

# Deneysel Parsiyel Hepatektomi Modelinde Pentagastrinin Karaciğer Rejenerasyonuna Etkisi

## EFFECT OF PENTAGASTRIN ON LIVER REGENERATION IN THE EXPERIMENTAL HEPATECTOMY MODEL

Dr.Kaptan GÜLBEN\*, Dr.Hakan MERSİN\*, Dr.Çiğdem IRKKAN\*\*, Dr.Uğur BERBEROĞLU\*  
Ankara Onkoloji Hastanesi, ( \*) Genel Cerrahi, ( \*\*) Patoloji Bölümleri, ANKARA

### ÖZET

**Amaç :** Ratlarda uygulanan %70 oranında parsiyel hepatektomi sonrası, pentagastrinin karaciğer rejenerasyonu üzerindeki etkisi araştırıldı.

**Durum Değerlendirmesi :** Gastrinin mide ve proksimal ince barsak mukozası için önemli bir trofik hormon olduğu gösterilmiştir. Bazı deneysel çalışmalarda gastrinin aynı zamanda hepatotrofik bir hormon olabileceği görüşü ortaya atılmış, ancak parsiyel hepatektomi sonrası karaciğer rejenerasyonundaki etkisini gösteren çalışma sayısı sınırlı kalmıştır.

**Yöntem :** Toplam 28 adet rata yaklaşık %70 oranında parsiyel hepatektomi uygulandı. Ratlar 4 gruba ayrıldı. Grup 1 ve Grup 2'ye 300 µg/kg pentagastrin, Grup 3 ve Grup 4'e ise aynı miktarda %0,9'luk NaCl solüsyonu verildi. Altışar adet rattan oluşan Grup 1 ve Grup 3'teki denekler 48 saat, sekizer adet rattan oluşan Grup 2 ve Grup 4'teki denekler ise 96 saat süreyle gözleme alındı. Gözlem sonunda tüm ratların kalan karaciğer dokuları çıkarılarak, proliferatif aktiviteyi belirlemek amacıyla mitoz ve AgNOR benek sayıları histopatolojik olarak değerlendirildi.

**Çıkarımlar :** Pentagastrin verilen grup ile serum fizyolojik verilen grup arasında, mitoz ve AgNOR benek sayıları açısından 48 saatlik gözlemin sonunda anlamlı bir fark bulunmazken ( $p>0,05$ ), 96. saatin sonunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edildi ( $p<0,05$ ).

**Sonuçlar :** Pentagastrin, %70 oranında parsiyel hepatektomi sonrası proliferatif aktivitede artışa neden olmakta, bu etkisi özellikle 96. saatte belirgin şekilde ortaya çıkmaktadır.

**Anahtar kelimeler :** Hepatektomi, pentagastrin, karaciğer rejenerasyonu

### SUMMARY

Gastrin has been demonstrated to be an important trophic hormone for the mucosa of the stomach and small intestine. The aim of this study was to evaluate the effect of gastrin on liver regeneration after partial hepatectomy in rats. Rats which underwent 70% hepatectomy were assigned into four groups. Group 1 and 2 received pentagastrin 300 µg/kg three times daily after hepatectomy. Rats in group 1 and 2 underwent remnant hepatectomy and were sacrificed after 48 hours and 96 hours, respectively. Group 3 and 4 received isotonic saline as control groups. Rats in Group 3 and 4 underwent remnant hepatectomy after 48 hours and 96 hours, respectively. Administration of pentagastrin after hepatectomy significantly increased mitosis and AgNOR counts. In conclusion gastrin has hepatotrophic effect on hepatic regeneration after partial hepatectomy.

**Keywords :** Hepatectomy, pentagastrin, liver regeneration

Hepatektomi sonrası gelişen hızlı karaciğer rejenerasyonunu sağlayan ve kontrol eden faktörleri belirlemek üzere hayvan modelleri üzerinde yapılmış birçok çalışma vardır (1,2,3).

Parsiyel hepatektomi uygulanmış ratlarda insülin ile birlikte glukagon, epidermal büyüme faktörü, tiroid ve büyüme hormonlarının karaciğer rejenerasyonunu olumlu yönde etkilediği

**TABLO 1: GRUPLARA GÖRE KALAN KARACİĞER DOKUSUNDA MİTOZ VE AgNOR SAYILARI ( median, minimum ve maksimum değerler)**

	Grup-1 median (min-max)	Grup-2 median (min- max)	Grup-3 median (min- max)	Grup-4 median (min-max)
Mitoz sayısı	11 (0-18)	7* (3-10)	9 (0-17)	2* (0-6)
AgNOR sayısı	323,5 (267-378)	475** (360-530)	285 (206-333)	319** (290-354)

\* : Grup-2 ile Grup-4 : p<0,05    \*\* : Grup-2 ile Grup-4 : p<0,05

gösterilmiştir (4,5,6,7). Mide ve ince barsak için önemli bir büyüme faktörü olduğu bilinen gastrinin, karaciğer için de rejenerasyonu arttıran faktörlerden biri olabileceği düşünülmektedir (8). Gastrin midenin antrum bölümündeki pilor bezleri ve daha az olarak da duodenumun proksimal bezlerinde (Brunner bezleri) bulunan "G hücreleri" tarafından salgılanır (9,10). Özefagus ve antrum hariç tüm barsak boyunca mukozada ve hatta pankreasta RNA, DNA ve protein sentezini uyarır (11,12,13).

Pentagastrin, doğal gastrinin aynı fizyolojik özelliklerini taşıyan sentetik bir analogudur. Pentagastrinin en belirgin etkisi gastrik asit, pepsin ve intrinsik faktör salınımını uyarmasıdır. Buna ek olarak pankreatik salgıyı uyarır, gastrik mukozada kan akımını artırır, alt özefageal sfinkter ve mide düz kaslarını kontrakte eder, Oddi sfinkterini gevşetir, ileumdan su ve elektrolit absorpsiyonunu inhibe eder (9,10). Gastrinin mide ve proksimal ince barsak mukozası üzerindeki trofik etkisinin fizyolojik önemi, barsak atrofisi ile azalmış gastrin düzeyleri arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışmada kanıtlanmıştır (8). Pentagastrin ile yerine koyma tedavisi sonrası atrofik değişiklikler geri döner.

Parsiyel hepatektomi uygulanmış karaciğerde, hücre çoğalması için gerekli olan DNA sentezinin indüklenmesi olayı karışık yollarla gerçekleşir. Parsiyel hepatektomi sonrası en az üç gün süresince timidin kinaz seviyesi yüksek kalır. Rat karaciğerinde DNA sentezini gösteren timidin uptake'inin 2/3 parsiyel hepatektomiden 15 saat

sonra başladığı gösterilmiştir (14). Mitotik aktivite hepatektomiden 22 saat sonra başlar. Mitoz indeksi sonraki 10. saatte pik düzeyine ulaşır. Safra kanalı hücrelerinin mitotik aktivitesi 48. saatte, Kupffer hücreleri ve endotelial hücrelerin mitotik aktiviteleri ise sırasıyla 48 ve 96. saatlerde pik seviyesine ulaşır (14,15).

Daha önce yapılan çalışmaların çoğunda pentagastrinin karaciğer rejenerasyonu üzerindeki etkinliği daha çok sağlam karaciğerde araştırılmış, ancak parsiyel hepatektomi sonrası karaciğer rejenerasyonundaki etkinliğini gösteren çalışma sayısı sınırlı kalmıştır.

Bu çalışmada, ratlarda uygulanan yaklaşık %70 oranındaki parsiyel hepatektomi sonrası pentagastrinin karaciğer rejenerasyonu üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

#### GEREÇ VE YÖNTEM

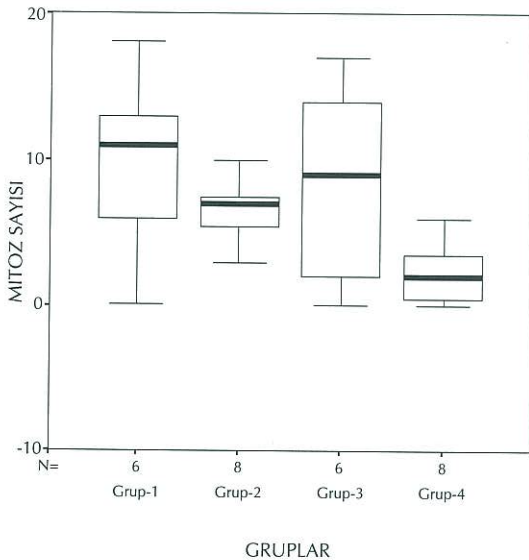
Çalışmada ağırlıkları 200-250 gr arasında değişen 28 adet erişkin, erkek Sprague-Dawley türü rat kullanıldı. Bir hafta öncesinden araştırma ortamına alınarak çevreye uyumları sağlanan ratlar, 22 °C'lik sabit laboratuvar ısısında standart rat yemi ve su ile beslendi.

Bir gece önceden aç bırakılan ratlara 50 mg/kg ketamine HCl (Ketalar®, Parke-Davis, ABD) ve 5 mg/kg Xylazin (Rompun®, Bayer, Leverkusen, FRG) intramuskuler verilerek genel anestezi uygulandı. Karın traş ve %10'luk polyvidon-iyod ile karın temizliğinden sonra 3 cm.lik orta hat insizyonu ile laparotomi yapıldı. Ksifoid proses

ve karaciğer asıcı bağı kesilerek karaciğer serbestleştirildi. Parsiyel hepatektomi amacıyla, sağ lob ile kaudat loblar yerinde bırakılarak, karaciğerin sol lateral ve medial loblarını içerecek şekilde yaklaşık %70'lik bölümü çıkarıldı (16). Resusitasyon amacıyla tüm ratlara bir kez olmak üzere 30 ml/kg serum fizyolojik cilt altına verildi. Periton ve cilt 3/0 atravmatik ipekle ayrı ayrı ve devamlı olarak kapatıldı. Daha sonra bütün ratlar standart rat yemi ve serbest su içimine bırakıldı. Parsiyel hepatektomi yapılan ratlar 4 gruba ayrıldı. Grup 1 ve Grup 2'deki ratlara postoperatif 0, 12 ve 24. saatlerde 300 µg/kg dozunda subkutan Pentagastrin (ICI 50123, England) verildi. Grup 1'deki ratlar 48 saat, Grup 2'deki ratlar 96 saat süre ile gözlem altında tutuldu. Grup 3 ve Grup 4'teki ratlara postoperatif 0, 12 ve 24. saatlerde 1 ml %0,9 NaCl solüsyonu verildi. Grup 3'deki ratlar 48 saat, Grup 4'deki ratlar ise 96 saat süre ile gözlem altında tutuldu.

Gözlem sürelerinin sonunda ratlara önceki insizyon yerinden relaparatomî yapılarak karaciğerin kalan sağ lobu ile kaudat lobu komşu organlarla olan bağlarından ayrılarak eksize edildi ve bu işlemi takiben ratlar sakrifiye edildi. Çıkarılan karaciğer dokusu hemen %10'luk formalin solüsyonu içerisinde konularak histopatolojik değerlendirme yapılana kadar saklandı.

Histopatolojik Değerlendirme: Kalan karaciğer dokuları %10 formalin solüsyonu içerisinde 48 saat süre ile fikse edildi. Dokulardan alınan birer örnek parçaya patoloji bölümünde doku takibi



Şekil 1: Gruplara göre kalan karaciğer dokusunda mitoz sayıları

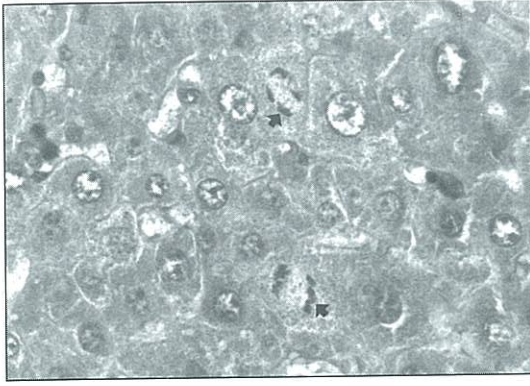
sonrası parafin bloklama uygulandı. Bloklardan hazırlanan 4 mikrometre kalınlığındaki iki ayrı kesitten birine Hematoksilen-Eozin histokimyasal boyama tatbik edildi. Diğer kesite ise Ploton tarafından modifiye edilen tek basamaklı AgNOR boyama yöntemi uygulandı (17). Bütün kesitler hazırlanan AgNOR solüsyonunda 60 dk. bekletilerek boyandı.

Mitoz sayımı Hematoksilen-Eozin boyalı doku kesitlerinde ardışık 20 büyük büyütme (x400) alanında (Nikon optiphot 2 mikroskop, objektif çapı 0,44 mm) izlenen toplam mitotik figür sayısı hesaplanarak yapıldı. AgNOR benekleri immersiyon objektifi (x100 büyütme) kullanılarak ardışık 200 hücrenin nükleuslarında sayıldı. Nükleuslarda ayrı duran tüm beneklerin ayrı, grup oluşturanların ise tek sayıldığı AgNOR sayma yöntemi kullanıldı.

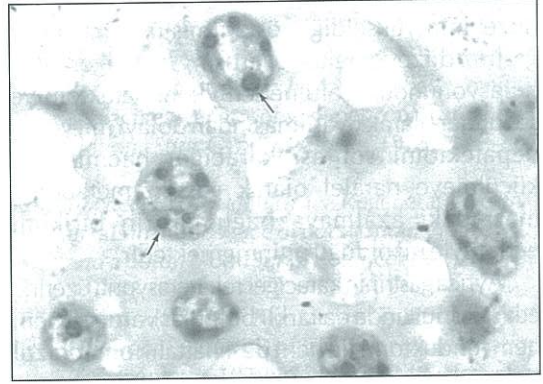
Gruplar arasında, median mitoz ve AgNOR sayıları açısından fark olup olmadığı Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Parametrelerin karşılaştırılmasında  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## SONUÇLAR

Tüm grupların kalan karaciğer dokusunda histopatolojik olarak hesap edilen median mitoz ve AgNOR benek sayıları Tablo 1'de gösterilmiştir. Kırksekizinci saat sonunda sakrifiye edilen ratlardan çıkarılan karaciğer dokusunda hesap edilen median mitoz sayısı pentagastrin verilen Grup-1'de 11 (0-18) iken, serum fizyolojik verilen Grup-3'te 9 (0-17) olarak bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0,05$ ). Doksantalıncı saat sonunda sakrifiye edilen ratlardan çıkarılan karaciğer dokusunda hesap edilen median mitoz sayısı pentagastrin verilen Grup-2'de 7 (3-10) iken, serum fizyolojik verilen Grup-4'te 2 (0-6) olarak tespit edildi. Bu iki grup arasında median mitoz sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ( $p < 0,05$ ). Yine 48. saat sonunda pentagastrin verilen Grup-1'de median AgNOR benek sayısı 323,5 (267-378) iken, serum fizyolojik verilen Grup-3'te 285 (206-333) olarak bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0,05$ ). Doksantalıncı saatin sonunda pentagastrin verilen Grup-2'de median AgNOR benek sayısı 475 (360-530) iken, serum fizyolojik verilen Grup-4'te 319 (290-354) olarak tespit edildi. Bu iki grup arasında median AgNOR sayıları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu



**Resim 1:** Hematoksilen-Eozin boyalı kesitlerde, hepatositlerde izlenen mitotik figürler (ok) (x400).



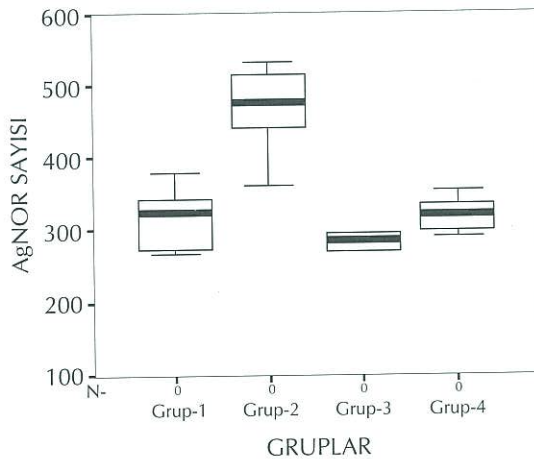
**Resim 2:** AgNOR boyalı preparatlarda hepatosit nükleuslarında izlenen AgNOR benekcikleri (ok) (x1000).

görüldü ( $p < 0,05$ ).

Gruplara göre kalan karaciğer dokusunda hesaplanan median mitoz sayısı Şekil 1'de, AgNOR sayısı ise Şekil 2'de gösterilmiştir. Resim 1 ve Resim 2'de hepatositlerdeki mitotik figürleri ve AgNOR benekciklerini gösteren birer histopatolojik kesit görülmektedir.

## TARTIŞMA

Proliferatif aktiviteyi göstermeye yönelik çeşitli yöntemler vardır. Bu yöntemler arasında her dokuda eşit korelasyon olmamaktadır. Bunun nedeni kompleks olup her belirleyicinin farklı siklus fazında ve farklı sürelerde ekspresyonuna



**Şekil 2:** Gruplara göre kalan karaciğer dokusunda AgNOR benek sayıları

dayanmaktadır. İdeal olarak proliferasyon durumu araştırılacak spesmenin birden fazla yöntemle değerlendirilmesi önerilmektedir (18).

Mitoz sayımı, tümörlerde proliferatif aktivitenin histopatolojik olarak diagnostik ve prognostik anlamda değerlendirilebilmesi için hala çok yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Nucleolar Organizer Regions (NORs); insanda 13, 14, 15, 21 ve 22. akrosentrik kromozomlarda lokalize, ribozomal genler içeren DNA sarmallarıdır. Bu sarmallar NOR proteinleri ile birlikte nükleolü oluşturmaktadır. Hücre siklusu boyunca NOR'ların boyut ve şekillerinde oluşan değişiklikler nükleol şekil ve hacmine yansımaktadır. NOR'ların boyut ve sayılarının ölçümü nükleol morfolojinin objektif bir yolla değerlendirilebilmesini sağlamaktadır.

Gümüş affinitesi olan NOR proteinleri AgNOR yöntemiyle işaretlenerek, ışık mikroskopunda koyu benekler halinde görülebilmektedir (19).

Derenzini, NOR değerlerinin büyüme hızı ile korele olduğunu göstermiştir (20). AgNOR ortalamaları Ki-67 ve DNA polimeraz alfa monoklonal antikorları ile belirlenen proliferatif hücreler ile lineer ilişki göstermektedir (21). Parsiyel hepatektomi yapılan ratlarda yaklaşık 10-14 saat sonra, DNA sentezinde artış ile saptanan karaciğer rejenerasyonu başlar (22,23). Ancak portal kan akımının diversiyonu bu rejenerasyonu geciktirmektedir (24,25,26). Çünkü parsiyel hepatektomize ratların portal veninde rejenerasyona katkıda bulunan çeşitli büyüme faktörleri saptanmıştır (27,28).

Bunlardan birinin de gastrin olduğu ve hepatektomiden sonra portal venede gastrin

düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir (29). Ancak gastrin düzeyindeki bu artışın; karaciğer rejenerasyonundaki rolü nedeniyle hepatektomiye sekonder olarak uyarılmasından dolayı mı, yoksa hepatektomi sonrası karaciğer hacmindeki küçülmeye paralel olarak gastrin metabolizmasındaki azalmaya bağlı gastrin birikimi nedeniyle mi olduğu bilinmemektedir.

Ayrıca gastrinin karaciğer rejenerasyonu üzerine etkisi konusunda da farklı bulgular vardır. Chen, hem fundektomi ile hem de 4 haftalık omeprazol tedavisi sonrası oluşturulan endojen hiper-gastrineminin sağlam ya da hepatektomi sonrası rejenerasyona uğrayan karaciğerde büyümeyi uyarmadığını bildirmiştir (30).

Ohtake ise, %65 hepatektomi uygulanan ratlarda omeprazol uygulaması sonrası karaciğer rejenerasyonunun uyarıldığını göstermiş, bunun da omeprazol uygulaması sonrası yükselen gastrin aracılığıyla gerçekleştiğini belirtmiştir (31).

Parsiyel hepatektomize ratlarda, omeprazol tedavisi ile endojen gastrin düzeylerinin ve karaciğer rejenerasyonunun arttığının gösterilmesi, gastrinin direk olarak karaciğer büyümesini arttıran faktörlerden biri olabileceğini düşündürmektedir.

Rasmussen, antrektominin parsiyel hepatektomi sonrası rat karaciğerinde rejenerasyonu baskıladığını ve pentagastrin uygulamasının karaciğer rejenerasyonunu stimule ettiğini bildirmiştir (32). Antrektomize ratlarda karaciğer rejenerasyonu, DNA miktarı ölçüldüğünde anlamlı olarak azalma göstermiş, oysa fundektomi uygulananlarda bu etkiye rastlanmamıştır.

Kaynak verilerine göre rejenerasyonun göstergesi olan mitotik aktivite rezeksiyondan 22 saat sonra başlayıp, sonraki 10. saatte pik yapmaktadır. Safra kanalı hücrelerinin mitotik aktivitesi 48. saatte, Kupffer hücreleri ve endotelial hücrelerin mitotik aktiviteyi ise sırasıyla 48 ve 96. saatlerde pik seviyesine ulaşır (14,15). Bu bilgiler ve literatür (32) dikkate alınarak çalışmamızda, hepatik rejenerasyonu optimal şekilde değerlendirmek için 48 ve 96. saatler seçilmiştir.

Bu çalışmada parsiyel hepatektomiden sonra pentagastrin, ratlarda karaciğer rejenerasyonunu özellikle 96. saatte belirgin olarak arttırmaktadır. Literatüre benzer şekilde, rejeneratif parametrelere mitoz sayısı ve AgNOR benek sayısı istatistiksel anlam taşımaya da 48. saatte daha yüksek bulunmuştur. Gastrinin bu etkisi karaciğer üzerine direk etkiyle olabileceği gibi, diğer hepatotrofik faktörler aracılığıyla da olabilir.

Çalışmada kullanılan proliferasyon belirleyici iki ayrı yöntemle de birbirleriyle uyumlu sonuçlar elde edilmiştir. Bu nedenle mitoz sayımı, AgNOR yöntemiyle teknik açıdan karşılaştırıldığında çok daha hızlı ve az zaman alıcı bir yöntem olduğu için tercih edilebilir.

Sonuç olarak, gastrinin rejenerasyon olan karaciğerde bu süreci arttıran bir büyüme faktörü olarak fonksiyon gösterdiği ileri sürülebilir.

## KAYNAKLAR

1. Slater TF, Chessman KH, Beredetto C, Collins M, Emery S, Middix SP, et al: Studies on the hyperplasia (regeneration) of the rat liver following partial hepatectomy. *Biochem J* 1990; 265: 51-59.
2. Starzl TE, Porter KA, Francavilla A, Benichou J, Putnam CW: A hundred years of the hepatotrophic controversy. *Ciba Foundation Symposium* 1978; 55: 11-138.
3. Starzl TE, Francavilla A, Halgrimson CC, et al: The origin, hormonal nature and action of hepatotrophic substances in portal venous blood. *Surg Gynecol Obstet* 1973; 137: 179-199.
4. Peter SO, Steen B, Preben K, Kim T, et al: Influence of epidermal growth factor on liver regeneration after partial hepatectomy in rats. *Hepatology* 1988; 8: 992-996.
5. Raper SE, Buruen SJO, Barker ME, Jones AL: Translocation of epidermal growth factor to the hepatocyte nucleus during rat liver regeneration. *Gastroenterol* 1987; 92: 1243-1250.
6. Leffert HL, Alexander NM: Thyroid hormone metabolism during liver regeneration in rat. *Endocrinol* 1976; 98: 1241-1247.
7. Shimada M, Matsumata T, Yamamoto K, et al: The role of growth hormone, somatostatin and glucagon in hepatic resection. *Hepato-Gastroenterol* 1998; 45: 178-183.
8. Johnson LR, Lichtenberger LM, Copeland EM: Action of gastrin on gastrointestinal structure and function. *Gastroenterol* 1975; 68: 1184-1192.
9. Guyton AC. *Textbook Of Medical Physiology / seventh edition*: 1986; 2: 1113-1119.
10. Walsh JH, Grossman MI: Gastrin. *N Engl J Med* 1975; 292: 1324-1334.
11. Enochs MR, Johnson LR: Trophic effects of gastrointestinal hormones: Physiological implications. *Fed Proc* 1977; 36: 1942-1947.
12. Mayston PD, Barrowman JA: Influence of chronic administration of pentagastrin of the pancreas in hypophysectomized rats. *Gastroenterol* 1973; 64: 391-399.

13. Johnson LR, Guthrie PD: Stimulation of DNA synthesis by big and little gastrin (G- 34 and G- 17). *Gastroenterol* 1976; 71: 599-602.
14. Alison MR: Regulation of hepatic growth (physiological reviews). *Am Physiol Soc* 1986; 66: 499-541.
15. Ashrif S, Gillespie JS, Poolock D: The effect of drugs or denervation on thymidine uptake into rat regenerating liver. *Eur J Pharmacol* 1974; 29: 324-327.
16. Higgins GM, Anderson RM: Experimental pathology of the liver. *Arch Pathol* 1931; 12: 186-202.
17. Ploton D, Menager M, Jeaesson P: Improvement in the staining and in the visualisation of the argyrophilic protein's of the NOR's at the optical level. *Histochem J* 1986; 18: 5-14.
18. Crocker J: Molecular and immunological aspects of cell proliferation. *Crocker Jed Molecular Biology in Histopatology* 1994; 93-120.
19. Crocker J: Nucleolar organizer regions. In ed Underwood JCE, *Current Topics in Pathology. Heidelberg: Springer Verlag* 1990; 91-149.
20. Derenzini M, Pession A, Farabegoli F, Trere D, Badiali M: Relationship between interphasic nucleolar organizer regions and growth rate in two neuroblastoma cell lines. *Am J Pathol* 1989; 134: 925-932.
21. Okabe Y, Nakamura S, Okumura H, Matano S, Kobayashi K: The relation of argyrophilic proteins of nucleolar organiser regions to the proportions of Ki-67 or DNA polymerase alfa-reacting cells in non-Hodgkin's lymphoma. *Anticancer Res* 1991; 11: 2031-2036.
22. Dicker SE, Morri CA, Shirley DG: The control of liver regeneration after partial hepatectomy in the rat. *J Physiol* 1982; 324: 403-409.
23. Viragh S, Bartok I: An electron microscopic study of the regeneration of the liver following partial hepatectomy. *J Physiol* 1966; 49: 825-833.
24. Price JB, Takeshige K, Max MH, Voorhees AB: *Surg* 1972; 72: 74-82.
25. Starzl TE, Parter KA, Kashinagi N, Putnam W: Portal hepatotrophic factors, diabetes mellitus and acute liver atrophy, hypertrophy and regeneration. *Surg Gynecol Obstet* 1975; 141: 843-858.
26. Bucher NLR, Swaffield MN: Regeneration of liver in rats in the absence of portal splanchnic organs and a portal blood supply. *Cancer Res* 1973; 33: 3189-3194.
27. Leffert HL, Koch KS, Moran T, Rubalcava B: Hormonal control of rat liver regeneration. *Gastroenterol* 1979; 76: 1470-1482.
28. Bucher NLR, Patel U, Cohen S: Hormonal factors concerned with liver regeneration. In: *Ciba Foundation Symposium 55 (new series). Hepatotrophic factors. Elsevier North Holland* 1978; 95-111.
29. Sullivan SN, Chase RA, Christofides ND, Bloom SR, Williams R: The gut hormone profile of fulminant hepatic failure. *Am J Gastroenterol* 1981; 76: 338-41.
30. Chen D, Ding X-Q, Rehfeld JF, Hakanson R: Endogenous gastrin and cholecystokinin do not promote growth of rat liver. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 688-692.
31. Ohtake M, Aono T, Sakaguchi T, Tsukada K, Hatakeyama K: Liver regeneration is enhanced by omeprazole in rats following partial hepatectomy. *Bri J Surg* 1994; 81: 1178-1180.
32. Rasmussen TN, Jorgensen PE, Almdal T, Poulsen SS, Olsen PS: Effect of gastrin on liver regeneration after partial hepatectomy in rats. *Gut* 1990; 31: 92-95.

---

**YAZIŞMA ADRESİ:**

Dr.Gülben KAPTAN  
Ankara Onkoloji Hastanesi  
Genel Cerrahi ABD  
ANKARA