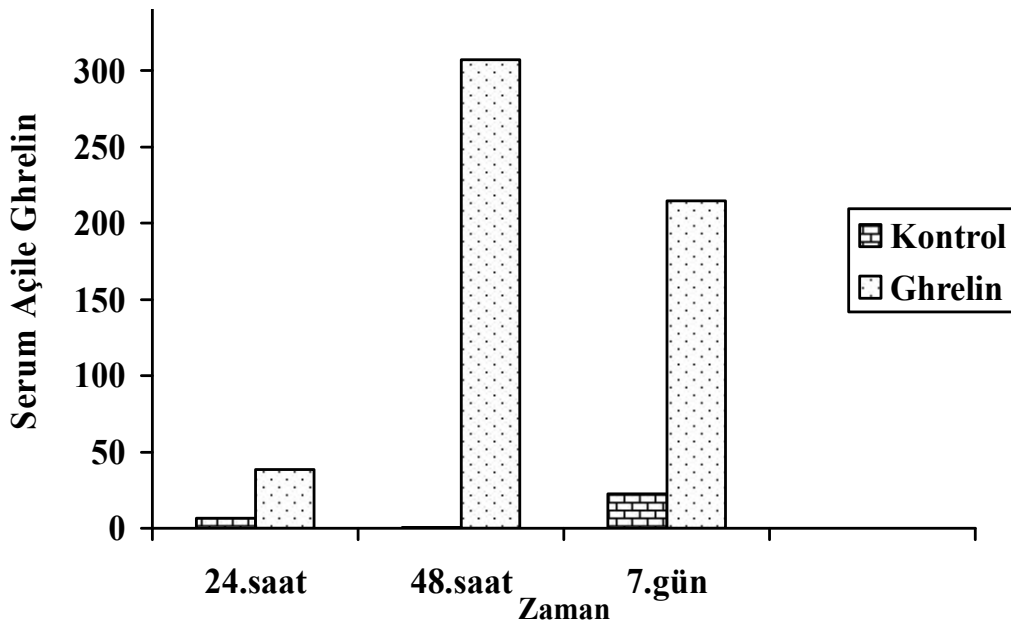


Şekil 12. Gruplardaki growth hormon sonuçlarının grafik olarak gösterilmesi.

3.2.7. Serum Açile Ghrelin Sonuçları

Her iki grupta da serum açile ghrelin düzeyi grup içi karşılaştırmasında anlamlı farklılık tespit edilmedi. Fakat kontrol ve ghrelin grubunun karşılaştırılmasında anlamlı fark elde edildi ($p<0,05$, Tablo 6).

Gruplar birebir karşılaştırıldığında ise kontrol grubunun 24.saatteki değeri kontrol grubunun 48.saat ile ghrelin grubunun 48.saatte ki değeri arasında farklılık söz konusu idi ($p<0,005$, Tablo 6). Kontrol grubunun 48.saatte ki değerinin diğer gruplarla birebir karşılaştırmasında ghrelin grubunun her üç zaman dilimi ile arasında farklılık vardı ($p<0,005$, Tablo 6). Kontrol grubunun 7.günde ki değeri diğer gruplarla karşılaştırıldığında ghrelin grubunun 48.saat ile arasında anlamlı fark vardı ($p<0,05$, Tablo 6). Ghrelin grubunun 24.saatteki albumin değeri diğer gruplarla birebir karşılaştırıldığında ghrelin grubunun 48.saat değerleri arasında anlamlı farklılık söz konusu idi ($p<0,05$, Tablo 6). Diğer birebir karşıştırmalar ise istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$, Tablo 6).

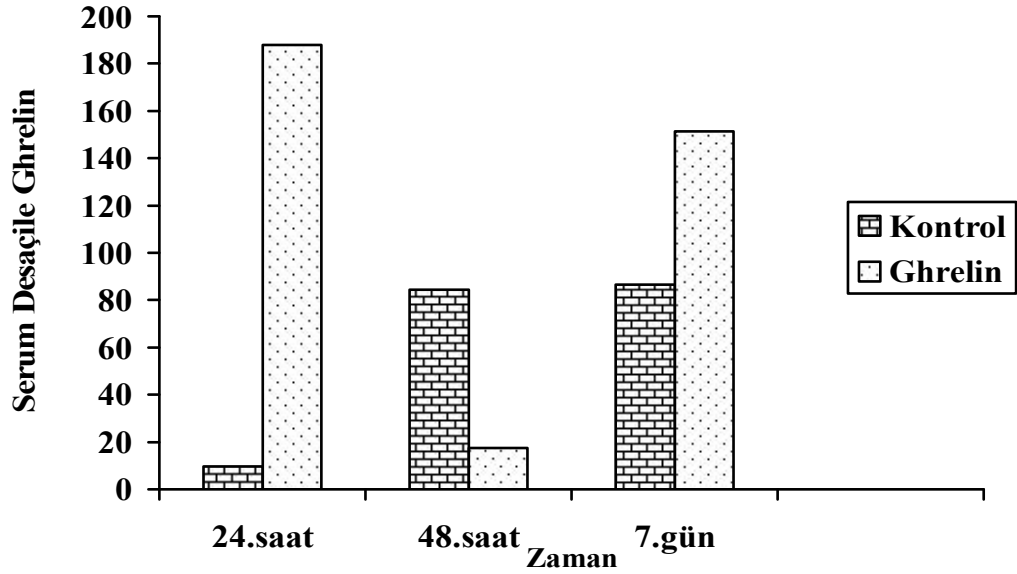


Şekil 13. Gruplardaki serum açile ghrelin sonuçlarının grafik olarak gösterilmesi.

3.2.8. Serum Desaçile Ghrelin Sonuçları

Kontrol ve tedavi grubunda elde edilen serum desaçile ghrelin sonuçları hem grup içi hem de gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık

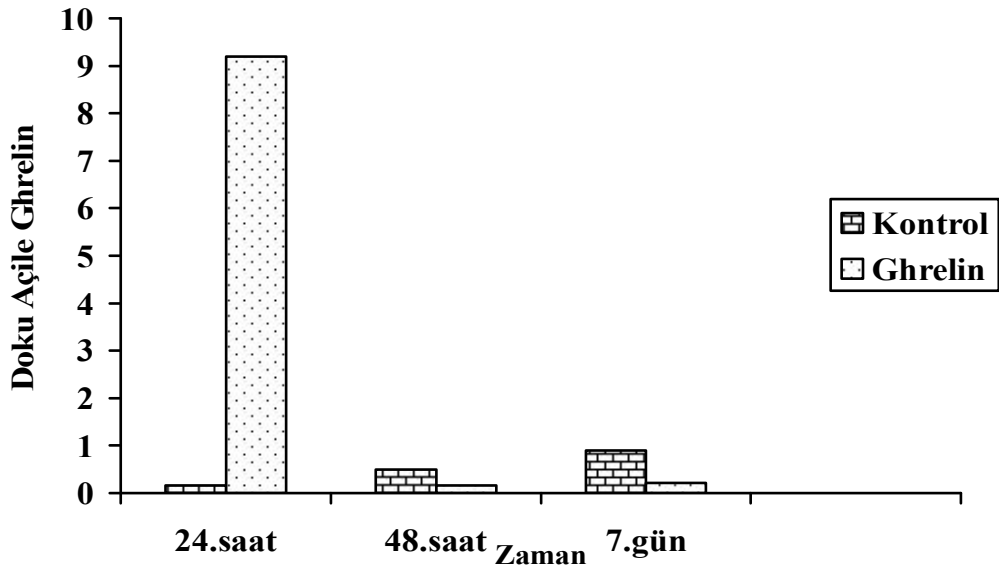
saptanmamış olup bir birine benzerdi ($p>0,05$, Tablo 5). Bu verilere bu nedenle Mann Whitney U testi uygulanmadı.



Şekil 14. Gruplardaki serum desaçile ghrelin değerlerinin grafik olarak gösterilmesi.

3.2.9. Doku Açile Ghrelin Sonuçları

Kontrol ve tedavi grubunda elde edilen doku açile ghrelin sonuçları hem grup içi hem de gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamış olup bir birine benzerdi ($p>0,05$, Tablo 5). Bu verilere bu nedenle Mann Whitney U testi uygulanmadı.

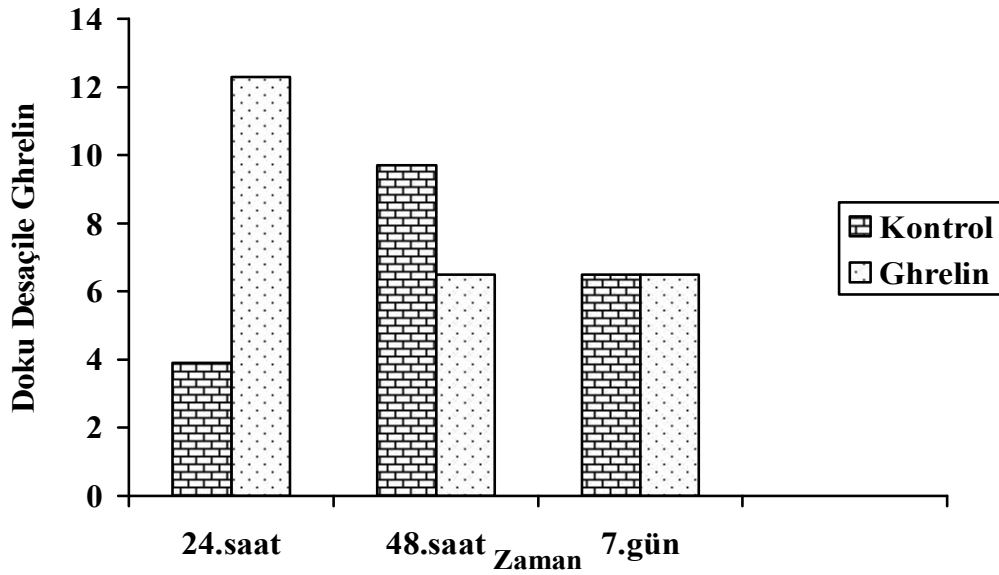


Şekil 15. Gruplardaki doku açile ghrelin sonuçlarının grafik olarak gösterilmesi.

3.2.10. Doku Desaçile Ghrelin Sonuçları

Her iki grupta ölçülen doku desaçile ghrelin değerleri zamanla azalmakta olup gruplar kendi içinde karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık söz konusu idi. Ghrelin grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ise yine anlamlı fark gözlemlendi ($p<0,005$, Tablo 5).

Mann Whitney U testi ile yapılan birebir gruplar arası değerlendirmede ise kontrol grubunun 24.saatteki değeri kontrol grubunun 48.saat ve ghrelin grubunun 24.saat değeri arasında farklılık söz konusu idi ($p<0,005$, Tablo 6). Kontrol grubunun 7.günde ki değeri diğer gruplarla karşılaştırıldığında ghrelin grubunun 24.saat ile arasında anlamlı fark vardı ($p<0,05$, Tablo 6). Ghrelin grubunun 24.saatteki değeri diğer gruplarla birebir karşılaştırıldığında ghrelin grubunun 48.saat ile 7.gün değerleri arasında anlamlı farklılık söz konusu idi ($p<0,05$, Tablo 6). Diğer birebir karşılaştırmalar ise istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$, Tablo 6).



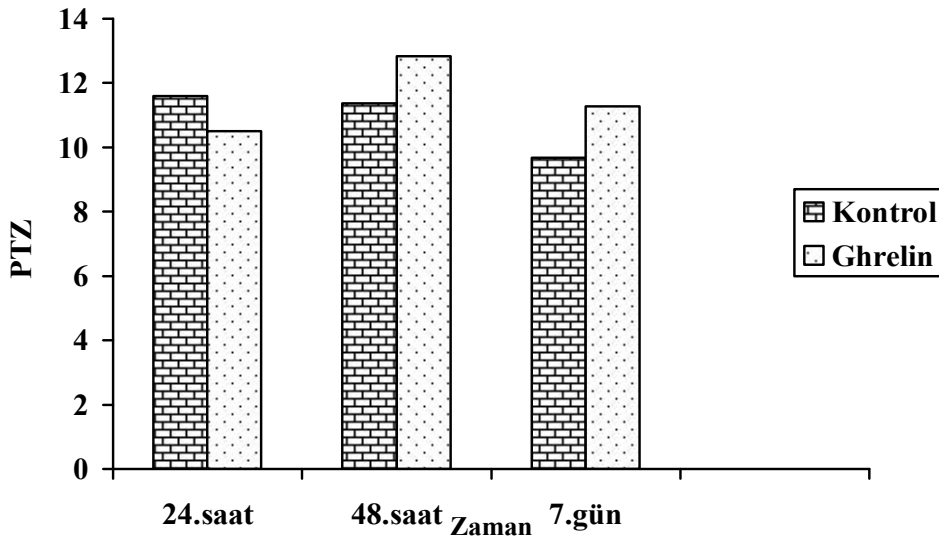
Şekil 16: Gruplardaki doku desaçile ghrelin değerlerinin grafik olarak gösterilmesi.

3.3. Hematolojik Sonuçlar

Her iki grupta ölçülen PTZ sonuçları her grup kendi içinde karşılaştırıldığında kontrol grubunda anlamlı farklılık varken ghrelin grubunda anlamlı fark tespit

edilmedi. Kontrol ve ghrelin grubunda elde edilen PTZ değerleri karşılaştırdığında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$, Tablo 5).

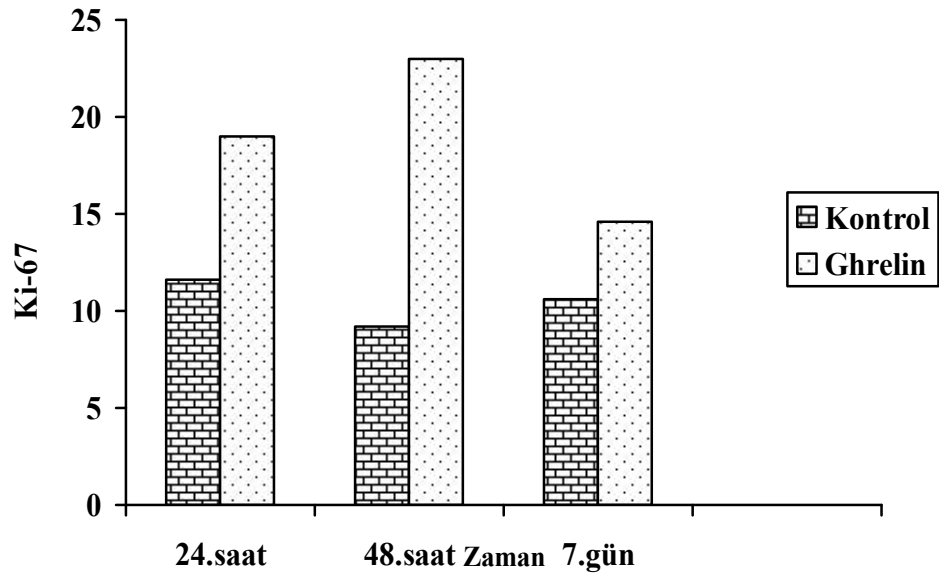
Gruplar arası birebir karşılaştırmada ise kontrol grubunun 24.saatteki değeri kontrol grubunun 7.günü ile arasında farklılık söz konusu idi ($p<0,005$, Tablo 6). Kontrol grubunun 48.saatte ki değerinin diğer gruplarla birebir karşılaştırmada kontrol grubunun 7.günü ile arasında farklılık vardı ($p<0,005$, Tablo 6). Kontrol grubunun 7.günde ki değeri diğer gruplarla karşılaştırdığında ghrelin grubunun 48.saati ve 7.günü ile arasında anlamlı fark vardı ($p<0,05$, Tablo 6). Diğer birebir karşılaştırmalar ise istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$, Tablo 6).



Şekil 17. Gruplardaki PTZ değerlerinin grafik olarak gösterilmesi.

3.4. İmmünohistokimyasal Sonuçlar

Kontrol ve tedavi grubunda elde edilen Ki-67 boyanma yüzdeleri hem grup içi hem de gruplar arası karşılaştırdığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamış olup bir birine benzerdi ($p>0,05$, Tablo 5). Bu verilere bu nedenle Mann Whitney U testi uygulanmadı.



Şekil 18. Gruplardaki Ki-67 boyanma yüzdesinin grafik olarak gösterilmesi.

Tablo 5. Kontrol ve tedavi grubunda elde edilen veriler ve verilerin istatistiksel analizi (Kruskal Wallis testi).

Veriler	Grup Ia	GrupIb	Grup Ic	Grup IIa	Grup IIb	Grup IIc	P*
Rölatif Ağırlık	14, 80±9, 52	24, 03±6, 39	43, 79±17, 89	7, 07±4, 47	22, 44±10, 42	39, 12±28	0, 004
AST	1272, 4±293, 3	937, 2±540, 12	433±92, 3	1771, 2±876, 5	715, 8±134, 74	321, 6±55, 58	0, 002
ALT	465±224, 39	454, 2±444, 9	147±51, 48	869, 6±614, 9	159±87, 35	88, 8±19, 39	0, 002
ALP	231, 6±82, 02	225, 6±67, 5	716, 6±490, 09	225, 6±86, 09	78, 6±68, 89	478, 6±131, 54	0, 001
GGT	110, 6±21, 17	183, 6±111, 3	84, 8±12, 75	180, 6±62, 18	106, 8±6, 68	117, 8±35, 62	0, 014
Albumin	2, 96±0, 16	2, 74±0, 16	2, 7±0, 12	2, 6±0, 18	2, 9±0, 16	2, 66±0, 13	0, 002
PTZ	11, 6±0, 9	11, 36±0, 6	9, 68±0, 64	10, 55±1, 52	12, 84±2, 06	11, 27±1, 39	0, 013
Growth Hormon	0, 17±0, 1	0, 23±0, 1	0, 20±0, 17	0, 21±0, 13	0, 12±0, 1	0, 17±0, 14	0, 827
Serum Açile Ghrelin	6, 36±6, 1	0, 51±0, 2	22, 49±24, 87	38, 54±35, 51	307, 11±166, 79	214, 82±274, 49	0, 006
Serum Desaçile Ghrelin	9, 78±7, 9	84, 58±141, 5	86, 57±84, 43	187, 83±195, 58	17, 64±13, 37	151, 36±215, 57	0, 282
Doku Açile Ghrelin	0, 16±0	0, 55±0, 6	0, 94±1, 17	9, 22±19, 46	0, 16±0	0, 22±7, 92	0, 247
Doku Desaçile Ghrelin	3, 91±1, 4	9, 78±2, 3	6, 52±2, 3	12, 38±3, 57	6, 52±2, 3	6, 52±3, 26	0, 008
Ki - 67	11, 6±6, 9	9, 2±4, 8	10, 6±4, 39	19±5, 24	23±7, 81	14, 6±3, 71	0, 21

*: Verilerin istatistiksel analizi (Kruskal Wallis testi, p<0,05 değerleri anlamlı).

Tablo 6. Grupların kendi aralarında ki istatistiksel analizi (Mann Whitney U testi, p<0,05 değerleri anlamlı).

Veriler	Grup Ia-Ib	Grup Ia-Ic	Grup Ia-IIa	Grup Ia-IIb	Grup Ia-IIc	Grup Ib-Ic	Grup Ib-IIa	Grup Ib-IIb	Grup Ib-IIc	Grup Ic-IIa	Grup Ic-IIb	Grup Ic-IIc	Grup IIa- IIb	Grup IIa- IIc	Grup IIb- IIc
Rölatif Ağırlık	0,076	0,016	0,117	0,251	0,047	0,028	0,009	0,917	0,602	0,009	0,047	0,602	0,028	0,009	0,465
AST	0,175	0,009	0,251	0,009	0,009	0,076	0,175	0,602	0,009	0,009	0,028	0,076	0,009	0,009	0,009
ALT	0,465	0,009	0,175	0,028	0,009	0,347	0,175	0,251	0,016	0,016	0,917	0,047	0,016	0,009	0,117
ALP	0,917	0,016	0,917	0,028	0,016	0,016	0,754	0,028	0,016	0,016	0,009	0,602	0,016	0,028	0,009
GGT	0,251	0,047	0,028	0,602	0,917	0,028	0,465	0,175	0,347	0,009	0,021	0,076	0,009	0,117	0,602
Albumin	0,007	0,008	0,008	0,288	0,008	0,729	0,324	0,013	0,324	0,443	0,013	0,663	0,013	0,443	0,013
PTZ	0,602	0,009	0,117	0,465	0,465	0,009	0,117	0,117	0,465	0,142	0,009	0,028	0,076	0,251	0,251
Serum Açile Ghrelin	0,009	0,640	0,465	0,009	0,346	0,458	0,012	0,009	0,009	0,249	0,016	0,172	0,028	0,293	0,600
Doku Desaçile Ghrelin	0,009	0,065	0,009	0,065	0,155	0,058	0,154	0,058	0,116	0,029	1	1	0,029	0,033	1

4. TARTIŞMA

Karaciğer tüm sistemleri ilgilendiren önemli metabolik fonksiyonları olan bir organdır. Günümüzde karaciğer cerrahisi gerek preoperatif hazırlık gerekse postoperatif bakım ve komplikasyonları nedeniyle ancak büyük merkezlerde yapılabilmektedir. Buna rağmen gerek malign hastalıklar özellikle hepatosellüler karsinom (HCC), gerekse transplantasyon amacıyla (özellikle canlı vericili) karaciğer rezeksiyonları birçok merkez de artan sıklıkla uygulanan cerrahi işlemlerdendir. Karaciğer rejenerasyonu bu uygulamalar için cesaret verici mükemmel bir fizyolojik süreçtir. Hepatik cerrahideki başarının altında yatan preoperatif değerlendirme ile konulan doğru endikasyon, uygun teknikle yapılan cerrahi girişim ve postoperatif dönemde iyi bir bakım yatar ve sonrası kalan karaciğer dokusunun rejenerasyon yeteneğine bağlıdır.

Deri, kemik iliği gibi rejenere olan organ veya dokulardaki rejenerasyon kök hücre ve progenitörlere bağımlıdır. Karaciğer rejenerasyonu ise bunlardan farklı olarak ekstrasellüler matriks, çok sayıda hücre grubu ve büyüme faktörünün etkileşimi ile olmaktadır (41, 42, 50).

Karaciğer rezeksiyonunda rezekte edilmeyen loblara hiç dokunulmadığı için bu model, toksik veya enfektif karaciğer hasarı sonrası rejenerasyonu çok fazla açıklamayabilir. Çünkü dokunulmayan loblarda hiçbir nekroz veya inflamasyon oluşturulmamaktadır. Rejenerasyon sadece rezeksiyona sekonder hasarsız normal hücrelerde başlamaktadır. Değişik toksinlere bağlı karaciğer hasarı sonrası gelişen rejenerasyon modeli daha komplekstir. Çünkü toksisite aniden oluşmaz, saatler veya günler içinde oluşur ve inceleme başlatıldığında rejenerasyon farklı hasarlanan hücrelerde farklı seviyelere kadar ilerlemiştir. Buna ek olarak inflamatuvar hücrelerde karaciğerde infiltre olmakta ve salgıladıkları faktörler hepatositlerin salgıladıkları faktörlerle karışabilmektedir. Bu yüzden çalışmamızda PH modeli ile çalışıldı (5).

Bu güne kadar karaciğer iyileşme ve rejenerasyonunu etkilemeye yönelik anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (164), oral emilmeyen antibiyotikler kullanılmıştır (165). Yine benzer çalışmalarda büyüme faktörleri, sitokinler, sitokin blokerleri, liposakkarid, liposakkarid bağlayıcılar, kalsiyum kanal blokerleri,

kolesteramin, dihidroepiandrosteron, siklosporin A, follistatin, lovastatin, prostoglandin E, insülin, glukagon ve benzerleri kullanılmıştır (166).

Ratlarda % 70 hepatektomi sonrası karaciğer rejenerasyonunu pozitif ve negatif yönde etkileyebilecek bir çok madde ile çalışmalar yapılmıştır. Ratlarda PH sonrası glukozun rejenerasyon üzerinde inhibitör etki etmesine rağmen, glukoz diğer nutrientlerle kombine edildiğinde bu inhibitör etkinin gözlenmediği, dallı zincirli aminoasitlerin (valin, lösin, izolösin) ve glutaminin ve lipid emülsiyonlarının rejenerasyon üzerinde olumlu etkiye sahip olduğu belirtilmiştir(167). Glukagon, Gastrin gibi hormonların hepatotropik etkileri mevcuttur ve PH yapılan ratlarda karaciğer rejenerasyonunu arttırıcı etkiye sahiptirler. Glukagon ve insulin kombine edilmesiyle additif etki gözlenmiş ve rejenerasyonun arttığı gösterilmiştir(nac 16, 18, 19.20) PH yapılan ratlara octreotide verilmesiyle 72.saatte rejenere olan karaciğer ağırlığında %33 azalma ve 24.saatte rejeneratif hepatosellüler hiperplazide %67 azalma tespit edilmiş olup bu bulgular ilacın kesilmesinden 12 saat sonra geriye dönmüştür (168).

Karaciğer rejenerasyonunun kontrol edilebilir yaygın bir işlem haline gelmesi modern cerrahideki en önemli aşamalardan birisidir. Karaciğeri normal olan hastaların % 70–80'lere varan hepatektomiye güvenle tolere edebildiği ve kalan karaciğerin 6–12 ay içerisinde neredeyse preoperatif boyutlara ulaştığı günümüzde iyi bilinmektedir (41, 42).

İnsan ve büyük deney hayvanlarında (köpekler ve maymunlar) yapılan hepatik rezeksiyon çalışmalarında rejeneratif yanıtın çıkartılan karaciğer dokusunun miktarı ile orantılı olduğu gösterilmiştir. Örneğin büyük köpeklerden küçük köpeklere transplante edilen karaciğer'in boyutu yeni vücut ölçülerine uygun olana kadar azalmaktadır (41, 50). Bunun yanı sıra Shapiro ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada maymunlardan insana transplante edilen karaciğer dokusu hızla büyüyerek normal boyutunun üzerine çıkmakta, normal insan karaciğeri büyüklüğüne erişmektedir ve bu olay sadece bir hafta içerisinde olmaktadır (169). Bu çalışmalar göstermiştir ki, karaciğer kitlesi üzerine büyüme ve küçülme yönünde etkili birçok faktör karaciğer normal boyutuna ulaşana kadar regülatör rol oynamaktadır.

Memelilerde karaciğer ağırlığı çok önemli mekanizmalarla düzenlenir ve normal şartlarda karaciğer ve vücut ağırlığı dar bir aralıkta sağlanır. Efektif karaciğer

ağırlığının parsiyel hepatektomi ile azaltıldığı durumlarda kalan karaciğer dokusunda parankimal ve non-parankimal hücrelerde büyüme olur. Parankimal hücrelerde DNA replikasyonu başlar ve bunu non-parankimal hücrelerin DNA replikasyonu izler. Hepatektomiden sonra birkaç gün içinde karaciğer ağırlığı vücut ölçüsü için optimal seviyeye ulaşır (41).

Hua-Sheng ve ark. yaptığı PH sonrası safra sekresyonu ve karaciğer rejenerasyonu arasındaki ilişkinin karşılaştırıldığı çalışmada ise rejenerasyon oranı hepatektomi sonrası kalan ağırlığa oranlanarak ifade edilmiştir. Bu yüzden rejenerasyon oranı düşük olarak saptanmıştır (170). Bu çalışmada rejenerasyon oranı hepatektomi öncesi total karaciğer ağırlığına oranlanarak bulunmuştur.

Bu çalışmada kontrol ve ghrelin grubunun her üç zaman diliminde de bir artış içinde olduğu gözlemlendi. Fakat ghrelin grubunda 24.saat ile 48.saat arasında ki artış dikkat çekici olarak daha fazla idi. İstatistiksel olarak kontrol grubuna göre ghrelin grubunda ki artış anlamlı idi ($p<0,05$). Bu sonuç morfolojik olarak artış sağladığını göstermektedir.

Daha önce yapılan çalışmalarda da karaciğer rejenerasyonu sırasında karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesinde indirekt olarak kan proteinleri ve plazma biyokimyasal indeksleri kullanılmıştır (1).

Serum transaminazlarının hepatosit hasarını göstermede duyarlılığı çok yüksektir, etiyolojik faktörden bağımsız olarak karaciğer zedelenmesi sürdüğü tüm durumlarda serum seviyeleri yükselir. Karaciğerde hücre yıkımını gösteren en güvenilir parametrelerden birisi ALT düzeyidir (met94). Karaciğer fonksiyonlarının takibinde kullanılan AST, ALT, ALP' in sentezlendiği dokulardaki sellüler hasar durumunda serum düzeyleri artar. Bunlar karaciğer haricinde myokard, böbrek, iskelet kası, pankreas kaynaklı olabilir (1).

Kan pıhtılaşmasında rol oynayan faktörler, albumin, globulin, protrombin ve fibrinojen karaciğer hücreleri tarafından sentezlenmektedir. Karaciğer hasarının değerlendirilmesinde serum albumin düzeyi son derece önemlidir (1).

Karaciğer albumin ve globulin yapan tek organdır. Albumin; kanda birçok maddenin taşınması, kanın osmotik basıncının sürdürülmesinde görev alır ve endojen aminoasit kaynağıdır. Serum albumini karaciğer hastalıklarında azalır. Albumin yarı

ömrü 21 gün olup serum düzeyindeki azalmalar en az üç haftalık hasarı göstermektedir (1). Bu nedenle hepatektomi sonrası erken dönemde hücrel hasarın şiddeti hakkında bilgi vermemektedir.

Klinikte karaciğer hastalıklarında, pıhtılaşma faktörlerinin değerlendirilmesinde en sık kullanılan test protrombin zamanıdır (1). Protrombin zamanı, parankimal hasar hakkında fikir vermesi nedeniyle preoperatif dönemde biyopsi ya da cerrahi kararını, postoperatif dönemde ise prognozu değerlendirmede önemli bir parametredir (171).

Çalışmamızda da literatürle orantılı olarak AST, ALT, ALP, GGT, PTZ ve albumin düzeylerin de iki grupta da geçen zaman aralığı içinde anlamlı düşüş tespit edilmiştir. Kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmada fark anlamlı olarak gözlenmiştir ($p<0,05$). Böylece biyokimyasal olarak da hepatosellüler hasarın azaltıldığı gösterilmiştir.

Kavak ve ark. yaptığı çalışmada parsiyel karaciğer rezeksiyonu sonrasında GH kullanımının erken dönemde hepatik rejenerasyonu arttırdığını tespit etmişlerdir (176). Fetal hayattan sonraki dönemde karaciğer GH reseptörleri yönünden zenginleşir ve az miktarda IGF-I reseptörü içerir. Bundan dolayı GH'un direkt etkilerinin çoğu karaciğer üzerine olmaktadır(13, 85). Ayrıca karaciğer dokusunda yüksek konsantrasyon da GH-reseptör mRNA varlığı tespit edilmiştir(85). GH'un hedef hücrelerin çekirdeğinde mRNA sentezini artırarak hücrede protein sentezini hızlandırdığı ve hedef organ ve dokular üzerinde büyüme etkisini gösterdiği bildirilmiştir (102).

Nikolic ve ark. yaptıkları çalışmada karaciğer hastalıklarında GH düzeyinin arttığı IGF-I düzeyinin ise hepatik sentez azaldığından azaldığını belirtmiştir (174)

Murata ve ark. yaptığı çalışmada ise ghrelinin hepatoma hücrelerinde hücre proliferasyonunu aktive ettiği ve karaciğerde mitojenik süreçte yer aldığını öne sürmüşlerdir (175). Buna rağmen yapılan bazı çalışmalar tiroid, meme ve akciğer tümörlerinde ghrelinin tümöral dokuda hücre proliferasyonunu inhibe ederek antineoplastik aktivite gösterdiğini bildirmiştir (143, 144).

Çalışmamızda kontrol ve ghrelin grubunda GH düzeyinde anlamlı bir artış tespit edilmedi ölçülen değerler benzerdi ($p>0,05$). Serum açile ghrelin düzeyinde

tespit edilen anlamlı yüksekliğin ise verilen intraperitoneal ghrelinin emilimine bağı olduğu düşünölmüştür.

Ağırlık ölçümü dışında, karaciğer rejenerasyonunun değeriendirilmesinde yapılan bazı proliferasyon indeksi parametreleri kullanılmaktadır. Karaciğer rejenerasyon kriterlerinin tanımlanması için DNA sentezi ve mitoz sayısı, karaciğer volümü, hücre proliferasyonu ve mitokondrial aktivite gibi birçok marker kullanılmıştır (6). Mitotik indeks, Ki-67, PCNA, AG-NOR ve p53 bu amaçla kullanılmaktadır (48).

Hasarsız karaciğerde normal şartlarda mitotik aktivite görölmezken, karaciğerin kitle kaybı olan veya toksik nedenlerle gelişen doku hasarlarında mitotik aktivite artar (172). Bu artış sıçanlarda ilk 24-48 saatte daha belirgindir ve 72. saatten sonra azalır. Laconi ve ark. %70 hepatik rezeksiyon yaptıkları sıçanlarda mitotik hücre sayısının hepatektomi sonrası 24 ve 48. saatlerde 72 ve 144. saatlere oranla daha yüksek olduğunu gösterdiler (173).

Gerdes ve ark. tarafından hücre çekirdeğinde bulunan Ki-67 antijen ve buna karşı oluşan monoklonal antikor tariflenmiştir (79). Ki-67 proteini tüm hücre sikluslarında tariflenmiştir (80). Hücre siklusu ilerledikçe antijen içeriği artar. G₂-M evresinde maksimal seviyeye erişir. Ki-67 antijenine karşı tanımlanan monoklonal antikor ise hücre siklusunun G₀ evresi hariç diğer tüm evrelerinde gösterilmiştir. Bizde çalışmamızda rejenerasyon göstergesi olarak Ki-67'yi kullandık.

Bu çalışmada ghrelin grubunda Ki-67 boyanma yüzdesi kontrol grubu ile kıyaslandığında birbirine benzerdi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). Heptositler de tespit proliferasyon da artış gözlenmemesi ghrelinin antiproliferatif etkisinden kaynaklanıyor olacağını düşündürmektedir.

5. KAYNAKLAR

1. Schwartz SI. Liver. Ed: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, Eds. Principles of Surgery. 7th Edition, pp.1395-1435, McGraw-Hill Book Company, New York, USA, 1999.
2. Andreoli TE. Liver. In: Fallon MB, Mc Guire BM, Abrams GA, Arguedas MR (Eds).Cecil Essentials of Medicine 5th Edition. WB Saunders Company 2001; pp 365-398
3. Campell P.N, Smith A.D. Biochemistry Mustrated. Churchill Livigstone International Student Editions, New York 1988, pp 188-194
4. Nagasue N, Yukaya H, Ogawa Y et al. Human liver regeneration in children after major hepatic resection. Ann Surg 1987; 206: 30-39
5. Michalopoulos GK, De Frances MC, Liver regeneration. Science 1997; 276: 60-66
6. La Brecque DL, Feigenbawn A, Bachur NR. Diurnal rhytm: Effects on hepatic regeneration and hepatic regenerative stimulator substance. Science 1978;199: 1082-1084
7. Xu HS, Rosenlof LK, Jones RS. Bile secretion and liver regeneration in partially hepatectomized rats. Ann Surg 1993; 218: 176-182
8. Linder RM, Cady B. Hepatic resection. Surg Clin North Am 1980; 60: 349-360
9. İwatsuki S, Shaw BW Jr, Starzi TE, Experience with 150 liver resections. Ann Surg 1983;197: 247-252
10. Tunçer C, Ünal S. Karaciğerin normal ve patolojik fizyolojisi. Sodeman's Pathologic Physiology. Türkçe 1. Baskı. 1992: 954-991

11. De Sequra AG, Aguilera MJ, Codesal J, Codoceo R, De-Miguel E. Comparative Effects of growth hormone in large and small bowel resection in rat. J Surg Res 1996; 62: 5-10
12. Kayaalp SO. Hipofiz ve hipotalamus hormonları. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji.4. Baskı, Ankara; Hacetepe Taş Kitapevi, 1989: 2649-2694
1. Daughaday WH. Growth hormone, insulin-like growth factors and acromegaly. In: De Groot LJ. (Ed), Endocrinology. Third ed. Philadelphia: Saunders, 1995: 303-329
2. Muccioli G, Tschop M, Papotti M, Deghenghi R, Heiman M, Ghigo E. Neuroendocrine and peripheral activities of ghrelin: implications in metabolism and obesity. Eur J Pharmacol. 2002; 440: 235-254.
3. Jorgensen PH, Andreassen TT. A dose-response study of the effects of biosynthetic growth hormone on formation and strength of granulation tissue. Endocrinology 1987;121: 1637-1641.
4. Goldspink DF, Goldberg AL. Influence of pituitary growth hormone on DNA synthesis in rat tissues. Am J Physiol 1975;228: 302-308
5. Arıncı K, Elhan A (1997). Anatomi. Güneş Kitapevi, Ankara, 265-272
6. Dere F. Anatomi. 3. Baskı, Adana: Okullar Pazarı kırtasiye, 1994: 633-639
7. Roman E. R, Gardner W.S, Anatomy and Physiolyogy of The Liver. İn: Shackelford's Surgery of The alimentary Tract.(Zuidema G.D editors), Vol III. W.B Saunders Company, Philadelphia 1996: 357-374
8. Timothy D.S, Steven A.C, Liver. İn: Schwartz's Principles of Surgery (Brunicaardi C.F, Andersen D.K editors), 8.Edition. McGraw-Hill, New York 2005: 1139-1142
9. Lafortune M, Madore F, Patriguin H. Segmental anatomy of the liver. Radiology 1991; 181: 443- 448.

- 10.** Townsend MC, Beauchamp RD, Evers BM. Liver. In: Meyers WC, Chan RS (Eds). Sabiston Textbook of Surgery 16th. WB Saunders Company, Philadelphia 2001; pp 997-1059.
- 11.** Kuran O. Sistematiik Anatomi. Filiz Kitabevi, İstanbul 1983; ss 429-443.
- 12.** Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Basic histology 9th. Lange, Connecticut 1998; pp 307-320.
- 13.** Norton JA, Bollinger RR, Chang AE, et al. Liver. In: Hemming A, Gallinger S (Eds). Surgery, Basic Science and Clinical Evidence. Springer, San Francisco 2000; pp.585-616.
- 14.** Skandalakis JE, Gray SW, Rowe JS. Anatomical complications in general surgery. McGraw-Hill Book Company, New York 1986; pp.103-124.
- 15.** Huguet C, Addario-Chieco P, Gavelli A, et al. Technique of hepatic vascular exclusion for extensive liver resection. Am J Surg 1992; 163: 602-605.
- 16.** Meyers WC, Jones RS. Anatomy. In Meyers WC, Jones RS (eds) Textbook of liver and biliary surgery. 18-38, JB Lippincott Company Philadelphia 1990.
- 17.** Bismuth H. Surgical anatomy of the liver. In Bengmark S, Blumgart LH (eds) Liver surgery. Churchill Livingstone, Edinburgh 1986; pp.1-7.
- 18.** Launois B, Jamieson GG. Modern operative techniques in liver surgery. Churchill Livingstone Edinburgh 1993; pp.673-679.
- 19.** Delattre JF, Avisse C, Flament JB. Anatomic basis of hepatic surgery. Surg Clin N Am 2000; 80: 345-362.
- 20.** Dominioni L, Chiappa A, Cuffari S, Dionigi R. Vascular occlusions during resection of the liver. In: Dionigi R, Madariaga J (eds). New technologies for liver resections. Karger Landes Systems Basel 1997; pp. 68-94

21. Gerbe MA, Swan NT. Histology of the liver. Am J Surg Pathol 1987; 11: 709-722.
22. Sadler T.W. Medikal Embriyoloji. Başaklar C (eviren). 7. Baskı, Ankara: Palme, 1996: 230-231
23. şeftalioglu A.Genel&zel insan embriyolojisi. 3. baskı, Ankara: Tıp&Teknik Yayıncılık 1998: 301-302
24. Guyton AC. Liver. In: Guyton AC (Ed.). Textbook of medical physiology (7th ed.). WB Saunders, Philadelphia 1986; pp.1203-1208.
25. Gall EA, Mostofi FK (Eds). The liver. Huntington NY, R.E. Krieger Publishing Co. 1980; pp.136-144.
26. Kraus-Friedman N. Hormonal regulation of hepatic gluconeogenesis. Physiol. Rev. 1984; 64: 170-171.
27. Keppens S, Vandekerckhove A, Moshage H, Yap SH, Aerts R, Wulf HD. Regulation of glycogen phosphorylase activity in isolated human hepatocytes. Hepatology 1993; 17: 610-614.
28. Ethier C, Kestekian R, Christine B, Dube C et all. Vitamin D depletion retardsthe normal regeneration process after partial hepatectomy in the rat. Endocrinology 1990;126: 2947-2959.
29. Fausto N. Liver regeneration. J Hepatology 2000; 32 (suppl 1): 19-31.
30. Victor Ankoma-Sey. Hepatic regeneration. News in Physiological Sciences 1999; 14: 149-155.
31. Schulte-Hermann R, Grasl-Kraupp E, Bursch W. Apoptosis and hepatocarcinogenesis. In: Jirtle RL, (Ed). Liver Regeneration and Carcinogenesis. Molecular and Cellular Mechanisms. Academic Press, San Diego California; 1995; pp.141–178.

32. Bucher NLR, Larmer SR. Liver regeneration following partial hepatectomy; genes and metabolism. In: Strain AJ, Diehl AM. (Eds). *Liver Growth and Repair*. London: Chapman & Hall: 1998; pp. 3- 27.
33. Francavilla A, Zeng Q, Polimeno L. Small-for-size liver transplanted in to larger recipient: a model of hepatic regeneration. *Hepatology* 1994; 19: 210-216.
34. Souba WW, Wilmore DW. Animals Models of Liver Regeneration. In: Rozga J (Eds). *Surgical Research*. Academic Press, San Diego California 2001; pp 623- 636.
35. McGowan JA, Strain A and Bucher NLR. DNA synthesis in primary cultures of adult rat hepatocytes in a defined medium: Effects of epidermal growth factor, insulin, glucagon and cyclic-AMP. *J Cell Physiol* 1981; 108: 353-360.
36. Taub R, Greenbaum LE and Peng Y. Transcriptional regulatory signals define cytokine-dependent and independent pathways in liver regeneration. *Sem Liver Dis* 1999; 19: 117-127.
37. Diehl AM, and Rai RM. Regulation of signal transduction during liver regeneration. *FASEB J*. 1996; 10: 215-227.
38. Kam I, Lynch S, Svanas G. Evidence that host size determines liver size; studies in dogs receiving orthotopic liver transplants. *Hepatology* 1987; 7: 362–366.
39. Higgins GM, Anderson RM. Experimental pathology of the liver: Restoration of the liver on the white rat following partial surgical removal. *Arch Pathol* 1931; 12: 186-202.
40. Tuzcek HV, and Rabes H. Loss of proliferation capacity of hepatocytes following subtotal hepatectomy. *Experientia* 1971; 27: 26-530.

41. Eguchi S, Kamlot A, Ljubimova J, et al. Fulminant hepatic failure in rats: Survival and effect on blood chemistry and liver regeneration. *Hepatology* 1996; 24: 1452-1459.
42. Perek S, Kapan S, Ed: Değerli Ü, Bozfakıoğlu Y. Cerrahi Gastroenteroloji. s.194-208. 5. Basım, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2000.
43. Wheatley J, Rosenfield NS, Berger L et al. Liver regeneration in children after major hepatectomy for malignancy. *J Surg Res* 1996; 61: 183-189.
44. Alcorn J, Feitelberg MJ, Brenner D. Transient induction of c-jun during hepatic regeneration. *Hepatology* 1990; 11: 909-915.
45. Haber AH, Mohn KL, Diamond RH. Induction patterns of 70 genes during nine days after hepatectomy define the temporal course of liver regeneration. *J Clin Invest* 1993; 91: 1319-1326.
46. Fitz Gerald M, Weber E, Donovan J, Fausto N. Rapid DNA binding by nuclear faktör- B in hepatocytes at the start of liver regeneration. *Cell Growth Diff* 1995; 6: 417-427.
47. Cresman DE, Diamond RH, Taub R. Rapid activation of the STAT 3 transcription complex in liver regeneration. *Hepatology* 1995; 21: 1443-1449.
48. Iimura Y, Nishiura T, Hellerbrand C. NF_ B prevents apoptosis and liver dysfunction during liver regeneration. *J Clin Invest* 1998; 101: 802-811.
49. Tzung SP, Fausto N, Hockenbery DM. Expression of Bcl-XL family during liverregeneration and identification of Bcl-XL as a delayed early response gene. *Am J Pathol* 1997; 150; 1985-1995.
50. Selden AC, Hodgson HJF. Growth factors and the liver. *Gut* 1991; 32: 601-603.

51. Selzner M, Clavien PA. Failure of regeneration of the steatotic rat liver: Disruption at two different levels in the regeneration pathway. *Hepatology* 2000; 31: 35-42.
52. Court FG, Wemyss-Holden SA, Dennison AR, Maddern GJ. The mystery of liver regeneration. *Br J Surg* 2002; 89: 1089-1095.
53. Okano T, Tsubouchi T, Yamashita Y, Wakanabayashi H, Tanaka S. Hepatic protein synthesis in the regenerating rat liver after hepatopancreatectomy. *Surg Today* 1997; 27: 511-517.
54. Tanno M, Taguchi T. Proliferating cell nuclear antigen in normal and regenerating rat livers. *Exp Mol Pathol* 1999; 67: 192-200.
55. Bursch W, Oberhammer F, Schulte-Hermann R. Cell death by apoptosis and its protective role against disease. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13: 245-251.
56. Yasuda H, Mine T, Shibata H, et al. Activin A: An autocrine inhibitor of initiation of DNA synthesis in rat hepatocytes. *J Clin Invest* 1993; 92: 1491-1496.
57. Taira K, Hiroyasu S, Shiraishi M, Muto Y, Koji T. Role of the Fas system in liver regeneration after a partial hepatectomy in rats. *Eur Surg Res* 2001; 33: 334-341.
58. Martinez-Hernandez A, Amenta PS. The extra-cellular matrix in hepatic regeneration. *FASEB J* 1995; 9: 1401-1410.
59. Martinez-Hernandez A, Amenta PS. Morphology, localization and origin of the hepatic extracellular matrix. In *Extracellular Matrix; Chemistry, Biology and Pathobiology with Emphasis on the liver*. Zern MA, Reid L (eds). Marcel Dekker-NewYork.1993.pp. 255-327.

60. Cressner AM, Bachem MC. Cellular sources of non-collagenous matrix proteins: role of fat-storing cells in fibrogenesis. *Semin Liver Dis* 1990; 26: 30-46.
61. Maruyama H, Harada A, Kurokawa T, Kobayashi H, Nonami T, Nakao A. Duration of liver ischemia and hepatic regeneration after hepatectomy in rats. *J Surg Res* 1995; 58: 290-294.
62. Chijiwa K, Nakano K, Kameoka N, Nagai E, Tanaka M. Proliferating cell nuclear antigen, plasma fibronectin and liver regeneration rate after seventy percent hepatectomy in normal and cirrhotic rats. *Surgery* 1994; 116: 544-549
63. Ngala Kenda JF, Hemptinne B, Lambotte L. Role of metabolic overload in the initiation of DNA synthesis following partial hepatectomy in the rat. *Eur Surg Res* 1984; 16: 294-299.
64. Kamel OW, Franklin WA, Ringus, Meyer JS. Thymidine labeling index and Ki-67 growth fraction in lesions of the breast. *Am J Pathol* 1989; 134(1): 107-113.
65. Kallioniemi OP, Blanco G, Alavaikko M, Hietanen T, Mattila J. Improving the prognostic value of DNA flow cytometry in breast cancer by combining DNA index and S- phase fraction. *Cancer* 1988; 62: 2183-2190.
66. Chow PKH, Jeyaraj P, Tan SY, Cheong SF, Soo KC. Serial ultrasound-guided percutaneous liver biopsy in a partial hepatectomy porcine model: a new technique in the study liver regeneration. *J Surg Res* 1997; 70: 134-137.
67. Gerdes J, Lemke H, Barsch H, Wacker HH, Schwab U, Stein H. Cell cycle analysis of a cell proliferation associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. *J Immunol* 1984; 133(4): 1710-1715.
68. Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer* 1983; 31: 13-20.

69. Hopf NJ, Bremm J, Bohl J, Perneczky A. Image analysis of proliferating cells in tumors of the human nervous system: an immunohistological study with the monoclonal antibody Ki-67. *Neurosurgery* 1994; 35: 917-923.
70. Dalquen P, Baschiera B, Chaffard R, Dieterich H, Feichter GE. MIB-1 (Ki-67) immunostaining cancer cells in cytologic smears. *Acta Cytol* 1997; 41(2): 229-237.
71. Pollack IF, Campbell JW, Hamilton RL, Martinez AJ, Bozik ME. Proliferation index as a predictor of prognosis in malignant gliomas of childhood. *Cancer* 1997; 79(4): 849-856.
72. Wintzer HO, Zipfel I, Mönting JS, Hellerich U, Kleist S. Ki-67 immunostaining in human breast tumors and its relationship to prognosis. *Cancer* 1991; 67: 421-428.
73. Menteş G, Ersöz B. Harper'ın Biyokimyası. Türkçe, 22. Baskı, İstanbul: Barış Kitapevi, 1993: 598-600.
74. Carr D, Friesen HG. Growth hormone and insulin binding to human liver. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42: 484-493
75. Daughaday WH, Trivedi B, Andrews BA. The ontogeny of serum GH binding protein in man: A possible indicator of hepatic GH receptor development. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 1072-1074.
76. Daughaday WH, Trivedi B, Winn HN, Yan H. Hypersomatotropism in pregnant women, as measured by a human liver radioreceptor assay. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 215-221.
77. Jiang ZM, He GZ, Zhang SY, Wang XR. Low dose growth hormone and hypocaloric nutrition attenuate the protein-catabolic response after major operation. *Ann Surg* 1989; 210: 513-523.

- 78.** Huang KF, Chung HD, Herndon ND. Insulin like growth factor 1(IGF-1) reduces gut atrophy and bacterial translocation after severe burn injury. Arch Surg 1993; 128: 47-52.
- 79.** Unneberg K, Balteskord L, Mjaaland M, Revhaug A. Growth hormone impaired compensation of hemorrhagic shock after trauma and sepsis in swine. The Journal of Trauma 1996; 41: 775-779.
- 80.** Harrison LE, Port JL, Hochwald S, Blumberg D, Burg M. Perioperative growth hormone improves wound healing and immunologic function in rats receiving adriamycin. J Surg Res 1995; 58: 646-650.
- 81.** Manson JMcK, Wilmore DW. Positive nitrogen balance with human growth hormone and hypocaloric intravenous feeding. Surgery 1986;100: 188-197.
- 82.** Belcher CR, Ellis H. Somatropin and wound healing after injury. J Clin Endocrinol Metab 1990; 70: 939-943.
- 83.** Golde DW, Bersch N, Li CH. Growth hormone: species specific stimulation of erythropoiesis in vitro. Science 1977; 196: 1112-1113.
- 84.** Ward HC, Halliday D, Sim AJW. Protein and energy metabolism with biosynthetic human growth hormone after gastrointestinal surgery. Ann Surg 1987; 206: 56-61.
- 85.** Ponting GA, Halliday D, Teale JD, Sim AJW. Postoperative positive nitrogen balance with intravenous hyponutrition and growth hormone. Lancet 1988; 1: 438-440.
- 86.** Sarna S, Sipilä I, Rönholm K, Koistinen R. Recombinant human growth hormone improves in children receiving glucocorticoid treatment after liver transplantation. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 1476-1482.

87. Jergensen KD, Svendsen O, Geerough RJ. Biosynthetic growth hormone: Subchronic toxicity studies in rats and monkeys. *Pharmacol Toxicol* 1989; 62: 329-334.
88. Vikman AK, Oscarsson J, Nilsson EP. Growth hormone but not gonadal steroids influence lipoprotein lipase and hepatic lipase activity in hypophysectomized rats. *J Endocrinol* 1994; 140: 203-209.
89. Chen MF, Hwang TL, Hung CF. Human liver regeneration after major hepatectomy: a study of liver by computed tomography. *Ann Surg* 1991; 213: 227-229.
90. Kayaalp SO. Endokrin sistem farmakolojisinin esasları. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 4. Baskı, Ankara; Hacetepe Taş Kitapevi, 1989: 2341-2344
91. Ghigo E, Arvat E and Camanni F. Orally active growth hormone secretagogues: state of the art and clinical perspectives. *Ann. Med.* 1998; 30: 159–168.
92. Kojima M, Hosoda H, Matsuo H and Kangawa K. Ghrelin: discovery of the natural endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *Trends Endocrinol. Metabol.* 2001; 12: 118–122.
93. Inui A. Ghrelin: an orexigenic and somatotrophic signal from the stomach. *Nat. Rev. Neurosci.* 2001; 2: 551–560.
94. Cassoni P, Papotti M, Ghé C, Catapano F, Sapino A, Graziani A, et al. Identification, characterization, and biological activity of specific receptors for natural (ghrelin) and synthetic growth hormone secretagogues and analogs in human breast carcinomas and cell lines. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 1738–1745.
95. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo, H, and Kangawa, K. Ghrelin is growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-660.

96. Casanueva F and Dieguez C. Growth hormone secretagogues: physiological role and clinical utility. *Trends Endocrinol. Metab.* 1999; 10: 30–38
97. McKee KK, Palyha OC, Feighner SD, Hreniuk DL, Tan CP, Phillips MS, et al. Molecular analysis of rat pituitary and hypothalamic growth hormone secretagogue receptors. *Mol. Endocrinol.* 1997; 11: 415–423.
98. Smith RG, Leonard R, Bailey AR, Palyha O, Feighner S, Tan C, McKee KK, et al. Growth hormone secretagogue receptor family members and ligands. *Endocrine* 2001; 14: 9–14.
99. Date Y, Kojima M, Hosoda, H. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesised in a distinct endocrine cell type in gastrointestinal tract of rats and humans. *Endocrinology* 2000; 141: 4255-4261.
100. Dornonville de la Cour C, Bjorkqvist M, Sandvik AK, Bakke I, Zhao C, Chen D and Hakanson R. A-like cells in the rat stomach contain ghrelin and do not operate under gastrin control. *Regul. Pept.* 2001; 99: 141–150.
101. Sakata I, Nakamura K, Yamazaki M, Hayashi Y and Kangawa K. Ghrelin-producing cell-exit as two of cells, closed and opened types cells, in the rat gastrointestinal tract. *Peptides* 2002; 23: 531-536.
102. Guallino O, Camines JE and Blancosm M., Ghrelin, a novel plasental-derived hormone. *Endocrinology* 2001; 142: 778-794.
103. Hattari N, Saito T, Yagyu T, Jiang BH and Inangaki C. GH, GH receptor and ghrelin expression in humans. *Journal of Clinical Endocrinolgy* 2001; 86: 4284-4291.
104. Jeffery PL, Herington A and Chopin KL. The potential autocrine/paracrine roles of ghrelin and its receptor in hormone-dependent cancer. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 2003; 14: 113-122.

105. Guan XM, Yu H, Palyha OC, McKee KK, Feighner S, Sirinathsinghji JSD, et al. Distribution of mRNA encoding the growth hormone secretagogue receptor in brain and peripheral tissues. *Molecular Brain Research*. 1997; 48: 23-29.
106. Dass NB, Munonyara M, Bassil AK, Hervieu GJ, Osbourne S, Corcoran S, et al. Growth hormone secretagogue receptors in rat and human gastrointestinal tract and the effects of ghrelin. *Neuroscience* 2003; 120: 443-453.
107. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, McGee P, Fairclough P, et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Jun;87: 2988.
108. Caminos JE, Nogueiras R, Blanco M, Seoane LM, Bravo S, Alvarez CV, et al. Cellular distribution and regulation of ghrelin messenger ribonucleic acid in the rat pituitary gland. *Endocrinology* 2003; 144: 5089-97.
109. Shintani M, Ogawa Y, Ebihara K, Aizawa-Abe M, Miyanaga F, Takaya K, et al. Ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, is a novel orexigenic peptide that antagonizes leptin action through the activation of hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway. *Diabetes* 2001; 50: 227–232.
110. Bluet-Pajot MT, Tolle V, Zizzari P, Robert C, Hammond C, Mitchell V, et al. Growth hormone secretagogues and hypothalamic networks. *Endocrine* 2001; 14: 1–8.
111. Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, Iwakura H, Yoshimoto A, Harada M, et al. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2000; 85: 4908–4911.
112. Hataya Y, Akamizu T, Takaya K, Kanamoto N, Ariyasu H, Saijo M, et al. A low dose of ghrelin stimulates growth hormone (GH) release synergistically with GH-releasing hormone in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2001; 86: 4552–4555.

113. Popovic V, Damjanovic S, Micic D, Djurovic M, Dieguez C and Casanueva FF. Blocked growth hormone-releasing peptide (GHRP-6)-induced GH secretion and absence of the synergic action of GHRP-6 plus GH-releasing hormone in patients with hypothalamopituitary disconnection: evidence that GHRP-6 main action is exerted at the hypothalamic level. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995; 80: 942–947.
114. Maheshwari HG, Rahim A, Shalet SM and Baumann G. Selective lack of growth hormone (GH) response to the GH-releasing peptide hexarelin in patients with GH-releasing hormone receptor deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84: 956–959.
115. Koutkia P, Canavan B, Breu J, Johnson ML, Grinspoon SK. Nocturnal ghrelin pulsatility and response to growth hormone secretagogues in healthy men. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004;287: 506-512.
116. Arvat E, Giordano R, Broglio F, Gianotti L, Di Vito L, Bisi G, et al. GH secretagogues in aging. *J. Anti-Aging Med.* 2000; 3: 149–158.
117. Popovic V, Leal A, Micic D, Koppeschaar HP, Torres E, Paramo C, et al. GH-releasing hormone and GH-releasing peptide-6 for diagnostic testing in GH-deficient adults. *Lancet* 2000; 356: 1137–1142
118. Tena-Sempere M, Aguilar E, Fernandez-Fernandez R, Pinilla. Ghrelin Inhibits Prolactin Secretion in Prepubertal Rats. *L Neuroendocrinology.* 2004; 79: 133-141.
119. Ghigo E, Arvat E and Camanni F. Growth hormone secretagogues as corticotrophin-releasing factors. *Growth Horm. IGF Res.* 1998; 8: 145–148
120. De Gennaro Colonna V, Rossoni G, Bernareggi M, Muller EE and Berti F. Cardiac ischemia and impairment of vascular endothelium function in hearts from growth hormone-deficient rats: protection by hexarelin. *Eur. J. Pharmacol.* 1997; 334: 201–207.

121. Muccioli G, Broglio F, Valetto MR, Ghé C, Catapano F, Graziani A, et al. Growth hormone-releasing peptides and the cardiovascular system. *Ann. Endocrinol.* 2000; 61: 27–31.
122. Tivesten A, Bollano E, Caidahl K, Kujacic V, Sun XY, Hedner T, et al. The growth hormone secretagogue hexarelin improves cardiac function in rats after experimental myocardial infarction. *Endocrinology* 2000; 141: 60–66.
123. Weekers F, Van Herck E, Isgaard J and Van der Berghe G. Pretreatment with growth hormone-releasing peptide-2 directly protects against the diastolic dysfunction of myocardial stunning in an isolated, blood-perfused rabbit heart model. *Endocrinology* 2000; 141: 3993–3999.
124. King MK, Gay DM, Pan LC, McElmurray JH, Hendrick JW, Pirie C, et al. Treatment with a growth hormone secretagogue in a model of developing heart failure. Effects on ventricular and myocyte function. *Circulation* 2001; 103: 308–312.
125. Bodart V, Bouchard JF, McNicoll N, Escher E, Carrière P, Ghigo E, et al. Identification and characterization of a new growth hormone-releasing peptide receptor in the heart. *Circ. Res.* 1999; 85 : 796–808.
126. Bisi G, Podio V, Valetto MR, Broglio F, Bertuccio G, Del Rio G, et al. Acute cardiovascular and hormonal effect of GH and hexarelin, a synthetic GH-releasing peptide, in humans. *J. Endocrinol. Invest.* 1999; 22: 266–272.
127. Bisi G, Podio V, Valetto MR, Broglio F, Bertuccio G, Aimaretti G, et al. Cardiac effects of hexarelin in hypopituitary adults. *Eur. J. Pharmacol.* 1999; 381: 31–38.
128. Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, Ikeda Y, Yoshihara F, Shimizu W, et al. Chronic administration of ghrelin improves left ventricular dysfunction and attenuates development of cardiac cachexia in rats with heart failure. *Circulation* 2001; 104: 1430–1435.

129. Iglesias MJ, Pineiro R, Blanco M, Gallego R, Dieguez C, Gualillo O, Gonzalez-Juanatey JR, Lago F. Growth hormone releasing peptide (ghrelin) is synthesized and secreted by cardiomyocytes. *Cardiovasc Res.* 2004; 62: 481-488.
130. Filigheddu N, Fubini A, Baldanzi G, Cutrupi S, Ghè C, Catapano F, et al. Hexarelin protects H9C2 cardiomyocytes from doxorubicin-induced cell death. *Endocrine* 2001; 14: 113–119.
131. Cassoni P, Papotti M, Catapano F, Ghè C, Deghenghi R, Ghigo E and Muccioli G. Specific binding sites for synthetic growth hormone secretagogues in non-tumoral and neoplastic human thyroid tissue. *J. Endocrinol.* 2000; 165: 139–146.
132. Ghè C, Cassoni P, Catapano F, Marrocco T, Deghenghi R, Ghigo E, et al. The anti proliferative effect of synthetic peptidyl GH secretagogues in human calu-1 lung carcinoma cells. *Endocrinology* 2002; 143: 484–491.
133. Volante M, Allia E, Gugliotta P, Funaro A, Broglio F, Deghenghi R, et al. Expression of ghrelin and of GHS receptor by pancreatic islet cells and related endocrine tumors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 1300–1308.
134. Folwaczny C, Chang JK and Tschöp M. Ghrelin and motilin: two sides of one coin? *Eur. J. Endocrinol.* 2001; 144: R1–R3
135. Lippl F, Kircher F, Erdmann J, Allescher HD, Schusdziarra V. Effect of GIP, GLP-1, insulin and gastrin on ghrelin release in the isolated rat stomach. *Regul Pept.* 2004; 119: 93-98.
136. Masuda Y, Tanaka T, Inomata N, Ohnuma N, Tanaka S, Itoh Z, et al. Ghrelin stimulates gastric acid secretion and motility in rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000; 276: 905-908.
137. Wierup N, Yang S, McEvelly RJ, Mulder H, Sundler F . Ghrelin is expressed in a novel endocrine cell type in developing rat islets and inhibits insulin

secretion from INS-1 (832/13) cells. *J Histochem Cytochem.* 2004; 52(3) : 301-310.

138. Broglio F, Arvat E, Benso A, Gottero C, Muccioli G, Papotti M, et al. Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 5083–5086.
139. Masaoka T, Suzuki H, Hosoda H, Ota T, Minegishi Y, Nagata H, et al. Enhanced plasma ghrelin levels in rats with streptozotocin-induced diabetes. *FEBS Letters* 2003; 541: 64-68.
140. Gültekin H, Şahin S, Budak N. Beslenme davranışı: farmakolojik hedef moleküller. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2004 13(1) 77-87
141. Torsello A, Luoni M, Schweiger F, Grilli R, Guidi M, Bresciani, et al. Novel hexarelin analogs stimulate feeding in the rat through a mechanism not involving growth hormone release. *Eur. J. Pharmacol.* 1998; 360: 123–129
142. Luckman SM, Rosenzweig I and Dickson SL. Activation of arcuate nucleus neurons by systemic administration of leptin and growth hormone-releasing peptide-6 in normal and fasted rats. *Neuroendocrinology* 1999; 70: 93–100.
143. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K and Matsukura S. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001; 409: 194–198.
144. Lall S, Tung LY, Ohlsson C, Jansson JO and Dickson SL. Growth hormone (GH)-independent stimulation of adiposity by GH secretagogues. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001; 280: 132–138
145. Kalra SP, Dube MG, Pu S, Xu B, Horvath TL and Kalra PS. Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocr. Rev.* 1999; 20: 68–100.

146. Gehlert DR. Role of hypothalamic neuropeptide Y in feeding and obesity. *Neuropeptides* 1999; 33: 329–338.
147. Ravussin E, Tschöp M, Morales S, Bouchard C and Heiman ML. Plasma ghrelin concentration and energy balance: overfeeding and negative energy balance studies in twins. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 4547–4551.
148. Tschöp M, Wawarta R, Riepl RL, Friedrich S, Bidlingmaier M, Landgraf R and Folwaczny C. Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. *J. Endocrinol. Invest.* 2001; 24: RC19–RC21.
149. Ishii S, Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Sugihara H, Oikawa S. Role of ghrelin in streptozotocin-induced diabetic hyperphagia. *Endocrinology* 2002; 143: 4934-4937.
150. Fishback FC. A morphologic study of regeneration of the liver after partial removal. *Arch Pathol* 1929; 7: 956-977.
151. Kagure K, Zhang YQ, Shibata H, Kojima I. Immediate onset of DNA synthesis in remnant rat liver after %90 hepatectomy by an administration of follistatin. *J Hepatol* 1998; 28: 977-984.
152. Ramalho F.S., Ramalho L.N., et al, Angiotensin converting enzyme inhibition by lisinopril enhances liver regeneration in rats. *Braz. J. Med. Biol. Res.* , 2001; 34: 125-127.
153. Ramalho FS, Ramalho L.N., et al, Effect of Angiotensin converting enzyme inhibitors on liver regeneration. *Hepatogastroenterology*, 2002; 49: 1347-1351.
154. Van Leeuwen PA, Boenmeeser MA et al. Pretreatment with enteral chlostyramine prevents suppression of the cellular immune system after, partial hepatectomy. *Ann Surg*, 1995; 221: 282-290.

155. Holecek M, Nutritional modulation of liver regeneration by carbonhydrates, lipids, aminoacids: a review; Nutrition 1999 Oct; 15(10): 784-788
156. Pruthi et al, The effect of octreotide on hepatic regeneration in rats; Surgery 1993 Jan; 113: 84-89
157. Shapiro R, Venkataramanam R, Warty VS et al. FK 506 interaction with danazol. Lancet 1993; 341: 8853-8856
158. Hua-Sheng H, Rosenlof L, Jones S. Bile secretion and liver regeneration in partially hepatectomized rats. Ann Surg 1993; 218: 176-182.
159. Akcan A, Kucuk C, Ok E ve ark. The effect of amrinone on liver regeneration in experimental hepatic resection model. J Surg Res 2006; 130: 66-72.
160. Border WA, Noble NA. Transforming growth factor α in tissue fibrosis. N Engl J Med 1994; 331: 1286-1292.
161. Laconi S, Curreli F, Diana S, et al. Liver regeneration in response to partial hepatectomy in rats treated with retrorsine: a kinetic study. J Hepatol 1999; 31: 1069-1074.
162. Nikolic JA, Todorovic V, Bozic M, Tosic L, Bulajic M, Alempijevic T, et al. Serum insulin-like growth factor (IGF)- II is more closely associated with liver dysfunction than is IGF-I in patients with cirrhosis. Clin Chim Acta 2000; 294: 169–177.
163. Murata M, Okimura Y, Iida K, Matsumoto M, Sowa H, Kaji H, et al. Ghrelin modulates the downstream of insulin signaling in hepatoma cells. J Biol Chem 2002; 277: 5667–5674.
164. Kavak İ. Deneysel Parsiyel Hepatik Rezeksiyon Sonrası Growth Hormonun Karaciğer Rejejerasyonu Üzerine Etkisi, Uzmanlık tezi, Erzurum, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD. 1998

6. ÖZGEÇMİŞ

1980 Şanlıurfa doğumluyum. İlkokul ve ortaokul eğitimimi Şanlıurfa, lise eğitimimi Konya da tamamladım. 1997 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesinde tıp eğitimine başlayıp 2003 yılında mezun oldum. 2003-2004 yılları arasında Şanlıurfa Merkez Payamlı Sağlık Ocağı'nda sözleşmeli hekim olarak çalıştım. 2004 Eylül Tıpta Uzmanlık Sınavı ile Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesinde Genel Cerrahi bölümünü kazandım. Bu klinikte hala Araştırma Görevlisi olarak çalışmaktayım. Bekarım.