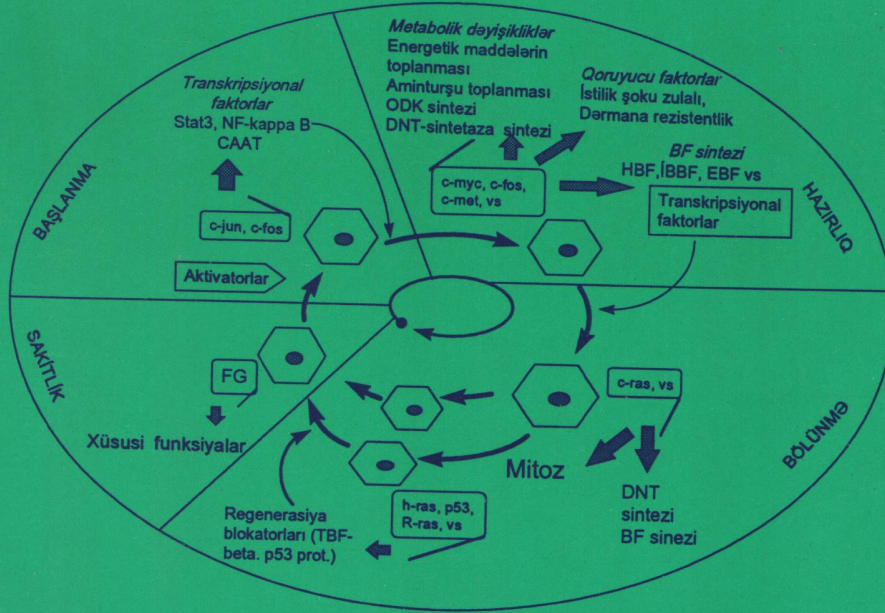


# QARACİYƏR REGENERASIYASI

Nuru Yusifoglu BAYRAMOV



VAN - TÜRKİYƏ 1997

ISBN: 978-9952-536-02-7

DOI <https://doi.org/10.25045/k.nurubay.qcreg>

ISBN 9789952536027

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-6958-5412>

## METADATA

<b>Type</b>	Book
<b>Title</b>	<b>Qaraciyər regenerasiyası</b>
<b>Editor</b>	
<b>Edition</b>	1
<b>Authors</b>	Bayramov Nuru Yusifoğlu
<b>Experts</b>	Sultanov H.A., Demirci S.
<b>Year</b>	1997
<b>Pages</b>	137
<b>Abstract</b>	<p>Son illər təbabətdəki sürətli irəliləyişlərlə əlaqədar meydana çıxan bir çox əhəmiyyətli amillər qaraciyər cərrahiyyəsinin də inkişafına təkan verir.</p> <p><b>Birincisi</b>, bilgisayarlı tomoqrafiya, maqnit-rezonans tomoqrafiya və ultrasəs müayinəsi kimi həssas görüntüləmə üsullarının geniş tətbiqi ilə əlaqədar qaraciyər xəstəliklərinin, xüsusən qaraciyər şişlərinin erkən- rezeksiya oluna bilən dövrdə aşkar edilməsinə imkan yaranmışdır. Bu üsulların sayəsində qaraciyərin birincili şişlərində rezektəbellik inkanı 17%-dən 25%-ə qədər yüksəlmişdir.</p> <p><b>İkincisi</b>, arteriyadaxili kimyaterapevtik embolizasiya, qapı venası şaxələrinin enbolizasiyası, lazerodestruksiya, kriodestruksiya kimi metodların tətbiqi nəticəsində qaraciyərin böyük şişlərini kiçiltmək və rezeksiya oluna bilən hala gətirmək imkanları ortaya çıxmışdır.</p> <p><b>Üçüncüsü</b>, transplantologiyanın inkişafı və qaraciyər alıcılarının artması ilə əlaqədar yaranan orqan qıtlığı probleminin həlli yollarından biri olaraq, canlıdan qaraciyər parçasının köçürülməsi məsələsi ortaya çıxmışdır.</p> <p><b>Dördüncüsü</b>, endoskopik liqasyon, skleroterapiya, transyuqular porto-sistemik körpü üsullarının tətbiqi sayəsində qaraciyər sirrozunun ən ciddi ağırlaşması və başlıca ölüm səbəbi olan varikoz qanaxmaların effektiv şəkildə müalicəsi mümkün olmuşdur. Bununla əlaqədar sirrozun ikinci ciddi ağırlaşması olan hepatosellular karsinoma ön plana çıxmışdır.</p> <p>Bu amillər qaraciyərin böyük həcmli rezeksiyalarının artırılması və geniş tətbiq olunması tələbatını meydana çıxarmışdır. Lakin geniş həcmli qaraciyər rezeksiyalarının intraoperativ qanaxma, postoperativ qaraciyər yetməzliyi, sepsis kimi çox ciddi problemləri hazırda tam həllini tapmamışdır. Qaraciyər</p>

yetməzliyi, xüsusən sirrotik qaraciyər rezeksiyalıdan sonra baş verən ən ciddi ağırlaşmalardan olub, təxminən 12% (3-75%) hallarda rast gəlir, 80-90% hallarda ölümlə nəticələnir və rezeksiyalardan sonrakı ölüm hallarının başlıca səbəbini təşkil edir. Rezeksiya sirrotik qaraciyərlərdə əməliyyatdan əvvəl mövcud olan qaraciyər yetməzliyini ağırlaşdırır, rezeksiyadan sonra qalan sirrotik qaraciyər parçasında regenerasiyanın zəif getməsi isə, bərpa prosesini ciddi şəkildə əngəlləyir. Ona görə də, qaraciyər regenerasiyasının mexanizmlərini, regenerasiyaya təsir edən faktorların aşkara çıxarılması və qaraciyər regenerasiyasını tənzim etmək üçün müalicə vasitələrinin axtarışı hazırda hepatologiyanın mühüm elmi-praktik istiqamətləridirlər.

Bunları nəzərə alaraq, qaraciyər regenerasiyasının mexanizmləri və regenerasiyaya təsir edən faktorlar haqqındakı müasir bilikləri bizim klinik və eksperimental təcrübəmizlə birlikdə, qısa şəkildə hörmətli oxuyucularımızın diqqətinə çatdırmağı özümə borc bildim.

**Keywords** Qaraciyər, regenerasiya, rezeksiya, böyümə faktoru, hormon, prostaqlandin, interleykin, interferon, lazer, dalargin, antioksidant, dinamika, liver, regeneration, resection.

**City** Van

**Publisher** Print- Önder ofset. E-book-Azərbaycan Tibb Universiteti

**Language** Azerbaijani

**Type of work** Monography

**URL**

**DOI** <https://doi.org/10.25045/k.nurubay.qcreg>

**ISBN** [9789952536027](https://www.isbn-international.org/product/9789952536027)

**ORCID iD** <https://orcid.org/0000-0001-6958-5412>

# MÜNDƏRİCAT

Ön söz

Ön söz

Müəllifdən

**GİRİŞ** ..... 1

**I Bölüm: Qaraciyər regenerasiyasının mexanizmləri və başladıcıları** ..... 3

Regenerasiya haqqında ümumi mə'lumat ..... 3

Regenerasiya proseslərinin ümumi mexanizmləri ..... 5

Qaraciyər regenerasiyası ..... 11

Qaraciyər regenerasiyasının başladıcıları ..... 13

**II Bölüm: Qaraciyər regenerasiyasına tə'sir edən amillər** ..... 26

Qaraciyər regenerasiyası və immun sistem ..... 26

Prostaqlandinlər və qaraciyər regenerasiyası ..... 32

Hormonlar və qaraciyər regenerasiyası ..... 34

Elektrolitlər və qaraciyər regenerasiyası ..... 36

Lipid peroksidləşməsi və qaraciyər regenerasiyası ..... 37

Qaraciyər regenerasiyasına tə'sir edən digər faktorlar ..... 38

**III Bölüm: Regenerasiya göstəriciləri** ..... 52

Mitotik indeks ..... 52

Regenerator faktorlar ..... 54 DNT sintezi

..... 54

Volumetrik göstəricilər ..... 55

Qaraciyərin funksional göstəriciləri ..... 57

*Sintetik funksiyalar* ..... 58

*Qaraciyərin zərərsizləşdirmə funksiyaları* ..... 65

*Qaraciyərin energetik-metabolik funksiyası* ..... 68

**IV Bölüm: Dalarginin və lazer şüalandırılmasının qaraciyər regenerasiyasına tə'siri (eksperimental tədqiqat)** ..... 71

Material və metod ..... 73

Nəticələr ..... 77

*Qaraciyər regenerasiyası* ..... 77

*Qaraciyər zədələnməsi* ..... 79

*Qaraciyər toxumunda lipid peroksidləşməsi* ..... 80

*Qaraciyər funksiyaları* ..... 84

Son nəticələr ..... 87

**V Bölüm: Normal qaraciyərdə, xronik hepatidə və sirrozda rezeksiyadan sonra regenerasiyanın gedişi** ..... 89

Nəticələr .....	93
<i>Qaraciyər zədələnməsi.</i> .....	93
<i>Qaraciyərin sintetik funksiyaları.</i> .....	99
<i>Qaraciyərin detoksikasiya funksiyaları</i> .....	103
<i>Qaraciyərin həcm göstəriciləri</i> .....	107
Son nəticələr .....	112
<b>Xülasə</b> .....	113
<b>Ədəbiyyat</b> .....	119
<b>Mündəricat</b> .....	136

**ISBN: 978-9952-536-02-7**

## Müəllifdən

Hər gün yeniləşən təbabətdə geri qalmamaq, yeni bilikləri və baxışları həmkarlarına çatdırmaq zənnimizcə hər bir həkimin və elmi işçinin ən müqəddəs borçlarından biri sayılmalıdır. Bu ideyadan yola çıxaraq, hazırda təbabətin əhəmiyyətli bölmələrindən biri olan cərrahi hepatologiya, xüsusən qaraciyər regenerasiyası ilə bağlı müasir bilikləri, baxışları və öz klinik və eksperimental təcrübəmizi qısa şəkildə də olsa, həmkarlarımızla bölüşdürmək isdədik.

Klinik və eksperimental təcrübəmizin əsasında Türkiyə Yüksək İhtisas Xəstəxanasının Qastroenteroloji Cərrahiyyə şöbəsində, Ankara Universiteti Cərrahi Onkoloji Bölümündə, Başkent Universiteti Orqan Nakli Xəstəxanasında və Yüzüncü Yıl Universiteti Ümumi Cərrahiyyə Klinikasında müalicə olunan xəstələrdə aparılan qaraciyər rezeksiyaları və eksperimental tədqiqatlar durur.

Türkiyədə elmi tədqiqat işəri aparmamızda və bu kitabın ortaya çıxmasında maddi, mə'nəvi və elmi köməklərini əsirgəməyən Azərbaycan Səhiyyə Nazirliyinə, Nazir Prof. Ə.İnsanova və Kadrlar Şöbəsinin Rəisi S.Kərimova, N.Nərimanov adına Azərbaycan Tibb Universitetinə və Rektoru Prof. Ə.Əmiraslanova, I Cərrahi Xəstəliklər kafedrasına və müdürü Prof. H.Sultanova, Xəzər Gəmiçiliyi Şirkətinə və T.Aşurova, Türkiyə Sağlqıq Bakanlığına, Türkiyə Yüksək İhtisas Xəstəxanası Cərrahi Qastroenteroloji Bölümünə və Başkanı Doç.Dr.M.Akoğluna, Başkent Universitetinə və Rektoru Prof.Dr. M.Haberala, Ankara Universiteti Cərrahi Onkoloji Bölümünə və Prof.Dr.S.Damirçiyə, Ankara Universiteti Biokimya Anabilim Dalına və Prof.Dr. İ.Duraka, Kırıkkale Universiteti Tıbb Fakültəsi Dekan yardımçısı Prof. Dr. O.Karabağa, Prof. İ.Əliyevə, Prof. L.A.Məmmədova, Doç.Dr. Ş.Q.Bayramova, R.Aslanova, həmkarlarıma, dostlarıma, arkadaşlarıma dərin hörmətlərimi, sayğılarımı təşəkkürlərimi bildirirəm.

Kitabda bəhs edilən mövzularla, kitabın quruluşu ilə, kitabda nəzərdən qaçırdığımız orfoqrafik, qramatik və texniki səhvlərlə əlaqədar oxuyucularımızın tənqidi qeydlərini hörmət və ehtiramla qarşılayacaq və bunlar müəllifi sevindirəcəkdir.

Müəllif

## GİRİŞ

Son illər təbabətdəki sür'ətli irəliləyişlərlə əlaqədar meydana çıxan bir çox əhəmiyyətli amillər qaraciyər cərrahiyyəsinin də inkişafına təkan verir.

**Birincisi**, bilgisayarlı tomoqrafiya, maqnit-rezonans tomoqrafiya və ultrasəs müayinəsi kimi həssas görüntülmə üsullarının geniş tətbiqi ilə əlaqədar qaraciyər xəstəliklərinin, xüsusən qaraciyər şişlərinin erkən- rezeksiya oluna bilən dövrdə aşkar edilməsinə imkan yaranmışdır. Bu üsulların sayəsində qaraciyərin birincili şişlərində rezektəbellik inkamı 17%-dən 25%-ə qədər yüksəlmişdir.

**İkincisi**, arteriyadaxili kimyaterapevtik embolizasiya, qapı venası şaxələrinin embolizasiyası, lazerdestruksiya, kriodestruksiya kimi metodların tətbiqi nəticəsində qaraciyərin böyük şişlərini kiçiltmək və rezeksiya oluna bilən hala gətirmək imkanları ortaya çıxmışdır.

**Üçüncüsü**, transplantologiyanın inkişafı və qaraciyər alıcılarının artması ilə əlaqədar yaranan orqan qıtlığı probleminin həlli yollarından biri olaraq, canlıdan qaraciyər parçasının köçürülməsi məsələsi ortaya çıxmışdır.

**Dördüncüsü**, endoskopik liqasyon, skleroterapiya, transyuqular porto-sistemik körpü üsullarının tətbiqi sayəsində qaraciyər sirrozunun ən ciddi ağırlaşması və başlıca ölüm səbəbi olan varikoz qanaxmaların effektiv şəkildə müalicəsi mümkün olmuşdur. Bununla əlaqədar sirrozun ikinci ciddi ağırlaşması olan hepatosellular karsinoma ön plana çıxmışdır.

Bu amillər qaraciyərin böyük həcmli rezeksiyalarının artırılması və geniş tətbiq olunması tələbatını meydana çıxarmışdır. Lakin geniş həcmli qaraciyər rezeksiyalarının intraoperativ qanaxma, postoperativ qaraciyər yetməzliyi, sepsis kimi çox ciddi problemləri hazırda tam həllini tapmamışdır. Qaraciyər yetməzliyi, xüsusən sirrotik qaraciyər rezeksiyalıandan sonra baş verən ən ciddi ağırlaşmalardan olub, təxminən 12% (3-75%) hallarda rast gəlir, 80-90% hallarda ölümlə nəticələnir və rezeksiyalardan sonrakı ölüm hallarının başlıca səbəbini təşkil edir. Rezeksiya sirrotik qaraciyərlərdə əməliyyatdan əvvəl mövcud olan qaraciyər yetməzliyini ağırlaşdırır, rezeksiyadan sonra qalan sirrotik qaraciyər parçasında regenerasiyanın zəif getməsi isə, bərpa prosesini ciddi şəkildə əngəlləyir. Ona görə də, qaraciyər regenerasiyasının mexanizmlərini, regenerasiyaya tə'sir edən faktorların aşkara çıxarılması və qaraciyər regenerasiyasını tənzim etmək üçün müalicə vasitələrinin axtarışı hazırda hepatologiyanın mühüm elmi-praktik istiqamətləridirlər.

Bunları nəzərə alaraq, qaraciyər regenerasiyasının mexanizmləri və regenerasiyaya tə'sir edən faktorlar haqqındakı müasir bilikləri bizim klinik və eksperimental təcrübəmizlə birlikdə, qısa şəkildə hörmətli oxuyucularımızın diqqətinə çatdırmağı özümə borc bildim.

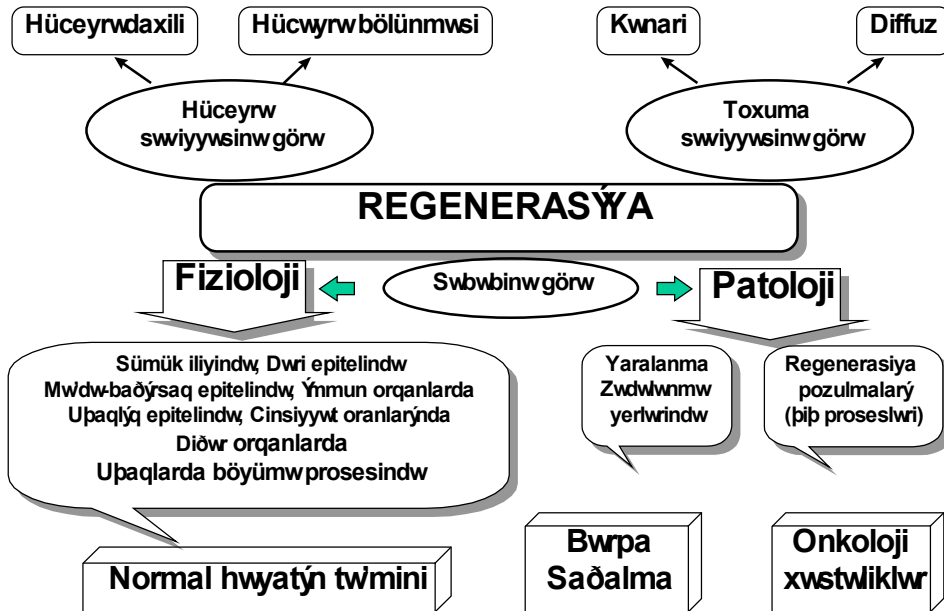
**QARACIYƏR REGENERASIYASININ  
MEXANİZMLƏRİ VƏ BAŞLADICILARI**

*Belə düşünmək olar ki, əgər regenerasiya prosesi tam aydınlığı ilə insanlara mə'lum olsa və regenerasiya proseslərini istənilən şəkildə tənzimləmə imkanları gerçəkləşsə, insanları bioloji ölümsüz varlığa çevirmək olar.*

***Regenerasiya haqqında ümumi mə'lumat***

Regenerasiya məzmunca hüceyrələrin proqramlaşdırılmış yeniləşməsi və çoxalması prosesi olub, mahiyyətə orqanizmin özünü-tənzim, özünüyaşatma mexanizmlərindən biridir.

Hüceyrə səviyyəsində baş verən dəyişikliklərin xüsusiyyətinə görə hüceyrə regenerasiyası və hüceyrədaxili regenerasiya ayrılır. Birinci regenerasiya növünə hüceyrənin bölünməsi və çoxalması aid edilir ki, bu da zədələnmiş, istifadə edilmiş, itirilmiş toxuma və hüceyrələrin (zədələnmələrdə, yaralanmalarda, dəridə, selikli epitellərdə, sümük iliyində və s.) bərpasını tə'min edir. İkinci növ regenerasiya adətən bölünmə qabiliyyətini itirmiş hüceyrədə baş verir və hüceyrədaxili orqanellərin yeniləşməsi kimi təzahür edir (*Şəkil 1*).



***Şəkil 1. Regenerasiyanın təsnifatı***

Regenerasiyaya səbəb olan amillərdən asılı olaraq fizioloji və patoloji regenerasiyalar ayrılır. Fizioloji regenerasiya normal halda orqanizmdə hüceyrələrin qocalması və itirilməsi ilə əlaqədar daimi olaraq baş verən, mahiyyətə fizioloji ölmə qarşı yönəlmiş bioloji reaksiyadır. Dəri epitelində, selikli qişalarda, sümük iliyində, retikuloendotelial orqanlarda, cinsiyyət



orqanlarında gedən regenerasiya prosesləri, sinir və digər hüceyrələrdə baş verən hüceyrədaxili regenerasiya fizioloji regenerasiyaya aid edilir. Patoloji regenerasiya olaraq, zədələnmə nəticəsində məhv edilmiş, itirilmiş hüceyrələrin və toxumaların bərpası nəzərdə tutulur. Bundan başqa regenerasiya prosesinin tənziminin pozulması nəticəsində baş verən hiperregenerator və şiş prosesləri də patoloji regenerasiyaya aid edilir.

Göründüyü kimi, regenerasiya prosesi orqanizmin normal fəaliyyətinin təmin edilməsinin, zədələnmələrin və xəstəliklərin sağlamlasın, bir çox xəstəliklərin əmələ gəlməsi və inkişafı əsasında duran başlıca bioloji proseslərdəndir. Yaraların, anastomozların, xəstəliklərin sağlamlası, insanların normal həyat tərzinin təmin edilməsi və ümumiyyətlə təbabət regenerasiyaya istinad edir desək yanlışdır. Yəni, regenerasiya təlimi təbabətin fundamental metodoloji prinsiplərindəndir. Belə düşünmək olar ki, əgər regenerasiya prosesi tam aydınlığı ilə insanlara məlum olsa idi və regenerasiya proseslərini istənilən şəkildə tənzimləmə imkanları gerçəkləşsə idi, insanları bioloji ölümsüz varlığa çevirmək olardı.

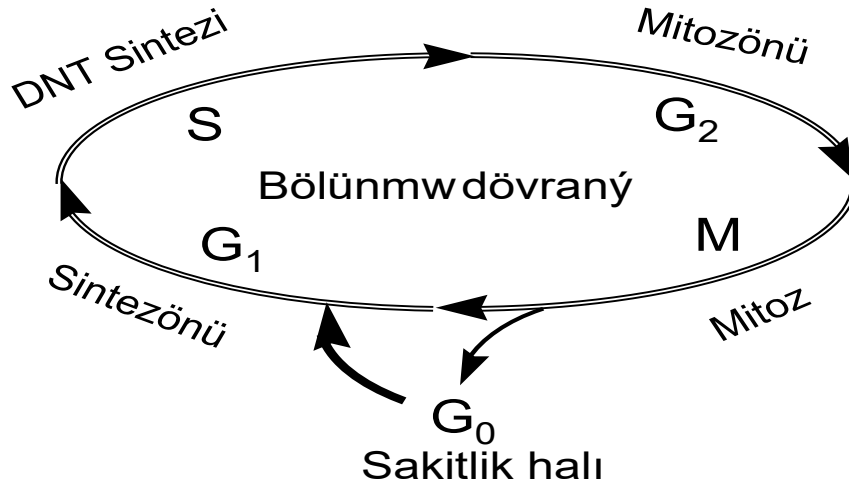
### ***Regenerasiya proseslərinin ümumi mexanizmləri***

Prinsipal olaraq canlı hüceyrənin həyat fəaliyyəti dövründə iki halda olduğu qəbul edilir: **sakitlik halı və bölünmə dövrü** (Şəkil 2).

Sakitlik halında ( $G_0$ ) hüceyrə məxsusi funksiyalarını yerinə yetirir.

Bölünmə dövründə isə hüceyrə bölünmə prosesinin 4 ardıcıl mərhələsini keçir: sintezözü ( $G_1$ ), sintez (S), mitozözü ( $G_2$ ) və mitoz (M)

- \* Sintezi mərhələdə DNT sintezi üçün lazım olan hazırlıqlar həyata keçirilir.
- \* Sintezi mərhələsində DNT sintezi edilərək replikasiya baş verir.
- \* Mitozi mərhələdə mitoz prosesinin getməsi üçün lazım olan hazırlıq həyata keçirilir.
- \* Mitozi mərhələsində isə hüceyrədə profaza, metafaza, anafaza və telefaza prosesləri baş verir və hüceyrə ikiye bölünür.



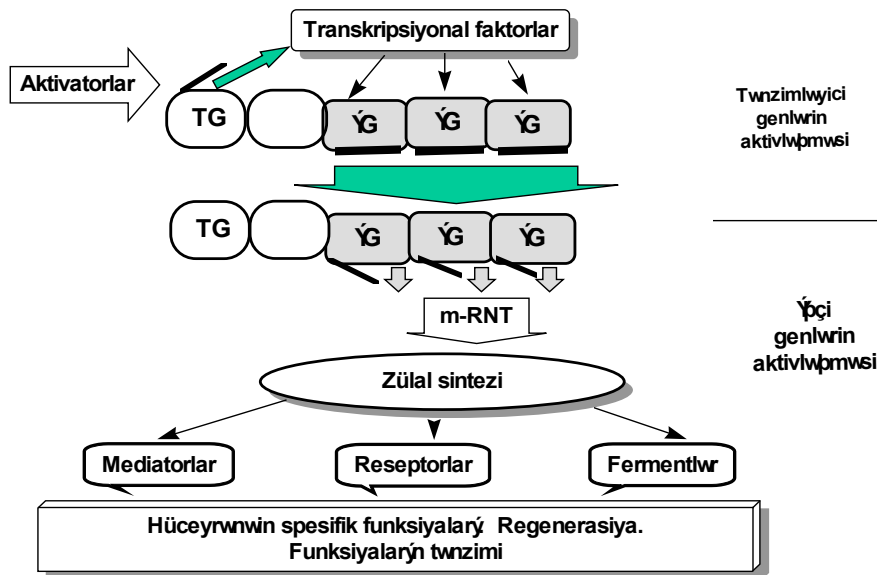
*Şəkil 2. Hüceyrənin həyat dövrləri*

Müasir dövrdə qəbul olunmuş baxışa görə regenerasiya genlərlə idarə olunan, proqramlaşdırılmış, ardıcıl prosesdir. Yəni orqanizmdə baş verən proseslərin əksəriyyəti kimi, regenerasiya proseslərində də genetik mexanizmlər başlıca rol oynayır və regenerasiya prosesləri də müasir genetik təlimə əsaslanır. Müasir genetik təlimin əsas müddələrinin qısaca gözdən keçirilməsi regenerasiya proseslərini daha aydın başa düşməyə imkan verir.

- Genlər orqanizmdəki bütün zülalların birinci quruluşunu- aminturşuların ardıcılığını- müəyyən edən, Dezoksiribonuklein turşusu (DNT) hissələridir.
- Orqanizmdəki bütün proseslər birbaşa və ya dolaylı olaraq genlərlə idarə olunur və həyata keçirilir.
- Hər bir genin məxsusi rolu vardır və genlərin bu özünəməxsus xüsusiyyətləri kodladıqları zülalların təbiəti ilə əlaqədardır.
- Genlər fəaliyyətlərini aktivləşərək (fəallaşma, açılma, ekspressiya) həyata keçirirlər ki, bu proses də başlıca olaraq transkripsiya (DNT-dən mə'lumat ribonuklein turşusunun (m-RNT) sintezi) və translyasiya (m-RNT-dən zülal sintezi) mərhələlərindən ibarətdir.
- Vəzifəsinə görə başlıca olaraq 2 növ genlər ayrılmalıdır: tənzimləyici və işçi
- Tənzimləyici (requlyator, transkripsional) genlərin vəzifəsi transkripsional faktorlar sintez edərək işçi genləri fəallaşdırmaqdır, yə'ni prosesin ardıcıl gedişini idarə etməkdir. İşçi (effektor, funksional) genlərin vəzifəsi isə effektor zülallar sintez edərək uyğun prosesin həyata keçirilməsini tə'min etməkdir (**Şəkil 3**).
- Xarici və daxili tə'sirlər gen fəallaşmasının hər bir mərhələsində və ya genin quruluşunda dəyişiklik törədərək bioloji prosesləri dəyişdirə bilirlər.

Genlər regenerasiyanın başlanmasını, ardıcıl gedişini və tamamlanmasını tə'min edirlər. Regenerasiya prosesi proto-onkogenlər və ya regenerator adlanan, normal halda qeyri-fəal halda olan genlərlə idarə edilir və bu genlərin hər birinin məxsusi rolu vardır. Bu genlərin bir qrupu aktivləşərək regenerasiyanın başlanmasını, bir qrupu gedişini, digər qrupu isə, tamamlanmasını tə'min edir. Hazırda proto-onkogenlərin hamısı mə'lum olmasa da, bir çoxu ortaya çıxarılmışdır və bu istiqamətdə tədqiqat işləri davam edir.

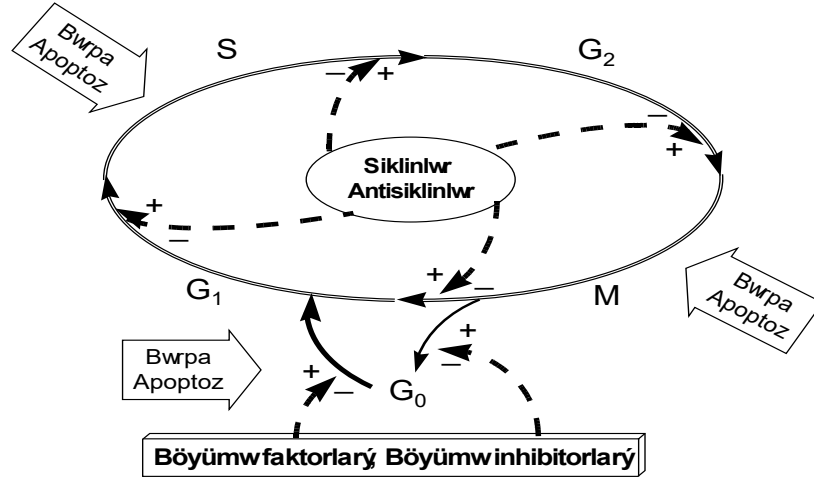
Genlərin regenerasiyada iştirak mexanizminin əsasını kodlaşdırdığı zülalın təbiəti təşkil edir. Genin aktivləşməsi kodladığı fermentativ, mediator və reseptor təbiətli zülalların sintezinə səbəb olur. Sintez olunan fermentlər hüceyrədaxili prosesləri, mediator təbiətli maddələr informasiyanın ötürülməsini, reseptorlar isə bölünmə mərhələsində olan hüceyrənin daxili və xarici tə'sirlərə cavab reaksiyasını tə'min edirlər.



Şəkil 2. Tənzimləyici (TG) və işçi (İG) genlərin fəallaşma mexanizmləri

Regenerasiya prosesini tənzimləyən genləri üç qrupa ayırmaq olar (**Şəkil 4**) :

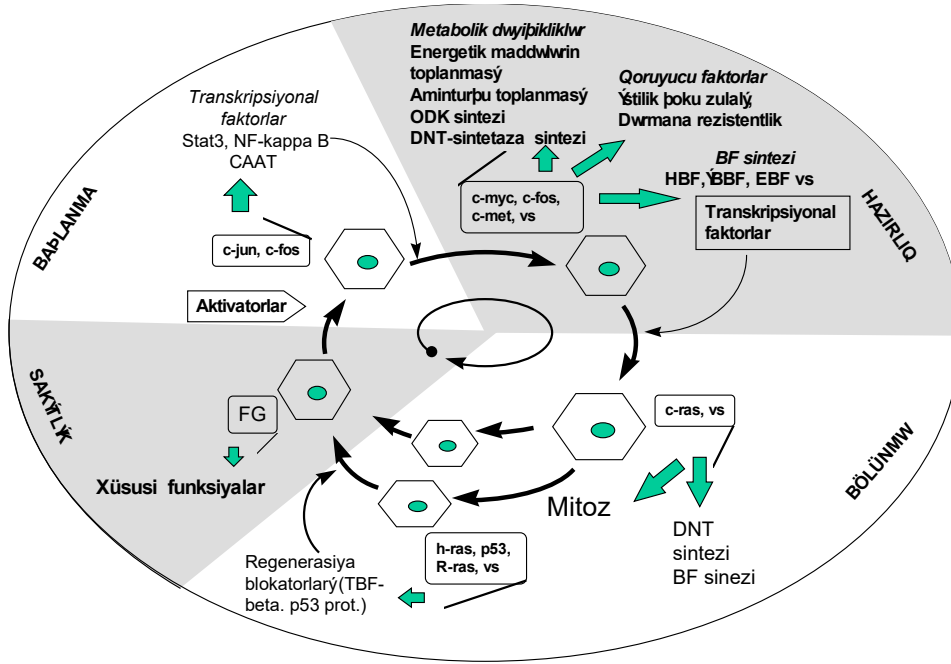
- I. Hüceyrənin sakitlik halından bölünmə dövrünə və ya əksinə keçişini tənzim edən genlər. Bu genlərə və məhsullarına *proto-onkogenlər* və *böyümə faktorları*, *tumor supressor genləri* və *böyümə inhibitorları* aiddir.
- II. Bölünmə dövründə mərhələlərin ardıcıl gedişini təmin edən genlər. Bu genlərin *siklin* və *antisiklin* adlanan məhsulları bölünmənin ardıcıl gedişini həyata keçirirlər.
- III. *Bərpaçı* və *apoptoz genləri* isə hüceyrənin həyat fəaliyyətində, xüsusən də bölünmə zamanı DNT-də baş verən səhvləri düzəldir, qüsurlu və ya həddən çox əmələ gəlmiş hüceyrələri öz-özünə məhv edir, yəni apoptoza uğradırlar.



Şəkil 4. Regenerasiyanı tənzimləyən faktorlar

Sakitlik mərhələsində (G<sub>0</sub>) hüceyrə normal məxsusi funksiyalarını yerinə yetirir (Şəkil 4). Bu mərhələdə ümumiyyətlə proto-onkogenlər qeyri-aktiv vəziyyətdə olurlar. Hüceyrənin sakitlik mərhələsindən bölünməyə keçməsi üçün regenerasiya genləri aktivləşdirən transkripsional faktorlar lazım olur. Başlanma ara mərhələsi kimi qeyd edilən bu fazada, daxili və ya xarici aktivatorların təsiri ilə, *c-jun* və *c-fos* requlyator genləri aktivləşərək, *Stat3*, *NF-kappa B* və *CAAT* kimi transkripsional faktorlar sintez edirlər. Bu faktorlar isə proto-onkogenlərin aktivləşməsinə təmin edirlər (5, 12, 41, 129, 147.).

Sintezözü (G<sub>1</sub>) mərhələsində hüceyrədə bölünməyə hazırlıq prosesləri gedir. Bu mərhələdə *c-myc*, *c-met*, *c-fos* və s. genlərin aktivləşirlər (7, 41, 64). G<sub>1</sub> mərhələsində hüceyrədə aminturşuların, energetik maddələrin (glükoza, yağlar, ATF) toplanması, nukleotidlərin sintezi kimi bir çox proses baş verir.



Şəkil 5. Regenerasiyanın ümumi mexanizmləri

Bunlardan başqa ornitin dekarboksilaza (*ODC*)<sup>1</sup> fermentinin sintezi, DNT-sintetaza fermentinin sintezi, böyümə faktorları və reseptorlarının sintezi və s. baş verir (80, 85, 124, 151). Hüceyrənin və orqanizmin növündən asılı olaraq, bölünməni mərhələsi 1-24 saat ərzində davam edir. Hepatositlərdə bu vaxtın 14 saata qədər olduğu göstərilir (50, 84, 104).

Mitoz prosesinin tamamlanması ilə regeneratör genlərin aktivliyi azalır və böyümə inhibitorları fəaliyyətə keçir. Sintez və mitoz mərhələsində *c-ras*, *r-ras*, *p53*, *H-ras* genlərin iştirak etdiyi bildirilir (7, 33, 40, 41, 64). Bunlardan *p53* geni ən fəal regenerasiya dayandırıcısı hesab edilir və bu gen şişlərin böyüməsini dayandıran mühüm bir gen kimi mə'lumdur. *p53* genində mutasiyanın baş verməsi və ya bu genin fəallaşma bilməməsi şişlərin əmələ gəlmə mexanizmlərindən biri sayılır (33). S mərhələsinin 14-48 saat arasında baş verdiyini göstərilir. DNT sintezinin maksimuma çatması 24-36 saatlarda baş verir (50, 84).

Orqanizmin hüceyrə və toxumaları morfo-funksional cəhətdən müxtəlif olduğu kimi, regenerasiya qabiliyyətləri- regenerasiya etmək imkanı və intensivliyi nöqtəyi-nəzərdən də, müxtəlifdir. Yüksək regeneratör qabiliyyəti olan epitel hüceyrələri 12-24 saat ərzində çoxalaraq dəri yaraları üzərində, zədələnmiş periton nahiyəsində epitel örtüyü yaradır, deskvamasiya nəticəsində itirilmiş milyonlarca mə'də-bağırsaq və dəri hüceyrələrini əvəz edilməsini tə'min edir. Mərkəzi və periferik immun orqanlarda T- və B-limfositlər, neytrofillər 24-72 saat ərzində çoxalaraq effektiv immun cavab törətmək imkanı yaradırlar. Yaralanmanın ilk günlərindən başlayan qranulyasiya 6-7 gün ərzində yara kənarlarının birləşməsini, yaranın birincili sağalmasını tə'min edirlər. Ən zəif regenerasiya qabiliyyəti olan toxumalara misal kimi sümük, qığırdaq və sinir toxumalarını göstərmək olar ki, bunların bərpa müddəti 21-30 gündən 3-6 aya qədər davam edir. Qaraciyər regenerasiya qabiliyyəti yüksək olan orqanlara aid edilir.

### Qaraciyər regenerasiyası

<sup>1</sup> *ODC* fermenti ornitin aminurşusundan putressin, spermin və spermidin kimi regeneratör aminlər sintez edir.

Qaraciyər regenerasiyasının iki mühüm xüsusiyyətini qeyd etmək olar. *Birincisi*, qaraciyər yüksək regenerasiya aktivliyinə malik olan orqanlardandır. Belə ki, qaraciyərin 2/3 hissəsinin rezeksiyasından sonra maksimal regenerasiya intensivliyi siçanlarda 24-36 saatda, dovşanlarda 36-48 saatda, itlərdə və donuzlarda 72-96 saatda başa çatır (50, 84, 104). İnsanlarda isə, regenerasiya intenzivliyi 4-5-ci günlərdə zirvəyə yetişir, tam regenerasiya isə normal qaraciyərlərdə 21-30 gün ərzində başa çatır, parenxima xəstəliyi olan qaraciyərlərdə isə daha uzun sürür. (42, 104, 169). Qaraciyərin yüksək regenerasiya aktivliyi parenxima hüceyrələrinin epitelial mənşəli olması ilə izah edilə bilər. Bu xüsusiyyətinə görə, qaraciyərin regenerasiya modeli eksperimental tədqiqatlarda preparatların regenerasiyaya təsirini araşdırmaq üçün ən geniş istifadə olunan eksperimental modellərdəndir.

*İkincisi*, qaraciyərdəki regenerasiya kənarı tipli yox, diffuz tiplidir. Kənarı tipli regenerasiya, bilindi ki, yaraların, defektlərin kənarlarında olan sağlam hüceyrələrin defektə doğru çoxalması yolu ilə baş verir. Qaraciyərdə baş verən regenerasiyada isə orqanda diffuz olaraq baş verən hiperplaziya (hüceyrələrin çoxalması) və hipertrofiya (hüceyrənin böyüməsi) prosesləri sayəsində qaraciyərin böyüməsi təmin edilir. Proliferasiya prosesinə həm yetkin hepatositlər, həm də qaraciyərdə olan sütun hüceyrələri uğrayırlar (114, 150). Diffuz tipli regenerasiyanın aşağıdakı klinik əhəmiyyətlərini göstərmək olar: qaraciyər regenerasiyasını qiymətləndirmək üçün orqanın ixtiyari bir yerindən alınmış parçadakı regenerasiya göstəriciləri bütün orqanın regenerasiyasını əks etdirə bilər; qaraciyərin regenerasiyasını qiymətləndirərkən onun həcmi ölçməklə (tomografiya və ultrasəs üsulları ilə) yanaşı, funksional göstəricilərinə də baxmaq lazım gəlir.

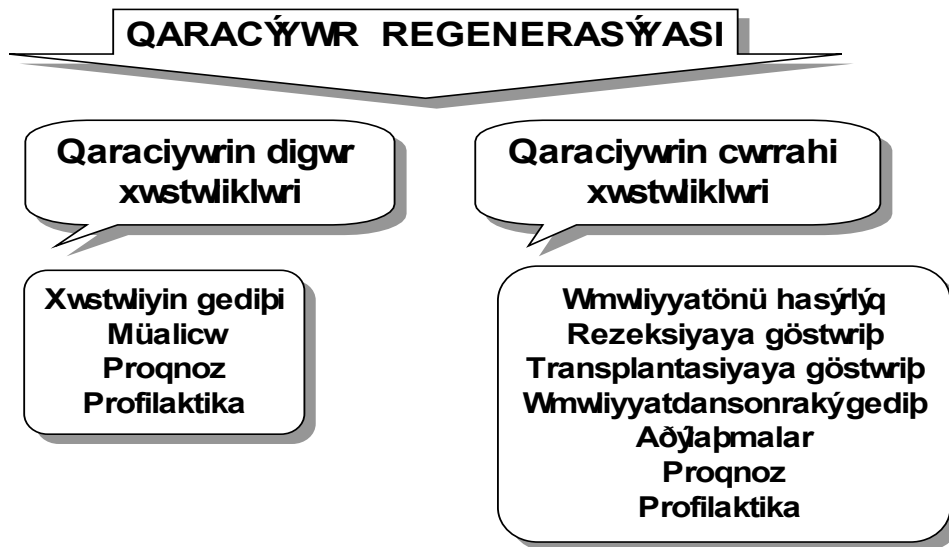
Baxmayaraq ki, regenerasiya prosesi, xüsusən də, qaraciyər regenerasiyası illərlə araşdırılır, bugünə qədər onun bir çox cəhətləri - başlanma, dayanma səbəbləri və mexanizmləri, tənzimləyici amilləri və s. tam olaraq mə'lum deyil. Bunların nəticəsi olaraq, bugünə qədər qaraciyər regenerasiyasına effektiv bir şəkildə təsir edən spesifik bir dərman preparatı tapılmamışdır. Ancaq qaraciyərin böyük həcmli rezeksiyasını tələb edən qaraciyər şişləri, canlıdan qaraciyər parçası köçürülməsi, sirrozlu xəstələrdə rezeksiya hallarının artması qaraciyər regenerasiyasının araşdırılmasının aktual bir elmi-praktik istiqamət olduğunu ortaya çıxarır. Xəstələrin rezektabelliyyətinin təyini, əməliyyatın hazırlıq, əməliyyatdan sonrakı müalicənin seçilməsi, ağırlaşmaların profilaktikası və müalicəsi, qaraciyər donorunun seçilməsi və demək olar ki, qaraciyər cərrahiyyəsinin mühüm kliniki problemlərinin əksəriyyəti qaraciyər regenerasiyası ilə bağlıdır və bunlar regenerasiyanın kliniki əhəmiyyətini təşkil edir (*Şəkil 6*). Ona görə də, insanlarda rezeksiyadan sonra regenerasiyanın, yə'ni qaraciyərin morfoloji və funksional baxımdan özünü bərpa etməsi prosesinin müddətini, sağlam və xəstə qaraciyərlərdə gediş xüsusiyyətlərini tədqiq etmək, ona təsir edən faktorları araşdırmaq hələ bir çox tədqiqatçıların diqqət mərkəzində olacaqdır.

### ***Qaraciyər regenerasiyasının başladıcıları (inisiatorları)***

Qeyd edildiyi kimi regenerasiya prosesi genlərlə idarə olunan, yə'ni, genlərin aktivləşməsi ilə başlanan, davam edən və tamamlanan ardıcıl prosesdir. Qaraciyər regenerasiyasının başlanmasında *c-fos* və *c-jun* kimi genlərin aktivləşməsinin və onların məhsulu olan *Stat3*, *NF-kappa B* və *CAAT* kimi transkripsional faktorların rolu olduğunu göstərir (5, 12, 41, 147).

Ancaq bu günə qədər regenerasiyanı başlanan genlərin aktivləşməsinə səbəb olan amillər və mexanizmlər tam olaraq mə'lum deyildir. Qaraciyər regenerasiyasını başlanan səbəb kimi 3 amilin rolu qeyd edilir (*Şəkil 7*).

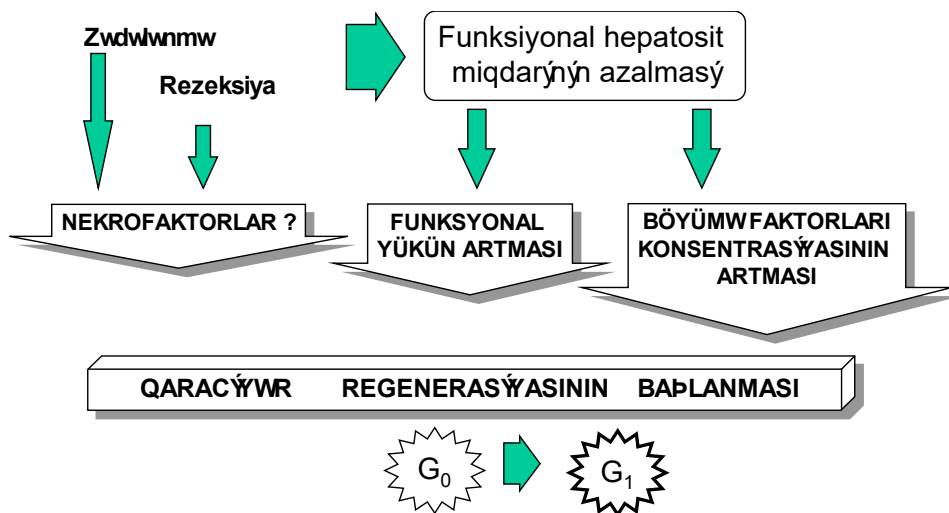
1. Qaraciyərdə hüceyrə sayının azalması və hüceyrəyə düşən funksional yükün artması.
2. Zədələnmə nəticəsində hepatositlərdən çıxan nekrofaktorlar-aktivatorlar.
3. Böyümə faktorlarının yerli qatılığının artması.



*Şakil 6. Qaraciyer regenerasiyasının klinik ahamiyyati*

**Funksional yük**

Rezeksiya və ya zədələnmə (hepatit, travma, sirroz, şiş və s.) nəticəsində funksional hepatosit sayının azalmasını əksər tədqiqatçılar qaraciyer regenerasiyasını başladan əsas amil olaraq qəbul edirlər. Funksional hepatositlərin sayının azalması qalan hepatositlərə düşən funksional yükün artmasına səbəb olur. Bu isə orqanizmin özünütənzimləmə mexanizmlərini işə salaraq, qaraciyer funksiyasının bərpası üçün lazım gələn hüceyrə sayını tənzimləyir. Buna misal kimi uşaqlarda aparılan qaraciyer köçürülməsi zamanı müşahidə olunan hadisələri göstərmək olar. Uşağa öz qaraciyerindən böyük qaraciyer köçürdükdə, köçürülən qaraciyerin zaman keçdikcə kicildişi müşahidə edilmişdir. Uşaqlara və ya böyüklərə öz qaraciyerlərindən kiçik ölçülü qaraciyer və ya qaraciyer parçası köçürüldükdə isə bunun əksi- köçürülən qaraciyerin regenerasiya edərək böyüməsi müşahidə edilir (58).



*Şakil 7. Qaraciyer regenerasiyasının başladıcıları*

Qaraciyərdə rezeksiya həcmnin artması ilə regenerasiya intensivliyinin artdığı bildirilmişdir (42, 169). Bu kimi faktlar orqanizmdə mühüm bir özünütənzimləmə

mexanizminin- funksional hüceyrə sayını idarə edən mexanizmin olduğu fikrinə gətirib çıxarır. Bu mexanizmin göstəricisi kimi orqanizmin və ya orqanın həcmnin onun səthinin sahəsinə olan nisbətinin  $(0,8 \text{ L/m}^2)^{94}$  və ya qaraciyər çəkisinin bədən çəkisinə olan nisbətinin  $(2,5-3\%)^{111}$  sabit olduğunu qeyd edirlər.

Orqanizmdə funksional hüceyrə sayını tənzim edən mexanizmin olduğunu və funksional yükün artmasının regenerasiyanı başlandıqda amil olduğunu qəbul etsək, ortaya təbii olaraq bir sual çıxır: *qaraciyər kimi polifunksional bir orqanın məhz hansı funksional yükünün artması regenerasiya üçün əsas təkanverici faktordur?*

Çoxsaylı eksperimental və klinik təcrübələr portal qangəliminin qaraciyər regenerasiyasında başlıca təkanverici və aparıcı faktor olduğunu göstərir (101, 168). Eksperimentdə qapı venasının sol şaxəsi daraldıldıqda sol payda atrofiya, sağ payda isə hipertrofiya baş vermişdir (128). Köməkçi qaraciyər köçürülmüş heyvanlarda sahib və ya köçürülən qaraciyərə gələn portal qan azaldılarsa uyğun qaraciyərdə atrofiya inkişaf etdiyi görünmüşdür (92). Qaraciyər rezeksiyası edilmiş heyvanlarda eyni zamanda porto-kaval şunt qoyularaq qaraciyərə gələn portal qan azaldıqda, qaraciyər regenerasiyasında kəskin azalma müşahidə edilmişdir (122). Portal hipertenziya səbəbi ilə porto-kaval şunt əməliyyatı olunmuş xəstələrdə qaraciyərin atrofiyaya uğramasına klinik müşahidələrdə tez-tez rast gəlinir. Rezeksiya olunmuş qaraciyərə gələn portal venoz qan kaval venoz qanla və ya arteriyal qanla əvəz edildikdə, regenerasiyanın başlanması və intensivliyi kəskin olaraq aşağı düşmüş, qaraciyərdə atrofiya baş vermişdir (61). Hətta qaraciyərə gələn qeyri-portal venoz qanın 2 dəfə artırılması da qaraciyəri atrofiyadan qurtara bilməmişdir (106).

Bu kimi və digər elmi-praktik dəlillərlə portal qanın qaraciyər fəaliyyəti, atrofiyaya uğramaması və regenerasiyası üçün əhəmiyyətinin təstiq edilməsinə baxmayaraq, portal qandakı məhz hansı faktorların regenerasiyada başladıcı və aparıcı olduğu hələ aydınlaşdırılmamışdır. Bir grub tədqiqatçılara görə, hepatotrofik faktorların mənbəyi pankreatoduodenal bölgədir, xüsusən də mədəaltı vəzi adacıqlarıdır (73, 83, 139). İnsulinin, qlükaqonun, insulinəbənzər maddələrin, glükozanın, aminturşuların, xolesistokininin, bombezinin, vitaminlərin hepatotrop təsir göstərdiyi bildirilir (20, 111, 124, 134). Pankreatektomiya olunmuş heyvanlarda qaraciyər regenerasiyasının zəiflədiyi görünmüşdür (73, 83). Eyni zamanda regenerasiya dövründə hepatosit membranında insulinəbənzər böyümə faktoru reseptorlarının artdığı da müşahidə edilmişdir (130).

Ancaq, bunun əksini göstərən eksperimental faktlar da ortaya çıxmışdır. Portal qanı digər venoz qanla əvəz edilmiş qaraciyərlərə Langerhans adacıqlarının köçürülməsinə baxmayaraq, regenerasiya getməmiş və qaraciyər atrofiyaya uğramışdır (171). Rezeksiyadan sonra insulin və qlükaqon verilməsi qaraciyər regenerasiyasının intensivliyinə ciddi təsir göstərməmişdir (87, 134).

Digər bir eksperimentdə portal qandakı hepatotrofik faktorların pankreatoduodenal bölgədən yox, acı bağırsağın terminal hissəsindən gəldiyi göstərilir (100). Bunun əksinə olaraq, bəzi tədqiqatlarda nazik bağırsağın terminal hissəsində qaraciyər regenerasiyasını sürətləndirən yox, ləngidən amillərin olduğu göstərilir (69).

Ümumiyyətlə, portal qanın tərkibindəki maddələrin qaraciyər regenerasiyasındakı ayrılıqdakı rolu ilə əlaqədar mübahisəli faktlar və fikirlər vardır. Hətta, bağırsağın mikroflorası endotoksinlərinin qaraciyər regenerasiyası üçün vacib olduğu ideyasını da irəli sürürlər (26). Bütün bunlara baxmayaraq, bir çox tədqiqatlar göstərir ki, portal qan qaraciyər regenerasiyasının, xüsusən də rezeksiyadan sonrakı regenerasiyasının başladıcı yox aparıcı amili ola bilər. Belə ki, portal qangəlimi dəyişdirilmiş, azaldılmış, hətta adaptasiya yolu ilə tam kəsilmiş qaraciyərlərdə belə, zəifləmiş və gecikmiş də olsa, regenerasiya başlayır (122). Bundan başqa, qaraciyər regenerasiyası prosesinin başa çatmasını da portal qangəlimi ilə izah etmək çətindir.

### **“Nekrofaktorlar”**

Qaraciyər regenerasiyasını başlanan amillər kimi qeyd edilən ikinci qrup faktorlara zədələnmə bölgəsindən çıxan regeneratör substratlar aid edilir (1, 65). Toxuma zədələnməsinin regenerasiya törətməsi klinisistlərə yaxşı mə'lumdur. Buna klassik misal kimi yaralanma nəticəsində iltihabı reaksiya və aktiv regeneratör prosesləri göstərmək olar. Zədələnmə bölgəsindən çıxaraq regenerasiya törədən faktorların iki mənşədən gəldiyi guman edilir. Bunlardan birincisi, zədələnmiş qaraciyər toxumasından çıxan - “nekrofaktorlar” olduğu hesab edilir. İkincisinin isə zədələnməyə qarşı aktiv iltihabı reaksiya ilə əlaqədar immun hüceyrələrdən - leykositlərdən ifraz olunan sitokin və prostoglandin təbiətli maddələrin olduğu təxmin edilir.

“Nekrofaktorlar” adı altında quruluşu pozulmuş hüceyrələrin sitozolu, membran hissələri, orqanelləri və onların möhtəviyyəti, hüceyrəarası matriksdən və s. ibarət olan çoxkomponentli substrat nəzərdə tutulur (170). Bu çoxkomponentli substratın məhz hansı komponentinin regenerasiya başladıcısı olduğu bilinmir. Digər tərəfdən bir çox klinik və eksperimental tədqiqatlar “nekrofaktorların” qaraciyər regenerasiyası üçün başladıcı faktor olması fikrini təkzib edir. İnsanlara kiçikhəcimli zədələnməmiş qaraciyər köçürdükdə bu qaraciyər regenerasiya edərək böyüyür. Qaraciyəri bir neçə sərbəst və seperat damarlarla qidalanan paylardan ibarət olan heyvanlarda (siçan, dovşan) parenximanı zədələmədən yə'ni “nekrofaktorlar” törətmədən qaraciyər paylarının çıxarılmasına baxmayaraq, qalan sağlam qaraciyərdə regenerasiya gedir. Eksperimentdə normal qaraciyərdən alınmış homogenizat və ya dializat digər heyvanların qaraciyərində regenerasiya törətmir və hepatosit kulturunda proliferasiyaya tə'sir göstərmir (174). Regenerasiya edən qaraciyərdən alınan homogenizat və dializatın isə rezeksiya olunmuş qaraciyərdəki regenerasiyanı və hepatosit kulturunda proliferasiyanı sür'ətləndirdiyi, ancaq normal qaraciyərdə dəyişiklik törətmədiyini də mə'lumdur.

Hətəda “nekrofaktorların” regenerasiyanı başlanan yox, əngəlləyən amil olduğunu göstərən tədqiqatlar da vardır. Kəskin toksiki hepatitə mə'ruz qalmış qaraciyərlərdən alınan dializatın hepatosit proliferasiyasını və postrezeksion regenerasiyanı zəiflətdiyi ortaya çıxmışdır (63). Klinik təcrübələr göstərir ki, rezeksiya vaxtı qaraciyərdə nekrotik toxumaların miqdarının artması (xüsusən də hemostatik tikiş üsulu ilə yerinə yetirilən rezeksiyalarda) qaraciyərdə regenerasiyanı zəiflədir (157).

Bu kimi elmi və praktik dəlillər “nekrofaktorların” qaraciyər regenerasiyası üçün təkanverici amil olması konsepsiyasının doğru olmadığını göstərir.

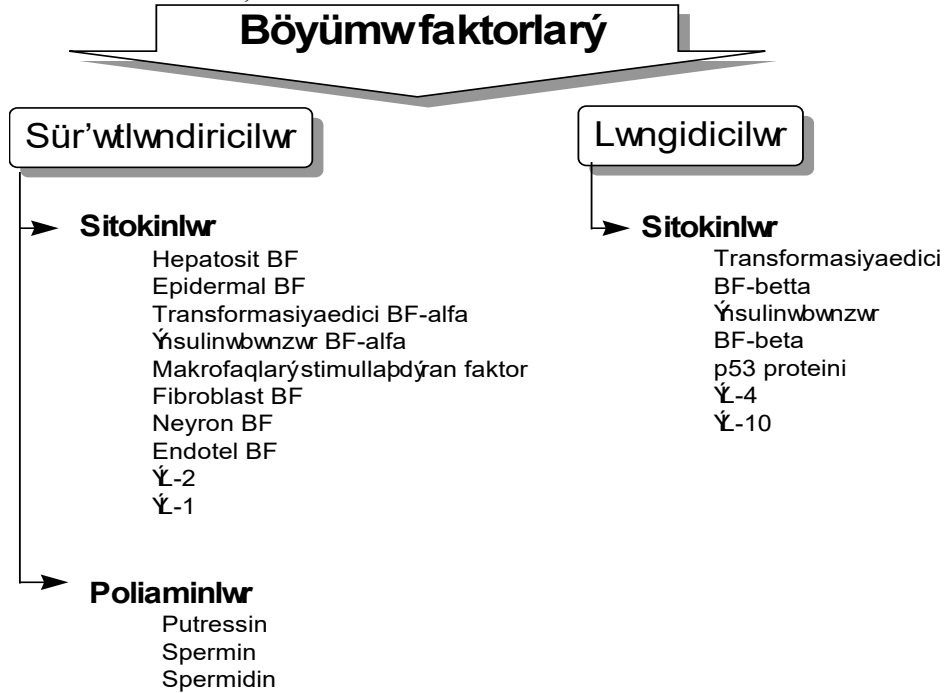
İmmun sistemin qaraciyər regenerasiyasında aktiv rolunu göstərən çoxsaylı eksperimental və klinik tədqiqatların olmasına baxmayaraq, onun regenerasiyanı başlanan faktor olduğunu təstiqləyən dəlillər mə'lum deyildir. İmmun sistemin qaraciyər regenerasiyasında rolu haqqında irəlindəki bölümdə bəhs ediləcəkdir.

### **Böyümə faktorları.**

Son illərdə “böyümə faktorları” (BF) adlanan mürəkkəb zülal və qeyri-zülal tərkibli maddələrin və hüceyrə membranlarında bu faktorlara uyğun “böyümə faktoru reseptorlarının” (BFR) hüceyrə proliferasiyasında roluna xüsusi diqqət yetirilir (*Şəkil 8*). Zəncirvari polimerləşmə reaksiyası sayəsində bir çox böyümə faktorları və reseptorları sintez edilmiş və bunların klinik və eksperimental tətbiqinə başlanmışdır. BF və BFR spesifik və qeyri-spezifik növləri, tə'sir effektinə görə isə, regenerasiyanı sür'ətləndirən və ləngidən növləri mə'lumdur. Böyümə faktorlarının sintezi və tə'sir mexanizmini aşağıdakı kimi fərz edilir. Normal sakitlik halında ( $G_0$ ) hüceyrələrdən böyümə faktorları sintez olunur və hüceyrə membranlarında böyümə reseptorları az miqdarda da olsa mövcuddur. Regeneratör genlərin (onkogenlərin) aktivləşməsi sayəsində BF və BFR hüceyrələrdə daha çox sintez olunurlar. Böyümə faktorları yaxın hüceyrələrin və ya qan vasitəsi ilə uzaq hüceyrələrin membranlarında olan uyğun böyümə reseptorları ilə birləşirlər. BF+BFR kompleksinin yaranması nəticəsində baş verən



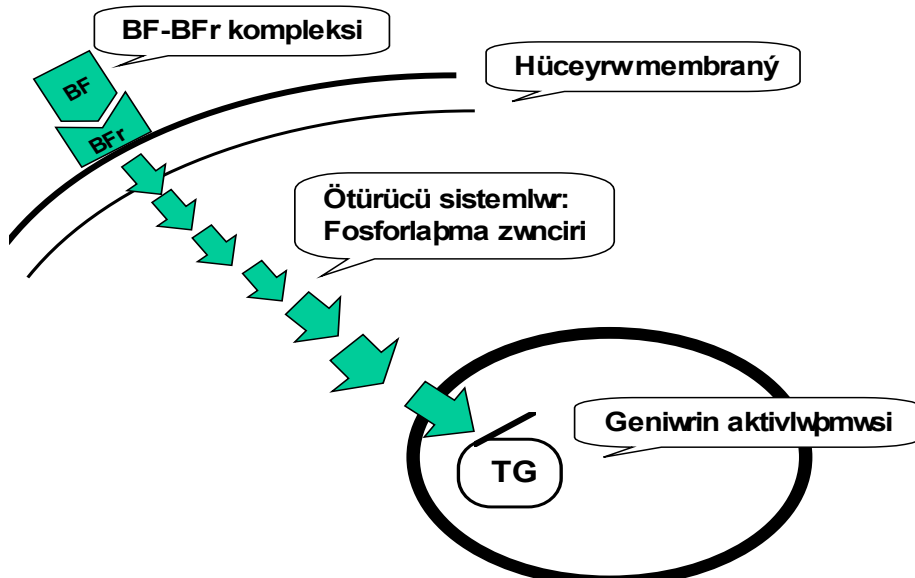
“bioloji siqnal” transmembran və hüceyrədaxili “mə’lumat daşıyıcıları” vasitəsi ilə hüceyrə nüvəsinə ötürülür. Bu mə’lumat hüceyrə nüvəsində DNT və RNT sintetaza fermentlərinin aktivləşməsinə səbəb olur ki, bu



Şəkil 8. Böyümə faktorlarının təsnifatı

da yeni genlərin aktivləşməsi, zülal sintezi və s. kimi müxtəlif effektlər törədir (Şəkil 9). Həm böyümə faktorlarının, həm də uyğun reseptorların artması nəticəsində bu proseslər intensiv şəkildə gedir və hüceyrənin mitoz dövrünə keçməsinə tə’min edirlər. Regenerator aminlərin isə birbaşa hüceyrə nüvəsinə tə’sir göstərdiyi fərz edilir.

Böyümə faktorlarından Hepatosit BF, Epidermal BF, İnsulinəbənzər BF, Tumor nekrozu faktoru, Transformasiyaedici BF, Endotel BF, Sinir BF, Fibroblast BF və bunların reseptorlarının, regenerator aminlərin (spermin, spermidin, putressin) qaraciyər regenerasiyasında iştirak etdiyi tədqiqatlarda göstərilmişdir.



### **Şəkil 9. Böyümə faktorlarının tə'sir mexanizmləri**

*Hepatosit böyümə faktoru (HBF)* spesifik olaraq, hepatositlərin proliferasiyasını sür'ətləndirən zülal təbiətli maddədir və tə'siri hepatositlərin membranında yerləşən spesifik reseptorlar - *HBFr* - vasitəsi ilə həyata keçirilir. HBF-nin *c-met onkogeninin* məhsulu olduğu bildirilir (7, 64, 67). HBF-in bir neçə yerdə: ağciyərlərdə, böyrəklərdə, dəridə, leykositlərdə, Kupffer hüceyrələrində sintez olduğu guman edilir (75). Hesab edilir ki, HBF başlıca olaraq, retikuloendotelial sistem tərəfindən sintez edilir və bu sistemin aktivləşmə dövründə leykosit və limfositlərdən ifraz olunan böyümə faktorları qrupundandır. HBF -nin ifraz olunmasının başlıca səbəbi kimi, qaraciyərdə hüceyrə zədələnməsi göstərilir (98). Rezeksiya və toksiki hepatitlərdə qanda HBF-nin artmasını bu fikri təstiqləyən dəlil kimi göstərilir (6, 70, 154). Rezeksiyadan sonra HBF və HBFr- in 15-ci dəqiqədən başlayaraq 24 saat ərzində artığı müşahidə edilmişdir (75, 91). HBF-nin neoplastik proseslərdə də aktiv rol oynadığı bildirilir (7, 64, 67).

*Epidermal böyümə faktoru (EBF)*- əvvəllər epitelial hüceyrələrin proliferasiyasını sür'ətləndirən faktor kimi tapılmasına baxmayaraq, son illər bütün hüceyrələrin çoxalmasında iştirakı aydınlaşdırılmışdır (41, 87). EBF-nin bütün hüceyrələrdən, xüsusən də trombositlərdən ifraz edildiyi və *c-met onkogeninin* məhsulu olduğu bildirilir (64). EBF-nin tə'siri ilə regenerasiyanın ilk dövründə DNT sintezinin artdığı müşahidə edilmişdir (40). Tədqiqatlar göstərir ki, bölünməni dövrdə HBF reseptorlarından fərqli olaraq, EBF reseptorlarının hepatozitol membranlarındakı sıxlığı azalır və bu reseptorlar insulinəbənzər böyümə faktoruna həssas reseptorlara (EBF-r) çevrilirlər (130). Bundan başqa, EBF anticisimlərini istifadə etdikdə qaraciyər regenerasiyasında zəifləmənin müşahidə olunmaması da, bu faktorun qaraciyər regenerasiyasında vacib rol oynamadığını göstərir (163).

*İnsulinəbənzər böyümə faktoru (İBBF)* və buna həssas olan reseptorların (İBBF-r) bölünməyə hazırlıq dövründə artması qeyd olunur (130). İBBF -nin quruluşca insulinə yaxın olduğu, İBBF-r insulinin özünə də həssas olduğu qeyd edilir və insulinin qaraciyər regenerasiyasına tə'sirini də bu mexanizmlə izah edirlər (87, 130). İBBF mənbəyinin APUD və retikuloendotelial hüceyrələr olduğu təxmin edilir. İBBF-nun iki növü ayrıldı: regenerasiyanı sür'ətləndirən İBBF- $\alpha$  və regenerasiyanı dayandıran İBBF- $\beta$ . İBBF- $\alpha$  -nın regenerasiya prosesinin ilk mərhələlərində artdığı, İBBF- $\beta$ -nin isə regenerasiyanın son dövrlərində daha çox artığı göstərilir (130).

Zülal təbiətli və qeyri-spesifik hədəfli böyümə faktorlarından olan *transformasiyaedici böyümə faktorunun* da iki növü - stimulyator TBF- $\alpha$  (*c-met onkogeni məhsulu* <sup>64</sup>) və inhibitor TBF- $\beta$  növləri tapılmışdır. Digər böyümə faktorlarında olduğu kimi, TBF-nin hüceyrəyə tə'siri spesifik reseptorlarla (TBF-r) həyata keçirilir. Normal halda və regenerasiyanın son mərhələlərində TBF- $\beta$  -nin, regenerasiya dövründə isə, TBF- $\alpha$  -nın üstünlük təşkil etdiyi bildirilir (40, 41, 57).

Böyümə faktorlarının qaraciyər regenerasiyasındakı rolu xüsusi əhəmiyyət kəsb etdiyi üçün, bunlarla əlaqədar klinik və eksperimental işlər indi də davam etdirilir.

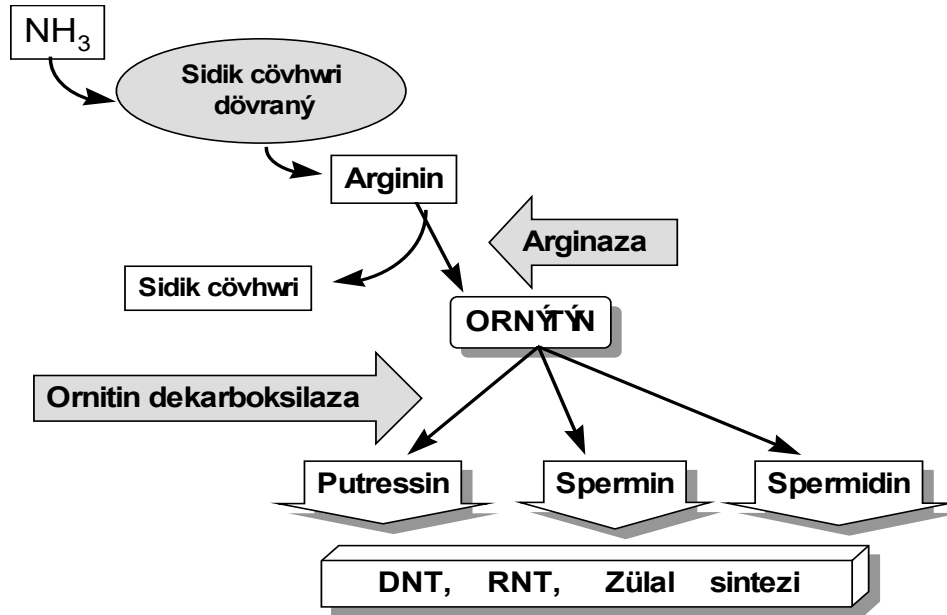
Qaraciyər regenerasiyasında *poliaminlər adlanan putressin, spermin, spermidin* tipli amin turşu törəmələrinin rolu vardır (99, 149). Poliaminlər ornitin dekarboksilaza (ODK) fermenti vasitəsi ilə ornitin amin turşusundan sintez olunur (15). Ornitin isə, bilindi ki sidik cövhəri dövründə argininin parçalanma məhsuludur. Poliaminlərin bağırsaqlarda, qaraciyərdə və digər orqanlarda sintez olduğu bildirilir. Poliaminlərin regenerasiyaya tə'sirini onların RNT, DNT və zülal sintezini tənzim etməsi və regenerasiya genləri aktivləşdirmələri ilə izah edilir (**Şəkil 10**). Etil spirti ODK fermenti inhibitoru sayılır və etil spirtinin regenerasiyanı zəiflətməsini poliamin sintezinin azalması ilə əlaqələndirirlər (30, 31, 51, 172).

Regenerasiya dövründə qanda putressin, spermin və spermidin konsentrasiyasının və ODK fermenti aktivliyinin artır. İnsanlarda rezeksiyadan sonra 2-4 həftə ərzində qanda putressin və

spermidinin yüksək səviyyədə olduğu, maksimal artmanın isə 2-ci həftədə ortaya çıxdığı, sperminin isə regenerasiya dövründə dəyişmədiyi müəyyən olunmuşdur (95).

Buna görə də, tədqiqatlarda poliaminlərin qanda miqdarı və ODK fermenti aktivliyindən qaraciyər regenerasiyası markerləri kimi istifadə edilir.

Beləliklə, böyümə faktorlarının qaraciyər regenerasiyasında iştirakı təkzib olunmaz gerçəklik kimi ortaya çıxır. Lakin bu faktorların qaraciyər regenerasiyasını başlanan amil olduğuna dair fikirlər mübahisəli olaraq qalır.



**Şəkil 10. Poliaminlərin sintezi və təsir mexanizmi**

Bə'zi tədqiqatçılara görə, rezeksiyadan sonra qaraciyər parenximasının və hüceyrə sayının azalması ilə əlaqədar, qandakı böyümə faktorlarının normal miqdarı qaraciyərin qalan hissəsində nisbi konsentrasiya artıqlığı təşkil edir və bu regeneratör genlərin aktivləşməsinə və regenerasiyanın başlamasına təkan verir (98). Digər bir fikrə görə isə, regenerasiyanın başlanması və tamamlanması regenerasiyanı sür'ətləndirən və əngəlləyən faktorların nisbəti ilə əlaqədardır (8). Lakin bunun əksinə olaraq, bir çox tədqiqatçılara görə, böyümə faktorları və poliaminlər qaraciyər regenerasiyasında başlıca deyil, aparıcı amildirlər. Böyümə faktorlarının normal yox, regenerasiya üçün "hazırlıqlı" hepatositlərə təsir göstərdiyini bildirilir (40, 41).

Yekun olaraq, deyə bilirik ki, bu günə qədər qaraciyər regenerasiyasını başlanan amillər tam olaraq aydınlaşdırılmamışdır. Başlıca amillər kimi fərz edilən *funksional yükün artması, nekrofaktorlar və böyümə faktorlarının* rolu mübahisəlidir. Lakin regenerasiyanın baş verməsində təkzibedilməz bir dəlil odur ki, qaraciyər regenerasiyasına səbəb olan patoloji vəziyyətlərin hər birində (rezeksiya, zədələnmələr, xəstəliklər, kiçik həcmli qaraciyər köçürülməsi və s.) *qaraciyər toxumasının azlığı* mövcuddur. Parenximin azlığı faktoru regenerasiyanın başlamasını izah edən funksional yükün və böyümə faktorları qatılığının artması konsepsiyaların əsasını təşkil edir. Bu müzakirələrdən ortaya çıxan ikinci əhəmiyyətli nəticə də budur ki, qaraciyər regenerasiyasına həsr edilmiş tədqiqatların davam etdirilməsi vacib və aktualdır.

#### *Qaraciyər regenerasiyası və immun sistem*

İmmun sistemin qaraciyər regenerasiyasında iştirakının bir çox nəzəri və praktikada təsdiqlənmiş əsasları vardır. İmmun sistem homeostatik mexanizmlərdən biri olub, orqanizmin humoral və hüceyrəvi antigenliyinin sabitliyinin tə'min edir, hüceyrə çoxalmasında, xüsusən də şiş proseslərində və iltihabi reaksiyalarda yaxından iştirak edir. Bununla yanaşı, bir çox klinik və eksperimental dəlillər immun sistemin qaraciyər regenerasiyasında aktiv rol oynadığını təstiq edir.

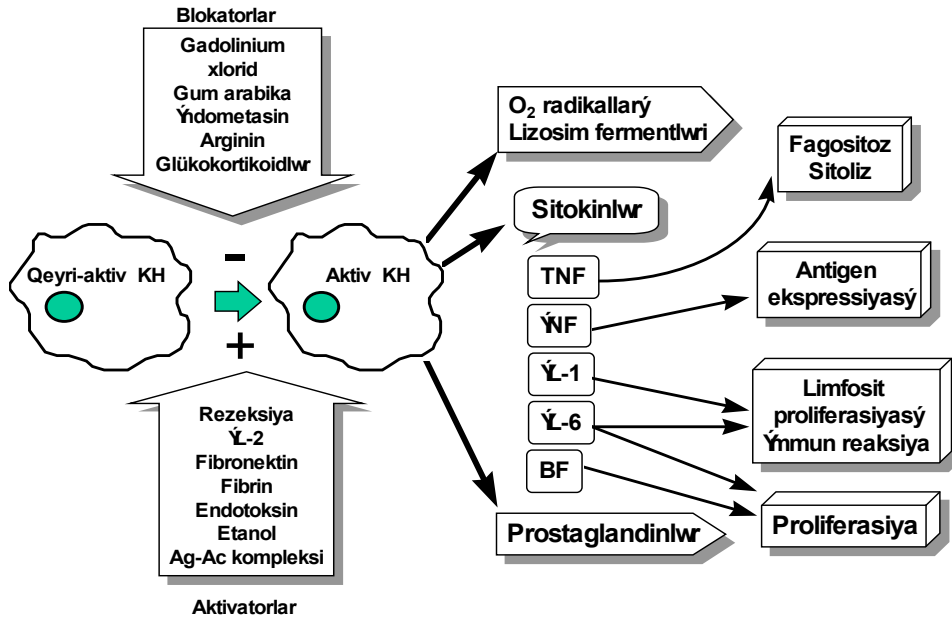
- Güclü immunodepressantların (azatioprin, prednizalon) tə'siri nəticəsində köçürülən qaraciyərdə regenerasiya intensivliyi azalır (40).
- Timusu olmayan, yə'ni T-limfosit yoxsulluğu olan heyvanlarda rezeksiyadan sonra qaraciyər regenerasiyasının sür'əti normal heyvanlardakından aşağı olur (26, 132).
- Qaraciyərin Kupffer hüceyrələrinin blokatorları olan Gum Arabika, gadolinium xlorid və indometasin tipli birləşmələr istifadə edildikdə, qaraciyərr regenerasiyasının zəiflədiyi müşahidə edilir (97, 103, 141, 156).
- İmunostimulyatorların (prodiqiozan, OK-432, endotoksin) tə'siri ilə qaraciyər regenerasiyası artır (1, 45, 72).

İmmun sistemin hansı komponentinin (sirkulyator, yoxsa yerli) regenerasiyada mühüm rol oynadığı hazırda tam olaraq mə'lum deyildir.

Hesab edilir ki, immun sistemin qaraciyər regenerasiyasına tə'siri başlıca olaraq qaraciyərin yerli retikuloendotelial sisteminin əsasının təşkil edən Kupffer hüceyrələri vasitəsi ilə həyata keçirilir. Son illər damar endoteliositləri arasında yerləşən bu hüceyrələrə, portal qanla sistemik qan arasında ən aktiv təmizləyici olmaqdan başqa, qaraciyərdə törənən zədələnmələrdə, proliferasiyalarda aktiv rol oynayan və bu proseslərə sistemik immunitet faktorlarının tə'sirini reallaşdıran effektor hüceyrələr kimi də, baxılmağa başlanmışdır. Kupffer hüceyrələrinin effektor funksiyalarına faqositoz, sitoliz, tənzimləyici funksiyalarına isə, autorequlyator, limfosit aktivasiyası, regenerasiyada, və sepsisdə iştirak etmə funksiyaları aid edilir (*Şəkil 11*). Hesab edilir ki, Kupffer hüceyrələri bu funksiyalarını, stimulyator faktorların tə'siri ilə aktivləşərək, ifraz etdiyi bioloji aktiv maddələr vasitəsi ilə həyata keçirirlər (132, 148). Bu maddələrə sitokinlər, böyümə faktorları, prostaqlandinlər, sərbəst oksigen radikalları, nitrit oksid (NO) və faqolitik fermentlər aid edilir. Sitokinlər əsasən hüceyrəarası qarşılıqlı tə'siri həyata keçirən zülal təbiətli maddələrdir və *interleykin -1 (İL-1)*, *interleykin- 6 (İL-6)*, *tumor nekrozu faktoru (kaxektin, TNF)*, *interferon  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  (İNF- $\alpha$ , İNF-  $\beta$ , İNF- $\gamma$ )* kimi sitokinlər Kupffer hüceyrələri tərəfindən ifraz edilir. İL-1 limfositləri aktivləşdirən, İL-6 monositləri aktivləşdirən, TNF hüceyrələri zədələyən, İNF- $\alpha$  və  $\beta$  virusların hüceyrə *antigenlərinin (HLA I, II və ya BTUK I və II)*<sup>2</sup> hüceyrə membranına

---

<sup>2</sup> Toxuma antigenlərin hüceyrələrin membranlarında və ya qanda yerləşən immunoqlobulin təbiətli zülallardır. Bu antigenlərin sayı, antigenlik xüsusiyyəti hər bir canlı üçün müxtəlif və sabit olduğu üçün fərqli antigen spesifikliyi tə'min edilir. Yalnız, bir yumurta ekizlərinin bütün toxuma antigenləri eyni ola bilər. Toxuma antigenləri orqan köçürülməsində, virus infeksiyalarında, ümumiyyətlə immunitet reaksiyalarda mühüm rol oynayır. Vəvvillər bu antigenlərin yalnız leykositlərdə olduğu bilinirdi və bunlara insan leykosit antigenləri deyilirdi (Human Leucocyte Antigens). Hazırda toxuma antigenlərinin bütün hüceyrələrdə mövcud olduğu mə'lumdur və bunlara böyük toxuma uyumluluq kompleksi adı verilmişdir.



Şəkil 11. Kupffer hüceyrələrinin funksiyaları, aktivatorları və blokatorları

çıxmasını tə'min edən və dolaylı olaraq, virusla yoluxan hüceyrələri ortaya çıxaran faktor kimi qəbul edilir (37).

Kupffer hüceyrələrinin regenerasiyada iştirakını ifraz etdiyi böyümə faktorları ilə, xüsusən də İL-6 və HBF ilə əlaqələndirilir (132). Bundan başqa, qaraciyər regenerasiyasında Kupffer hüceyrələrinin proliferasiyasının hepatositləri qabaqlaması da bu hüceyrələrin regenerasiyada iştirakını göstərir (166).

Kupffer hüceyrələrinin stimulyatorları kimi limfositlərdən ifraz olunan İL-2, bakterial endotoksin, fibrin, fibronektin və antigen-anticisim kompleksi göstərilir (2, 26, 81, 174).

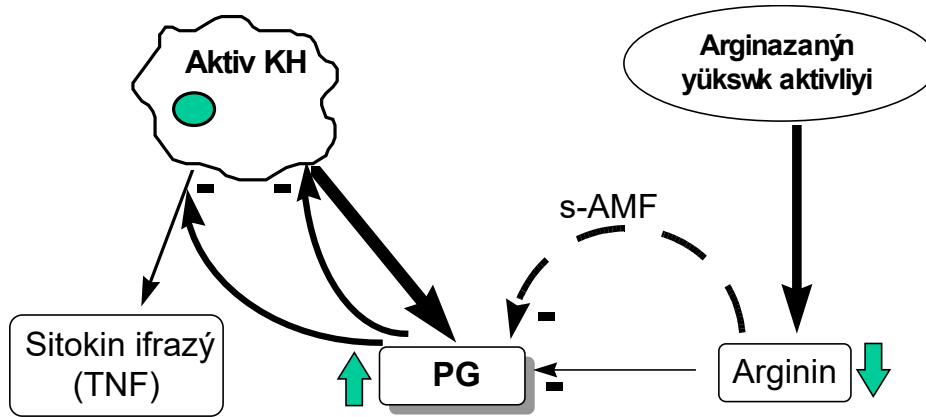
Kupffer hüceyrələrinin regenerasiyada iştirakı üçün hansı stimulyatorun vacib olması ilə əlaqədar müxtəlif fikirlər var.

**İL-2** aktivləşmiş T-limfositlərdən ifraz olunan, limfositlərin özünü və effektor hüceyrələri fəallaşdıran (T-effektorlar, Kupffer hüceyrələri, monositlər, makrofaqlar) sitokin kimi bilinir. Antilimfositlər zərərli istifadə edildikdə, və ya timusu olmayan heyvanlarda regenerasiyanın zəifləməsinə İL-2-nin az olması ilə əlaqələndirilir və bu sitokini Kupffer hüceyrələrini regenerasiya üçün fəallaşdıran faktor hesab edilir (132). Lakin, bu baxışı təkzib edən bir çox dəlillər vardır. Belə ki, aktivləşmiş T-limfositlərdən İL-2 -nin ifrazı və İL-2 reseptorlarının blokatorları olan siklosporin A və FK-506 kimi immunosupressorlar istifadə edildikdə, qaraciyər regenerasiyasının zəifləmədiyi, hətta sür'ətləndiyi aşkar edilmişdir (71, 145). Bu fakt, İL-2-nin qaraciyər regenerasiyasını başlandıran yox, əngəlləyən faktor olduğu fikrinə gətirib çıxarır. Guman edilir ki, İL-2 Kupffer hüceyrələrindən regenerasiya yox, sitolitik maddələrin ifrazını artırır (144).

**Fibrinin, fibronektinin, və sitoliz məhsullarının** makrofaqları, o cümlədən də Kupffer hüceyrələrini aktivləşdirməsi faktına əsaslanaraq, onların qaraciyər regenerasiyasında aktivator olduğunu göstərilir (81, 82, 138, 174). Lakin fibrin olmayan *in vitro* şəraitində də Kupffer hüceyrələrinin aktivləşməsi və regenerasiyanın getməsi bu fikri inkar edir.

**Endotoksin** qram-mənfi hüceyrələrin membranının tərkib hissəsi olan lipopolisaxariddir və immun sistemin, xüsusən də makrofaqların, o cümlədən Kupffer hüceyrələrinin ən əsas stimulyatoru olaraq, son illər geniş müzakirə olunur. Müasir baxışlara görə, endotoksin birbaşa

sitotoksik tə'sir göstərmir, o makrofaqları aktivləşdirərək iltihabi mediatorların ifrazına səbəb olur.



Şəkil 12. Kupffer hüceyrələrinin özünü-tənzim mexanizmləri

Sepsisin (indiki baxışlara görə iltihab reaksiyanın) patogenezi də, məhz endoksinin tə'siri ilə makrofaqların, xüsusən də Kupffer hüceyrələrinin aktivləşməsi ilə izah edirlər (37, 88). Endotoksinin qaraciyər regenerasiyasındakı rolu da Kupffer hüceyrələrinin aktivləşdirməsi ilə əlaqələndirilir (52, 88). Abiotik mühitlərdə saxlanan mikrobsuz heyvanlarda və endotoksinə davamlı olan heyvanlarda regenerasiyanın zəif getməsinə endotoksinin və buna qarşı reaksiyanın olmaması ilə izah edirlər (26, 132). Endotoksin yeridildikdə abiotiklərdə regenerasiya sür'ətlənmiş, rezistanslarda isə zəif olaraq qalmışdır. Hesab edilir ki, az miqdardakı endotoksin Kupffer hüceyrələrinin aktivatorudur və regenerasiyanı sür'ətləndirir (12, 26, 132).

Kupffer hüceyrələrinin qaraciyər regenerasiyasında iştirakı inkaredilməz bir fakt olduğu halda, təbii olaraq belə bir sual ortaya çıxır: *Kupffer hüceyrələri fəallaşdıqda böyümə faktorları ilə birlikdə sitotoksik maddələr də ifraz etdiyi halda, nə üçün hepatositlərdə yayılmış zədələnmələr baş vermir?* Hazırda bu sualın cavabını regenerasiya dövründə hepatositlərdə və Kupffer hüceyrələrində baş verən məxsusi dəyişikliklər və Kupffer hüceyrələrinin autorequlyasiyası ilə izah edilir (Şəkil 12). Regenerasiya dövründə hepatositlərdən "istilik şoku zulalı" adlı qoruyucu maddənin ifraz edildiyi və bunun böyüməkdə olan hepatositləri zədələyici tə'sirlərdən qoruduğu bildirilir.

Kupffer hüceyrələri fəaliyyətinin tənzimləyiciləri kimi prostaqlandinlər və arginin aminturşusu hesab edilir ki, bunlar Kupffer hüceyrələrinin çox aktivləşməsinə əngəlləyir (148). Prostaqlandin (PQ) sintezi blokatoru olan indometasin regenerasiyanı azaltmış, prostaqlandin E<sub>2</sub> (PQ E<sub>2</sub>) verildikdə isə, regenerasiya sür'ətlənmişdir. Hesab edilir ki, regenerasiya dövründə Kupffer hüceyrələri çoxlu miqdarda PQ ifraz edir və PQ isə autorequlyator kimi bu hüceyrələrdən sitolitik maddələrin, xüsusən də TNF-in ifrazını əngəlləyir (21, 123).

İkinci amil kimi, arginaza fermenti və arginin aminturşusunun rolu qeyd edilir. Arginaza sidik cövhəri sintezi fermentlərindən olub, arginin sidik cövhərinə və ornitinə parçalayır. Arginazanın qaraciyərdəki aktivliyi digər toxumalardakından 25 dəfə çoxdur və bu qaraciyərdə argininin az konsentrasiyasını tə'min edir. Arginin PQ sintezi inhibitoru sayılır və onun azlığı PQ sintezinin artmasına və dolaylı olaraq, sitokin ifrazının azalmasına şərait yaradır (52, 123).

Regenerasiya dövründə Kupffer hüceyrələrində baş verən məxsusi dəyişikliklərə, PQ ifrazının artması, TNF- ifrazının azalması və bu hüceyrələrin endotoksinə reaksiyasının dəyişməsi aid edilir. Normal və rezeksiya edilmiş qaraciyərlərin endotoksinə qarşı reaksiyalarının müqaisəsi göstərmişdir ki, normal qaraciyərlərdə endotoksin TNF ifrazını

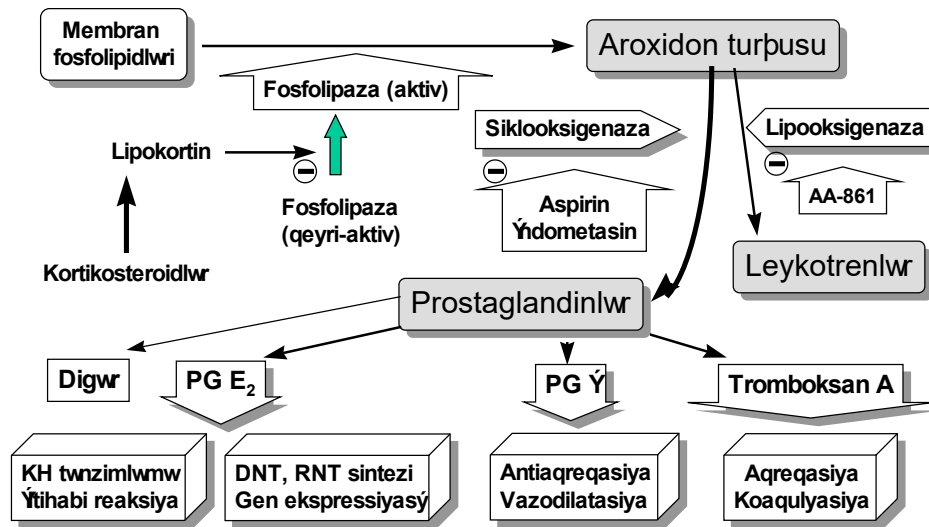
artırdığı və bunu PQ inhibitorları dəyişdirmədiyi halda, regenerasiya dövründə endotoksinin tə'sirindən TNF ifrazı zəifləyir (21, 52, 123). Beləliklə, immun sistemin, xüsusən də Kupffer hüceyrələrinin regenerasiya prosesində aktiv iştirak etdiyi inkaredilməz dəlil kimi ortaya çıxır.

### Prostaqlandinlər və qaraciyər regenerasiyası

Prostaqlandinlər (PQ) doymamış yağ turşusu olan araxidon turşusunun sintez olunan, yüksək bioloji fəallıqları, əksər toxumalarda sintez olunmaları, qısamüddətli tə'sir effekti, tez sintez olunması və parçalanmaları (20 saniyədən 5 dəqiqəyə qədər) ilə səciyyələnən birləşmələrdir. Bu xüsusiyyətlərinə görə prostaqlandinlər qan dövrəsinə az keçir və sistemik effekt törədə bilmirlər. Bunlarla əlaqədar və eyni mühitdə bir-birinə əks nümayəndələri sintez olunduğu üçün, PQ fizioloji proseslərin başlıca yerli humoral tənzimləyiciləri kimi qəbul edilir.

Mə'lum olmuşdur ki, fosfolipaza A fermenti hüceyrə membranında fosfolipidləri parçalayaraq, araxidon turşusunun çıxmasına səbəb olur. Araxidon turşusu isə, iki qrup bioloji aktiv maddələrin sələfi sayılır: siklooksigenaza fermentinin tə'sirindən əmələ gələn prostaqlandinlər və lipooksigenaza fermentinin tə'sirindən əmələ gələn leykotrenlər. Qlükokortikoidlər lipokortin adlı ara enzimin vasitəsi ilə fosfolipaza fermentini əngəllədiyi üçün, həm PQ, həm də leykotrenlərin sintezini dayandırır. Siklooksigenaza fermentinin inhibitorları isə (aspirin, indometasin, parasetamol kimi, qeyri-steroid iltihabələhinə maddələr) yalnız PQ sintezini ləngidir (Şəkil 13).

Kimyəvi quruluşuna görə PQ-nin müxtəlif növləri vardır və bu onların tə'sir effektlərində də özünü biruzə verir<sup>3</sup>. İnsanlarda ən çox öyrənilən və rast gəlinən prostaqlandinlərə PQ E<sub>2</sub>, PQ F<sub>2</sub>, PQ İ<sub>2</sub> (prostasiklin) və tromboksan aid edilir.



Şəkil 13. Prostaqlandin sintezi və tə'sir mexanizmi

Tromboksan A<sub>2</sub> trombositlərdən ifraz olunan güclü koagulyantdır, onun antoqonisti prostasiklin isə, endotel hüceyrələrindən ifraz olunur və antikoagulyant tə'sirə malikdir.

<sup>3</sup> Prostaqlandinlər adlarını ilk dəfə protat vəzində alınışlarına görə almışlar və kimyəvi quruluşuna görə beşbucaqlı həlqədən və ona birləşmiş karbon zincirindən ibarətdirlər. Prostaqlandinlərin kimyəvi formulunu yazarkən beşbucaqlı həlqənin quruluşu (A, B, E, F, İ və s.), yan zincirdə olan ikiqat bəndlərin sayı (1, 2, və s.) və hidroksil qruplarının orientasiyası (α, β və s.) nəzərə alınır.

Tədqiqatlar göstərir ki, qaraciyər regenerasiyasında ən aktiv rolu olan **prostaqlandin E<sub>2</sub>-dir** (14). PQ E<sub>2</sub> stimulyator faktorların tə'siri ilə Kupffer hüceyrələrindən ifraz olunur. PQ E<sub>2</sub>-nin qaraciyər regenerasiyasına iki yolla tə'sir etdiyi fərz edilir. *Birincisi*, PQ E<sub>2</sub> Kupffer hüceyrələrini tənzim edən faktor kimi qəbul edilir. Bu halda PQ E<sub>2</sub>-nin KH-dan hepatositləri zədələyəcəkdir TNF ifrazını azaltması göstərilir (21). *İkincisi*, PQ E<sub>2</sub>-nin birbaşa olaraq, hepatosit proliferasiyasını artırdığı hesab edilir. PQ E<sub>2</sub> sintezi blokatorlarının hepatosit proliferasiyasını azaltması, PQ E<sub>2</sub>-nin sintetik analoqunun isə, proliferasiyanı artırması bu fikri təstiqləyir (97, 156, 161). Ancaq, PQ E<sub>2</sub>-nin hepatosit proliferasiyasına tə'sir mexanizmləri dəqiq mə'lum deyil. Hesab edilir ki, prostaqlandin birbaşa olaraq və ya hüceyrədaxili köməkçilər vasitəsilə nüvədə DNT və RNT sintezini artırır.

İnsan orqanizmində aktiv rolu olan digər prostaglandinlərdən **proastasiklinin (PQ I<sub>2</sub>)** də qaraciyər regenerasiyasını artırır (14, 168). Güman edilir ki, prostasiklin damarları, xüsusən də, portal damarları genişləndirdiyi üçün, qaraciyərə gələn portal qanı artırır və bu da regenerasiyaya müsbət tə'sir göstərir.

Beləliklə, prostaqlandinlərin qaraciyər regenerasiyasında rolu hələl tədqiqat səviyyəsindədir və PQ E<sub>2</sub>-nin əhəmiyyəti daha çox diqqəti cəlb edir. Amma PQ E<sub>2</sub>-nin sintetik analoqunun klinik tətbiqi bu günə qədər geniş öyrənilməmişdir.

### ***Hormonlar və qaraciyər regenerasiyası***

Son illər ortaya çıxan bir neçə elmi dəlillər **insulin və qlükaqonun** başlıca hepatotrop faktor olduğu və qaraciyər regenerasiyasında aparıcı rol oynadığı haqqındakı əvvəllər mövcud olan fikri inkar etməyə başlamışdır. Portal qanı kəsilmiş qaraciyərə Langerhans adacıqları köçürülməsinə baxmayaraq, regenerasiya zəifləmişdir. Glükaqon və insulin ayrı-ayrı tətbiq edildikdə regenerasiyanın gedişinə tə'sir etməmişdir, EBF ilə birgə istifadə edildikdə isə, regenerasiyanı sür'ətləndirmişdir (87). Bunlardan başqa, insulin və qlükaqonun qaraciyər rezeksiyasından sonra dəyişmə dinamikasının digər əməliyyatlardan sonrakı dinamikadan fərqlənməməsi də bu hormonların qaraciyər regenerasiyasında birbaşa rol oynamadığını göstərir (50). Lakin, insulin və qlükaqonun hüceyrədəki metabolizm proseslərinə tə'sir göstərərək, dolayı yolla da olsa, regenerasiyada iştirak etdiyi inkaredilməzdir (111). Son illər insulinəbənzər böyümə faktorunun və onun reseptorunun regenerasiyada rolu üzərində daha çox durulur (130).

**Cinsiyyət hormonlarının** qaraciyər regenerasiyasında rolu ilə əlaqədar müxtəlif fikirlər var. Rezeksiyadan sonra cinsiyyət hormonlarının dəyişmə dinamikasının öyrənilməsi göstərir ki, ilk 24-48 saat ərzində estrogenlərin, 48-96 saat ərzində isə androgenlərin müvəqqəti artması baş verir (49, 50). Lakin, eyni dinamika digər əməliyyatlardan sonra da müşahidə edilmişdir və ona görə də, cinsiyyət hormonlarının dəyişməsinin qaraciyər regenerasiyasına məxsus olmadığı, əksinə, cərrahi stress ilə əlaqədar olduğu bildirilir (90). Bundan başqa, **androgenlərin** və onların **antoqonistin** (*flutamid*) qaraciyər regenerasiyasına ciddi tə'sir göstərmədiyini də, androgenlərin və onların reseptorlarının qaraciyər regenerasiyasında böyük əhəmiyyəti olmadığını ortaya çıxarır (142). Lakin, cinsiyyətin və cinsiyyət hormonlarının hepatositlərin dərmanlara qarşı həssaslığını dəyişdirdikləri bildirilir. Xüsusən, estrogenlərin tə'siri ilə hepatositlərin bir çox dərmana qarşı həssaslığının azaldığı ədəbiyyatda göstərilir (53).

**Kortikosteroidlərin** qaraciyər regenerasiyasını zəiflətdiyi qeyd edilir (156). Kortikosteroidlərin qaraciyər regenerasiyasına zəiflədici tə'siri bir neçə mexanizm ilə izah edilir:

1. Kortikosteroidlər birbaşa olaraq nüvədə bir çox genlərin aktivləşməsini əngəlləyir. Bu tə'sir, xüsusən də toxuma antigenlərini sintez edən genlərin inaktivasiyası, bilindi ki, kortikosteroidlərin immunosupressiya mexanizmlərindən biridir.



2. Kortikosteroidlər immun hüceyrələrdən, o cümlədən Kupffer hüceyrələrindən sitokinlərin ifrazını əngəlləyir ki, bu da bilindiyi kimi, iltihabəleyhinə və immunosupressiv effek törədir.
3. Kortikosteroidlər lipokortin ara fermentin köməyi ilə membran fosfolipaza A fermentini əngəlləyərək PQ sintezini azaldır.

**Somatostatinin** qaraciyər regenerasiyasını zəiflətməsini onun PQ sintezini, zülal sintezini və APUD hüceyrələri blokada etməsi ilə izah edilir (71).

**Simpatomimetik hormonların** (adrenalin və noradrenalin) və reseptorlarının ( $\alpha$  və  $\beta$ -adrenoreseptorlar) qaraciyər regenerasiyasında rolu öyrənilmişdir. Tədqiqatlar göstərir ki,  $\alpha$  və  $\beta$ -adrenoreseptorlar regenerasiyanın mərhələlərindən asılı olaraq, müxtəlif funksiya daşıyırlar. İlk 4 saat ərzində  $\alpha$  və  $\beta$ -adrenoreseptorlar regenerasiyaya müsbət, 16 saatdan sonra isə mənfi tə'sir göstəriirlər. Adrenomimetiklərin və adrenoreseptorların regenerasiya prosesinə tə'sir mexanizminə gəlincə, onların birbaşa olaraq genlərə tə'sir etmədiyi, bu tə'sirin "adrenoreseptor - cAMF-  $Ca^{++}$ - Ornitin dekarboksilaza - regeneratör aminlər (putressin, spermin) - mRNT sinezi" zənciri ilə izah edirlər. Adrenoblokatorların və  $Ca^{++}$ -kanalı blokatorlarının tə'sir effektlərinin oxşar olması da, adrenoreseptorların və  $Ca^{++}$ -un eyni tə'sir mexanizminə malik olduğunu göstərir (27, 29, 76, 110, 119, 155).

Beləliklə, adrenomimetiklərin qaraciyər regenerasiyasına tə'sir effektinin fazalı xarakter daşdığı və bu tə'sirin mexanizmində adrenoreseptorların və  $Ca^{++}$  ionlarının rolu olduğu ortaya çıxır.

### ***Elektrolitlər və qaraciyər regenerasiyası***

$Ca^{++}$  ionlarının DNT sintezi və regenerasiya üçün mühüm rol oynadığı bildirilir (38, 172). D vitamini azlığında və  $Ca^{++}$ -kanalı blokatorları istifadə edildikdə, qaraciyər regenerasiyasının zəiflədiyi müşahidə edilmişdir (29, 38, 155).  $Ca^{++}$  ionlarının regenerasiyaya tə'sirini bir neçə yolla izah edirlər. Hesab edilir ki,  $Ca^{++}$  ionları hüceyrə daxilinə keçərək bir tərəfdən ornitin dekarboksilaza (ODK) fermentini aktivləşdirir, digər tərəfdən isə, hüceyrədaxili nəqliyyat zülalı olan kalmodullin ilə birləşərək timidin kinaza, timidin sintetaza fermentlərini və DNT sintezini fəallaşdırır. Kalmodullinin özü sərbəst olaraq ODK fermentini aktivləşdirə bilər ki, bu da RNT sintezini sür'ətləndirir.

Rezeksiyadan sonra qandakı  $K^{+}$  və  $Zn^{++}$  ionlarının azaldığı  $Cu^{++}$  səviyyəsində isə ciddi dəyişiklik müşahidə olunmur.  $K^{+}$  ionlarının zülal sintezində,  $Zn^{+}$  ionlarının isə, DNT sintezində rolu vardır. Amma, bu elementlərin verilməsi regenerasiya prosesində ciddi dəyişiklik yaratmamışdır.

### ***Lipid peroksidləşməsi və qaraciyər regenerasiyası***

Lipid peroksidləşməsinin (LP) qaraciyər regenerasiyasındakı rolu ilə əlaqədar müxtəlif fikirlər ortaya çıxmışdır. Aşağıda göstərilən faktlara əsaslanaraq, qaraciyər regenerasiyasında lipid peroksidləşməsinin artdığı bildirilir:

1. Regenerasiya vaxtı Kupffer hüceyrələrinin aktivləşməsi və sərbəst oksigen radikalları ifraz etməsi (103).
2. Rezeksiya edilmiş qaraciyərdə endotoksinin tə'siri ilə asanlıqla massiv qaraciyər nekrozu törədilməsi və bunun regenerasiya edən qaraciyənin sərbəst oksigen radikalı ifraz etmə qabiliyyətinin artması ilə əlaqədar olması (43, 103)
3. Regenerasiya vaxtı LP-nin artması və 24-cü saatda maksimuma çatmasının eksperimentdə müşahidə edilməsi (74, 80, 109, 136)

4. Antioksidantlar ( $\alpha$ -tokoferol, askorbin turşusu, fol turşusu, superoksid dismutaza, allopurinol) istifadə edildikdə qaraciyər regenerasiyasının artması (74, 109, 115, 116).

Lakin, bunun əksinə olaraq, göstərilir ki, rezeksiyadan sonra LP-də baş verən dəyişikliklər dövrü xarakter daşıyır və DNT sintesi ilə mənfi korrelyasiya təşkil edir, yəni DNT sintezinin intensivləşdiyi dövrlərdə LP azalır və əksinə. LP-nin dövrü dəyişikliklərinin əsasında prooksidant və antioksidant faktorlar arasındakı nisbət dəyişməsinin durduğu fərz edilir.

Regenerasiya vaxtı qaraciyər toxumasında sərbəst oksigen radikallarının ifrazı, LP-nin inkişaf mexanizmləri və bunların regenerasiya ilə əlaqə mexanizmləri bugünə qədər tam açıqlanmamışdır. Sərbəst oksigen radikalları mənbəyinin aktivləşmiş KH və hepatositlər olduğu hesab edilir. Hepatositlərdə oksigen radikallarının mikrosomal oksidaza sistemi və ksantin oksidaza fermenti tərəfindən əmələ gətirildiyi guman edilir. Regenerasiya vaxtı LP-nin artmasının hüceyrələ membranlarının bölünməsi və atipik hüceyrələrin lizisi üçün yararlı olduğu da düşünülür.

### ***Qaraciyər regenerasiyasına təsir edən digər amillər***

Rezeksiyadan sonra operativ stress və portal qan dövründəki dəyişikliklərlə əlaqədar mə'dədə stress xoraları əmələ gələ bilər. Bu xoraların profilaktika və müalicəsi üçün *H<sub>2</sub>-blokatorlar (simetidin, ranitidin, famotidin, nazotidin) və ya H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> nasosu blokatorları (omeprazol)* kimi, antiasidlərdən istifadə edilməsi lazım gəlir. Buna görə də, antiasidlərin qaraciyər regenerasiyasına təsiri klinik maraq doğurur. Tədqiqatlar göstərmişdir ki, H<sub>2</sub>-blokatorlar, xüsusən simetidin hepatositlərdə Sitoxrom-450 oksidaza sistemini<sup>4</sup> (mikrosomal oksidaza sistemi) əngəlləyir və regenerasiyanı azaldır. Omeprazolun isə qaraciyər regenerasiyasını sürətləndirdiyi ortaya çıxmışdır. Ona görə də, qaraciyər rezeksiyalarından sonra stress xoralarının profilaktika və müalicəsi üçün H<sub>2</sub>- blokatorlar yox, omeprazol məsləhət görülür (4).

---

<sup>4</sup> Sitoxrom-450 qaraciyər mikrosomlarında yerləşən oksidləşdirici ferment sistemidir. Bu sistem ksenobiotikləri oksidləşdirərək zərərli maddələri vüqədən çıxarıb oksigen radikalları əmələ gətirir və onların zərərli təsirlərini azaldır.

**Cədvəl 1. Qaraciyər regenerasiyasına tə'sir edən faktorlar və tə'sir mexanizmləri**

**A). Böyümə faktorları**

<i>Adı</i>	<i>Təbiəti</i>	<i>Mənşəyi</i>	<i>Tə'sir effekti və mexanizmi</i>	<i>Ədəbiyyat</i>
CAAT	Qaraciyər spesifik transkripsional faktor	c-jun geni məhsulu	Artırır. Regenerator genləri aktivləşdirir	147
Endotelial böyümə faktoru (EndBF)	Polipeptid	Endotel	Artırır. EndBF reseptorlarına birləşərək regenerator genləri aktivləşdirir	102
Epidermal böyümə faktoru (EBF)	Polipeptid-53 aminturşu, erb-B geni məhsulu	Trombosit və digər hüceyrələr	Artırır. EBF reseptorlarına birləşərək regenerator genləri aktivləşdirir	40, 41, 163
Fibroblast böyümə faktoru (FBF)	Polipeptid, c-met onkogeni məhsulu	Makrofaq	FBF reseptorlarına birləşərək regenerator genləri aktivləşdirir	64
Hepatosit böyümə faktoru (HBF)	Polipeptid, c-met geni məhsulu	Kupffer hüceyrələri, ağciyər, böyrək	Artırır. HBF reseptorlarına birləşərək regenerator genləri aktivləşdirir	40, 41, 64
İnsulinəbənzər böyümə faktoru- $\alpha$ (İBBF- $\alpha$ )	Polipeptid	APUD və retikuloen-dotelial hüceyrələr	Artırır. İBBF reseptorlarına birləşərək regenerator genləri aktivləşdirir	130
İnsulinəbənzər böyümə faktoru- $\beta$ (İBBF- $\beta$ )	Polipeptid	APUD və retikuloendotelial hüceyrələr	Azaldır. İBBF reseptorlarına birləşərək regenerator genləri əngəlləyir	130
PHF/NF-kappa B	Transkripsional faktor	c-jun geni məhsulu	Regenerator genləri aktivləşdirir	147
Poliaminlər (putressin, spermin, spermidin)	Ornitin aminturşusu məhsulu	Bağırsaqda, hepatositdə ODK fermenti vasitəsi ilə sintez olunurlar	Artırır. DNT və RNT sintezi aktivatorları	30, 31, 149
Stat3	Transkripsional faktor	c-jun geni məhsulu	Artırır. Regenerator genləri aktivləşdirir	147
Transformasiyaedici böyümə faktoru- $\alpha$ (TBF- $\alpha$ )	Polipeptid, erb-B geni məhsulu	Trombosit, retikuloendotelial hüceyrələr	Artırır. TBF reseptorlarına birləşərək regenerator genləri aktivləşdirir	40, 41, 57, 64
Transformasiyaedici böyümə faktoru- $\beta$ (TBF- $\beta$ )	Polipeptid aminturşu	112 Trombosit retikuloendotelial hüceyrələr	Azaldır. TBF reseptorlarına birləşərək regenerator genləri əngəlləyir	40, 41, 57, 64

**B). İmmun faktorlar**

<i>Adı</i>	<i>Təbiəti</i>	<i>Mənşəyi</i>	<i>Tə'sir effekti və mexanizmi</i>	<i>Ədəbiyyat</i>
Endotoksin	Bakterial lipopolisaxarid	Bağırsaqda qram(-) bakteriya	Artırır (az dozalarda). Kupffer hüceyrələri aktivatoru	26, 132
Fibronektin	Sitokin (birləşdirici faktor)	Makrofaq	Artırır. İmmun sistemi aktivləşdirir	82, 138
FK-506	İmmunosupressor	Ekzogen	Artırır. İL-2 sintezini və reseptorlarını blokada edir	46, 71
Gadolinium xlorid		Ekzogen	Azaldır. Kupffer hüceyrəsi blokatoru	2, 141
Gum Arabika		Ekzogen	Azaldır. Kupffer hüceyrəsi blokatoru	103
İnterferon $\gamma$ (İNF- $\gamma$ )	Sitokin	Limfosit, makrofaq	Azaldır. Kupffer hüceyrələrini və sitotoksik T-limfositləri aktivləşdirir	127
İnterleykin-1 (İL-1)	Sitokin	Kupffer hüceyrəsi	Artırır. Uyğun reseptorlara birləşərək regenerativ genləri aktivləşdirir	147
İnterleykin-2 (İL-2)	Sitokin	T-Limfosit	Azaldır. Kupffer hüceyrələrini və sitotoksik T-limfositləri aktivləşdirir	127, 145, 165
İnterleykin-6 (İL-6)	Sitokin	Kupffer hüceyrəsi	Artırır. Uyğun reseptorlara birləşərək regenerativ genləri aktivləşdirir	147
Koliçisin	İltihabəleyhinə dərman	Ekzogen	Azaldır. Zülal sekresiyasını azaldır, Kupffer hüceyrələrinin blokada edir	13
Limfositlə aktivləşdirilən killerlər (LAK)	Limfosit		Azaldır. Kupffer hüceyrələrindən TNF ifrazını artırır	144
OK-432	Streptokokk preparatı	Streptokokk	Artırır. İmmunostimulyator	72
Prodiqiozan	Bakterial lipopolisaxarid	Qram (-) bakteriya	Artırır. İmmunostimulyator	1
Siklosporin A	İmmunosupressor	Ekzogen	Artırır. İL-2 sintezini və reseptorlarını blokada edir	46, 71
Tumor nekrozu faktoru (TNF)	Sitokin, polipeptid, 157 aminturşu	Makrofaq	Azaldır (yüksək dozalarda). İL- sintezini artırır	145, 148, 165

### *C). Hormonlar və hormonabənzər maddələr*

<i>Adı</i>	<i>Təbiəti</i>	<i>Mənşəyi</i>	<i>Tə'sir effekti və mexanizmi</i>	<i>Ədəbiyyat</i>
$\alpha$ - və $\beta$ -adrenoblokatorlar	Dərman	Ekzogen	Azaldır. ODK fermenti blokadası	29, 110, 119
Adrenomimetiklər və reseptorları	Hormon	Böyrəküstü vəzi	Artırır. ODK fermenti aktivaorları	29, 110, 119

<i>Adı</i>	<i>Təbiəti</i>	<i>Mənşəyi</i>	<i>Tə'sir effekti və mexanizmi</i>	<i>Ədəbiyyat</i>
Androgenlər və reseptorları	Hormon	Böyrəküstü vəz	Dəyişdirmir	90, 142
Bombezın	Bağırsağ epitelı böyümə faktoru	Bağırsağ	Artırır. Böyümə faktoru	20
Estrogen	Hormon	Yumurtalıq	Dəyişdirmir. Dığər dərmanların tə'sirini modifikasiya edir	49, 50
Flütamid	Androgen antoqonisti	Ekzogen	Dəyişdirmir.	142
İndometasin	İltihabəleyhinə dərman	Ekzogen	Azaldır. Siklooksigenaza fermenti blokatoru, PQ sintezini azaldır	97
İnsulin	Hormon	Mə'dəaltı vəzi β hüceyrələri	Artırır. Enerji tə'minatı və zülal sintezini artırır	87, 111
Leykotrenlər	Aroxidon turşusunun lipooksige-neza fermenti məhsulları	Endogen	Azaldır	8, 160
Prolaktin	Hormon	Hipofiz	Artırır. Protein kinaza aktivatoru	19
Prostaglandin E <sub>2</sub> (PQE <sub>2</sub> )	Aroxidon turşusu məhsulu	Ekzo- və endogen	Artırır. DNT sintezi aktivatoru	21, 97, 161
Prostasiklin (PQI <sub>2</sub> )	Aroxidon turşusu məhsulu	Ekzo- və endogen	Artırır. Portal qangəlimini artırır	14, 168
Qlükaqon	Hormon	Mə'dəaltı vəzi α hüceyrələri	Artırır. Enerji tə'minatını artırır	111, 87
Qlükokortikoidlər	Hormon	Böyrəküstü vəzi	Azaldır. Kupffer hüceyrəsi blokatoru, Fosfolipaza fermenti blokadası, PQ və Leykotren sintezi blokatoru, gen açılmasının əngəllənməsi	156
Somatostatin	Hormon	Hipofiz	Azaldır. Zülal sintezini azaldır	71, 118
Triyodtironin	Hormon	Qaxanabənzər vəzi hormonu	Artırır. Energetik stimulyator	48, 111
Xolesistokinin	Lokal hormon	Bağırsağ	Artırır. Bötümə faktoru?	20, 134

### **Ç). Vitaminlər və qida maddələri**

<i>Adı</i>	<i>Təbiəti</i>	<i>Mənşəyi</i>	<i>Tə'sir effekti və mexanizmi</i>	<i>Ədəbiyyat</i>
Aminturşular		Ekzo-, endogen	Artırır. Aaabolik	84, 111
Askorbin turşusu	Vitamin C	Ekzogen	Artırır. Antioksidant tə'siri ilə hepatositləri zədələnmədən qoruyur	109
Fol turşusu	Vitamin	Ekzogen	Artırır. DNT sintezi və antioksidant	115, 116

<i>Adı</i>	<i>Təbiəti</i>	<i>Mənşəyi</i>	<i>Tə'sir effekti və mexanizmi</i>	<i>Ədəbiyyat</i>
Fruktoza	Karbohidrat	Ekzo-endogen	Artırır. Energetik	86, 105
Glükoza	Karbohidrat	Ekzo-,endogen	Artırır. Energetik	84, 111
Karnitin	Yağ turşuları metabolizmi kofaktoru	Mitoxondirilər	Artırır. Energetik	17, 24
Ketonlar	Yağ turşusu məhsulları	Xüsüsən qaraciyər	Artırır. Energetik	16
Nuklein turşuları		Endoğen	Artırır. Anabolik	68
Tokoferol asetat	Vitamin E	Ekzogen	Artırır. Antioksidant tə'siri ilə hepaatositləri zədələnmədən qoruyur	109, 111
Vitamin D		Ekzogen	Artırır. Hüceyrədə Ca <sup>++</sup> ionlarının artmasını tə'min edir	38
Yağ turşuları		Ekzogen	Artırır. Energetik	86, 125

#### ***D). Əməliyyatlar***

<i>Adı</i>	<i>Tə'sir effekti və mexanizmi</i>	<i>Ədəbiyyat</i>
İleokolektomiya	Artırır. İseosekal bölgədə regenerasiya inhibitorları var	69
Öd drenajı (daxili)	Dəyişdirmir	140
Öd drenajı (xarici)	Azaldır	140
Pankreatektomiya	Azaldır. Hepatotrop faktorların mənbəyi pankreatoduodenal bölgədir	83, 73
Pankreatektomiya	Dəyişdirmir	134
Porto-kaval şunt	Azaldır. Hepatotrop faktorların qaraciyərə gəlməsini azaldır	122
Qaraciyərin rezeksiya həcmının artması	Artırır- regenerasiya intensivliyini	
Splenektomiya	Artırır. Dalaq Kupffer hüceyrələrinin aktivatorudur	141, 153
Splenektomiya	Azaldır.	165

#### ***E). Antioksidantlar***

<i>Adı</i>	<i>Təbiəti</i>	<i>Mənşəyi</i>	<i>Tə'sir effekti və mexanizmi</i>	<i>Ədəbiyyat</i>
Superoksid dismutaza	Antioksidant enzim	Endogen	Artırır. Superoksid radikalını çevirir, peroksidasiyanı əngəlləyir və hepatozitləri zədələnmələrdən qoruyur.	74, 109, 115
Allopurinol	Antioksidant	Ekzogen	Artırır. Sərbəst oksigen radikallarını tutur, Peroksidasiyanı əngəlləyir və hepatozitləri zədələnmələrdən qoruyur	74, 109, 115

<i>Adı</i>	<i>Təbiəti</i>	<i>Mənşəyi</i>	<i>Tə'sir effekti və mexanizmi</i>	<i>Ədəbiyyat</i>
Vitamin E, C, folin turşusu			Bax yuxarı	

### *F). Müxtəlif faktorlar*

<i>Adı</i>	<i>Təbiəti</i>	<i>Mənşəyi</i>	<i>Tə'sir effekti və mexanizmi</i>	<i>Ədəbiyyat</i>
Aclıq qısamüddətli			Artırır. Yağ oksidləşməsini artıraraq enerji almaq imkanını asanlaşdırır	126, 135
Aclıq uzunmüddətli			Azaldır. Zülal sintezini azaldır	39
Albumin-bilirubin kompleksi	Kovalent birləşmiş albumin və bilirubin	Ekzo-, endoğen	Artırır. Anabolik	1
Mitramisin	Antibiotik	Ekzogen	Azaldır. c-myc, c-ras geləri blokatoru	22
Aprotinin	Proteinaz inhibitoru	Ekzogen	Artırır	82
Arginaza	Arginini ornitinə və sidik cövhərinə parçalayan ferment	Hepatosit	Artırır. Ornitin (poliamin sələfi) sintezini artırır	52, 123
Arginin	Aminturşu	Ekzo-, endogen	Azaldır. Hüceyrədaxilində PQ antoqonisti	52, 123
Atracurium	Mioreleksant	Ekzogen	Azaldır	121
Ca <sup>+</sup> ionları			Artırır. ODK fermenti sintezində iştirak edir	155
Ca <sup>+</sup> kanalı blokatorları		Ekzogen	Azaldır. Ca <sup>++</sup> ionlarının hüceyrəyə keçməsini əngəlləyir	155, 172
Doksorubsin	Antibotik	Ekzogen	Azaldır. Regenerasiyanı zəiflədir	143
Mitomisin	Antibotik	Ekzogen	Azaldır. Regenerasiyanı zəiflədir	143
Essensiale	Membran Fosfolipidləri	Endogen	Artırır. Anabolik	1, 79
Etil spirti	spirt	Ekzogen	Azaldır. ODK blokadası və poliaminlərin azalması	30, 31, 51, 172
Hepatosit stimulyator maddələr	Hepatositlərin sitozolu	Regenerasiya edən hepatosit	Artırır. Hepatrop və böyümə faktorları	1, 65, 170
Histamin H <sub>2</sub> blokatorları		Ekzogen	Azaldır. Sitoxrom P-450 inaktivasiyası	4

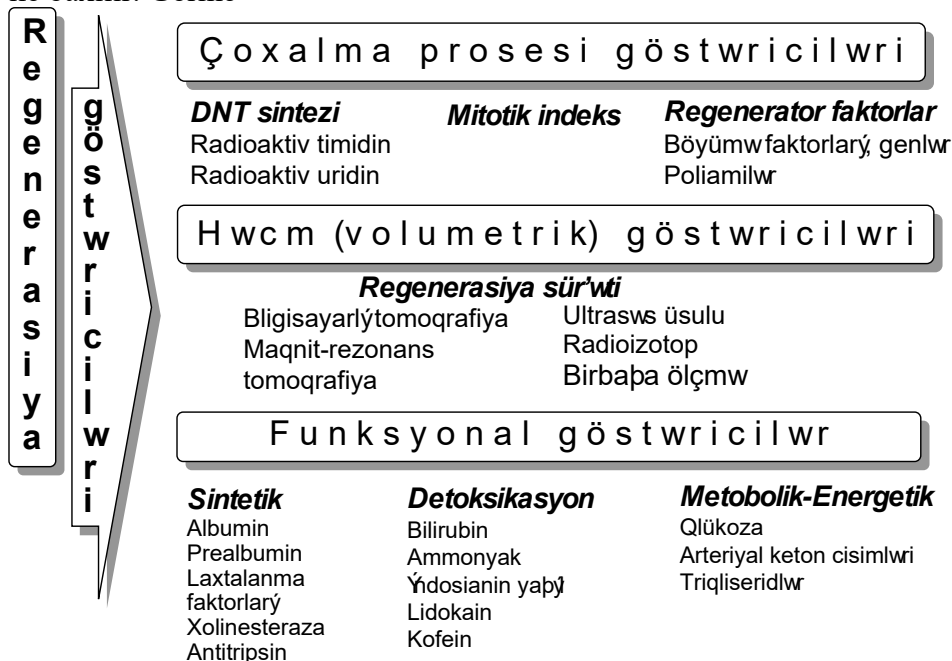
<i>Adı</i>	<i>Təbiəti</i>	<i>Mənşəyi</i>	<i>Tə'sir effekti və mexanizmi</i>	<i>Ədəbiyyat</i>
İşemiya			30 dəq. qədər olanı dəyişdirmir, 90 dəq. çox işemiya azaldır	96, 133
Kəskin hepatitli qaraciyər dializati	Dializat, 10.000 Dalton ağırlıqlı molekul	Endogen	Azaldır. DNT sintezi zəiflədicilər	63
Okadaik turşusu		Ekzogen	Azaldır. Protein fosfotaza, Timidin sintetaza fermentlərinin blokadası	158
Omeprazol	Hidrogen nasosu blokatoru	Ekzogen	Artırır. Sitoxrom P-450 sistemini əngəlləmir	4
Radiasiya			Azaldır DNT zədələnməsi	18, 36
Sikloheksamid		Ekzogen	Azaldır. Zülal sintezi blokatoru	5
Sisplatin	Antitumor	Ekzogen	Azaldır. Regenerasiya zəiflətməsi	143
Triflopetazin		Ekzogen	Azaldır. Ca <sup>++</sup> ionlarının hüceyrədaxili daşıyıcısı olan kalmodiliumun antoqonisti	155
Xolestaz			Təkan verir, ancaq regenerasiya inhibitorlarının (leykotrenlər) qaraciyərdə yığılmasına səbəb olur və regenerasiyanı ciddi dəyişdirmir	8, 44



REGENERASIYA GÖSTƏRİCİLƏRİ

Şübhəsiz ki, regenerasiyanı qiymətləndirmək, yə'ni regenerasiyanın gedişini, intensivliyini və tamamlandığını tə'yin etmək, klinik və eksperimental praktikada ən vacib məsələlərdən biridir. Bu qiymətləndirməyə əsaslanaraq, xəstələrdə əməliyyatdan sonrakı gediş və ağırlaşmaların erkən diaqnozu müəyyən edilir, müalicə taktikası seçilir, müxtəlif dərmanların və amillərin regenerasiyaya tə'siri tədqiq edilir. Mə'lumdur ki, regenerasiya toxumalarda gedən və orqanın anatomik və funksional cəhətdən bərpasını tə'min etməyə yönəlmiş hüceyrə çoxalması prosesidir. Buna əsaslanaraq, klinik və eksperimental praktikada regenerasiyanı qiymətləndirmək üçün istifadə olunan üsulların bir qrupu *qaraciyərdəki morfoloji dəyişiklikləri* (volumetrik göstəricilər), bir qrupu *çoxalma prosesini və intensivliyini* (DNT sintezi göstəriciləri, mitotik indeks, regeneratör faktorlar və genlər) digər qrupu isə *qaraciyərin funksional vəziyyətini* əks etdirir (**Şəkil 14**). Bu göstəricilərdən bir qrupu eksperimentdə (mitotik indeks, DNT sintezinin radioaktiv izotoplarla müayinəsi, birbaşa volumetrik ölçmə), digərləri isə (tomoqrafik və ultrasəs üsulları ilə qaraciyər həcminin ölçülməsi) klinik praktikada geniş yayılmışdır. Qaraciyərin funksional göstəriciləri və regeneratör faktorlar isə, həm klinik praktikada həm də eksperimental tədqiqatlarda istifadə edilir.

**Mitotik indeks** qaraciyər toxumasında mitoz mərhələsində olan hepatositlərin faizlə miqdarını göstərir. Qaraciyərdən alınan parça hemotaksillin-eozinlə boyanaraq işıq mikroskopu ilə baxılır. Görmə



Şəkil 14. Qaraciyərin regenerasiya göstəriciləri

sahəsində 400 dən 2000-ə qədər hepatosit sayılır və bunlardan neçə faizinin mitoz mərhələsində olduğu tə'yin edilir :

$$\text{Mitotik indeks} = \frac{\text{Mitoz mərhələsində olan hüceyrələrin miqdarı}}{\text{Görünən hüceyrələrin ümumi miqdarı}} \times 100$$

Böyümüş, səkkizşəkilli və ikilənmiş nüvəsi olan hepatositlər mitoz mərhələsində olan hüceyrələr olaraq qəbul edilir. Qaraciyər diffuz böyümə xüsusiyyətinə malik olduğu üçün onun bütün nahiyələrindəki mitotik indeks eyni olur.

Mitotik indeksi düzgün qiymətləndirmək üçün zaman amilini nəzərə almaq lazımdır. Belə ki, qaraciyərin regenerasiyası dövründə mitoz prosesinin intensivliyi parabolik bir əyri cızır: əvvəlcə artaraq maksimuma çatır, sonra isə azalır. Ona görə də, mitotik indeksin hesablanması mitozun maksimuma yetişdiyi zamanda aparmaq məsləhət görülür. Rezeksiyadan sonra maksimum mitoz dövrü canlıların növündən asılı olaraq dəyişir. Mitozun maksimuma çatması siçanlarda 24-36 saatlarda, dovşanlarda 36-48 saatlarda, itlərdə və donuzlarda 72-96 saatlarda, insanlarda isə 4-5-ci günlərdə baş verir.

Mitotik indeks eksperimental tədqiqatlarda geniş istifadə edilir. İnsanlarda bu göstəricinin istifadə edilməsi üçün biopsiya lazım gəlir ki, bu da travmatizm və etik nöqtəyi-nəzərdən düzgün sayılmır. Lakin, klinikada bəzi hallarda, xüsusən qaraciyər köçürülməsində qaraciyərdəki dəyişiklikləri müəyyən etmək üçün punksiyon, laparoskopik və ya açıq biopsilər alınaraq regenerasiya da qiymətləndirilə bilər.

**Regenerator faktorlar (böyümə faktorları və poliaminlər) və genlər** hazırda daha çox eksperimental işlərdə regenerasiyanın intensivliyini ölçmək üçün yox, regenerasiyanın mexanizmlərini və faktorların regenerasiyaya təsir mexanizmini araşdırmaq üçün istifadə olunur. Hepatosit böyümə faktorunun qandakı miqdarının qaraciyərdə gedən regenerasiya prosesi intensivliyini nə dərəcədə əks etdirməsi hələlik mübahisəlidir.

**DNT sintezi** intensivliyini ölçmək üçün hazırda bir çox üsul mövcuddur. Bunlardan ən geniş yayılanı radioaktiv nişanlanmış nukleotidlərin aktiv regenerasiya bölgəsində toplanma dərəcəsinin ölçülməsinə əsaslanan üsullardır. Bu məqsədlə radioaktiv timidin və ya uridin istifadə edilir. Bu üsullar eksperimental tədqiqatlarda geniş istifadə edilir və dəqiqliyi yüksək olan üsullardan sayılır. Lakin, mitotik indeksdə olduğu kimi, bu üsulda da zaman faktorunu nəzərə almaq lazım gəlir. Ş. Bayramovun biofiziki tədqiqatlarına görə, əksər biokimyəvi proseslərdə olduğu kimi, regenerasiya prosesində baş verən DNT sintezi də dalğavari şəkildə dəyişir və prosesin ümumi görünüşü sönən dalğa əyrisinə bənzəyir (11).

**Volumetrik göstəricilər** qaraciyər həcmnin ölçülməsinə əsaslanır və qaraciyər həcmnin bərpasını qiymətləndirmək üçün istifadə edilir. Əməliyyatdan öncə qaraciyərin həcmi, sonra isə rezeksiya olunan hissənin həcmi və vaxtaşırı olaraq regenerasiya edən qaraciyərin həcmi ölçülür. Bu nəticələrə əsaslanaraq, *parenximanın rezeksiya həcmi (PRH)*, *qaraciyər həcmnin bərpa səviyyəsi (QHBS)*, *qaraciyərin regenerasiya intensivliyi (QRİ)* və *qaraciyər həcmnin artma sür'əti (QHAS)* kimi göstəricilər hesablanır.

\* *Parenximanın rezeksiya həcmi (PRH)* qaraciyər parenximasının rezeksiya nəticəsində nə qədər azaldığının göstərir və aşağıdakı düsturla hesablanır:

$$PRH = \frac{\text{Çıxarılan qaraciyər parçasının həcmi} - \text{Əlvanın həcmi}}{\text{Qaraciyərin əməliyyatdan öncəki həcmi} - \text{Əlvanın həcmi}} \times 100$$

\* *Qaraciyər həcmnin bərpa səviyyəsi (QHBS)* rezeksiyadan sonra qaraciyərin əvvəlki parenxima həcmi nə dərəcədə bərpa etdiyini göstərir və aşağıdakı düsturla hesablanır:

$$QHBS = \frac{\text{Regenerasiya edilən qaraciyərin həcmi}}{\text{Qaraciyərin əməliyyatdan öncəki həcmi} - \text{Əlvanın həcmi}} \times 100$$

\* *Qaraciyərin regenerasiya intensivliyi (QRİ)*, müəyyən zaman fasiləsində qalan qaraciyərin nə dərəcədə böyüdüyünü göstərir və aşağıdakı düsturla hesablanır:

$$QRİ = \frac{\text{Regenerasiya etmiş qaraciyərin həcmi} - \text{vəziyyətdə qalan qaraciyərin həcmi}}{\text{Qaraciyərin vəziyyətdən öncəki həcmi} - \text{bipin həcmi}} \times 100$$

\* *Qaraciyərin həcmində artma sür'əti (QHAS)* bir gün ərzində qaraciyərin həcmində nə qədər böyüdüyünü göstərir (sm<sup>3</sup>/gün) və aşağıdakı düsturla hesablanır:

$$QHAS = \frac{\text{Qaraciyərin hazırkı həcmi} - \text{vəziyyətdə qalan qaraciyərin həcmi}}{\text{Zaman (gün)}} \times 100$$

*Qaraciyərin həcmi ölçmək üçün müxtəlif üsullardan istifadə edilir.*

1. *Tomoqrafik üsullarla (bilgisayarlı tomoqrafiya, maqnit-rezonans tomoqrafiyası)* klinikada geniş yayılmışdır. Mə'lumdur ki, bilgisayarlı tomoqrafiya və maqnit-rezonans tomoqrafiyası üsulları toxumanın müəyyən bir həcmindəki (sahəsindəki yox) maddələrin udduğu (Rentgen şüalarının udulmasına əsaslanan bilgisayarlı tomoqrafiya) və ya şüalandırıldığı (maqnit sahəsinin təsiri ilə atom nüvəsi spininin dəyişməsi nəticəsində baş verən şüalanmaya əsaslanan maqnit-rezonans tomoqrafiya) dalğaların kompüter hesablanması keçərək müstəvi üzərində şəkil formasına çevrilməsinə əsaslanır. Bu üsullarla qaraciyərin 0,5-1 sm qalınlıqlı kəsikləri alınır (təxminən 10-20 ədəd kəsik), kəsiklərin sahəsi (S) hesablanır və kəsiyin sahəsi onun qalınlığına (h) vurularaq hər kəsiyin həcmi tapılır. Kəsiklərin həcmələrinin cəmi qaraciyərin ümumi (V) həcmi verir:

$$V = S_1h_1 + S_2h_2 + S_3h_3 + \dots + S_nh_n$$

Tomoqrafiya üsullarının tətbiqi sayəsində qeyri-invaziv diaqnostikada olduğu kimi, orqan ölçülərinin və həcmində müəyyən edilməsində də böyük imkanlar yaranmışdır. Orqanların tomoqrafik ölçüləri ilə təbii ölçüləri arasında 10%-dən az fərqlər olur.

2. *Birbaşa volumetrik ölçmə üsulunda* qaraciyərin orqanizmdən çıxarılaraq həcmi təyin edilir. Bu üsul təbii ki, eksperimentdə mümkün olur. Birbaşa ölçmə üsulunda rezeksiya olunan qaraciyərin parçasının və regenerasiya edən qaraciyərin ölçüləri çıxarıldıqdan sonra ölçülür, qaraciyərin rezeksiyadan əvvəlki həcmi isə, təxmini yollarla hesablanır. Məsələn, siçanlarda sol lateral və orta paylar qaraciyərin həcmində təxminən 2/3 və ya 70% -ni təşkil edir, dovşanlarda isə orta pay ümumi həcmə təxminən 50%-ni təşkil edir.

3. *Ultrasəs ölçmə üsulunda* qaraciyərin eni, uzunluğu və qalınlığı ölçülür. Bu üsulla həcm dəqiq olaraq hesablanma bilmir, ancaq tomoqrafiyaya nəzərən ucuz və daşınabilir olduğu üçün törəmələrin və qaraciyərin ölçüləri haqqında ilkin və təxmini bilgiler almaq üçün istifadə olunur.

4. *Radioizotop üsulu* əvvəllər geniş istifadə olunmasına baxmayaraq, dəqiq olmadığı üçün və tomoqrafik üsulların meydana çıxması ilə əlaqədar hazırda həcm ölçmələri üçün geniş istifadə edilmir.

### ***Qaraciyərin funksional göstəriciləri***

Qaraciyərin funksional göstəriciləri bu orqanın orqanizmdəki rolunu bərpa etmə prosesini dəqiqləşdirmək üçün istifadə edilən və volumetrik göstəricilərdən daha həssas olan göstəricilərdir. Normal qaraciyərlərdə 30%-dən böyük həcmli rezeksiyalardan sonra

qaraciyərin bir çox funksiyaları ciddi olaraq azalır və bunların bərpası müəyyən zaman alır. Ona görə də qaraciyərin başlıca funksiyaları olan sintetik, detoksikasiya və metabolik-energetik funksiyalarını təyin edərək, qaraciyərin rezeksiyadan sonrakı regenerasiyasını qiymətləndirmək üçün ən vacib mə'lumat almaq olur.

### **Sintetik funksiyalar**

Sintetik funksiyalar dedikdə, qaraciyərdə orqanizmə yararlı maddələrin sintez olunması nəzərdə tutulur. Qaraciyərdə bir çox zülal, yağ, karbohidrat və s. tipli maddələr sintez olunur. Qaraciyərin sintetik funksiyasını qiymətləndirmək üçün klinikada geniş istifadə olunan albumin və protrombindən başqa, elmi tədqiqatlarda bir çox digər faktorlar da araşdırılır.

\* **Albumin** qaraciyərdə sintez olunan və plazmada onkotik təzyiği tə'min edən, transport və anabolik funksiyaları yerinə yetirən zülaldır. İnsan orqanizmində orta hesabla gündə 20 g albumin sintez edilir və bir o qədər də itirilir. Albuminin yarım parçalanma dövrü 18-20 gündür. Albuminin qanda azalması ya çoxlu miqdarda itirilməsi, ya da qaraciyərdə az sintez edilməsi ilə əlaqədardır. Xüsusən, qaraciyərin xroniki xəstəliklərində və böyük həcmli rezeksiyalarından sonra albuminin plazmada miqdarı azalır. Normada albuminin plazmada miqdarı 35-40 g/l-dir.

\* **Prealbumin** qaraciyərdə sintez olunan zülaldır və funksiyası albuminə yaxındır. Yarım parçalanma dövrü 1,9 gün olduğu üçün qaraciyərin sintetik funksiyasını qiymətləndirmədə albumindən daha həssasdır. Prealbumin sınağınadan orqanizmdə zülal sintezini, anabolik və katabolik vəziyyətləri və orqanizmin qidalanma vəziyyətini qiymətləndirmək üçün istifadə edilir. Prealbuminin plazmada miqdarı 100-400 mg/l-dir.

\* **Alfa<sub>1</sub>-antitripsin** qaraciyərdə sintez olunan glikoprotein olub, orqanizmdə ən vacib proteinaza inhibitorudur. Bu faktorun qaraciyərdə anadangəlmə sintezi azlığında uşaqlarda qaraciyər və ağciyər fibrozu baş verir ki, bu xəstəliyin müalicəsi qaraciyər köçürülməsi ilə mümkün olur. Alfa<sub>1</sub>-antitripsinin qanda tə'yini onun defisiti səbəbi ilə yerinə yetirilən qaraciyər köçürülməsində daha çox istifadə edilir.

Antihemofilik faktor (VIII faktor), toxuma plazminogen aktivatoru və urokinazadan başqa **laxtalanma, fibrinoliz faktorlarının və bunların inhibitorlarının** əksəriyyəti qaraciyərdə sintez olunur<sup>5</sup> (Cədvəl 2).

**Cədvəl 2 . Plazma laxtalanma faktorları və qaraciyərdə sintez olunan əks-laxtalanma faktorları.**

<i>Sayı</i>	<i>Adı</i>	<i>Sintez olunduğu orqan</i>
I	Fibrinogen	Qaraciyər, Kupffer hüceyrələri
II	Protrombin	Qaraciyər*
III	Toxuma faktoru (tromboplastini)	Qaraciyər və trombosit
IV	Ca <sup>++</sup>	
V	Proakselerin	Qaraciyər
VI	Adlandırılmamış	Faktor V aktivləşmiş forması olaraq qəbul edilir

<sup>5</sup> Antihemofilik faktor (VIII faktor) və toxuma plazminogen aktivatoru endotelə, urokinaza isə böyrəklərdə sintez olunurlar

<i>Sayı</i>	<i>Adı</i>	<i>Sintez olunduğu orqan</i>
VII	Prokonvertin	Qaraciyər*
VIII	Antihemofilik faktor	Endotel
IX	Kristmas faktoru (plazma tromboplastini)	Qaraciyər*
X	Stuart-Prover faktoru (trombokinaza-protrombini trombinə çevirən)	Qaraciyər*
XI	Plazma tromboplastin sələfi	Qaraciyər
XII	Hageman faktoru (təmas-kontakt faktoru)	Qaraciyər
XIII	Fibrini stabilləşdirən faktor	Qaraciyər
	Antitrombin III	Qaraciyər
	Plazminogen	Qaraciyər
	Alfa <sub>2</sub> -antiplazmin	Qaraciyər
	Protein C (V və VIII faktorların inhibitoru)	Qaraciyər*
	Protein S (VII faktor inhibitoru)	Qaraciyər*
	Antifibrolizin (α <sub>2</sub> makroqlobulin)	Qaraciyər
	Trombomodulin	Endotel
	Heparin-sulfat	Endotel

\* Faktorların sintezi və formalaşması üçün K vitamini tələb olunur.

Laxtalanma prosesi mürəkkəb, ardıcıl, trombositər və plazma faktorlarının iştirakı ilə gedən autokatalitik zəncirvari prosesdir və əks-laxtalanma və fibrinolitik sistemlərlə sıx əlaqədardır. Ona görə də, bu üç sistemi bə'zən ümumi adla *qanın aqreqat halını tənzimləyən sistem* adlandırılır. Çoxkomponentli və digər faktorlarla əlaqəli olduğu üçün, laxtalanma sisteminin vəziyyətini qiymətləndirmək üçün aşağıdakı qaydalardan istifadə edilir:

1. Laxtalanma sisteminin qiymətləndirərkən ayrı-ayrı faktorların qandakı miqdarının ölçülməsinə yox, aktivlik dərəcəsinə üstünlük verilir. Ayrı-ayrı faktorların ölçülməsi yalnız spesifik hallarda tələb olunur (xüsusən təkrarlayan, səbəbi klinik olaraq bilinməyən trombozlarda və YDDL5-də)
2. Mövcud laxtalanma sınaqlarının əksəriyyətində bir yox, bir neçə faktorun aktivlik dərəcəsi ortaya çıxır (Cədvəl 3).
3. Araşdırılan laxtalanma faktorlarını daha düzgün qiymətləndirmək üçün bir neçə laxtalanma sınağının nəticələri tutuşdurulur (Cədvəl 3).

### ***Cədvəl 3. Laxtalanma sınaqları və klinik əhəmiyyəti***

<i>Sınağın adı</i>	<i>İştirak edən faktorlar</i>	<i>Klinik interpretasiya</i>
Qanaxma zamanı	Trombositar və endotelial faktorların iştirakı ilə ilkin trombositar tıxacın əmələ gəlmə prosesini göstərir.	Trombositar və endotelial faktorların aktivliyini göstərir. Artması trompsitopeniya, trombositopatiya, endotel zədələnməsi və VIII faktor əksitkliyini göstərir.
Laxtalanma zamanı	Trombositar, plazma laxtalanma faktorları, əks-laxtalanma faktorları	Laxtalanma və əks-laxtalanma sistemi haqqında ümumi mə'lumat verir. AHTZ və TZ ilə tutuşdurularaq laxtalanma pozulmasının yeri müəyyən edilir.
Aktivləşdirilmiş rekalsifikasiya zamanı (ARZ)	Trombositar, plazma laxtalanma faktorları, əks-laxtalanma faktorları	Qanaxma zamanı ilə eyni, ancaq daha obyektiv üsul
Aktivləşdirilmiş hissəvi tromoplastin zamanı (AHTZ)	Yalnız plazma laxtalanma faktorları: internal (Hageman faktoru ilə başladılan) yolla olan laxtalanma prosesi ( XII, XI, IX, VIII, X, V, Ca <sup>+</sup> , II, I)	Plazma laxtalanma faktorlarının (xüsusən antihemofilik faktorların) və əks-laxtalanma faktorlarının aktivliyini göstərir. PZ ilə tutuşdurularaq antihemofilik faktorun, TZ ilə tutuşdurularaq əks-laxtalanma faktorlarının aktivliyi qiymətləndirilir. Heparinə daha həssasdır.
Protrombin zamanı və ya indeksi (PZ)	Yalnız plazma laxtalanma faktorları: eksternal (toxuma tromboplastini ilə başladılan) yolla olan laxtalanma prosesi (III, VII, X, V, Ca <sup>+</sup> , II, I)	Plazma laxtalanma faktorlarının (xüsusən K vitaminindən asılı olan faktorların) və əks-laxtalanma faktorlarının aktivliyini göstərir. AHTZ ilə tutuşdurularaq K vitaminindən asılı olan faktorların (II, VII, IX, X), TZ ilə tutuşdurularaq əks-laxtalanma faktorlarının aktivliyi qiymətləndirilir. K vitamini antaqonistləri ilə mülacədə nəzarət üçün və qaraciyər funksiyasını qiymətləndirmək üçün daha effektivdir, çünki, faktor VII buna həssasdır.
Trombin zamanı (TZ)	Əks-laxtalanma və Ca <sup>+</sup> , II, I faktorlar	Daha çox əks-laxtalanma faktorlarının aktivliyini göstərir.
Fibrinoliz	Fibrinolitik faktorlar: toxuma plazminogen aktivatoru, plazminogen, plazmin, antiplazmin	Fibrinolitik faktorların aktivliyini göstərir

<i>Sınağın adı</i>	<i>İştirak edən faktorlar</i>	<i>Klinik interpretasiya</i>
Qanaxma zamanı	Trombositar və endotelial faktorların iştirakı ilə ilkin trombositar tıxacın əmələ gəlmə prosesini göstərir.	Trombositar və endotelial faktorların aktivliyini göstərir. Artması trompsitopeniya, trombositopatiya, endotel zədələnməsi və VIII faktor əksitkliyini göstərir.
Fibrinin deqradasiya məhsulları (FDM)		Yüksək aktivlikli fibrinolizin göstəricisidir. Xüsusən yaygın damardaxili laxtalanma sindromunun (YDLS) diaqnozu üçün istifadə olunur
Retraksiya	Fibrin stabilizə edən faktor (XIII)	XIII faktorun aktivliyini göstərir.
Fibrinogen	I faktor	Laxtalanma sisteminin aktivliyini və qaraciyərin sintetik vəziyyətini göstərir

Qaraciyərdə sintetik prosesi qiymətləndirmək üçün daha çox *PZ sınağından* istifadə edilir. Ağır, kəskin və xroniki qaraciyər xəstəliklərində, xolestazlarda, böyük həcmli rezeksiyalarda və qaraciyər köçürülməsindən sonrakı ilk günlərdə hepatosellular yetməzlik və ya K vitamininin defisiti ilə əlaqədar, laxtalanma faktorlarının sintezi azalır və bu da PZ artması ilə təyin olunur. Bundan başqa, PZ sınağından K vitamini antoqonistləri (kumarin) ilə müalicədə nəzarət üçün də istifadə edilir. Normada PZ 10-13 saniyə arasında dəyişir və bu zamanın 3 saniyədən və ya 1,3 dəfədən çox uzanması qanaxma təhlükəsini xəbər verir. PZ saniyə ilə ölçülməsindən başqa, % və beynəlxalq nisbətə də ölçülə bilər.

\* ***AHTZ sınağı*** qaraciyərin funksional vəziyyəti ilə yanaşı entoteldən sintez olunan antihemofilik faktorlar və əks-laxtalanma faktorlarına da həssasdır. Ona görə də, bu sınaqdan endotelin yaygın zədələnməsi (qaraciyər köçürülməsi) və ya hipofunksiyası (hemofiliya xəstəliyi, vaskulitlər, sepsis və s.) ilə müşahidə olunan hallarda, əks-laxtalanma faktorların yüksək aktivliyi hallarında (heparinlə, antitrombinlə müalicədə) geniş istifadə olunur.

\* ***Fibrinogen*** qaraciyərdə Kupffer hüceyrələrində sintez olunmasına baxmayaraq, onun qandakı miqdarının təyini qaraciyərin funksional vəziyyəti haqqında təkbaşına dəqiq məlumat vermir. Çünki onun miqdarı laxtalanma sisteminin aktivliyindən də asılıdır və xüsusən yaygın damardaxili laxtalanma sindromunda (YDLS) çox azalır. Ona görə də fibrinogen miqdarını qiymətləndirərkən digər sınaqların nəticələrinə də baxmaq lazımdır. Normada plazmada fibrinogenin miqdarı 2-4 g/L təşkil edir.

\* ***Xolinesteraza*** hepatositlərdə sintez olunan və asetilxolini parçalayan fermentdir. Qaraciyərin sintetik funksiyasını qiymətləndirmək üçün nisbətən həssas sınaqlardan sayılır və köçürülən qaraciyərin funksional vəziyyətini qiymətləndirmək üçün istifadə olunur. Normada plazmada xolinesterazanın miqdarı 4,9-11,9 kV/L təşkil edir.

Qaraciyərdə sintez olunan lesitin-xolesterin asiltransferaza, lipoproteinlər, xolesterin, seruloplazmin, transferrin və s. kimi digər maddələrin sintetik funksiyasını qiymətləndirmədəki rolu çox yüksək deyildir.

### ***Qaraciyərin zərərsizləşdirmə funksiyaları***

Zərərsizləşdirmə və ya detoksikasiya adı altında orqanizm üçün zərərli və ya yararsız olan maddələrin zərərsizləşdirilməsi, orqanizmdən atılması və ya orqanizmdən atıla bilən şəkildə

salınması prosesləri nəzərdə tutulur. Orqanizmdə mövcud olan 3 əsas detoksikasiya sistemlərinin (immun, metabolik, ifrazat) komponentləri qaraciyərdə var. Qaraciyərdə olan retikuloendothelial hüceyrələr- Kupffer hüceyrələri orqanizmin immun müdafiəsində, öd sekresiyası isə ifrazat proseslərində mühüm rol oynayır. Hepatositlər endogen və ekzogen toksiki maddələri, dərmanları, bioloji aktiv maddələri, hormonları, metabolizim tullantılarını parçalanma, oksidləşmə, birləşmə və s. proseslərə məruz qoyaraq, zərərsiz və orqanizmdən atılacaq şəkildə salır.

Qaraciyərin zərərsizləşdirmə funksiyasını qiymətləndirmək üçün istifadə olunan sınaqların əsasında 2 prinsip durur:

1. Təmizləmə sınaqları. Bu sınaqlarda maddənin qandakı miqdarına görə, onun qaraciyərdə zərərsizləşdirmə intensivliyi barədə məlumat alınır. Ammonyak, birləşmiş bilirubin, bromsulfalein, indosianin yaşıl, koffein, öd turşuları və s. sınaqları bu qrupa aid edilir.
2. Biotransformasiya sınaqları. Bu sınaqlarda verilən maddənin özü yox, onun qaraciyərdəki metabolizma məhsullarının qanda ölçülməsi yolu ilə zərərsizləşdirmə funksiyası qiymətləndirilir. Birləşmiş bilirubin, lidokain, müxtəlif dərmanlar və hormonlarla aparılan sınaqlar buna aiddir.

\* **Bilirubin** qandakı miqdarını təyin etməklə, qaraciyərin bir çox zərərsizləşdirmə funksiyaları haqqında məlumat almaq olur. Sərbəst bilirubin hemolizin və hepatositlərin maddələri tutma qabiliyyətinin, birləşmiş bilirubin isə hepatositlərin biotransformasiya, sekresiya qabiliyyətinin və öd yollarındakı ekskresiya proseslərinin göstəricisidir. Ona görə də, bilirubinlərin qandakı miqdarının təyini ilə qaraciyərin funksional vəziyyəti haqqında ilkin və bir çox hallarda dəqiq məlumat almaq olur. Bilirubin entero-hepatik dövrandə iştirak etdiyi üçün nəticələrin qiymətləndirilməsində yanılmalar ola bilər. Normada total bilirubin 3,4-17,1  $\mu\text{mol/L}$  (0,2-1,0 mg/dL), birləşmiş bilirubin 0-3,4  $\mu\text{mol/L}$  (0-0,2 mg/dL) arasında olur.

\* **Ammonyak** orqanizmdən kənar edilməsi lazım gələndə başlıca endogen metabolitdir. Ammonyak başlıca olaraq, 2 mənbədən gəlir, 2 yolla qanla daşınır və 2 yolla zərərsizləşdirilir. Ammonyakın başlıca mənbələri toxumalarda gedən azot mübadiləsi (amiturşu, purinlər, pirimidinlər) və bağırsaqda glutaminin və sidik cövhərinin bakteriyalar tərəfindən parçalanmasıdır. Ammonyak qanda birləşmiş şəkildə (glutaminin, alanin və aspartat amiturşularının tərkibində) və sərbəst şəkildə- ammonium ionu şəklində ( $\text{NH}_4^+$ ) daşınır. Ammonyakın yavaş sürətli, lakin, əsas zərərsizləşdirmə yolu qaraciyərdəki sidik cövhəri dövrəndir. İkinci yolu olan böyrəklərdəki glutaminin parçalanma yolu isə, nisbətən zəif, lakin sürətli yoldur. Ammonyakın qanda artması iki başlıca yolla baş verə bilər: *birincisi*, qaraciyərin mütləq yetməzliyi nəticəsində sidik cövhəri dövrənin imkanlarının azalması; *ikincisi*, porto-kaval şuntların olması nəticəsində bağırsaqdan gələn ammonyakın qaraciyərdən yan keçməsi. Hər iki hal da, qaraciyərin zərərsizləşdirmə imkanlarının zəifləməsinə göstərdiyi üçün ammonyakın qanda təyini, qaraciyərin funksional vəziyyətini qiymətləndirməyə imkan verir. Ammonyakın qanda normal miqdarı 11-32  $\mu\text{mol/L}$  arasındadır. Ancaq, ammonyakın mövcud müayinə üsulları istisna ilə, havaya çox həssas olduğu üçün nəticələri dəyişdirə bilər.

\* **Bromsulfalein sınağı** hepatositlərdə konyuqasiya, ekskresiya və öd ifraz olunma proseslərini göstərir. Bromsulfalein hepatositlərdə qlütation ilə birləşərək ödlə ifraz olunur. Xəstəyə vena daxilinə 5 mg/kg dozada bromsulfalein vurulur və 2, 3, 20 və 45 dəqiqə sonra qanda bromsulfaleinin miqdarı ölçülərək onun qandan təmizlənmə sürəti (kliriensi-qatılığın vahid zamanda azalması) hesablanır. Normada bromsulfalein klirensi 9-10 % /dəq. və ya retensiyonu 45-ci dəqiqədə < 30% təşkil edir. Hepatositlərdə ciddi zədələnmələr olduqda konyuqasiya və intrahepatositar daşınmanın, xolestatik sarılıqlarda isə, ifrazın pozulması ilə əlaqədar, klirens kəskin zəifləyir. Xolestaz olmayan hallarda hepatositlərin funksiyasını daha düzgün qiymətləndirməyə imkan verir. Qaraciyərdə bilirubini birləşdirən fermentlərin yoxsulluğu olan hallarda (Krijler-Najjar, Gilbert sindromları) bromsulfaleinin klirensi azalır.



Dabin-Jonson sindromunda (hepatositlərin ekskretor funksiyasının pozulması) əvvəlcə bromsulfaleinin qanda miqdarı azalır (konyuqasiya prosesləri normaldır), 45 dəq. sonra isə, təkrar artmağa başlayır. Allergik reaksiyalar, tromboflebit, damardan kənara çıxdıqda isə nekroz törədə bilər. Bromsulfalein bilirubin kimi entero-hepatik dövranı daxil olduğundan, bu sınaq yanlış nəticələr verə bilər.

\* **İndosianin yaşıl boyası (İSY) sınağı.** Qaraciyərin qan təhizatını və ekskretor funksiyasını göstərir. İSY qandan sürətli şəkildə qaraciyər tərəfindən tutulur və heç bir biotransformasiyaya uğradılmadan öd yollarına atılır. Bromsulfaleindən fərqli olaraq İSY entero-hepatik dövranı daxil olmur. Xəstəyə vena daxilinə 0,5 mg/kg dozada İSY vurulur və 15 dəq. sonra qan alınaraq birbaşa və ya qulaqda fotometrik üsulla boyanın miqdarı ölçülür. Sınağı müxtəlif dövrlərdə təkrarlayaraq "İSY indeksini"- nisbətləri də istifadə oluna bilər. Normada 15 dəq. sonra İSY qandakı miqdarı < 10% olur. Boyanın qandan təmizlənmə vaxtının uzanması, yəni retensiyasının 10% artıq olması qaraciyərdə qan dövranının pozulmasını, hepatosellülar yetməzliyi göstərir. İSY sınağından qaraciyər rezeksiyalarında, köçürülməsində və bir çox xəstəliklərində hepatositlərin funksiyasını təyin etmək üçün geniş istifadə olunur.

\* **Lidokain sınağı** qaraciyərdə başlıca detoksikasiya sistemi olan mikrosomal oksidaza sisteminin funksional vəziyyətini qiymətləndirmək üçün istifadə olunur. Lidokain qaraciyərdə olan Sitoxrom P-450 sisteminə oksidləşərək monoetilglisinsilidinə çevrilir (MEQK). Lidokain verildikdən sonra qanda MEQK təyini etməklə lidokainin oksidləşmə intensivliyi və beləliklə, qaraciyərdəki oksidaza sisteminin vəziyyəti haqqında məlumat almaq olur. Lidokain venadaxilinə 1mg/kg dozada verilir, 15, 30, 60 dəq. sonra qanda MEQK qatılığı ölçülür. Normada 15-ci dəqiqədə MEQK miqdarı 117 mg/ml-dən çox olur. MEQK miqdarının azalması qaraciyərdə Sitoxrom P-450 sisteminin yetməzliyini göstərir. Bu sınaqdan sirrozun ağırlıq dərəcəsini, qaraciyər köçürülməsindən öncə və sonra qaraciyərin funksional vəziyyətini qiymətləndirmək üçün istifadə edilir.

Qaraciyərin zərərsizləşdirmə funksiyasını qiymətləndirmək üçün əvvəllər istifadə edilən *koffein, asetoaminofen, amidopirin, hippur turşusu* sınaqları İSY və lidokain sınaqlarına görə az həssas olduqları üçün hazırda çox az tətbiq edirlər.

### **Qaraciyərin energetik-metabolik funksiyası**

Energetik-metabolik funksiyası adı altında qaraciyərdə energetik maddələrin metabolizmi və bu maddələrin orqanizm hüceyrələri tərəfindən alınma billək şəkildə salınması prosesləri nəzərdə tutulur. Bilindiyi kimi, hüceyrələr başlıca enerji substratı kimi qlükoza, trigliseridlər, yağ turşuları və keton cisimciklərindən istifadə edirlər ki, bunlar da başlıca olaraq, qaraciyərdə sintez olunurlar. Bundan başqa, qaraciyərdə baş verən proseslərin normal gedişi üçün də, hüceyrədaxili energetik maddələrə (ATF, kreatinin fosfat) ehtiyac vardır. Qaraciyərin energetik funksiyasını qiymətləndirilmək üçün müxtəlif müayinə üsullarından istifadə edilir: *qanda qlükoza, yağ turşuları, keton cisimcikləri, keton cisimcikləri nisbəti (KCN), qaraciyər toxumasında qlükogen, ATF miqdarı, qalaktoza testi və s.* Bu müayinələrin əsasında başlıca olaraq 2 prinsip durur. *Birinci prinsipə* görə, energetik substratın qatılığı onu əmələ gətirən və ya istifadə edən katobolitik mərhələ haqqında məlumat verir. Qanda qlükozanın, yağ turşularının, keton cisimciklərinin, qaraciyər toxumasında qlükogenin, ATF miqdarının təyini və qalaktoza testi bu prinsipə əsaslanmışdır. *İkinci prinsip,* katobolizm prosesinin bir mərhələsində baş verən pozğunluq nəticəsində bu mərhələyə daxil olan maddənin artması və çıxan maddənin isə azalması ilə əlaqədar, bu maddələrin miqdarının müqayisəsinə əsaslanır. Keton cisimcikləri nisbətinin tədqiqi bu prinsiplə bağlıdır.

\* **Arteriyal keton cisimləri nisbəti.** Keton cisimcikləri üç maddədən təşkil olunmuşdur: asetilasetat turşusu, aseton və 3-hidroksiyağ turşusu. Məlumdur ki, normada çox az miqdarda, Krebs dövranının yetməzliyində (acliqda nisbi, zədələnmələrdə isə mütləq) isə, çoxlu miqdarda

keton cisimcikləri əmələ gəlir. Asetilasetat turşusu asetil CoA -dan əmələ gələn ilk keton cisimciyidir. Asetilasetat turşusu spontan olaraq asetona və ya NADH (Nikotinamid adenin dinukleotit) iştirakı ilə 3-hidroksiyağ turşusuna çevrilir. Asetilasetat turşusu və 3-hidroksiyağ turşusu qaraciyərdə energetik substrat kimi istifadə olunmur, asanlıqla qana keçirək digər orqanlara paylanar və burada enerji üçün istifadə edirlər<sup>6</sup>. Normada NADH konsentrasiyası aşağı olduğundan 3-hidroksiyağ turşusu az əmələ gəlir və asetilasetat / 3-hidroksiyağ nisbəti 1-dən böyük olur. Qaraciyərdə NADH artıqlığı olan hallarda (oksidləşdirici-fosforlaşmada blok ) isə asetilasetat turşusunun çox hissəsi 3-hidroksiyağ turşusuna çevrilir və asetilasetat / 3-hidroksiyağ nisbəti 1-dən kiçik olur. Beləliklə, qanda asetilasetat / 3-hidroksiyağ nisbəti qaraciyərdə NAD<sup>+</sup> / NADH nisbətini əks etdirir və qaraciyərdə oksidləşdirici-fosforlaşma proseslərini qiymətləndirməyə imkan verir. Bundan başqa, asetilasetat və 3-hidroksiyağ turşularının ümumi miqdarı Krebs dövrəsinin vəziyyətini göstərə bilər. Qaraciyər xəstəliklərində, əməliyyatlarında, travma və sepsisdə qanda asetilasetat / 3-hidroksiyağ nisbəti 1-dən aşağı düşməsi qaraciyərin energetik yetməzliyini göstərir və ciddi müalicə tədbirləri tələb edir.

\* **Qalaktoza sınağı** qaraciyərdə energetik vəziyyəti, xüsusən ATF miqdarını qiymətləndirmək üçün istifadə edilir. Qalaktoza qaraciyərdə qalaktokinaza fermentinin tə'siri və ATF iştirakı ilə fosforlaşmaya mə'ruz qalır. Qalaktozanın qanda azalma intensivliyinə görə qaraciyərdə ATF-in miqdarı haqqında mə'lumat alınır. Venadaxilinə 0,5g/kg qalaktoza verildikdən 15, 30, 60 dəq sonra qalaktozanın qandakı miqdarı ölçülərək metabolizm intensivliyi tə'yin olunur. Qalaktozanın qandan təmizlənməsinəki azalma qaraciyərdə ATF azlığını göstərir. Normada qalaktozanın qandan təmizlənmə sür'əti 8 mg/kg/dəq.-dən çox olur. Bu sınaqdan qaraciyər xəstəliklərinin ağırlıq dərəcəsini tə'yin etmək, qaraciyər köçürülməsində isə, orqanın energetik imkanlarını qiymətləndirmək üçün istifadə edilir.

Glükoza, yağ turşuları, triqliseridlərin qandakı miqdarı bir çox amillərdən asılı olduğuna görə, qaraciyər üçün yüksək spesifikliyə malik deyillər.

---

<sup>6</sup> *Sinir və wzwlw toxumalarından fwrqli olaraq qaraciyərdə asetilasetat və 3-hidroksiyağ turşularını Asetil-CoA-ya çevirən ferment yoxdur*

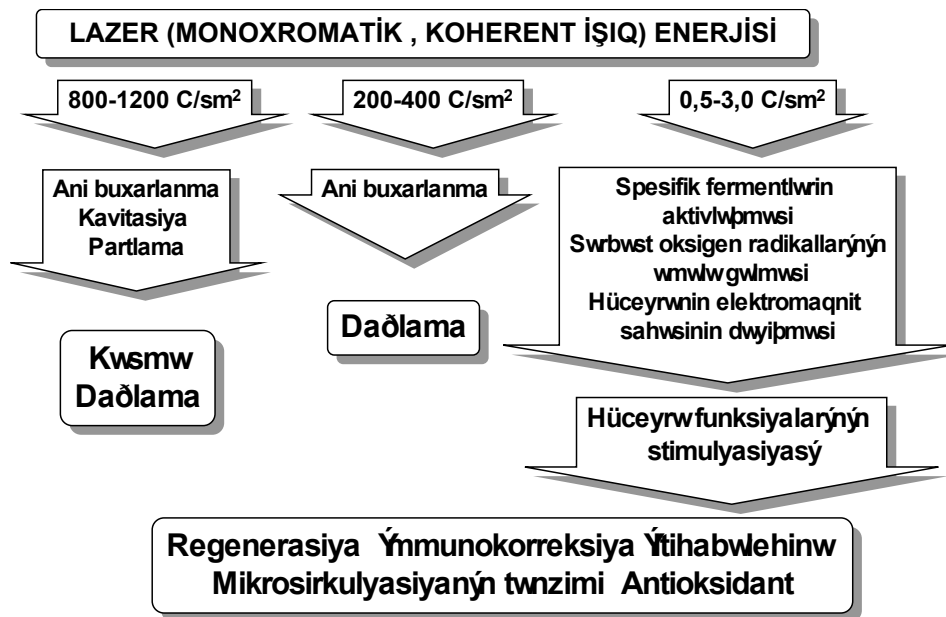
## IV Bölüm

### DALARGININ VƏ LAZER ŞÜALANDIRILMASININ QARACIYƏR REGENERASIYASINA TƏSİRİ (EKSPERİMENTAL TƏDQIQAT)

Əvvəlki bölümlərdə görüldüyü kimi, qaraciyər regenerasiyasında müxtəlif faktorlar iştirak edir və regenerasiyaya təsir edən çoxlu miqdarda faktorlar aşkar edilmişdir. Ancaq bugünə qədər qaraciyər regenerasiyasını sürətləndirən effektiv bir maddə klinik praktikada geniş istifadə edilmir.

Bundan başqa, rezeksiyadan sonrakı regenerasiya dövründə hepatositlərdə müxtəlif dərəcədə zədələnmə müşahidə olunur və bunun Kupffer hüceyrələrinin aktivləşməsi (21, 26, 32, 37,52, 146), endotoksin (37, 52, 88), lipid peroksidasiyası (74, 80, 109) və qaraciyərdə qan dövrəni pozulması (168) ilə əlaqədar olduğu güman edilir. Ona görə də, regenerasiyanı sürətləndirmək və hepatositlərdə baş verən zədələnməni azaltmaq qaraciyər rezeksiyasından sonrakı dövrdə başlıca müalicə prinsipləridir.

Dalargin sintetik opioid peptidi olub, biri D-alanin olmaqla 6 amin turşudan (Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg) təşkil olunmuşdur (112, 34). Təbii endogen opioid peptidlərdən (endorfin, enkefalin) fərqli olaraq, dalarginin hemato-ensefalik baryeri keçmədiyi və mərkəzi sinir sistemə təsir göstərmədiyi, ancaq periferik toxumalardakı opioid reseptorlarına təsir etdiyi bildirilir (78, 112). Dalarginin hüceyrə proliferasiyasını sürətləndirdiyi (89, 93, 113, 152) və hüceyrə qoruyucu (89, 93, 131)



Səkil 15. Lazer enerjisinin effektləri

təsir göstərdiyi ortaya çıxmışdır. Lakin, dalarginin qaraciyər regenerasiyasına təsiri haqqında ədəbiyyatda yetərli məlumat yoxdur.

Hazırda lazerlər təbabətdə müxtəlif məqsədlərlə geniş istifadə olunur (Şəkil 15). Dalğa uzunluğundan və enerjisindən asılı olaraq, lazer işığı toxumalarda müxtəlif effektlər törədir.

Yüksək enerjili lazerlər toxumalarda buxarlanma və koaqulyasiya törətdikləri üçün cərrahiyyənin müxtəlif sahələrində kəsmə və koaqulyasiya məqsədi üçün istifadə olunur (120). Az enerjili lazerlərin isə toxumalarda biostimulyator effektlər törətdiyi mə'lumdur (56, 107, 162). Hazırda lazerlərin toxumalara tə'sir mexanizmləri dəqiq mə'lum deyildir və bununla əlaqədar bir çox nəzəriyyə irəli sürülür. Elektromaqnit sahəsi nəzəriyyəsi, oksigen radikalları nəzəriyyəsi və spesifik fermentlərin aktivləşməsi nəzəriyyələri ən çox müzakirə edilən nəzəriyyələrdir. Bunlardan ən çox qəbul ediləni spesifik fermentlərin aktivləşməsi nəzəriyyəsidir. Buna görə, lazer dalğaları aktivləşmə spektri bu şüanın daşdığı enerjiyə uyğun gələn fermentlər tərəfindən udulur və ferment aktiv vəziyyətə keçir. Aktivləşmiş ferment biokimyəvi prosesləri həyata keçirir və lazerin bioloji effektini müəyyən edir. Katalaza (9, 77, 108, 173), superoksid dismutaza (55, 173), sitoxromlar (59, 137) kimi fermentlərin lazerlərə həssas olduğu göstərilir.

Lazerlərin toxumalara tə'sir mexanizmləri dəqiq mə'lum olmasa da, onların orqanizmdə törətdikləri effektlər ətraflı öyrənilmişdir. Bunlara regenerasiyanı sür'ətləndirmək (25, 54, 162), iltihabəleyhinə (56, 62), mikrosirkulyasiyanı yaxşılaşdırma (120), immunokorreksiya (10, 66, 167) və s. aid etmək olar. Lazerlərin bu tə'sir effektləri onların təbabətdə geniş istifadəsinin əsasında durur.

Beləliklə, bir tərəfdə qaraciyər regenerasiyasından sonrakı dövrdə regenerasiyanı sür'ətləndirməklə yanaşı, hepatositlərin zədələnməsinin qarşısını almaq ehtiyacı var, digər tərəfdən isə, dalarginin regenerator və hüceyrəqoruyucu, lazerin immunokorrektor və regenerator effektləri mə'lumdur. Bunları nəzərə alaraq, klinikada qaraciyər regenerasiyasını sür'ətləndirmək və hepatosit zədələnməsinin qarşısını almaq üçün effektiv bir üsul tapmaq məqsədi ilə az enerjili helium-neon (He-Ne) lazerinin və dalarginin qaraciyərin rezeksiyadan sonrakı regenerasiyasına və zədələnməsinə tə'sirini eksperimentdə tədqiq etdik.

## MATERIAL VƏ METOD

Eksteriment çəkisi 2-2,5 kg olan 70 dənə dovşanda aparıldı. Heyvanlar əməliyyatdan bir gün öncə ac buraxılaraq yalnız su verildi.

Ketalar + Rompun anesteziyası ilə dovşanlar orta kəsiklə laparotomiya edildi. Dovşanların qaraciyəri siçanlarda olduğu kimi, dörd paydan ibarətdir: sol pay, orta pay, sağ pay və quyruqlu pay. Bu dörd paydan orta pay ən böyüyü olub, ümumi qaraciyərin təxminən 50%-ini təşkil edir. Ona görə də, median payın çıxarılması ilə 50% hepatektomiya yerinə yetirilmiş olur. Tədqiqatın məqsədinə uyğun olaraq, əməliyyat və müalicə növünə görə, heyvanlar hər birində 10 dovşan olmaq üzrə 7 qrupa ayrıldı (**Cədvəl 4**).

Lazeroterapiya üçün 0,633 mkm dalğa uzunluğunda qırmızı işıq şüalandıran və maksimal çıxış gücü 2 mVt olan He-Ne lazeri istifadə edildi (LQN-205). Lokal lazer qrupunda rezeksiya zamanı və 24 saat sonra qalan qaraciyər lazerlə 0,5 coul/cm<sup>2</sup> dozada (ümumi şüalandırma dozası 70-80 mcoul) şüalandırıldı. Əməliyyatdan sonrakı şüalandırma daxili ucu qaraciyər üzərinə yerləşdirilmiş kateter və optik işıqdaşıyıcısı vasitəsi ilə yerinə yetirildi. Portal ven şüalandırılması əməliyyat vaxtı birbaşa olaraq, əməliyyatdan 24 saat sonra isə daxili ucu qaraciyər-12-barmaq bağırsağ bağına bərkidilmiş kateter vasitəsi ilə, 70-80 mcoul dozada yerinə yetirildi. Bud arteriyasının dəridən keçən şüalandırılması da əməliyyat vaxtı və 24 saat sonra 70-80 mcoul dozada aparıldı. Bunun üçün işıqdaşıyıcısının distal ucuna metal başlıq geyindirildi və bu başlıq bud arteriyası proeksiyasında dəriyə 20-30 mm civə stunu təzyiqlə basılaraq şüalandırma aparıldı.

Əməliyyatdan 48 saat sonra heyvanlar Ketalar+Rompun anesteziyası altında relaparotomiya edilərək qaraciyər toxumasında regenerasiyanın lipid peroksidləşməsini tədqiq etmək üçün qaraciyərdən parçalar və qaraciyərin funksional vəziyyətini öyrənmək üçün qan alındı.

### *Qaraciyər regenerasiyasının tədqiqi.*

Regenerasiyanı qiymətləndirmək üçün mitotik indeks və regenerasiya sür'əti göstəricilərindən istifadə etdik. Mitotik indeksi (Mİ) təyin etmək üçün hemotaksillin-eozinlə boyanmış qaraciyər parçalarındakı görmə sahəsində 1000 hepatosit sayıldı. Mitoz mərhələsində olan hüceyrələrin faizi mitotik indeks olaraq qəbul edildi. Qaraciyərin regenerasiya sür'əti (RS) aşağıdakı düsturla hesablandı:

$$RS = A/B \times 100, B = R \times 2$$

*Burda:*

A-əməliyyatdan 48 saat sonrakı qaraciyər çəkisinin heyvanın çəkisinin hər 100 qramına olan nisbətidir.

B-əməliyyatdan öncəki qaraciyər çəkisinin heyvanın çəkisinin hər 100 qramına olan nisbətidir.

R-çıxarılan qaraciyər payı çəkisinin heyvan çəkisinin hər 100 qramına olan nisbətidir. Dovşanlarda çıxarılan orta pay qaraciyərin ümumi çəkisinin 50%-ini təşkil etdiyi üçün  $B = R \times 2$  olur.

### ***Qaraciyərin funksional göstəriciləri***

Əməliyyatdan öncə və 48 saat sonra transaminazların (ALT, AST), albumin, protrombin və bilirubinin plazmadakı səviyyələri standart üsullarla ölçüldü.

### ***Lipid peroksidləşməsi göstəriciləri***

Rezeksiya edilmiş qaraciyər toxumaları və əməliyyatdan 48 saat sonra regenerasiya etmiş qaraciyər toxumaları homogenizə edilmişdir. Homogenizatda olan aşağıdakı lipid peroksidləşməsi göstəriciləri ölçüldü: Malon dialdehid (MDA) (28), Superoksid dismutaza (SOD) (35), Ksantin oksidaza (XO) (117) və Karalaza (Kat) (3) səviyyələri dəyərləndirilmişdir.

*Statistik işəmələrdə* Studentin t kriteriyasından istifadə edilmişdir.

*Cədvəl 4. Eksperimental qruplar və üsullar*

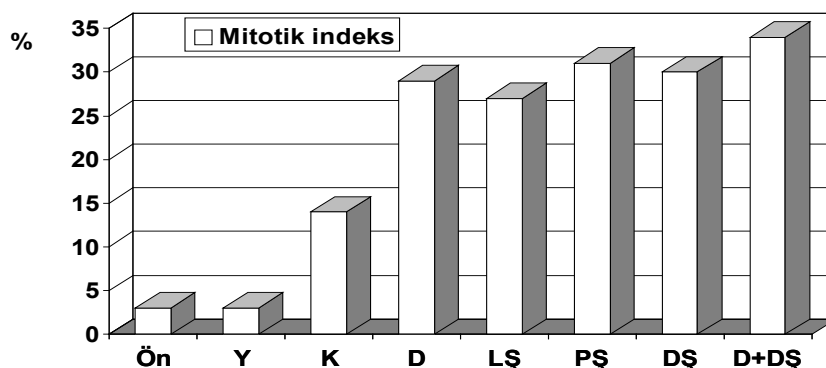
<i>No</i>	<i>Qrupun adı</i>	<i>Heyvan sayı</i>	<i>Əməliyyat</i>	<i>Müalicə</i>
1.	Yalançı əməliyyat (Y)	10	Laparotomiya	Aparılmadı
2.	Nəzarət (K)	10	Laparotomiya + 50% hepatektomiya	Aparılmadı
3.	Dalargin (D)	10	Laparotomiya + 50% hepatektomiya	Dalargin (əməliyyatdan öncə, 12 və 24 saat sonra 0,1mg/kg dozada)
4.	Lokal lazer (LŞ)	10	Laparotomiya + 50% hepatektomiya	Əməliyyat zamanı və 24 saat sonra qaraciyərin lazerlə şüalandırılması
5.	Portal lazer (PŞ)	10	Laparotomiya + 50% hepatektomiya	Əməliyyat zamanı və 24 saat sonra qaraciyərin venasının lazerlə şüalandırılması

6.	Bud arteriyasının dəridənkeçən şüalandırılması (DŞ)	10	Laparotomiya + 50% hepatektomiya	Əməliyyat zamanı və 24 saat sonra bud arteriyasının dəridənkeçən şüalandırılması
7.	Dalargin və bud arteriyasının lazerlə şüalandırılması (D+DŞ)	10	Laparotomiya + 50% hepatektomiya	Dalargin (əməliyyatdan öncə ,12 və 24 saat sonra 0,1mg/kg dozada) + əməliyyat zamanı və 24 saat sonra bud arteriyasının dəridənkeçən şüalandırılması

## NƏTİCƏLƏR

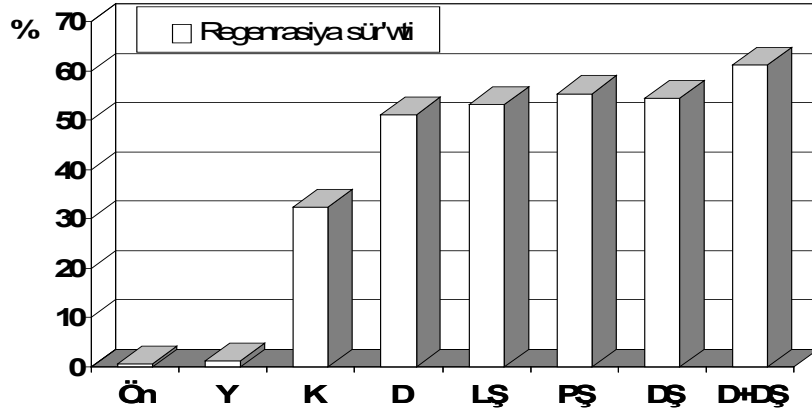
### *Qaraciyər regenerasiyası.*

Yalançı əməliyyat (Y), nəzarət (K), dalargin (D), qaraciyərin yerli (LŞ), portal qanın (PŞ), damardaxili qanın dəridənkeçən (DŞ) lazerlə şüalandırılması və dalarginlə damardaxili qanın dəridənkeçən lazerlə şüalandırılması birgə tətbiq edilən (D+DŞ) qruplarında mitotik indeks *qrafik 1-də* verilmişdir. Nəzarət qrupu ( $14\pm 2$ ) ilə müqayisədə həm D ( $29\pm 2$ ) həm də LŞ ( $27\pm 2$ ), PŞ ( $31\pm 3$ ), DŞ ( $30\pm 2$ ) və D+DŞ ( $34\pm 3$ ) qruplarında mitotik indeks statistik əhəmiyyətli dərəcədə və təxminən 2-2,4 dəfə yüksək olmuşdur (bütün müqayisələrdə  $p < 0,05$ ). Sınaq qrupları arasında statistik əhəmiyyətli fərqlər olmamasına baxmayaraq, D+DŞ üsulu mitotik indeksi daha çox artırmışdır.



*Qrafik 1. Əməliyyatözü dövrədə (Ön) və əməliyyatdan 48 saat sonra yalançı əməliyyat (Y), Nəzarət (K), dalargin (D), qaraciyərin yerli (LŞ), portal qanın (PŞ), damardaxili qanın dəridənkeçən (DŞ) şüalandırılması və D+DŞ qruplarında mitotik indeks*

Nəzarət və sınaq qruplarında qaraciyərin regenerasiya sür'əti *qrafik 2-də* verilmişdir. Nəzarət qrupu ( $32,6\pm 2$ ) ilə müqayisədə bütün sınaq qruplarında (D -  $51,1\pm 3$ , LŞ -  $53,2\pm 3$ , PŞ -  $55,4\pm 3$ , DŞ -  $54,4\pm 3$ , D+DŞ -  $61,2\pm 4$ ) regenerasiya sür'əti statistik əhəmiyyətli dərəcədə və təxminən 1,5-1,9 dəfə çox olmuşdur. Sınaq qrupları arasında regenerasiya sür'əti üzrə ciddi fərqlər olmaması ilə yanaşı, D+DŞ qrupunda bu göstərici ən yüksək olmuşdur.

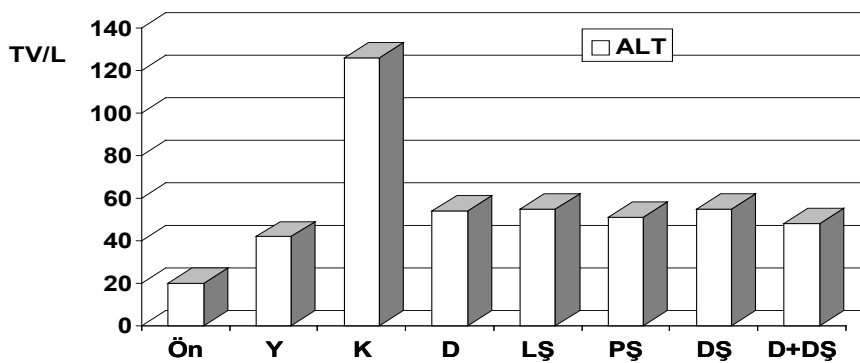


*Qrafik 2. Əməliyyatönü dövrdə (Ön) və əməliyyatdan 48 saat sonra yalançı əməliyyat (Y), Nəzarət (K), dalargin (D), qaraciyərin yerli (LŞ), portal qanın (PŞ), damardaxili qanın dəridənkeçən (DŞ) süalandırılması və D+DŞ qruplarında regenerasiya sür'əti*

Bu nəticələr göstərir ki, dalargin, qaraciyər, portal qan, damardaxili qanın dəridənkeçən lazer şüalandırılması və dalarginlə damardaxili qanın lazer şüalandırılmasının birgə tətbiqi üsulları qaraciyər regenerasiyasını bir-birinə yaxın dərəcələrdə sür'ətləndirir və bu üsullar arasında ən effektiv dalarginlə damardaxili qanın lazer şüalandırılmasının birgə tətbiqi üsuludur.

### **Qaraciyər zədələnməsi**

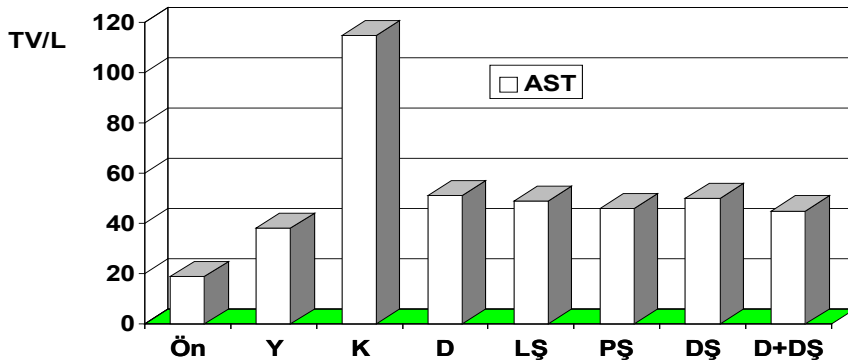
Nəzarət və sınaq qruplarında qaraciyər rezeksiyasından sonra ALT və AST səviyyələri *qrafik 3 və 4* -də verilmişdir.



*Qrafik 3. Əməliyyatönü dövrdə (Ön) və əməliyyatdan 48 saat sonra yalançı əməliyyat (Y), Nəzarət (K), dalargin(D), qaraciyərin yerli (LŞ), portal qanın (PŞ), damardaxili qanın dəridənkeçən (DŞ) süalandırılması və D+DŞ qruplarında ALT səviyyəsi (TV/L)*

Rezeksiyadan sonra həm nəzarət, həm də sınaq qruplarında ALT və AST səviyyələri əməliyyatönü və yalançı əməliyyat qruplarına nəzərən artmışdır. Bu göstəricilər rezeksiyadan sonra qaraciyərdə müxtəlif dərəcədə hepatosit zədələnməsinin baş verdiyini göstərir. Ancaq müqayisəli analiz göstərir ki, Nəzarət qrupunda aminotransferaza səviyyələri yalançı əməliyyat qrupuna nəzərən əhəmiyyətli dərəcədə və 3-4 dəfə artmasına baxmayaraq, sınaq qruplarında

artma statistik əhəmiyyətli olmamışdır. Sınaq qrupları içərisində ALT və AST səviyyələrinin D+DŞ qrupunda (uyğun olaraq,  $48 \pm 3$  və  $45 \pm 3$ ) ən aşağı olmuşdur.

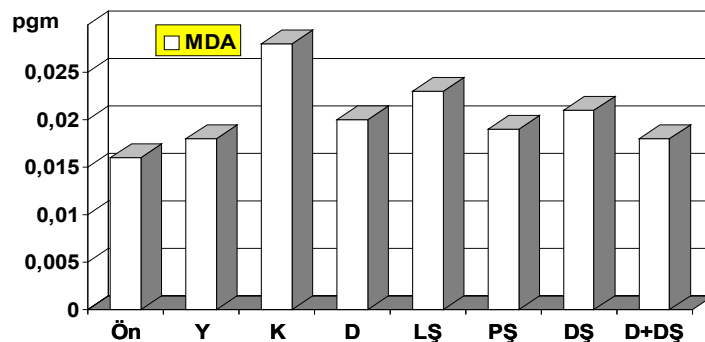


*Qrafik 4 Əməliyyatözü dövrədə (Ön) və əməliyyatdan 48 saat sonra yalançı əməliyyat (Y), Nəzarət (K), dalargin(D), qaraciyərin yerli (LŞ), portal qanın (PŞ), damardaxili qanın dəridənkeçən (DŞ) süalandırılması və D+DŞ qruplarında AST səviyyəsi (TV/L)*

Bu nəticələr göstərir ki, dalargin və lazer şüalanması rezeksiyadan sonra qaraciyərdə baş verən hepatosit zədələnməsinin qarşısını alır. Bu nöqtəyi-nəzərdən dalarginlə qanın dəridənkeçən lazer şüalandırılmasını ən effektiv müalicə üsul hesab etmək olar.

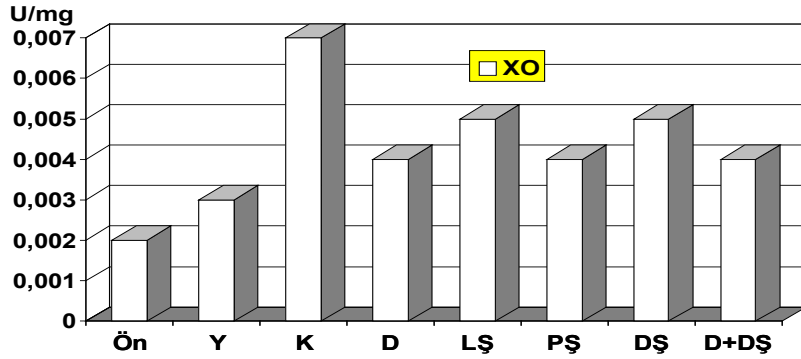
#### ***Qaraciyər toxumasında lipid peroksidləşməsi***

Rezeksiyadan sonra qaraciyər toxumasında lipid peroksidləşməsi göstəriciləri *qrafik 5, 6, 7 və 8-də* verilmişdir. Nəzarət qrupunda rezeksiyadan 48 saat sonra qaraciyər toxumasında MDA səviyyəsi əməliyyatözü dövrə və yalançı əməliyyat qrupuna nəzərən statistik əhəmiyyətli dərəcədə və təxminən 2 dəfə artmışdır. Sınaq qruplarında MDA səviyyəsində artma yalançı əməliyyat qrupu ilə müqayisədə statistik əhəmiyyətli olmamışdır. Bu göstəricilər rezeksiyadan sonra qaraciyər toxumasında lipid peroksidləşməsinin artdığını, istifadə edilən üsulların isə bu artmanın qarşısını aldığını göstərir. Qaraciyər toxumasında lipid peroksidləşməsinin və prosesə dalargin və lazer şüalandırılmasının təsir mexanizmini müəyyən etmək üçün prooksidant (XO) və antioksidant fermentlərin aktivlik dərəcəsinin öyrənilməsi aşağıdakı nəticələri vermişdir. Nəzarət qrupda bu fermentlərin qaraciyər toxumasındakı aktivlik səviyyəsi əməliyyatözü dövrə və yalançı əməliyyat qrupuna görə yüksək olmasına baxmayaraq, yalnız XO fermentinin artması statistik əhəmiyyətli dərəcədə olmuşdur (uyğun olaraq  $3,2 \pm 0,4$  və  $9,4 \pm 1,0$  U/mg pro.  $\times 10^{-3}$ ). Yəni rezeksiyadan sonra prooksidant ferment XO-nın daha çox artması pro- və antioksidant balansını pozaraq qaraciyərdə lipid peroksidləşməsinin artmasına səbəb olur. Dalargin qrupunda pro- və antioksidant fermentləri səviyyələrində artımların heç biri yalançı əməliyyat qrupuna görə statistik əhəmiyyətli olmamışdır.





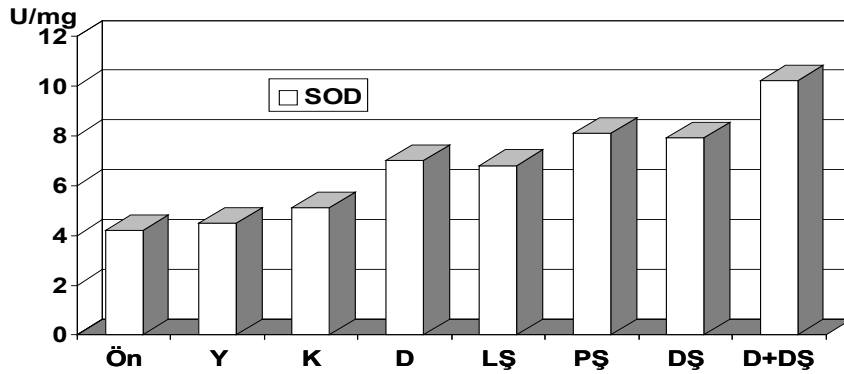
Qrafik 5. Əməliyyatözü dövrədə (Ön) və əməliyyatdan 48 saat sonra yalançı əməliyyat (Y), Nəzarət (K), dalargin(D), qaraciyərin yerli (LŞ), portal qanın (PŞ), damardaxili qanın dəridənkeçən (DŞ) süalandırılması və D+DŞ qruplarında qaraciyər toxumasında MDA miqdarı (pgm)



Qrafik 6. Əməliyyatözü dövrədə (Ön) və əməliyyatdan 48 saat sonra yalançı əməliyyat (Y), Nəzarət (K), dalargin(D), qaraciyərin yerli (LŞ), portal qanın (PŞ), damardaxili qanın dəridənkeçən (DŞ) süalandırılması və D+DŞ qruplarında qaraciyər toxumasında XO aktivliyi (TV/mg)

Bu nəticələr dalarginin başlıca olaraq prooksidant faktorların aktivliyini azaltdığını göstərir.

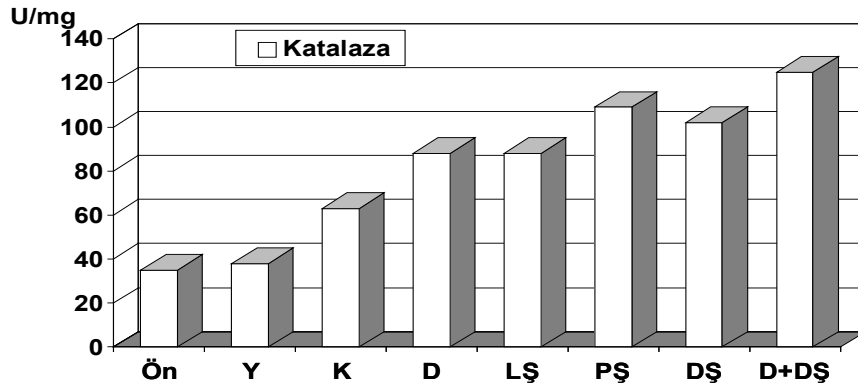
Qaraciyəri lazerlə yerli şüalandırılması qrupda isə, hər 3 fermentin artma səviyyəsi yalançı əməliyyat qrupuna görə statistik əhəmiyyətli olmuşdur. Bu yerli lazer şüalandırılmasının başlıca olaraq antioksidant fermentlərin aktivliyini artırması, prooksidant faktoru ciddi dəyişdirməməsini təsdiq edir. Oxşar vəziyyət qanın dəridənkeçən lazerlə şüalandırılması qrupunda meydana çıxır. Portal qanın lazerlə şüalandırılması qrupunda isə XO səviyyəsindəki artmanın statistik əhəmiyyətli olmadığı, SOD və Kat səviyyələrinin isə əhəmiyyətli dərəcədə artması ortaya çıxmışdır.



Qrafik 7. Əməliyyatözü dövrədə (Ön) və əməliyyatdan 48 saat sonra yalançı əməliyyat (Y), Nəzarət (K), dalargin(D), qaraciyərin yerli (LŞ), portal qanın (PŞ), damardaxili qanın dəridənkeçən (DŞ) süalandırılması və D+DŞ qruplarında qaraciyər toxumasında SOD aktivliyi (TV/mg)

Bu göstəricilər portal qanın lazerlə şüalandırılmasının prooksidant faktorları əngəllədiyini, antioksidant aktivliyini isə artırdığını göstərir.

Dalarginlə qanın lazerlə dəridənkeçən şüalandırılmasının birgə istifadəsi qrupunda XO səviyyəsinin yalançı əməliyyat qrupundan əhəmiyyətli dərəcədə fərqlənmədiyi, SOD və Kat səviyyələrinin isə əhəmiyyətli dərəcədə yüksək olduğu aşkar olunmuşdur. Həmçinin statistik əhəmiyyətli olmasa da, sınaq qrupları arasında D+DŞ qrupunda MDA və XO səviyyələri ən aşağı olanı və SOD və Kat səviyyələri isə ən yüksək olanı olmuşdur. Bu nəticələr göstərir ki rezeksiyadan sonra qaraciyər toxumasında lipid peroksidləşməsini azaltmaq üçün ən effektiv üsul dalarginlə qanın lazerlə dəridənkeçən şüalandırılmasının birgə tətbiq üsuludur. Bu üsul həm prooksidant faktorları əngəlləyir, həm də antioksidantların aktivliyini artırır.

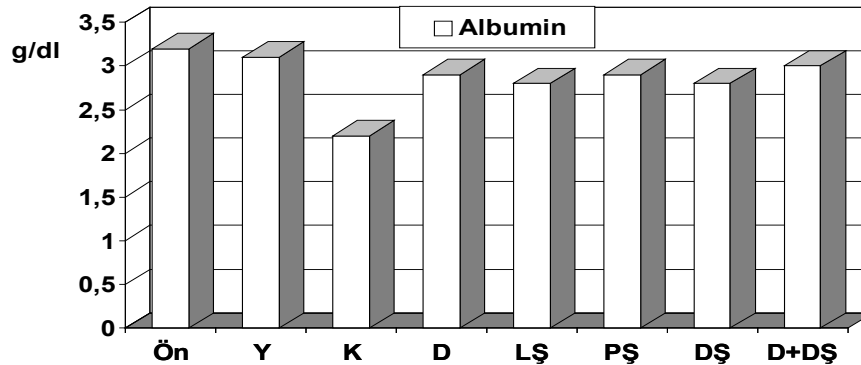


*Qrafik 8 . Əməliyyatözü dövrdə (Ön) və əməliyyatdan 48 saat sonra yalançı əməliyyat (Y), Nəzarət (K), dalargin(D), qaraciyərin yerli (LŞ), portal qanın (PŞ), damardaxili qanın dəridənkeçən (DŞ) şüalandırılması və D+DŞ qruplarında qaraciyər toxumasında SOD aktivliyi (TV/mg)*

### **Qaraciyər funksiyaları**

Plazmada albumin miqdarının (Qrafik 9) öyrənilməsi onun yalançı əməliyyat qrupunda əməliyyatözü səviyyəyə görə ciddi şəkildə aşağı düşmədiyini üzə çıxarmışdır.

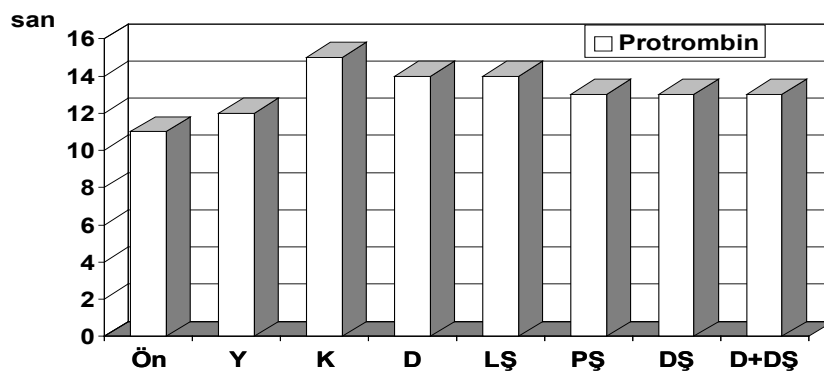
Ancaq, əməliyyatdan 48 saat sonra Nəzarət qrupunda albuminin səviyyəsi həm əməliyyatözü dövrə, həm də yalançı əməliyyat qrupuna görə statistik əhəmiyyətli dərəcədə aşağı düşmüşdür (uyğun olaraq  $3,7 \pm 0,2$ ,  $3,4 \pm 0,2$  və  $2,0 \pm 0,2$  q/dl). Sınaq qruplarında da rezeksiyadan sonra plazmada albumini yalançı əməliyyat qrupuna nəzərən aşağı düşmüşdü. Lakin bu qrupların heç birində düşmə statistik əhəmiyyətli olmamış və albumin səviyyəsi 3 q/dl -dən aşağı düşməmişdir. Sınaq qrupları arasında albumin səviyyəsi D+DŞ qrupunda ən az düşmüşdür.



*Qrafik 9 . Əməliyyatönü dövrdə (Ön) və əməliyyatdan 48 saat sonra yalançı əməliyyat (Y), Nəzarət (K), dalargin (D), qaraciyərin yerli (LŞ), portal qanın (PŞ), damardaxili qanın dəridənkeçən (DŞ) süalandırılması və D+DŞ qruplarında albuminin miqdarı (q/dl).*

Protrombin səviyyəsindəki dəyişikliklərin xarakteri albuminin dəyişikliklərinə yaxın olmuşdur (Qrafik 10). Yalançı əməliyyat qrupuna nəzərən Nəzarət qrupunda protrombin səviyyəsinin əhəmiyyətli dərəcədə düşməsi, sınaq qruplarında isə azalmanın statistik əhəmiyyətli olmayıbdır. Sınaq qrupları arasında protrombin səviyyəsi damardaxili qanın lazerlə dəridənkeçən püalandırılması ilə dalarginin birgə tətbiq üsulunda ən yüksək olmuşdur.

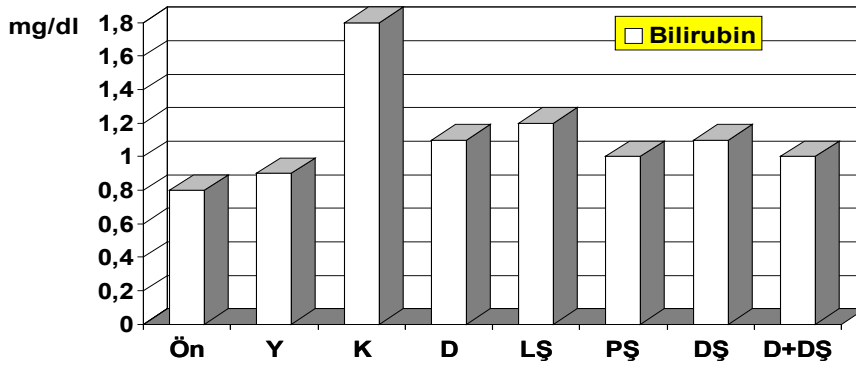
Bu nəticələr göstərir ki, qaraciyər rezeksiyası qaraciyərin sintetik funksiyasında ciddi azalma törədir, sınaqdan keçirdiyimiz üsullar isə azalmanın qarşısını alır.



*Qrafik 10 . Əməliyyatönü dövrdə (Ön) və əməliyyatdan 48 saat sonra yalançı əməliyyat (Y), Nəzarət (K), dalargin(D), qaraciyərin yerli (LŞ), portal qanın (PŞ), damardaxili qanın dəridənkeçən (DŞ) süalandırılması və D+DŞ qruplarında protrombin zamanı (san).*

Bilirubin səviyyəsindəki dəyişikliklər qrafik 11-də verilmişdir. Rezeksiyadan 48 saat sonra bütün qruplarda bilirubin səviyyəsi artır. Lakin, əməliyyatönü dövr və yalançı əməliyyat qrupu ilə müqayisədə Nəzarət qrupda artma statistik əhəmiyyətli olmuş, sınaq qruplarında isə dəyişikliklərin heç biri statistik əhəmiyyətli olmamışdır.

Sınaq üsulları arasında bilirubin ən az səviyyəsi damardaxili qanın lazerlə dəridənkeçən püalandırılması ilə dalarginin birgə tətbiq üsulunda müəyyən olunmuşdur. Bu nəticələr istifadə etdiyimiz üsulların qalan qaraciyərdəki detoksikasiya proseslərinə müsbət təsir göstərdiyinə dəlalət edir.



*Qrafik 11 . Əməliyyatözü dövrədə (Ön) və əməliyyatdan 48 saat sonra yalançı əməliyyat (Y), Nəzarət (K), dalargin(D), qaraciyərin yerli (LŞ), portal qanın (PŞ), damardaxili qanın dəridənkeçən (DŞ) şüalandırılması və D+DŞ qruplarında ümumi bilirubin (mg/dl)*

### **SON NƏTİCƏLƏR**

1. Dalargin, qaraciyərin, portal qanın, damardaxili qanın dəridənkeçən lazer şüalandırılması və damardaxili qanın dəridənkeçən lazer şüalandırılması ilə dalarginin birgə tətbiqi üsulları qaraciyər regenerasiyasını sür'ətləndirir.
2. Qaraciyər regenerasiyasını sür'ətləndirmə üzrə bu üsullar arasında ciddi fərqlər olmamasına baxmayaraq, damardaxili qanın dəridənkeçən lazer şüalandırılması ilə dalarginin birgə tətbiqi daha effektiv üsuldür.
3. Dalargin, qaraciyərin, portal qanın, damardaxili qanın dəridənkeçən lazer şüalandırılması və damardaxili qanın lazer şüalandırılması ilə dalarginin birgə tətbiqi üsulları rezeksiyadan sonra baş verən hepatositar zədələnməni azaldır və bu nöqteyi-nəzərdən dalarginlə damardaxili qanın lazer şüalandırılmasının birgə tətbiqi üsulu daha effektivdir.
4. Dalargin rezeksiyadan sonra qaraciyər toxumasında lipid peroksidləşməsini başlıca olaraq ksantin oksidaza (prooksidant) fermentini əngəlləmək yolu ilə azaldır.
5. Qaraciyərin yerli lazer şüalandırılması və damardaxili qanın dəridənkeçən lazer şüalandırılması üsulları antioksidant fermentlərin aktivliyini artırmaqla, portal qanın lazer şüalandırılması isə həm ksantin oksidazanı əngəlləmək, həm də antioksidant aktivliyini artırmaq yolu ilə rezeksiyadan sonra qaraciyər toxumasında lipid peroksidləşməsini azaldır.
6. Rezeksiyadan sonra qaraciyər toxumasında lipid peroksidləşməsini azaltmaq üçün, dalarginlə damardaxili qanın lazer şüalandırılmasının birgə tətbiqi ən effektiv üsuldür. Bu üsul həm prooksidant aktivliyi azaldır, həm də antioksidantların aktivliyini artırır.
7. Dalargin, qaraciyərin, portal qanın, damardaxili qanın dəridənkeçən lazer şüalandırılması və damardaxili qanın lazer şüalandırılması ilə dalarginin birgə tətbiqi üsulları rezeksiyadan sonra qaraciyərdə sintetik və detoksikasiya funksiyalarının zəifləməsinin qarşısını alır.
8. Dalargin ilə damardaxili qanın lazer şüalandırılmasının birgə tətbiqi qaraciyər regenerasiyasını sür'ətləndirmək, qaraciyərin funksional yetməzliyini aradan qaldırmaq, qaraciyərdə lipid peroksidləşməsini və hepatosit zədələnməsinə azaltmaq üçün ən effektiv üsuldür. Ona görə də bu üsulun klinik praktikada tətbiq edilməsi tövsiyə olunur.

**NORMAL QARACİYƏRDƏ, XRONİK HEPATİTDƏ VƏ SİRROZDA  
REZEKSIYADAN  
SONRA REGENERASIYANIN GEDİŞİ**

---

Son illər tibbi diaqnostika, müalicə üsullarının inkişafı ilə əlaqədar qaraciyər xəstəliklərinin erkən dövrdə müəyyən edilməsi və rezeksiya oluna bilməyən şişlərin rezeksiya oluna bilən hala gətirilməsi imkanları artmışdır. Bu tərəqqilər qaraciyər rezeksiyası əməliyyatlarının geniş tətbiq edilməsi, xüsusən sirrozlu xəstələrdə və xronik hepatitdə böyük həcmli rezeksiyaların aparılması tələbatını meydana çıxarmışdır. Lakin parenximada diffuz patoloji dəyişikliklər və qaraciyər yetməzliyi olan hallarda rezeksiyanın xəstə üçün təhlükəli olduğu mə'lumdur. Ona görə də, qaraciyərdə patoloji dəyişiklik olan hallarda rezeksiyadan sonrakı gedişin öyrənilməsi ağırlaşmaların erkən diaqnostikası, profilaktikası, regenerasiyaya tə'sir edən faktorların meydana çıxarılmasında və lazımı müalicə tədbirlərinin görülməsində əhəmiyyətli rol oynayır.

Rezeksiya həcmnin, sirrozun və xronik hepatitin qaraciyər regenerasiyasına tə'sirini araşdırmaq məqsədilə qaraciyər rezeksiyası əməliyyatı keçirmiş xəstələrdə əməliyyatdan sonrakı gedişi öyrənilmişdir. 1985-1996-cı illər ərzində Türkiyə Yüksək İhtisas Xəstəxanasının Gastroenteroloji Cərrahiyyə şö'bəsində, Ankara Universiteti Cərrahi Onkoloji bölümündə, Başkent Universiteti Orqan Nakli Xəstəxanasında qaraciyər rezeksiyası keçirmiş 89 xəstədə tədqiqat aparılmışdır. Yaşları 27-71 arasında olan bu xəstələrdə qaraciyər rezeksiyasına göstəriş hepatosellular karsinoma (41 xəstə), parça qaraciyər köçürülməsi (19 sağlam donor), metastatik qaraciyər şişi (16 xəstə), qaraciyər hemangioması (8 xəstə), exxinokokk və digər xəstəliklər (5 xəstə) olmuşdur.

Xəstələr rezeksiya həcminə və qaraciyərin əməliyyatdan öncəki vəziyyətinə görə qruplara ayrılmışdır.

Rezeksiya həcminə görə 3 qrup müəyyən edilmişdir: böyük, orta və kiçik həcmli rezeksiyalar. Böyük həcmli rezeksiyalara qaraciyər parenximasının 50%-dən çoxu çıxarılan hallar, orta həcmli rezeksiyalara parenximanın 30-50% çıxarılan, kiçik həcmli rezeksiyalara isə, parenximanın 30%-dən azı çıxarılan hallar aid edilmişdir. Rezeksiya həcmi (*parenximanın rezeksiya həcmi - PRH*) tə'yin etmək üçün görüntüləmə üsulları vasitəsi ilə əməliyyatdan öncə və sonra qaraciyərin həcmi ölçülərək aşağıdakı düsturla hesablama aparılmışdır:

$$PRH = \frac{\text{Çıxarılan qaraciyər parçasının həcmi} - \text{Bijir həcmi}}{\text{Qaraciyərin əməliyyatdan öncəki həcmi} - \text{Bijir həcmi}} \times 100$$

Qaraciyərin əməliyyatdan öncəki vəziyyətinə görə də, xəstələr üç qrupa ayrılmışdır: normal qaraciyər, xronik hepatiti olan qaraciyər və sirrotik qaraciyər. Xəstəliyi olan qaraciyərlərdə əməliyyat riskini nəzərə alaraq, rezeksiyaya göstərişdə qaraciyərin əməliyyatdan əvvəlki funksional vəziyyətinə görə seçmə aparılmışdır. Qaraciyəri dekompensasiya vəziyyətində olan xəstələrdə (albuminin miqdarı 30 g/L-dən az, bilirubin 3mg/dL-dən çox, yaygın və müalicəyə tam cavab verməyən assit, protrombin zamanının normaya görə 3 saniyədən çox uzanması) rezeksiya əks göstəriş sayılmışdır. Qaraciyərin funksional vəziyyəti orta dərəcədə olan xəstələrdə isə (albuminin miqdarı 30-35 g/L, bilirubinin miqdarı 2-3 mg/dL, müalicəyə cavab verən assit, protrombin zamanının normaya görə 3 saniyədən az uzanması), kiçik həcmli rezeksiyalar aparılmışdır. Böyük və orta həcmli rezeksiyalar qaraciyər xəstəliyi olan, lakin

funksional vəziyyəti kompensasiya fazasında olan, yə'ni funksional göstəriciləri normal səviyyələrdə olan xəstələrdə aparılmışdır.

Rezeksiya həcminə və qaraciyərin vəziyyətinə görə xəstələrin sayı *cədvəl 5-də* verilmişdir.

**Cədvəl 5. Rezeksiya həcminə və qaraciyərin vəziyyətinə görə xəstələrin sayı**

Qaraciyərin vəziyyəti	Xəstələrin ümumi sayı	Rezeksiya həcmi		
		Böyük	Orta	Kiçik
Normal	31	15	11	5
Xronik hepatit	30	10	12	8
Sirroz	28	9	13	6
Cəmi	89	34	36	19

Xəstələrdə əməliyyatdan öncə və sonra 1, 3, 5, 7, 14 və 30-cu günlərdə qaraciyərdə zədələnmə səviyyəsi, qaraciyərin sintetik funksiyası, detoksikasiya funksiyası və regenerasiya öyrənilmişdir. Bunun üçün aşağıdakı göstəricilər araşdırılmışdır:

- \* **Alanin aminotransferaza (ALT)**
- \* **Aspartat aminotransferaza (AST)**
- \* **Qamma-qlütamil transferaza (QGT)**
- \* **Albumin**
- \* **Protrombin indeksi**
- \* **Bilirubin**
- \* **Ammonyak**
- \* **Qaraciyər həcmnin bərpa səviyyəsi (QHBS)**
- \* **Qaraciyər həcmnin artma sür'əti (QHAS)**

Son iki göstəricidən başqa, digər göstəricilər standart üsullarla müəyyən edilmişdir. QHBS və QHAS göstəricilərindən qaraciyərdə rezeksiyadan sonra baş verən regenerasiya prosesini qiymətləndirmək üçün istifadə edilmişdir.

QHBS rezeksiyadan sonra qaraciyərin əvvəlki parenxima həcmi nə dərəcədə bərpa etdiyini göstərir və aşağıdakı düsturla hesablanmışdır.

$$QHBS = \frac{\text{Regenerasiya edən qaraciyərin həcmi}}{\text{Qaraciyərin əməliyyatdan öncə həcmi} - \text{Pipi həcmi}} \times 100$$

QHAS isə, bir gün ərzində qaraciyər həcmnin nə qədər böyüdüyünü göstərir ( $\text{sm}^3/\text{gün}$ ) və aşağıdakı düsturla hesablanır:

$$QHAS = \frac{\text{Qaraciyərin hazırkı həcmi} - \text{əməliyyat vaxtında qalan qaraciyərin həcmi}}{\text{Zaman (gün)}} \times 100$$

QHBS və QHAS göstəricilərini təyin etmək üçün görüntüləmə üsullarından istifadə edilmişdir və birinci, ikinci həftədəki, 1, 3 və 6 aydan sonrakı nəticələri yoxlanmışdır.

Yuxarıda qeyd edilən xəstələrdə aparılan tədqiqatlara və ədəbiyyat mə'lumatlarına (42, 104, 169) əsaslanaraq, aşağıda rezeksiyadan sonra qaraciyərdə zədələnmə, qaraciyərin sintetik, detoksikasiya funksiyalarında və həcmindəki dəyişikliklər rezeksiya həcmindən və qaraciyərin əməliyyatdan öncəki vəziyyətindən asılı olaraq analiz edilmişdir.

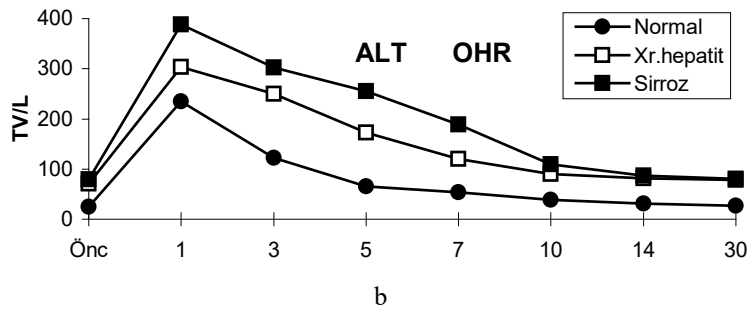
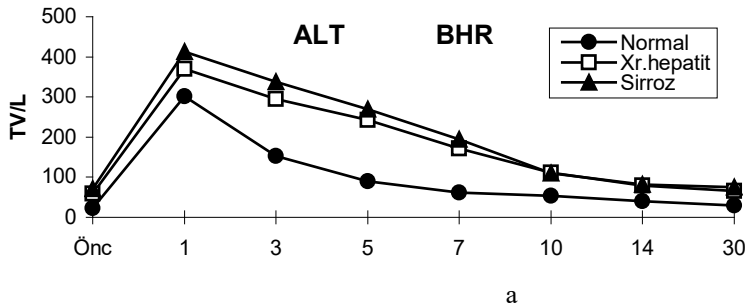
## NƏTİCƏLƏR

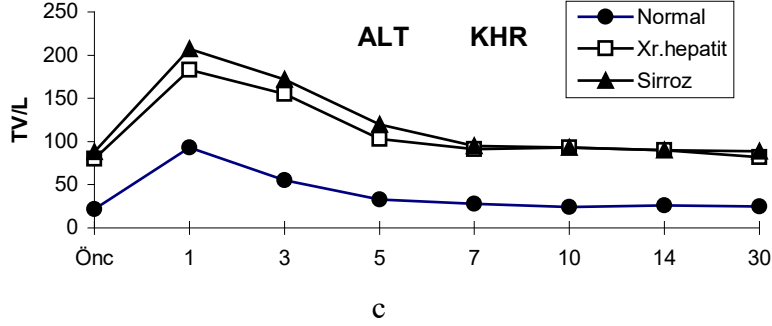
### *Qaraciyər zədələnməsi.*

Plazmada ALT səviyyəsi rezeksiya həcmindən asılı olaraq dəyişmişdir. Normal böyük həcmli rezeksiyalardan sonra ilk gündə ALT səviyyəsi əməliyyatın göstəriciyə nəzərən 10 dəfədən çox artaraq maksimum səviyyəyə yetişmiş, 3 və 5-ci günlərdə azalmış və 7-ci gündən başlayaraq əməliyyatın səviyyəyə yaxınlaşmışdır (*Qrafik 12 a*). Xronik hepatitlərdə isə ilk gündə artan səviyyə 3-cü gündən başlayaraq azalmağa meyl etmiş, 7-ci günə qədər yüksək səviyyədə qalmış və 10-cu gündən e'tibarən əməliyyatın səviyyəyə enmişdir. Sirotik qaraciyərin rezeksiyasından sonra ALT dinamikası xronik hepatit dinamikasına yaxın olmuşdur. Sirozlu hallarda statistik əhəmiyyətli olmasa da ALT-nin maksimum artma miqdarı xronik hepatit və normal qaraciyərdən yüksək müşahidə olunmuşdur (uyğun olaraq,  $413\pm33$ ,  $370\pm25$  və  $301\pm21$ TV/L).

Orta həcmli rezeksiyalardan sonra normal qaraciyərlərdə ALT dinamikası böyük həcmli rezeksiyalar yaxın olmuşdur. Ancaq böyük həcmli rezeksiyalardan fərqli olaraq, orta həcmli rezeksiyalarda maksimum artma səviyyəsi nisbətən az olmuş, normal səviyyəyə enmə 5-ci gündən e'tibarən müəyyən edilmişdir. (*Qrafik 12. b*). Xronik hepatitdə ilk gündə artan ALT səviyyəsi 3-5-ci günlər azalaraq 7-ci gündə əməliyyatın səviyyəyə enmişdir. Sirozda isə orta həcmli rezeksiyalardan sonrakı ALT dinamikası böyük həcmli rezeksiyadan sonrakı dinamikaya yaxın olmuş, yə'ni normal səviyyəyə yaxınlaşma 10-cu gündə müşahidə edilmişdir. Orta həcmli rezeksiyalarda da ALT-nin maksimum artma səviyyəsi xronik hepatitə və normal qaraciyərlərə nəzərən yüksək olmuşdur (uyğun olaraq,  $388\pm29$ ,  $303\pm22$  və  $235\pm16$  TV/L).

Kiçik həcmli rezeksiyalarda normal qaraciyərlərdə yalnız məliyyatdan sonrakı birinci gündə, xronik hepatit və sirozda isə 1-3-cü





Qrafik 12. Normal qaraciyərdə, xronik hepatitdə və sirrozda böyük- BHR (a), orta- OHR (b), kiçik- KHR (c) həcmli rezeksiyalardan sonra ALT dinamikası

günlərdə statistik əhəmiyyətli artma qeyd olunmuş, digər günlərdəki səviyyə əməliyyatın göstəricidən ciddi fərqlənməmişdir (Qrafik 12. c).

Sirrozo və xronik hepatitlərdə maksimum artma səviyyəsi normal qaraciyərdən təxminən 2 dəfə çox olmuşdur.

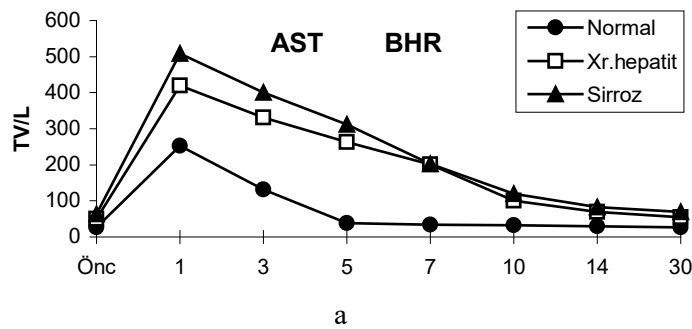
#### AST dinamikası

Normal böyük həcmli rezeksiyalardan sonra ilk gündə AST səviyyəsi maksimum artmış, 3-cü gün azalmış, ancaq yüksək səviyyədə olmuş, 5-ci gündən başlayaraq əməliyyatın səviyyəyə enmişdir (Qrafik 13. a). Xronik hepatitdə ilk gündə maksimal artma, yüksək səviyyədə qalmaqla 3-7-ci günlər azalma, 10-cu gündən etibarən isə əməliyyatın səviyyəyə enmə müşahidə edilmişdir.

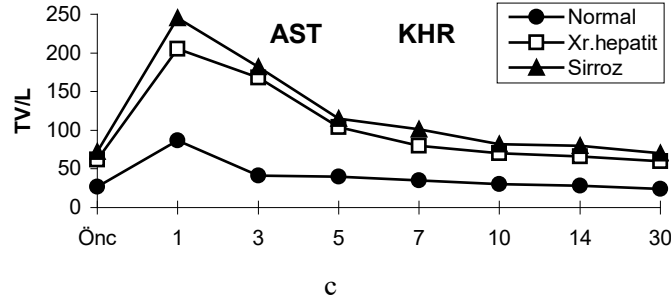
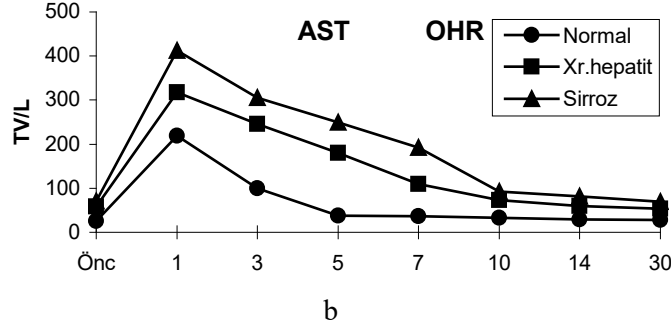
Sirrozo AST dinamikası xronik hepatitə yaxın olmuşdur. ALT səviyyəsində olduğu kimi sirroz və xronik hepatitdə böyük həcmli rezeksiyalardan sonra AST-nin maksimum artma səviyyəsi normal qaraciyərdən yüksək olmuşdur (uyğun olaraq,  $508 \pm 35$ ,  $420 \pm 32$  və  $252 \pm 15$  TV/L, hər 3 halda  $p > 0,05$ ).

Orta həcmli rezeksiyalardan sonra AST dinamikası böyük həcmli rezeksiyalardan normal və sirrotik qaraciyərlərdə ilk gündəki artma səviyyəsinin nisbətən az olması ilə fərqlənmiş, xronik hepatitdə isə bununla yanaşı, əməliyyatın səviyyəyə yaxınlaşma daha erkən - 7-ci gündən başlamışdır (Qrafik 13. b). Bu qrupda, sirroz və xronik hepatitdə və sirrozda AST səviyyəsi normal qaraciyərdən statistik əhəmiyyətli olmasa da yüksək olmuşdur (uyğun olaraq,  $412 \pm 30$ ,  $317 \pm 22$  və  $219 \pm 14$  TV/L).

Kiçik həcmli rezeksiyalardan sonra normal qaraciyərdə yalnız birinci, sirroz və xronik hepatitdə isə 1-3-cü günlər AST səviyyəsində statistik əhəmiyyətli artma qeyd olunmuşdur (Qrafik 13. c).







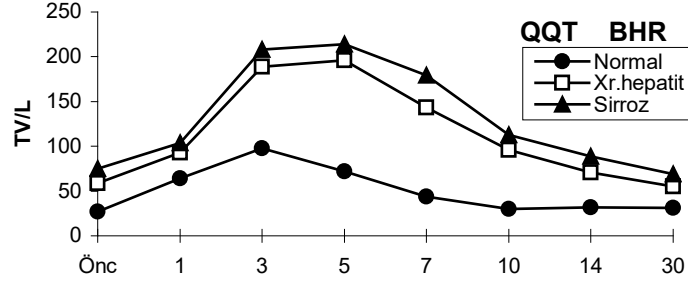
*Qrafik 13. Normal qaraciyərdə, xronik hepatitdə və sirrozda böyük- BHR (a), orta- OHR (b), kiçik- KHR (c) həcmli rezeksiyalardan sonra AST dinamikası QQT dinamikası.*

Rezeksiyalardan sonra QQT dinamikası ALT və AST dinamikalarından müəyyən dərəcədə fərqlidir (*Qrafik 14*). Böyük həcmli rezeksiyalardan sonra normal qaraciyəri olan xəstələrdə birinci gündən başlayaraq QQT səviyyəsi statistik əhəmiyyətli dərəcədə artmış, 3-cü gündə maksimum səviyyəyə çatmış, 5-ci gündə azalmış və 7-ci gündən başlayaraq əməliyyatın səviyyəyə yaxınlaşmışdır. Xronik hepatit və sirrozda isə, maksimum səviyyəyə çatma 5-ci, əməliyyatın səviyyəyə enmə isə 10-cu gündə müşahidə edilmişdir (*Qrafik 14 a*). Sirroz və xronik hepatitdə QQT səviyyəsi normal qaraciyəri olan xəstələrdən təxminən 2 dəfə çox olmuşdur.

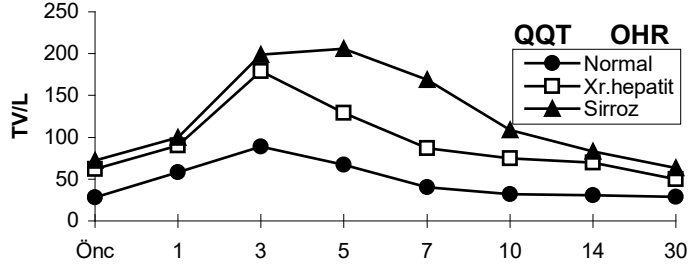
Orta həcmli rezeksiyalardan sonra normal və sirrotik qaraciyərlərdə QQT dinamikası böyük həcmli rezeksiyalardan sonrakı dinamikaya yaxın, artma səviyyəsi isə nisbətən kiçik olmuşdur (*Qrafik 14 b*). Xronik hepatitlərdə isə artma səviyyəsinin kiçik olması ilə yanaşı əməliyyatın səviyyəyə yaxınlaşma daha erkən- 7-ci gündə müşahidə edilmişdir. Orta həcmli rezeksiyalarda sirroz və xronik hepatitdə QQT səviyyəsi normal qaraciyərdən yüksək olmuşdur. Sirroz, xronik hepatit və normal qaraciyərlərdə QQT-nin maksimum səviyyələri uyğun olaraq,  $206 \pm 13$ ,  $129 \pm 10$  və  $89 \pm 7$  TV/L təşkil etmişdir.

Kiçik həcmli rezeksiyalardan sonra QQT səviyyəsindəki dəyişikliklər statistik əhəmiyyətli olmamışdır (*Qrafik 14 c*).

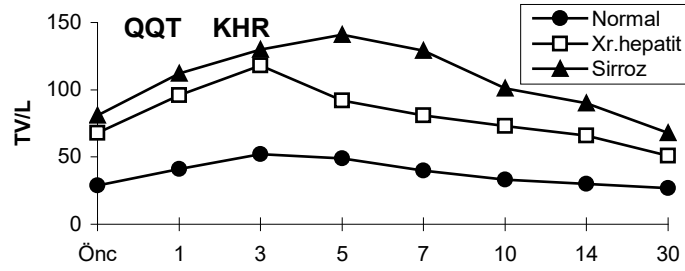
Beləliklə, normal, xronik hepatitli və sirrotik qaraciyərlərdə aparılan rezeksiyalardan sonra hepatositar zədələnmə ortaya çıxır. Rezeksiyadan sonra meydana çıxan zədələnmə, rezeksiya həcmnin artması və qaraciyərdə patoloji dəyişikliyə əlaqədar artır. Normal qaraciyərlərdə zədələnmə əlamətləri ilk 3 gün, xronik hepatit və sirrozlarda isə 5-7 gün ərzində özünü büruzə verir. Rezeksiyadan sonra qaraciyərdə baş verən zədələnmənin 2 başlıca mexanizmi ehtimal edilir. *Birincisi*, əməliyyat vaxtı qaraciyər toxumasının travmatik zədələnməsi, *ikincisi*, regenerasiya edən qaraciyərdə zədələyici faktorların xüsusən



a



b



c

Qrafik 14. Normal qaraciyərdə, xronik hepatitdə və sirrozda böyük-BHR (a), orta- OHR (b), kiçik- KHR (c) həcmli rezeksiyalardan sonra QQT dinamikası

Kupffer hüceyrələrinin aktivləşməsi və bağırsağ endotoksininə həssaslığının, artması sayəsində regeneratör faktorlarla birlikdə tumor nekrozu faktoru, sərbəst oksigen radikalları ifraz etməsi, lipid peroksidasiyasının artması, qan dövranının pozulmasıdır. Belə hesab edilir ki, rezeksiyadan sonra ferment səviyyəsində birinci gündə baş verən artma operativ travma ilə, 3-5-ci günlərdə artma isə, regenerasiya prosesində meydana çıxan zədələyici faktorların aktivləşməsi ilə əlaqədardır. Xronik hepatit və sirrozda dahada zədələnmənin daha yüksək zədələnməni, bir neçə faktorla izah etmək olar. *Birincisi*, sirroz və xronik hepatitdə əməliyyatdan öncə, iltihabi proses və qan dövranının pozulması ilə əlaqədar müəyyən dərəcədə qaraciyər zədələnməsi mövcuddur və ferment səviyyələrinin normaya nəzərən yüksək olması da bunu sübut edir. *İkincisi*, rezeksiya nəticəsində qaraciyərdə aqressiv faktorların, xüsusən Kupffer hüceyrələrindən sərbəst oksigen radikallarının, tumor nekrozu faktoru kimi aqressiv sitokinlərin ifrazının artdığı və sirrotik qaraciyərlərin endotoksinə qarşı daha həssas olduğu klinik və eksperimental tədqiqatlardan mə'lumdur. *Üçüncüsü*, xronik hepatit və sirrozda əməliyyatdan öncə mövcud olan qaraciyər yetməzliyi rezeksiyadan sonra daha da ağırlaşır və bununla əlaqədar, zədələyici faktorların, xüsusən sitokinlərin zərərsizləşdirilməsində zəifləmə meydana çıxır.

### Qaraciyərin sintetik funksiyaları.

### Albumin dinamikası

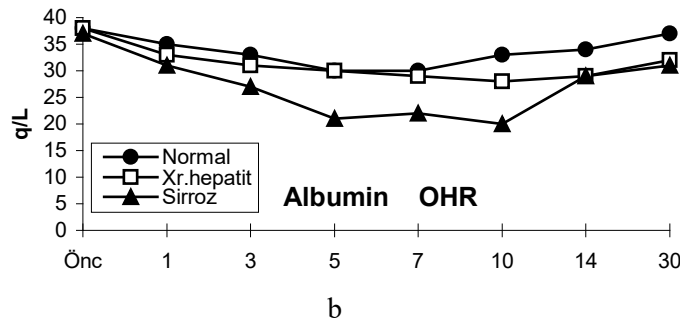
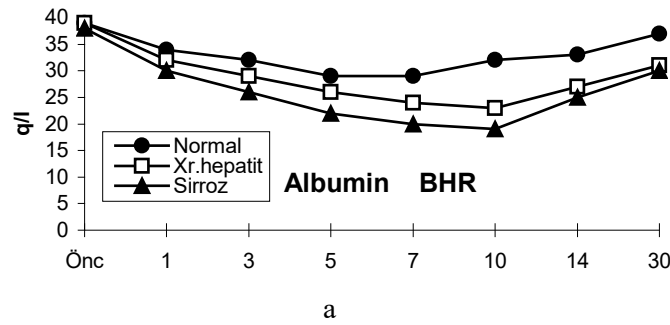
Böyük həcmli rezeksiyalardan sonra normal qaraciyəri olan xəstələrdə infuzion və transfuzion terapiyaya baxmayaraq, albumin səviyyəsində azalmaya meyillik qeyd edilmişdir. Əməliyyatdan sonra ilk gündən başlayan azalma 7-ci günə qədər davam etmiş, yalnız birinci ayın sonuna doğru əməliyyatın səviyyəyə enmişdir (**Qrafik 15.a**). Xronik hepatitdə 7-10-cu günlərdə statistik əhəmiyyətli azalma olmuş, birinci ayın sonuna doğru əməliyyatın səviyyəyə yaxınlaşma meyli müşahidə edilmişdir. Sirrozlu xəstələrdə albumin səviyyəsində ciddi azalma 5-10-cu günlərdə müşahidə edilmiş və birinci ayın sonuna qədər normal səviyyəyə çatmamışdır. Normal qaraciyəri olan qrupda albuminin ən aşağı səviyyəsi  $29 \pm 2$  q/l, xronik hepatitdə  $23 \pm 2$  q/l, sirrozda isə,  $19 \pm 1$  g/L olmuşdu. Yə'ni, Göründüyü kimi, böyük həcmli rezeksiyalardan sonra normal qaraciyərlərdə azalmağa meyl göstərən albumin sintezi bir ay ərzində bərpa olunur, xronik hepatit və sirrotik qaraciyərlərdə isə, kəskin azalan albumin sintezi bir ay ərzində tam bərpa olunmur.

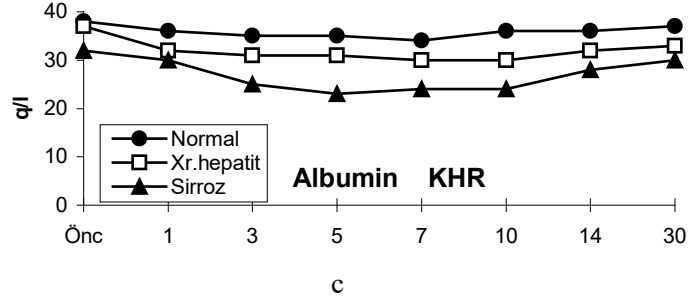
Orta həcmli qaraciyər rezeksiyalarından sonra normal və sirrotik qaraciyərlərdə albumin dinamikası böyük həcmli rezeksiyalardan sonrakı dinamikaya yaxın olmuş və yalnız albumin səviyyəsinin nisbətən az enməsi ilə fərqlənmişdir (**Qrafik 15.b**). Xronik hepatitdə isə albumin səviyyəsində azalma statistik əhəmiyyətli olmamışdır və birinci ayın sonunda normal səviyyə bərpa olunmuşdur.

Kiçik həcmli rezeksiyalardan sonra albumin səviyyəsində zəif azalma statistik əhəmiyyətli olmamışdır. (**Qrafik 15. c**).

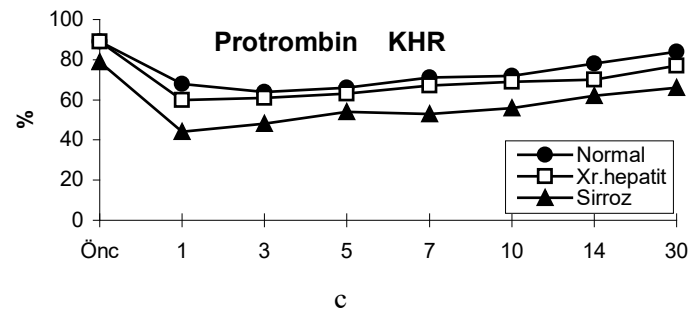
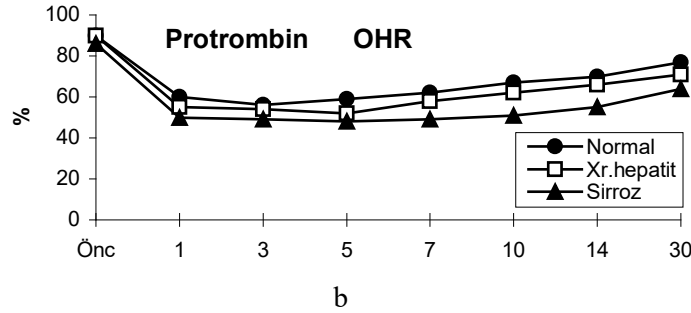
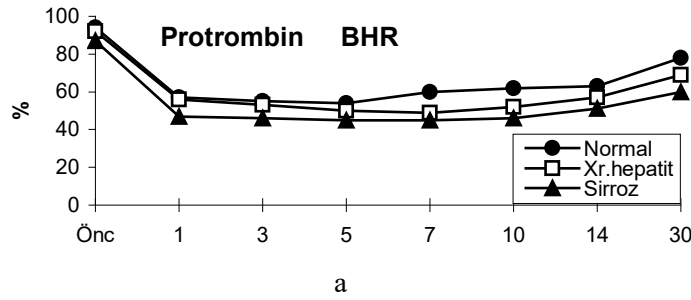
### Protrombin indeksi

Normal qaraciyəri olan xəstələrdə böyük həcmli rezeksiyalardan sonra birinci gündən başlayaraq protrombin indeksi kəskin azalmış, 3-cü gün maksimum azalma qeyd edilmiş və 7-ci gündən etibarən əməliyyatın səviyyəyə yaxınlaşmağa başlamışdır (**Qrafik 16.a**). Xronik hepatitdə protrombin indeksində ilk gündən başlayan kəskin azalma, 7-ci gündə maksimum səviyyəyə çatmış, iki həftəyə qədər davam etmiş və 30-cü gündə əməliyyatın səviyyəyə yaxınlaşmışdır. Sirrozda aparılan böyük həcmli rezeksiyalardan sonra protrombin indeksinin dinamikası xronik hepatitə yaxın olmuşdur. Böyük həcmli rezeksiyalardan sonra protrombin indeksi sirroz və xronik hepatitdə





Qrafik 15. Normal qaraciyərdə, xronik hepatitdə və sirrozda böyük-BHR (a), orta- OHR (b), kiçik-KHR (d) həcmli rezeksiyalardan sonra albuminin (q/l) dinamikası



Qrafik 16. Normal qaraciyərdə, xronik hepatitdə və sirrozda böyük-BHR (a), orta- OHR (b), kiçik-KHR (c) həcmli rezeksiyalardan sonra protrombin indeksi (%)

normal qaraciyərdəkinə nəzərən daha çox azalmışdır (uyğun olaraq,  $45 \pm 4$ ,  $49 \pm 4$  və  $54 \pm 4$  %).

Orta həcmli rezeksiyalardan sonra normal qaraciyərlərdə protrombin indeksi 3-cü gündə statistik əhəmiyyətli olmaqla, 1-5-ci günlərdə azalmağa meyli olmuş, 7-ci gündən etibarən normal səviyyəyə yaxınlaşmağa başlamış və 30-cu gündə əməliyyatın səviyyəyə enmişdir (Qrafik 16. b). Xronik hepatitdə 1-5-ci günlərdə kəskin azalan protrombin indeksi 30-cu gündə əməliyyatın səviyyəyə çatmışdır. Sirroztik xəstələrdəki orta həcmli rezeksiyalardan sonra

protrombin indeksinin dinamikası böyük həcmli rezeksiyalardan sonrakı dinamikaya bənzər olmuşdur. Ancaq əməliyyatın səviyyəyə yaxınlaşma 2-ci həftədən e'tibarən başlamışdır.

Kiçik həcmli rezeksiyalardan sonra normal qaraciyəri və xroniki hepatiti olan xəstələrdə protrombin indeksi əhəmiyyəti dərəcədə dəyişməmişdir. Sirrozda isə yalnız, əməliyyatdan sonrakı 1-ci gündə statistik əhəmiyyətli azalma müşahidə edilmişdir (*Qrafik 16. c*).

Beləliklə, rezeksiyadan sonra qaraciyərin sintetik funksiyasında baş verən pozulmaların dərəcəsi rezeksiya həcmi və qaraciyərin əməliyyatın vəziyyətindən asılı dəyişir. Rezeksiya həcmnin artması ilə sintetik funksiyalarında azalma dərəcəsi artır. Normal qaraciyərlərdə böyük və orta həcmli rezeksiyalardan sonra sintetik funksiyaların ilk günlərdə azalması bir ay müddətində bərpa olunduğu halda, sirroz və xronik hepatitdə ciddi azalma bu müddətdə tam bərpa olunmur.

### *Qaraciyərin detoksikasiya funksiyaları*

#### *Bilirubin dinamikası*

Rezeksiyadan sonrakı dövrdə sərbəst və birləşmiş bilirubin səviyyələrində dəyişikliklər statistik və klinik olaraq vacib mə'nə kəsb etmədiyi üçün ümumi bilirubin dinamikasını təqdim edirik.

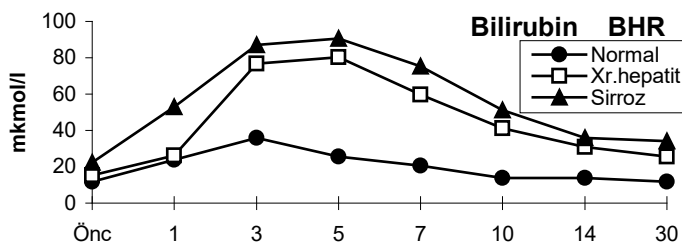
Normal qaraciyərdə böyük həcmli rezeksiyalardan sonra birinci gündən başlayaraq bilirubin səviyyəsi artmış, 3-cü gündə maksimuma yetişmiş, 5-ci gündən başlayaraq azalmış, 10-cu gündə normal səviyyəyə enmişdir (*Qrafik 17. a*). Xronik hepatit və sirrozda ilk gündən artmağa başlayan bilirubin səviyyəsi 3-5-ci günlərdə maksimum səviyyədə olmuş, 10-cu günə qədər artım davam etmişdir, 30-cu gündə isə statistik əhəmiyyətli olmasa da, əməliyyatın və normal səviyyədən yüksək olmuşdur. Normal qaraciyərlə müqayisədə sirroz və xronik hepatitdə bilirubin bir ay müddətinə tam normallaşmaması ilə yanaşı, onun artma səviyyəsi təxminən 2 dəfə çox olmuşdur. Bilirubin maksimum artma miqdarı normal qaraciyərdə  $35,9 \pm 3$   $\mu\text{mol/L}$ , xronik hepatitdə  $80,4 \pm 5$   $\mu\text{mol/L}$ , sirrozda isə  $90,6 \pm 7$   $\mu\text{mol/L}$  təşkil etmişdir.

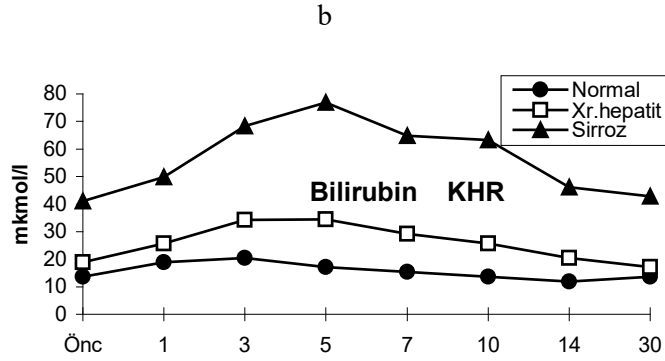
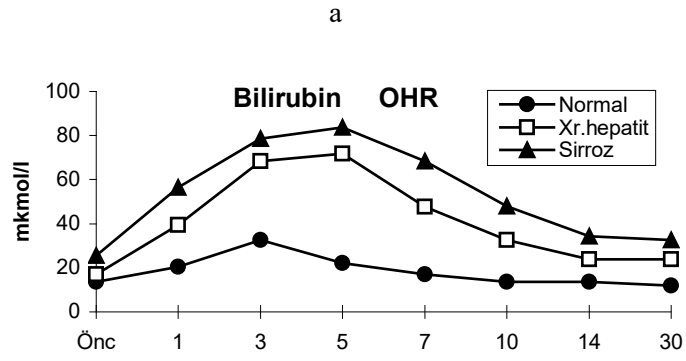
Orta həcmli rezeksiyalardan sonra normal, xronik hepatit və sirrotik qaraciyərlərdə bilirubin dinamikası böyük həcmli rezeksiyadan sonrakı dinamikaya bənzər olmuş, artma səviyyəsinin nisbətən kiçik olması ilə fərqlənmişdir (*Qrafik 17. b*).

Kiçik həcmli rezeksiyalardan sonra isə bilirubin səviyyəsində dəyişikliklər artmağa meyili olmuş, ancaq əməliyyatın səviyyədən statistik əhəmiyyətli dərəcədə fərqlənməmişdir (*Qrafik 17. c*).

#### *Ammonyakın dinamikası*

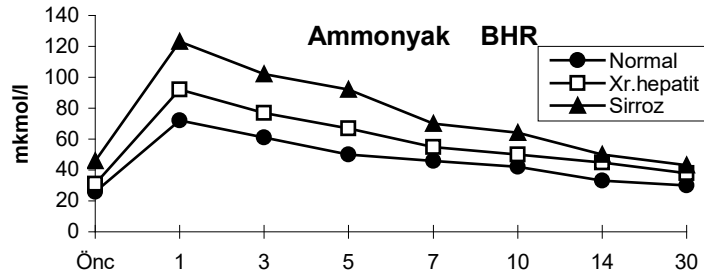
Normal qaraciyərdə böyük həcmli rezeksiyalardan sonra qanda ammonyakın səviyyəsi birinci gün maksimum artmış, 3-cü gün nisbətən azalmış, ancaq yüksək səviyyədə qalmış, 5-ci gündən e'tibarən əməliyyatın səviyyəyə yaxınlaşmağa başlamışdır (*Qrafik 18. a*). Xronik hepatit və sirrozda əməliyyatdan sonra birinci gün maksimum artan ammonyakın səviyyəsi, 3-5-ci günlər nisbətən azalmaqla yüksək səviyyədə qalmış, 7-ci gündən e'tibarən əməliyyatın səviyyəyə enməyə başlamışdır. Sirroz və xronik hepatitdə ammonyak səviyyəsi normal qaraciyərə görə gec normallaşmaqla yanaşı, nisbətən yüksək olmuşdur. Böyük həcmli rezeksiyalardan sonra birinci gün ammonyakın



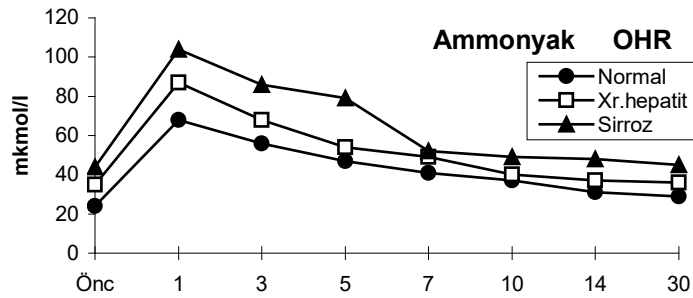


c

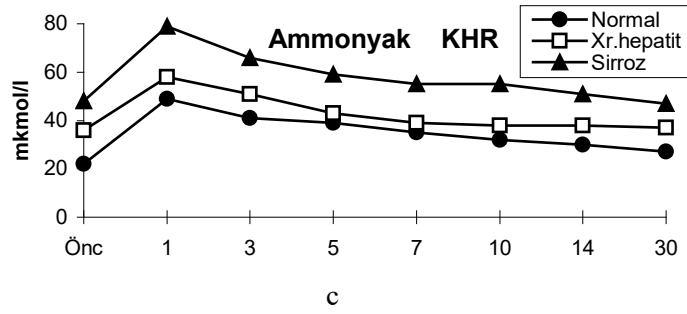
Qrafik 17. Normal qaraciyərdə, xronik hepatitdə və sirrozda böyük-BHR (a), orta- OHR (b), kiçik- KHR (c) həcmli rezeksiyalardan sonra ümumi bilirubin (mkmol/l) dinamikası



a



b



*Qrafik 18. Normal qaraciyərdə, xronik hepatitdə və sirrozda böyük-BHR (a), orta- OHR (b), kiçik-KHR (c) həcmli rezeksiyalardan sonra ammonyakın (mmol/l) dinamikası*  
səviyyəsi normal qaraciyərdə  $72 \pm 6$   $\mu\text{mol/L}$ , xronik hepatitdə  $92 \pm 7$   $\mu\text{mol/L}$ , sirrozda isə  $123 \pm 10$   $\mu\text{mol/L}$  təşkil etmişdir.

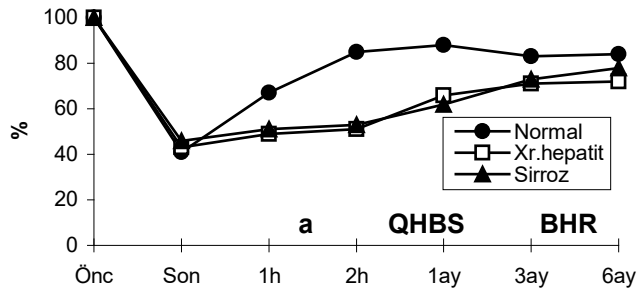
Orta həcmli rezeksiyalardan sonra ammonyakın dinamikası böyük həcmli rezeksiyalardan sonrakı dinamikadan artma səviyyəsinin nisbətən kiçik olması ilə fərqlənmişdir (*Qrafik 18. b*). Kiçik həcmli rezeksiyalardan sonra isə ammonyakın səviyyəsində statistik əhəmiyyətli dəyişiklik qeyd edilməmişdir (*Qrafik 18 c*).

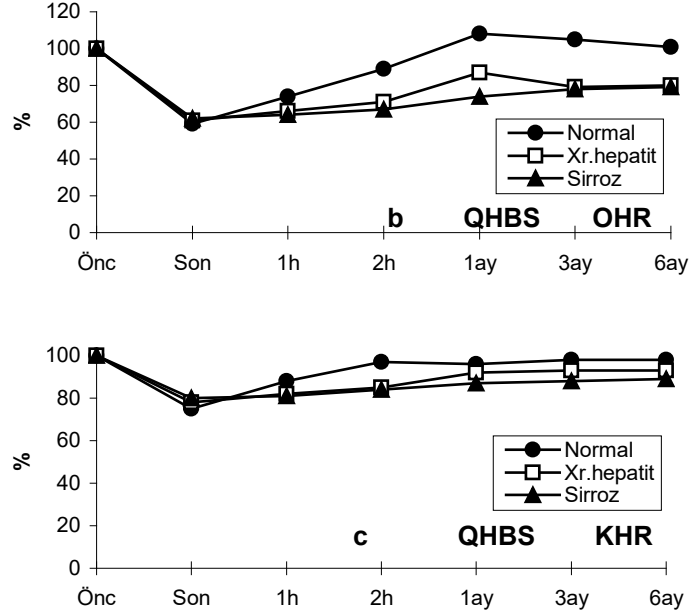
Beləliklə, qaraciyərin detoksikasiya funksiyasının öyrənilməsi rezeksiyadan sonra bu funksiyalarda dəyişikliklərə rezeksiya həcmi və qaraciyərin əməliyyatönü vəziyyəti ciddi tə'sir edir. Rezeksiya həcmnin artması ilə detoksikasiya prosesləri zəifləyir. Əməliyyatönü dövrdə qaraciyərdə iltihabi və sirrotik prosesin olması rezeksiyadan sonra zərərsizləşdirmə funksiyalarının daha çox azalması və daha xeyli bərpaşına səbəb olur.

### Qaraciyərin həcm göstəriciləri

#### *Qaraciyər həcmnin bərpa səviyyəsi*

Normal qaraciyərdə böyük həcmli rezeksiyalardan sonra birinci və ikinci həftələrdə yüksək dərəcədə olmaqla bir ay ərzində qalan qaraciyərin həcmi böyüyür, sonra 3-cü aya qədər kiçilir, 6-cı aya qədər isə zəif artma müşahidə edilir (*Qrafik 19. a*). 6 ay sonra normal qaraciyərlər əməliyyatönü həcmələrinin  $88 \pm 4$  % bərpa edirlər. Xronik hepatit və sirrozda rezeksiyadan sonra həcm dəyişikliyi normal qaraciyərdə fərqli olmuşdur. Xronik hepatitdə birinci, ikinci həftələrdə və 3-6 ay arasında zəif dərəcəli tədrici artma qeyd olunmuşdur. 6 ay sonra xronik hepatitlərdə əməliyyatönü həcmnin  $72 \pm 4$  %-i bərpa olunmuşdur. Sirrozda xronik hepatitdəkinə bənzər artma dinamikası müəyyən olunmuş və 6-cı ayda bərpa səviyyəsi nisbətən yüksək rəqəm- $78 \pm 4$  % təşkil etmişdir.





*Qrafik 19. Normal qaraciyərdə, xronik hepatitdə və sirrozda böyük-BHR (a), orta- OHR (b), kiçik- KHR (c) həcmli rezeksiyalardan sonra qaraciyər həcmnin bərpa səviyyəsi (QHBS) (%).*

Normal qaraciyərdə orta həcmli rezeksiyalardan sonrakı həcm dəyişikliyi böyük həcmli rezeksiyalardan fərqlənmişdir (**Qrafik 19. b**). Rezeksiyadan sonra qaraciyər həcmi sür'ətlə artaraq bir ay sonra maksimum səviyyəyə çatmış, hətta əməliyyatın həcmindən çox olmuşdur ( $108 \pm 6$  %). 3-cü və 6-cı aylarda isə, zəif azalma qeyd edilmiş və qaraciyər parenximasının əməliyyatın həcmi tam bərpa olunmuşdur. Xronik hepatitdə rezeksiyadan sonra 3-4-cü həftədə nisbətən sür'ətli artma, birinci ayda maksimuma yetişmə, 3-6-cı aylarda zəif azalma müşahidə olunmuş və qaraciyərin ilk həcmnin  $80 \pm 5$  %-i bərpa olunmuşdur. Sirrotik qaraciyərdə isə, artma tədrici xarakter daşmış, 6-cı ayda bərpa səviyyəsi  $79 \pm 5$  % təşkil etmişdir.

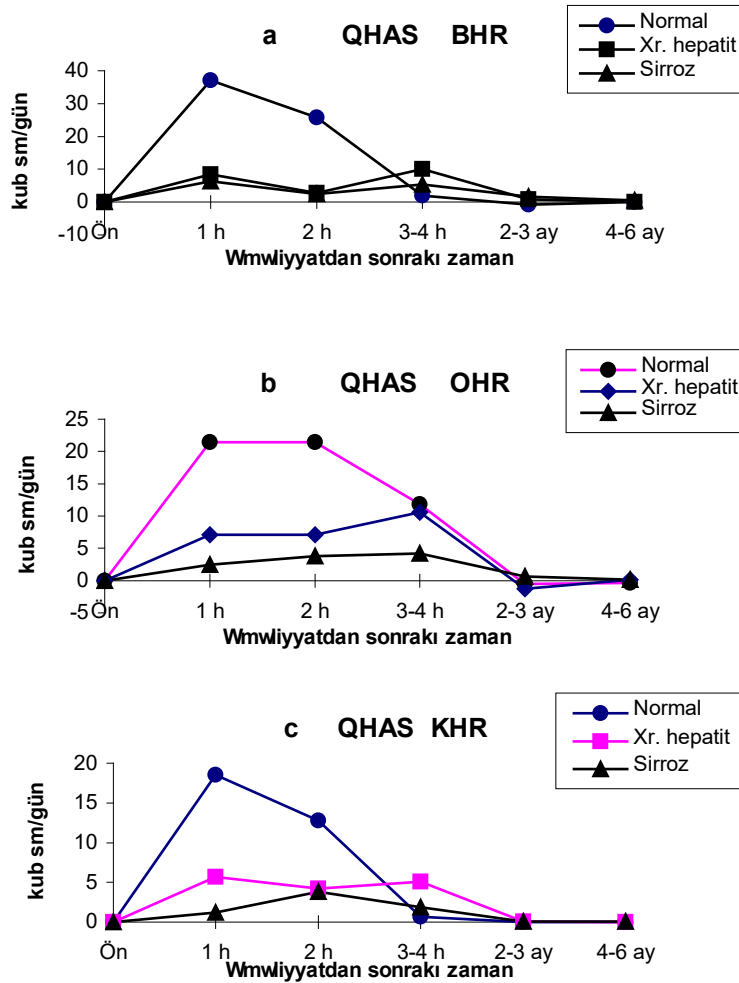
Kiçik həcmli rezeksiyalarda normal qaraciyərdə iki həftə ərzində qaraciyər həcmi artmış, sonrakı dövrlərdə ciddi dəyişiklik olmamış və 6-cı ayda qaraciyər həcmi bərpa olunmuşdur. Xronik hepatit və sirrozda isə artma tədrici xarakter daşmış, 6-cı ilkin həcmə yaxın olmuşdur (**Qrafik 19. c**).

#### **Qaraciyər həcmnin artma sür'əti (QHAS)**

Qaraciyər həcmnin bərpa səviyyəsindən fərqli olaraq həcm artma sür'əti üzrə normal qaraciyər, xronik hepatit və sirroz arasında ciddi fərqlər ortaya çıxmışdır.

Böyük həcmli rezeksiyalardan sonra normal qaraciyərlərdə həcm artma sür'əti 1-2-ci həftələrdə maksimum yüksək olmuş, 3-4-cü həftələrdə kəskin azalmış, 2-3-cü aylarda mənfi, 4-6-cı aylarda isə çox zəif olmuşdur. Xronik hepatit və sirrozda birinci həftədə yüksək artma sür'əti 2-ci həftədə azalmış, 3-4-cü həftələrdə yenidən artmış, 2-6-cı aylarda çox zəif olmuşdur (**Qrafik 20. a**). Normal qaraciyərlə müqayisədə həm xronik hepatit, həm də sirrozda 1-ci (uyğun olaraq  $37,1 \pm 2,1$ ,  $8,5 \pm 0,5$  və  $6,4 \pm 0,7$   $\text{sm}^3/\text{gün}$ , hər 2 halda  $p < 0,05$ ) və 2-ci (uyğun olaraq,  $25,7 \pm 2$ ,  $2,8 \pm 0,2$  və  $2,5 \pm 0,2$   $\text{sm}^3/\text{gün}$ , hər 2 halda  $p < 0,05$ )





*Qrafik 20. Normal qaraciyərdə, xronik hepatitdə və sirrozda böyük-BHR (a), orta- OHR (b), kiçik- KHR (c) həcmli rezeksiyalardan sonra qaraciyər həcmnin artma sür'əti (QHAS)*

həftələrdə artma sür'əti statistik əhəmiyyətli dərəcədə az olmuşdur.

Normal qaraciyərlərdə orta həcmli rezeksiyalardan sonra qaraciyər həcmnin dəyişikliklərinin dinamikası böyük həcmli rezeksiyalardan sonrakı dinamikaya yaxın olmuşdur (*Qrafik 20. b*). Birinci və ikinci həftələrdə yüksək artma sür'əti 3-4-cü həftələrdə azalmış, 2-6-cı aylarda isə mənfi olmuşdur. Xronik hepatit və sirrozda isə bunun əksi müşahidə edilmişdir. Bu xəstələrdə bir ay ərzində yüksələn artma sür'əti, 3-4-cü həftələrdə maksimuma yetişmiş, 2-6-cı aylarda isə kəskin zəifləmiş, hətta xronik hepatitdə mənfi olmuşdur. Normal qaraciyərdə 1-ci və 2-ci həftələrdə artma sür'əti həm xronik hepatitdən həm də sirrozdan, xronik hepatitdə artma sür'əti isə sirrozdan statistik əhəmiyyətli dərəcədə yüksək olmuşdur (1-ci həftədə, uyğun olaraq  $21,4 \pm 1,8$ ,  $7,1 \pm 0,6$  və  $2,5 \pm 0,2$  sm<sup>3</sup>/gün, hər 3 halda  $p < 0,05$ ; 2-ci həftədə  $21,4 \pm 1,7$ ,  $7,1 \pm 0,5$  və  $3,8 \pm 0,3$  sm<sup>3</sup>/gün, hər 3 halda  $p < 0,05$ ).

Kiçik həcmli rezeksiyalardan sonra qaraciyər həcmnin artma sür'əti böyük və orta həcmli rezeksiyalara yaxın olmuşdur. Ancaq, bunlardan fərqli olaraq kiçik həcmli rezeksiyalardan sonra artma sür'ətində mənfi qiymət müşahidə edilməmişdir, yə'ni regenerasiya edən qaraciyər həcmində azalma qeyd edilməmişdir (*Qrafik 20. c*).

Beləliklə, qaraciyərin həcm göstəricilərinin tədqiqi, rezeksiyadan sonra qaraciyər həcmnin bərpa prosesinin rezeksiya həcmi və qaraciyərin əməliyyatın vəziyyətindən asılı olaraq dəyişməsinə təsdiq edir. Rezeksiya həcmnin artması ilə bərpa prosesi müddəti və müəyyən dövrlərdə qaraciyər həcmnin artma sür'ətinin artması müşahidə edilir. Rezeksiyadan sonra,

əksər hallarda qaraciyər əvvəlki həcmnin böyük hissəsini birinci ay ərzində bərpa edir. Normal qaraciyər əməliyyatdan əvvəlki həcmi kiçik həcmli rezeksiyalarda 2 həftə, orta həcmli rezeksiyalarda 1 ay, böyük həcmli rezeksiyalarda isə 6 ay ərzində qaraciyər əvvəlki həcmi bərpa edir. Xronik hepatitdə kiçik həcmli rezeksiyalardan sonra əməliyyatın həcm 1 ay müddətində bərpa edilir. Böyük və orta həcmli rezeksiyalardan sonra isə 6 ay müddətində qaraciyərin əvvəlki həcm  $\frac{3}{4}$ -nə bərpa edilir. Sirrotik qaraciyər rezeksiya həcmindən asılı olmayaraq, 6 ay ərzində əvvəlki həcmi tam bərpa edə bilmir. Həmçinin, qaraciyərin parenxima xəstəliyi regenerasiya intensivliyini- qaraciyər həcmnin artma sür'ətini ciddi surətdə aşağı salır.

### ***SON NƏTİCƏLƏR***

1. Qaraciyər rezeksiyası qaraciyərdə regenerasiya və qaraciyərin morfo-funksional azlığı ilə yanaşı, müəyyən dərəcədə parenxima zədələnməsi ilə müşaiyyət olunur.
2. Rezeksiya həcmi, xronik hepatit və sirroz qaraciyərin rezeksiyadan sonrakı morfo-funksional azlığı, regenerasiyası və zədələnməsinə ciddi şəkildə tə'sir göstərir.
3. Rezeksiyadan sonra qaraciyərin zədələnməsi parenxima xəstəliyi olan hallarda və rezeksiya həcmi artdıqda daha çox bürüzə verir və nisbətən gec oradan qalxır.
4. Rezeksiya həcmnin artması ilə rezeksiyadan sonrakı qaraciyərin morfo-funksional azlıq dərəcəsi və bərpa müddəti artır.
5. Normal qaraciyər kiçik və orta həcmli rezeksiyalardan sonra 2 həftə ərzində əksər funksiyalarını və həcmi bərpa edir, böyük həcmli rezeksiyalardan sonra isə bir ay ərzində funksiyalarını tamamilə, həcmi isə əvvəlki həcmə yaxın bərpa edir.
6. Xronik hepatitdə kiçik həcmli rezeksiyalardan sonra qaraciyər morfoloji və funksional cəhətdən bir ay müddətində bərpa olunduğu halda, orta və böyük həcmli rezeksiyalarda 6 ay sonra hissəvi bərpa olunur.
7. Sirrotik qaraciyərdə aparılan rezeksiyalardan 6 ay sonra qaraciyər funksiya və həcmnin təxminən 80%-ni bərpa edir.

## XÜLASƏ

Qaraciyər regenerasiyasına həsr etdiyimiz kitabda 5 mövzudan qısaca bəhs edilmişdir.

*Birinci bölümdə* qaraciyər regenerasiyasının ümumi mexanizmləri və regenerasiyanı başlanan amillər haqqında ədəbiyyat xülasəsi verilmişdir. Diffuz tipli və yüksək intensivlikli olması ilə xarakterizə olunan qaraciyər regenerasiyasının bir neçə on ildir ki, öyrənilməsinə baxmayaraq, regenerasiyanın mexanizmləri hələlik tam şəkildə mə'lum deyildir və bu sahədə tədqiqatlar davam edir. Ancaq müasir dövrdə bir cəhət inkar edilməzdir ki, bioloji proseslərin əksəriyyəti kimi, qaraciyər regenerasiyası da genlərin aktivləşməsi ilə başladılan, həyata keçirilən, idarə olunan və tamamlanan ardıcıl proqramlaşdırılmış bir prosesdir. Qaraciyər regenerasiyasının başladılmasında *c-jun*, *c-fos* genlərinin, həyata keçirilməsində *c-myc*, *c-fos*, *c-ras* genlərinin, tamamlanmasında *h-ras*, *R-ras*, *p53* genlərinin rolu olduğu qeyd edilir. Ardıcıl olaraq aktivləşən genlər *böyümə faktorları*, *gen tənzimləyiciləri (transkripsional faktorlar)*, *sintetik fermentlər*, *reseptorları qoruyucu faktorlar* və s. maddələr sintez edərək regenerasiyanın gedişini tə'min edirlər. Hesab edilir ki, müxtəlif faktorların regenerasiyaya tə'sir mexanizminin əsasında prosesin müəyyən mərhələlərinin- genlərin aktivləşməsinin, gen fəaliyyətinin dayanmasının və ya gen məhsullarının dəyişməsi durur.

Qaraciyər regenerasiyasını başlanan amillər tamamilə aydınlaşdırılmamışdır. Başladıcı amillər kimi fərz edilən *funksional yükün artması*, *nekrofaktorlar* və *böyümə faktorlarının* rolundan bəhs edilir. Funksional yükün artması konsepsiyasına görə, rezeksiya və zədələnmələrlə əlaqədar, qaraciyərdə normal funksiya göstərən hepatositlərin miqdarı azalır, qalan hüceyrələrə düşən funksional yük isə artırır ki, bu da regenerasiyanın başlanmasına səbəb olur. Nekrofaktorlar konsepsiyasına görə, zədələnmə nəticəsində hepatositlərdən çıxan sitozol və iltihab mənşəli qarışıq təbiətli faktorlar qaraciyər regenerasiyasının başlanmasına səbəb olurlar. Böyümə faktorları konsepsiyasında isə, başladıcı amil kimi, parenximanın azlması ilə əlaqədar qaraciyərdə poliamin (*putressin*, *spermin*) və zülal təbiətli (*hepatosit böyümə faktoru*, *insulinəbənzər böyümə faktorları*, *transformasiya edici böyümə faktorları* və s.) böyümə faktorlarının qatılığının artması qeyd edilir. Bu amillər haqqındakı mə'lumatların mübahisəli olmasına baxmayaraq, regenerasiyanın baş verməsində təkzib edilməz bir fakt odur ki, qaraciyər regenerasiyasına səbəb olan patoloji vəziyyətlərin hər birində (rezeksiya, zədələnmələr, xəstəliklər, kiçik həcmli qaraciyər köçürülməsi və s.) *qaraciyər toxumasının azlığı* faktoru mövcuddur. Parenximanın azlığı faktoru regenerasiyanın başlamasını izah edən funksional yükün və böyümə faktorları konsentrasiyasının artması konsepsiyalarının əsasında durur.

Bu bölümdə aprılan müzakirələrdən sonra ortaya çıxan əhəmiyyətli nəticələrdən biri də odur ki, qaraciyər regenerasiyasına həsr edilmiş tədqiqatların davam etdirilməsi vacib və aktual bir istiqamətdir.

*İkinci bölümdə* qaraciyər regenerasiyasına tə'sir edən amillərdən bəhs edilmişdir. İmmun sistemin, prostoqlandinlərin, hormonların, lipid peroksidləşməsinin, elektrolitlərin qaraciyər regenerasiyasına tə'siri haqqında mə'lumat verilmiş, son illər regenerasiyaya tə'siri öyrənilən müxtəlif amillərin siyahısı və tə'sir effektləri göstərilmişdir. İmmun sistemin qaraciyər regenerasiyasında mühüm rol oynadığı əksər tədqiqatçılar tərəfindən təstiqlənir. Xüsusən, Kupffer hüceyrələrinin rolu haqqında geniş mə'lumatlar vardır. Artıq damar endoteliositləri arasında yerləşən bu hüceyrələrə portal qanla sistemik qan arasında ən aktiv təmizləyici olmaqdan başqa, qaraciyərdə törənən zədələnmələrdə, proliferasiyalarda aktiv rol oynayan və bu proseslərə sistemik immunitet faktorlarının tə'sirini reallaşdıran effektor hüceyrələr kimi baxılmağa başlanmışdır. Hazırda Kupffer hüceyrələrinin faqositoz və sitoliz kimi effektor, autorequlyator, limfosit aktivasiyası, regenerasiyada və sepsisdə iştirak etmə kimi isə, requlyator funksiyaları yerinə yetirdiyi bildirilir. Hesab edilir ki, Kupffer hüceyrələri bu funksiyalarını stimulyator faktorların tə'sirilə aktivləşərək, ifraz etdiyi bioloji aktiv maddələr

vasitəsilə həyata keçirirlər. Bu maddələrə sitokinlər, böyümə faktorları, prostoqlandinlər, sərbəst O<sub>2</sub> radikalları, nitrit oksid (NO) və faqolitik fermentlər aid edilir. Sitokinlər əsasən, hüceyrəarası qarşılıqlı tə'siri həyata keçirən zülal təbiətli maddələrdir və İnterleykin -1 (İL-1), İnterleykin- 6 (İL-6), Tumor nekrozu faktoru (kaxektin, TNF), İnterferon α, β, γ (İNF-α, İNF-β, İNF-γ) kimi sitokinlərin Kupffer hüceyrələri tərəfindən ifraz olunduğu göstərilir. İL-1 limfositləri aktivləşdirən, İL-6 monositləri aktivləşdirən, TNF hüceyrələri zədələyən, İNF-lara isə, normal toxuma antigenlərinin (HLA I,II və ya BTK I və II) hüceyrə membranına çıxmasını tə'min edən və dolaylı olaraq, virusla yoluxan hüceyrələri ortaya çıxaran faktor kimi baxılır.

Kupffer hüceyrələrinin regenerasiyada iştirakını ifraz etdiyi böyümə faktorları ilə, xüsusən də İL-6 və HBF ilə əlaqələndirirlər.

*Prostoqlandinlərin*, xüsusən *prostoglandin E<sub>2</sub>* və *prostasiklinin* qaraciyər regenerasiyasında *tənzimləyici və stimulyator* rol oynadığı haqqında mə'lumat verilir.

Hormonlardan *insulinin*, *qlükaqonun*, *simpatomimetiklərin* qaraciyər regenerasiyasına *müsbət* tə'sir göstərdiyi, *kortikosteroidlərin* və *somatostatinin* regenerasiyanı *zəiflətdiyi*, *cinsiyyət hormonlarının* isə, regenerasiyaya ciddi tə'sir *göstərmədiyi* ortaya çıxır.

Elektrolitlərdən *kalsium* ionlarının qaraciyər regenerasiyada vacib rol oynadığı və regenerasiyada iştirak edən *ornitin dekarboksilaza (poliaminləri sineztez edən ferment)* və *DNT-sintetaza* fermentlərinin aktivləşməsi üçün *kofaktor* olduğu bildirilir.

Regenerasiya prosesində lipid peroksidləşməsinin artığı və bunun rezeksiyadan sonra meydana çıxan zədələnmələrə cavabdeh olduğu, antioksidantların isə, regenerasiyanı sür'ətləndirdiyi haqqında mə'lumat verilir.

Ədəbiyyatda bir çox faktorun qaraciyər regenerasiyasında rolu haqqında bə'zən dəqiqləşdirilmiş, bə'zən mübahisəli, bə'zən də tam öyrənilməmiş mə'lumatlar verilir.

Bu bölümdən ortaya çıxan *birinci* nəticə odur ki, qaraciyər regenerasiyasının uzun illərdə öyrənilməsinə və müxtəlif faktorların regenerasiyaya tə'sirinin araşdırılmasına baxmayaraq, bu günə qədər qaraciyər regenerasiyasını effektiv şəkildə dəyişdirə bilən bir dərman preparatı geniş tətbiq tapmamışdır. *İkinci* nəticə isə, bir çox faktorların qaraciyər regenerasiyasında rolunun tam öyrənilməməsi, mübahisəli olamsı və ya dəqiqləşdirilməməsidir. Ona görə də, bu sahədə tədqiqatların davam etdirilməsi vacib məsələ kimi ortaya çıxır.

*Üçüncü bölüm*də qaraciyər regenerasiyasını ölçmək və qiymətləndirmək üçün hazırda klinikada və eksperimentdə istifadə olunan *funksional, volumetrik, sitoloji və biokimyəvi* göstəricilərdən bəhs edilir. *Bilgisayarlı tomoqrafiya, maqnit-rezonans tomoqrafiyası və ultrasəs müayinəsi* kimi müasir görüntüləmə üsullarının geniş tətbiqi qaraciyərin həcmnin ölçülməsinə, regenerasiya prosesini qiymətləndirməyə imkan verir. Qaraciyər regenerasiyasını daha mükəmməl qiymətləndirmək üçün, morfoloji və funksional göstəricilərin birlikdə öyrənilməsi vacib şərt kimi meydana çıxır. Rezeksiyadan sonrakı gedişi proqnozlaşdırmaq və regenerasiyanı qiymətləndirmək üçün asan və ucuz müayinə usullarının axtarışı hazırda aktual bir məsələdir.

*Dördüncü bölüm* sintetik opioid olan və hüceyrəqoruyucu tə'sirə malik *dalarginin* və azenerjili He-Ne *lazerinin* müxtəlif tətbiq üsullarının qaraciyər regenerasiyasına tə'sirinin ekperimentdə araşdırılmasına həsr edilmişdir. Tədqiqatın nəticələri göstərir ki, həm dalargin, lazerin müxtəlif tətbiq üsulları (qaraciyərin, portal qanın, damardaxili qanın dəridənkeçən lazer şüalandırılması) və damardaxili qanın dəridənkeçən lazer şüalandırılması ilə dalarginin birgə tətbiqi üsulları qaraciyər regenerasiyasını sür'ətləndirir, qaraciyərə qoruyucu tə'sir göstərir, qaraciyər toxumasında lipid peroksidləşməsini azaldır. Dalargin ilə damardaxili qanın lazer şüalandırılmasının birgə tətbiqi metodunun qaraciyər regenerasiyasını sür'ətləndirmək, qaraciyərin funksional yetməzliyini aradn qaldırmaq, qaraciyərdə lipid peroksidləşməsini və hepatosit zədələnməsini azaltmaq üçün ən effektiv üsul olduğu meydana çıxmışdır və bu üsulun klinikaya tətbiq edilməsi tövsiyə olunur.

*Beşinci bölüm* xəstələrdə qaraciyər rezeksiyasından sonra regenrasiyanın gedişinə və bu prosesə rezeksiya həcmnin, xronik hepatitin və sirrozun tə'sirinin öyrənilməsinə həsr olunmuşdur. Nəticələr göstərir ki, rezeksiya həcmindən, qaraciyərdəki patoloji dəyişikliklərdən asılı olmayaraq, rezeksiyadan sonra qaraciyərdə regenerasiya gedir, müəyyən dərəcədə zədələnmə və morfo-funksional yetməzlik törənir. Regenerasiyanın, zədələnmə və morfo-funksional yetməzliyin səviyyəsinə rezeksiya həcmnin və qaraciyər parenximasındakı patoloji dəyişikliklərin ciddi tə'sir göstərdiyi ortaya çıxmışdır. Müəyyən olmuşdur ki, rezeksiya həcmnin artması, xronik hepatit və sirroz qaraciyərdə meydana gələn zədələnmə və morfo-funksional azlığın həm səviyyəsini, həm də aradan qalxma və bərpa müddətini artırır. Normal qaraciyərin kiçik və orta həcmli rezeksiyalardan sonra 2 həftə ərzində əksər funksiyalarını və həcmi bərpa etdiyi, böyük həcmli rezeksiyalardan sonra isə, bir ay ərzində funksiyalarını tamamilə, həcmi isə tamama yaxın bərpa etdiyi mə'lum olmuşdur. Xronik hepatiddə kiçik həcmli rezeksiyalardan sonra qaraciyərin morfoloji və funksional cəhətdən bərpası bir ay müddətində başa çatdığı halda, orta və böyük həcmli rezeksiyalardan sonra 6 ay müddətində yalnız qismən bərpa olunduğu ortaya çıxmışdır. Sirrozlu xəstələrdə rezeksiya həcmindən asılı olmayaraq, əməliyyatdan 6 ay sonra qaraciyər funksiya və həcmnin təxminən 80%-ni bərpa etdiyi müşahidə edilmişdir. Bu nəticələrə əsaslanaraq, qaraciyər regenerasiyasını sür'ətləndirmək, müvəqqəti əvəzedici terapiya ilə yanaşı qaraciyər zədələnməsini azaltmaq və aradan qaldırmaq kimi tədbirlərin, qaraciyər rezeksiyalarından, xüsusən də xronik hepatit və sirrozda yerinə yetirilən rezeksiyalardan sonrakı müalicədə nəzərə alınmasını tövsiyə olunur.

### *Ədəbiyyat*

1. Abakumova O, Kutsenko NG, Fedorova LM, Podobed OV, Gavril'chak AV, Shekhter AB, Kovaleva GG, Popov AA, Li VS, Karagiulian SR, Mitina VKh, Kliashchitskii BA. Stimulation of regenerative processes and correction of the functional activity of the liver in its partial resection and toxic lesions. Vestn-Ross-Akad-Med-Nauk. 1996(5): 36-41
2. Adachi Y; Bradford BU; Gao W; Bojes HK; Thurman RG. Inactivation of Kupffer cells prevents early alcohol-induced liver injury. Hepatology. 1994 Aug; 20(2): 453-60
3. Aebi H. Catalase. In: Bergmeyer U, ed. Methods of Enzymatic Analyses. New York: academic Press, 1974: 673-677
4. Akoğlu M, Kırımoglu V, Yılmaz U, Şahin B. Parsiyel hepatektomi yapılan ratlarda omeprozolun karaciyer rejenerasyonu ve mide asiditesi üzerine etkisi. TYİH Gastroenteroloji Cerrahisi ve Gastroenteroloji klinikleri. 1992; 3; 19-23
5. Alcorn JA, Feitelberg SP, Brenner DA. Transient induction of c-jun during hepatic regeneration. Hepatology. 1990 Jun; 11(6): 909-15
6. Alison MR, Poulson R, Jeffery R, Anilkumar TV, Jagoe R, Sarraf CE. Expression of hepatocyte growth factor mRNA during oval cell activation in the rat liver. J Pathol. 1993 Dec; 171(4): 291-9
7. Annen K, Nojima T, Hata Y, Uchino J, Tanaka S, Matsuda M, Tahara E, Nagashima K. Analysis of the hepatocyte growth factor receptor in regeneration and oncogenesis of the liver. Gen-Diagn-Pathol. 1996 Mar; 141(3-4): 179-86

8. Aronson DC, Chamuleau RA, Frederiks WM, Bosman DK, Oosting J. The effect of extrahepatic cholestasis on liver regeneration after partial hepatectomy in the rat. *Liver*. 1995 Oct; 15(5): 242-6
9. Arora RR; Mueller HS; Sinha AK. Laser-induced stimulation of thromboxane B2 synthesis in human blood platelets: role of superoxide radicals. *Am-Heart-J*. 1993 Feb; 125(2 Pt 1): 357-6
10. Bayramov NH. Kombinirovanoe lazernoe obluzenie pri lezenii xronizeskoqo osteomielita. Moskova 1991
11. Bayramov ŞK. A kinetical investigation of DNA synthesis. *J Biochem*. (in press)
12. Beauchamp RD; Papaconstantinou J; Henderson AM; Sheng HM; Townsend CM Jr; Thompson JC. Activation of hepatic proliferation-associated transcription factors by lipopolysaccharide. *Surgery*. 1994 Aug; 116(2): 367-76; discussion 376-7
13. Bernuau D; Poliard A; Feldmann G. In situ cellular analysis of alpha-fetoprotein gene expression in regenerating rat liver after partial hepatectomy. *Hepatology*. 1988 Sep-Oct; 8(5): 997-1005
14. Besse T, Hemptinne B, Kabeya V, Lambotte L. Stimulation of liver regeneration by prostacyclin. *Trans Proc* 1991; 23: 542-544
15. Beyer HS, Zieve L. Effects of partial and sham hepatectomy on ornithine decarboxylase and thymidine kinase activities and mRNA contents. *Biochem-Int*. 1990; 20(4): 761-5
16. Birkhahn RH; Awad S; Klaunig JE; Thomford NR. Interaction of ketosis and liver regeneration in the rat. *J Surg-Res*. 1989 Nov; 47(5): 427-32
17. Blaha V; Simek J; Zivny P; Sobotka L; Zadak Z. Effect of parenteral administration of carnitine on liver regeneration in partially hepatectomized rats. *Physiol-Bohemoslov*. 1990; 39(3): 233-42
18. Bossola M, Merrick HW, Eltaki A, Bellantone R, Milligan AJ, Doglietto GB, Conran P, Dobelbower RR Jr, Crucitti F. Rat liver tolerance for partial resection and intraoperative radiation therapy: regeneration is radiation dose dependent. *J-Surg-Oncol*. 1990 Nov; 45(3): 196-200
19. Buckley AR, Crowe PD, Bauman PA, Neumayer LA, Laird HE 2d, Russell DH, Putnam CW. Prolactin-provoked alterations of cytosolic, membrane, and nuclear protein kinase C following partial hepatectomy. *Dig-Dis-Sci*. 1991 Sep; 36(9): 1313-9
20. Budillon G, Cuomo R, Taccone W, Panico G, Pumpo R, Iaquinto G, Manzillo G. Gastrointestinal peptide hormones in acute viral hepatitis. *Ital-J-Gastroenterol*. 1996 Feb-Mar; 28(2): 86-90
21. Callery MP, Kamei T, Flye MW. Kupffer cell tumor necrosis factor-alpha production is suppressed during liver regeneration. *J-Surg-Res*. 1991 May; 50(5): 515-9
22. Campbell VW. Davin D. Thomas S. Jones D. Roesel J. Tran-Patterson R. Mayfield CA. Rodu B. Miller DM. Hiramoto RA. The G C specific DNA binding drug, mithramycin, selectively inhibits transcription of the C-MYC and C-HA-RAS genes in regenerating liver. *American Journal of the Medical Sciences*. 307(3):167-72, 1994 Mar.
23. Chen MF, Hwang TL, Hung CF. Human liver regeneration after major hepatectomy. A study of liver volume by computed tomography. *Ann Surg*. 1991 Mar; 213(3): 227-9
24. Chen-Y; Lai-HS; Chen-WJ. Alterations of remnant liver carnitine and serum carnitine concentrations after partial hepatectomy in rats. *Proc Natl Sci Council Repub China B*. 1996 Jan; 20(1): 14 8

25. Conlan MJ; Rapley JW; Cobb CM. Biostimulation of wound healing by low-energy laser irradiation. A review. *J-Clin-Periodontol.* 1996 May; 23(5): 492-6
26. Cornell RP, Liljequist BL, Bartizal KF. Depressed liver regeneration after partial hepatectomy of germ-free, athymic and lipopolysaccharide-resistant mice. *Hepatology.* 1990 Jun; 11(6): 916-22
27. Cruise JL. Alpha 1-adrenergic receptors in liver regeneration. *Dig-Dis-Sci.* 1991 Apr, 36(4): 485-8
28. Dahle LK, Hill EG, Hollmer RT. The hiobarbutiric acid reaction and autooxidation of polimaturated fatty acid methyl esters. *Arch Biochem Biophys.* 1962;98:253-61
29. Desiderio MA, Lugaro G, Galasso D, Colombo MP. Effect of adrenergic and Ca<sup>2+</sup> antagonists on increased ornithine decarboxylase expression in regenerating rat liver. *Biochem-Pharmacol.* 1990 Oct 1; 40(7): 1605-13
30. Diehl AM, Abdo S, Brown N. Supplemental putrescine reverses ethanol-associated inhibition of liver regeneration. *Hepatology.* 1990 Oct; 12(4 Pt 1): 633-7
31. Diehl AM, Wells M, Brown ND, Thorgeirsson SS, Steer CJ. Effect of ethanol on polyamine synthesis during liver regeneration in rats. *J Clin-Invest.* 1990 Feb; 85(2): 385-90
32. Diehl AM; Rai R. Review: regulation of liver regeneration by pro-inflammatory cytokines. *J-Gastroenterol-Hepatol.* 1996 May; 11(5): 466-70
33. Drazan KE; Shen XD; Csete ME; Zhang WW; Roth JA; Busuttil RW; Shaked A. In vivo adenoviral-mediated human p53 tumor suppressor gene transfer and expression in rat liver after resection. *Surgery.* 1994 Aug; 116(2): 197-203; discussion 203-4
34. Dudko VA; Fedorova NA; Didenko VA; Zoloev GK. Dalargin in the treatment of arteriosclerosis obliterans of the lower extremities. *Sov-Med.* 1990(2): 90-2)
35. Durak I, Canbulat O, Kavutçu M et al. Activities of total, cytoplasmic and mitochondrial superoxide dismutase enzymes in sera and pleural fluids from patients with lung cancer. *J Clin Lab Analyses* 1996 :10;17-20
36. Eisenberg BL, Lanciano RM, Nussbaum ML, Klein Szanto A, Taylor DD. Intraoperative liver radiation after partial hepatectomy in a rat model. *J Surg-Res.* 1992 Sep; 53(3): 287-92
37. Enayati P, Brennan MF, Fong Y. Systemic and liver cytokine activation. Implications for liver regeneration and posthepatectomy endotoxemia and sepsis. *Arch-Surg.* 1994 Nov; 129(11): 1159-64
38. Ethier C, Kestekian R, Beaulieu C, Dube C, Havrankova J, Gascon Barre M. Vitamin D depletion retards the normal regeneration process after partial hepatectomy in the rat. *Endocrinology.* 1990 Jun; 126(6): 2947-59
39. Fan ST; Lo CM; Lai EC; Chu KM; Liu CL; Wong J. Perioperative nutritional support in patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *N-Engl-J-Med.* 1994 Dec 8; 331(23): 1547-52
40. Fausto N, Webber EM. Control of liver growth [published erratum appears in *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 1993; 3(4):316-7]. *Crit-Rev-Eukaryot-Gene-Expr.* 1993; 3(2): 117-35
41. Fausto N, Laird AD, Webber EM. Liver regeneration. 2. Role of growth factors and cytokines in hepatic regeneration. *FASEB-J.* 1995 Dec; 9(15): 1527-36
42. Fedorov VD, Vishnevskii VA, Podkolzin AV. Functional and morphological changes and liver regeneration after liver resection. *Khirurgiia-Mosk.* 1993 Jun(6): 14-21

43. Flye MW, Yu S. Augmentation of cell mediated cytotoxicity following 50% partial hepatectomy. *Transplantation*. 1990 Mar; 49(3): 581-7
44. Foss A, Andersson R, Ding JW, Hochbergs P, Paulsen JE, Bengmark S, Ahren B. Effect of bile obstruction on liver regeneration following major hepatectomy: an experimental study in the rat. *Eur-Surg-Res*. 1995; 27(2): 127-33
45. Foss A, Zoucas E, Steinbauer F, Jonung T, Hochbergs P, Kockerling F, Ahren B. Liver regeneration following 68% partial orthotopic liver transplantation in the rat. *Eur-Surg-Res*. 1993 May-Jun; 25(3): 174-80
46. Francavilla A, Starzl TE, Barone M, Zeng QH, Porter KA, Zeevi A, Markus PM, van den Brink MR, Todo S. Studies on mechanisms of augmentation of liver regeneration by cyclosporine and FK 506. *Hepatology*. 14(1):140-3, 1991 Jul.
47. Francavilla A, Barone M, Van Thiel DH, Mazzaferro V, Prelich JG, Starzl TE. Further steps of hepatic stimulatory substance purification. *Dig-Dis-Sci*. 1991 May; 36(5): 674-80
48. Francavilla A, Carr BI, Azzarone A, Polimeno L, Wang Z, Van Thiel DH, Subbotin V, Prelich JG, Starzl TE. Hepatocyte proliferation and gene expression induced by triiodothyronine in vivo and in vitro. *Hepatology*. 1994 Nov; 20(5): 1237-41
49. Francavilla A, Gavalier JS, Makowka L, Barone M, Mazzaferro V, Ambrosino G, Iwatsuki S, Guglielmi FW, Dileo A, Balestrazzi A, et al. Estradiol and testosterone levels in patients undergoing partial hepatectomy. A possible signal for hepatic regeneration? *Dig-Dis-Sci*. 1989 Jun; 34(6): 818-22
50. Francavilla A, Panella C, Polimeno L, Giangaspero A, Mazzaferro V, Pan CE, Van Thiel DH, Starzl TE. Hormonal and enzymatic parameters of hepatic regeneration in patients undergoing major liver resections. *Hepatology*. 1990 Nov; 12(5): 1134-8
51. French SW. Ethanol and hepatocellular injury. *Clin-Lab-Med*. 1996 Jun; 16(2): 289-306
52. Gallery MP, Mangino MJ, Flye MW. A biologic basis for limited Kupffer cell reactivity to portal-derived endotoxin. *Surgery* 1991; 110: 221-230
53. Gershbein LL. Modification of drug responses in partially hepatectomized rats of either sex by steroids. *Arch Int Pharmacodyn-Ther*. 1987 Mar, 286(1): 31-48
54. Gogia PP. Physical therapy modalities for wound management. *Ostomy Wound-Manage*. 1996 Jan-Feb; 42(1): 46-8, 50-2, 54.
55. Gorbatenkova EA; Vladimirov IuA; Paramonov NV; Azizova OA. The red light of the helium-neon laser reactivates superoxide dismutase. *Biull-Eksp-Biol-Med*. 1989 Mar; 107(3): 302-5
56. Gostishchev VK; Vert'ianov VA; Vavilova GS; Shkrob LO; Sopromadze MA; Bairamov NY. The joint use of low-energy laser radiation in treating a chronic suppurative infection. *Vestn-Khir-Im-I-I-Grek*. 1992 Mar; 148(3): 340-4
57. Gruppuso PA, Mead JE, Fausto N. Transforming growth factor receptors in liver regeneration following partial hepatectomy in the rat. *Cancer-Res*. 1990 Mar 1; 50(5): 1464-9
58. HABERAL M. Organ ve doku transplantasyonları.1994
59. Han SW; Ching YC; Rousseau DL. Evidence for a hydroxide intermediate in cytochrome c oxidase. *J-Biol-Chem*. 1989 Apr 25; 264(12): 6604-7
60. Harrison PM, Hughes RD, Forbes A, Portmann B, Alexander GJ, Williams R. Failure of insulin and glucagon infusion to stimulate liver regeneration in fulminant hepatic failure. *Journal of Hepatology*. 10(3):332-6, 1990 May.



61. Hong HQ; Asahara T; Ito H; Watanabe H; Kimura A; Urushihara T; Marubayashi S; Fukuda Y; Nishiki M; Dohi K. Study of portal arterialization with auxiliary liver in rats. *Hiroshima-J-Med-Sci.* 1991 Mar; 40(1): 29-33
62. Honmura A; Yanase M; Obata J; Haruki E. Therapeutic effect of Ga-Al diode laser irradiation on experimentally induced inflammation in rats. *Lasers-Surg-Med.* 1992; 12(4): 441-9
63. Hughes RD. Yamada H. Gove CD. Williams R. Inhibitors of hepatic DNA synthesis in fulminant hepatic failure. *Digestive Diseases & Sciences.* 36(6):816-9, 1991 Jun.
64. Hu Z, Evarts RP, Fujio K, Omori N, Omori M, Marsden ER, Thorgeirsson SS. Expression of transforming growth factor alpha/epidermal growth factor receptor, hepatocyte growth factor/c-met and acidic fibroblast growth factor/fibroblast growth factor receptors during hepatocarcinogenesis. *Carcinogenesis.* 1996 May; 17(5): 931-8
65. Hwang TL, Yu HC, Chen PC, Chen MF. Liver regeneration following partial hepatectomy and stimulation by hepatic stimulatory substance in cirrhotic and non-cirrhotic rats. *Res-Exp-Med-Berl.* 1995; 195(4): 201-8
- Istomin NP; Nosov AA; Ratov VG; Khorobrykh VV; Kosmacheva VP;
- 66.** Korepanova OB; Kniazeva ES; Iashina TV. Neutrophil and macrophage functional activity during the irradiation of an intestinal anastomosis with a low-intensity laser in the infrared spectral range. *Zh-Mikrobiol-Epidemiol-Immunobiol.* 1995 May-Jun(3): 102-5
67. Jiang WG, Hallett MB, Puntis MC. Hepatocyte growth factor/scatter factor, liver regeneration and cancer metastasis. *Br-J-Surg.* 1993 Nov; 80(11): 1368-73
68. Jin MB, Yamaguchi T, Shimahara Y, Ichimiya M, Kinoshita K, Oka T, Ozawa K, Yamaoka Y. Significance of nucleosides and a nucleotide mixture infusion on hepatic energy metabolism of 70% hepatectomized rabbits in postoperative phase. *JPEN-J-Parenter-Enteral-Nutr.* 1996 May-Jun; 20(3): 211-4
69. Kahn D, Von Sommoggy S, Hickman R, Terblanche J. Ileocelectomy enhances the regenerative response after partial hepatectomy in the pig. *S-Afr-J-Surg.* 1990 Mar; 28(1): 11-3
70. Kaneko A, Hayashi N, Tanaka Y, Ito T, Kasahara A, Kubo M, Mukuda T, Fusamoto H, Kamada T. Changes in serum human hepatocyte growth factor levels after transcatheter arterial embolization and partial hepatectomy. *Am-J-Gastroenterol.* 1992 Aug; 87(8): 1014-7
71. Kapan M, Ipek T, Sad A, Goksel S, Sirin F. Effects of cyclosporin and somatostatin on liver regeneration after partial hepatectomy in rats. *Eur-Surg-Res.* 1996 Jul-Aug; 28(4): 262-9
72. Kato K, Onodera K, Kato J, Kasai S, Mito M. The immuno-stimulant OK-432 enhances liver regeneration after 70% hepatectomy. *J-Hepatol.* 1995 Jul; 23(1): 87-94
73. Kawarada Y, Sanda M, Kawamura K, Suzaki M, Nakase I, Mizumoto-R. Simultaneous extensive resection of the liver and the pancreas in dogs. *Gastroenterol-Jpn.* 1991 Dec; 26(6): 747-56
74. Kikuchi J, Ouchi K, Matsuno S. Effects of mitochondrial lipoperoxidation on liver regeneration after partial hepatectomy of the cirrhotic rat liver. *Nippon-Geka-Gakkai-Zasshi.* 1991 Feb; 92(2): 167-74
75. Kinoshita T, Hirao S, Matsumoto K, Nakamura T. Possible endocrine control by hepatocyte growth factor of liver regeneration after partial hepatectomy. *Biochem-Biophys-Res-Commun.* 1991 May 31; 177(1): 330-5
76. Kondratenko TIa, Kuzina NV, Zakharova IV, Leont'ev AF, Pashkevich DD, Seniakovich VM, Aleksandrov AE, Klochkov SA. Adrenergic receptors in the

- liver parenchyma in children with chronic hepatitis. *Biull Eksp Biol Med.* 1992 Feb; 113(2): 127-9
77. Kontorshchikova KN; Peretiagin SV. The effect of low-intensity laser radiation on blood metabolic indices in the postresuscitation period. *Biull-Eksp-Biol-Med.* 1992 Oct; 114(10): 357-9
  78. Kreuter J; Alyautdin RN; Kharkevich DA; Ivanov AA. Passage of peptides through the blood-brain barrier with colloidal polymer particles (nanoparticles). *Brain-Res.* 1995 Mar 13; 674(1): 171-4
  79. Kropacova K, Misurova E. The influence of essential phospholipids (ESSENTIALE) on liver regeneration in gamma irradiated rats. *Physiol-Res.* 1995; 44(4): 241-7
  80. Kurokawa T, Nonami T, Kuroe K, Satake M, Harada A, Nakao A, Takagi H. Nucleotide metabolism in remnant rat liver after major hepatic resection. *Nippon-Geka-Gakkai-Zasshi.* 1990 Aug; 91(8): 994-1000
  81. Kwon AH, Inada Y, Uetsuji S, Yamamura M, Hioki K, Yamamoto M. Response of fibronectin to liver regeneration after hepatectomy. *Hepatology.* 1990 Apr; 11(4): 593-8
  82. Kwon AH; Kobayashi M; Uetsuji S; Yamamura M; Hioki K; Yamamoto M. Effect of administration of fibronectin or aprotinin on liver regeneration following hepatectomy in rats: preliminary report. *Nippon-Geka-Gakkai-Zasshi.* 1989 Jul; 90(7): 1124
  83. Kyprianidis KG, Mykoniatis MG, Papadimitriou DG, Valsamidou A. Effect of subtotal pancreatectomy on the rate of liver regeneration: the role of hepatic stimulator substance. *J-Surg-Res.* 1996 May; 62(2): 267-72
  84. Lai HS, Chen WJ, Chen KM. Liver regeneration after partial hepatectomy: effects of glucose and branched-chain amino acid. *Taiwan-I-Hsueh-Hui-Tsa-Chih.* 1990 Dec; 89(12): 1045-51
  85. Lai HS, Chen WJ, Chen KM. Alterations of high-energy phosphate, serum energy substrate and their metabolites after partial hepatectomy in rats. *Taiwan-I-Hsueh-Hui-Tsa-Chih.* 1991 Jul; 90(7): 621-5
  86. Lai-HS; Chen-WJ; Chen-KM. Energy substrate for liver regeneration after partial hepatectomy in rats: effects of glucose vs fat. *JPEN-J-Parenter-Enteral-Nutr.* 1992 Mar-Apr; 16(2): 152-6
  87. Lai-HS; Chung-YC; Chen-WJ; Chen-KM. Rat liver regeneration after partial hepatectomy: effects of insulin, glucagon and epidermal growth factor. *J-Formos-Med-Assoc.* 1992 Jul; 91(7): 685-90
  88. Leeuwen P., Hong RW, Rounds JD, Rodrick ML, Wilmore D. Hepatic failure and coma after liver resection is reversed by manipulation of gut contents: The role of endotoxin. *Surgery* 1991;110: 169-75
  89. Legeza VP; Koshechev AG; Konovalova LN. Effect of dalargin on healing of a bullet wound of the soft tissues in rabbits. *Patol Fiziol-Eksp-Ter.* 1995 Oct-Dec(4): 45-8
  90. Liddle C, Hollands M, Little JM, Farrell GC. The effects of partial hepatectomy on serum sex steroids in humans. *Hepatology.* 1992 Apr, 15(4): 623-8
  91. Liu KX, Kato Y, Terasaki T, Nakamura T, Sugiyama Y. Change in hepatic handling of hepatocyte growth factor during liver regeneration in rats. *Am-J-Physiol.* 1995 Nov; 269(5 Pt 1): G745-53
  92. Lorente L; Arias J; Aller MA; Ispizua JI; Rodriguez Duran H. Heterotopic auxiliary liver transplantation with portal flow. Gradual development of the collateral circulation. *HPB Surg.* 1990 Oct. 2(4). P 281-91; discussion 291-3

93. Lukash NV; Polishchuk TF . The effect of thymalin, dalargin and "Mucosalin" on the course of an experimental duodenal ulcer. *Vrach-Delo*. 1995 Jan-Feb(1-2): 53-5
94. Maas R, Krupski G, Meyer Pannwitt U, Henne Bruns D, Kremer B, Brotsch CE, Bucheler E. Liver regeneration in man. A prospective CT-volumetric study. *Rofo-Fortschr-Geb-Rontgenstr-Neuen-Bildgeb-Verfahr*. 1993 May
95. MacIntosh E; Gauthier T; Pettigrew N; Minuk G. Liver regeneration and the effect of exogenous putrescine on regenerative activity after partial hepatectomy in cirrhotic rats. *Hepatology*. 1992 Dec; 16(6): 1428-33
96. Maruyama H, Harada A, Kurokawa T, Kobayashi H, Nonami T, Nakao A, Takagi H. Duration of liver ischemia and hepatic regeneration after hepatectomy in rats. *J-Surg-Res*. 1995 Mar; 58(3): 290-4
97. McNeil GE, Chen TS, Leevy CM. Reversal of ethanol and indomethacin-induced suppression of hepatic DNA synthesis by 16,16-dimethyl prostaglandin E2. *Hepatology*. 1985 Jan-Feb; 5(1): 43-6
98. Michalopoulos GK, Appasamy R. Metabolism of HGF-SF and its role in liver regeneration. *EXS*. 1993; 65: 275-83
99. Minuk GY, Gauthier T, Benarroch A. Changes in serum and hepatic polyamine concentrations after 30%, 70% and 90% partial hepatectomy in rats. *Hepatology*. 1990 Sep; 12(3 Pt 1): 542-6
100. Miyazaki M, Kohda S, Itoh H, Kaiho T, Kimura F, Ambiru S, Hayashi S, Gohchi E, Takanishi K, Nagai M, et-al. Inhibition of hepatic regeneration after 70% partial hepatectomy by simultaneous resection of the bowel in rats. *Eur-Surg-Res*. 1995; 27(6): 396-405
101. Mizuno S, Nimura Y, Suzuki H, Yoshida S. Portal vein branch occlusion induces cell proliferation of cholestatic rat liver. *J-Surg-Res*. 1996 Jan; 60(1): 249-57
102. Mochida S, Ishikawa K, Inao M, Shibuya M, Fujiwara K. Increased expressions of vascular endothelial growth factor and its receptors, flt-1 and KDR/flk-1, in regenerating rat liver. *Biochem-Biophys-Res-Commun*. 1996 Sep 4; 226(1): 176-9
103. Mochida S, Ogata I, Hirata K, Ohta Y, Yamada S, Fujiwara K. Provocation of massive hepatic necrosis by endotoxin after partial hepatectomy in rats. *Gastroenterology*. 1990 Sep; 99(3): 771-7
104. Nagasue N; Yukaya H; Ogawa Y; Kohno H; Nakamura T. Human liver regeneration after major hepatic resection. A study of normal liver and livers with chronic hepatitis and cirrhosis. *Ann-Surg*. 1987 Jul; 206(1): 30-9
105. Nakai T, Tanimura H, Tabuse K, Nagai Y, Mori K, Yamoto H. Beneficial effects of fructose-1,6-diphosphate infusion on hepatic regeneration after partial hepatectomy by microwave tissue coagulator. *Nippon-Geka-Gakkai-Zasshi*. 1991 Feb; 92(2): 150-9
106. Nakayama H. Arterialization of the portal blood with a new model of flow diversion: an experimental study. *Nippon Geka Gakkai Zasshi*. 1990 Apr; 91(4): 491-9
107. Naumova EL; Beloborodova EI. Low-energy laser irradiation of blood in combined treatment of patients with duodenal ulcer. *Klin-Med-Mosk*. 1996; 74(3): 63-4
108. Nikitin AV; Karpukhina EP. The effect of endovascular laser therapy on the clinical course and on the mechanisms of antioxidant protection in bronchial asthma patients. *Ter-Ark*. 1992; 64(1): 62-4

109. Obata M. Investigation of lipid peroxidation in regenerating rat liver. *Nippon-Geka-Gakkai-Zasshi*. 1992 Aug; 93(8): 833-41
110. Ochi Y, Yumori Y, Morioka A, Miura K, Tsukamoto I, Kojo S. Effect of alpha-blockade on liver regeneration after carbon tetrachloride intoxication in the rat. *Biochem-Pharmacol*. 1990 Jun 15; 39(12): 2065-6
111. Parra OM, de Sousa e Silva RA, da Silva JR, Hernandez Blasquez FJ, Peduto L, Saad WA, Saad Junior WA. Enhancement of liver size by stimulation of intact rat liver with exogenous hepatotrophic factors. *Rev-Paul-Med*. 1995 Jul-Aug; 113(4): 941-7
112. Pencheva N; Ivancheva C; Dimitrov E; Bocheva A; Radomirov R Dalargin and [Cys (O<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> analogues of enkephalins and their selectivity for mu opioid receptors. *Gen-Pharmacol*. 1995 Jul; 26(4): 799-808.
113. Penin VA; Emel'ianov SI; Rybakov GS; Koval'skaia KS; Strusov VV; Zhuravleva GM. Enteral correction of homeostasis in acute pancreatitis. *Khirurgiia-Mosk*. 1996(2): 8-11
114. Ponder KP. Analysis of liver development, regeneration, and carcinogenesis by genetic marking studies. *FASEB-J*. 1996 May; 10(7): 673-82
115. Portugal V, Garcia Alonso I, Barcelo P, Mendez J. Effect of allopurinol, folinic acid, SOD and cyclosporine A on ischemic liver regeneration. *Eur-Surg-Res*. 1995, 27(2): 69-76
116. Portugal V, Garcia Alonso I, Mendez J. Hepatotrophic effect of folinic acid in rats. *J Surg Res*. 1996 Mar; 61(2): 527-30
117. Prajda N, Weger G. Malign transformation linked imbalance decreased XO activity in hepatomas. *FEBS Lett* 1975; 59: 245-249.
118. Pruthi RS. Farouk M. Tsai WH. Michalopoulos G. Meyers WC. The effect of octreotide on hepatic regeneration in rats. *Surgery*. 113(1):84-9, 1993 Jan.
119. Pujol MJ, Soriano M, Aligue R, Carafoli E, Bachs O. Effect of alpha-adrenergic blockers on calmodulin association with the nuclear matrix of rat liver cells during proliferative activation. *J-Biol-Chem*. 1989 Nov 15; 264(32): 18863-5
120. Qapaqov FM. *Primenenie luzey lazera dlj lezenig ostrax qnoynax zabolevaniy mgqkix tkaney*. Moskova 1980.
121. Reckendorfer H. Sperlich M. Burgmann H. Weindlmayr G. Spieckermann PG. Schwarz S. Administration of atracurium during reperfusion of rat livers after 21 h of cold ischaemic storage in different solutions. *British Journal of Anaesthesia*. 72(1):89-92, 1994 Jan.
122. Rokicki M, Rokicki W. Liver regeneration in rats after complete and partial occlusion of the portal blood influx. *Res-Exp-Med-Berl*. 1993; 193(5): 305-13
123. Roland CR; Goss JA; Mangino MJ; Hafenrichter D; Flye MW. Autoregulation by eicosanoids of human Kupffer cell secretory products. A study of interleukin-1, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, transforming growth factor-beta, and nitric oxide. *Ann-Surg*. 1994 Apr; 219(4): 389-99
124. Rosa JL, Bartrons R, Tauler A. Gene expression of regulatory enzymes of glycolysis/gluconeogenesis in regenerating rat liver. *Biochem-J*. 1992 Oct 1; 287 ( Pt 1): 113-6
125. Sabugal R, Robert MQ, Julve J, Auwerx J, Llobera M, Peinado Onsurbe J. Hepatic regeneration induces changes in lipoprotein lipase activity in several tissues and its re-expression in the liver. *Biochem-J*. 1996 Sep 1; 318 ( Pt 2): 597-602
126. Sarac TP, Sax HC, Doerr R, Yuksel U, Pulli R, Caruana J. Preoperative fasting improves survival after 90% hepatectomy. *Arch-Surg*. 1994 Jul; 129(7): 729-33

127. Sato Y, Tsukada K, Matsumoto Y, Abo T. Interferon-gamma inhibits liver regeneration by stimulating major histocompatibility complex class II antigen expression by regenerating liver. *Hepatology*. 18(2):340-6, 1993 Aug.
128. Schalm L, Bax HR, Mansens BJ Atrophy of the liver after occlusion of the bile ducts or portal vein and compensatory hypertrophy of the unoccluded portion and its clinical importance. *Gastroenterology* 1956; 31:131-155,
129. Schlossberg H, Zhang Y, Dudus L, Engelhardt JF. Expression of c-fos and c-jun during hepatocellular remodeling following ischemia/reperfusion in mouse liver. *Hepatology*. 1996 Jun; 23(6): 1546-55
130. Scott CD, Baxter RC. Insulin like growth factor-II/mannose-6-phosphate receptors are increased in hepatocytes from regenerating rat liver. *Endocrinology*. 1990 May; 126(5): 2543-9
131. Sherman DM; Trach VM. Effect of intravenous administration of dalargin on the course and outcome of the body's response to acute massive hemorrhage. *Patol-Fiziol-Eksp-Ter*. 1995 Apr-Jun(2): 30-2
132. Shiratori Y, Hongo S, Hikiba Y, Ohmura K, Nagura T, Okano K, Kamii K, Tanaka T, Komatsu Y, Ochiai T, Tsubouchi H, Omata M. Role of macrophages in regeneration of liver. *Dig-Dis-Sci*. 1996 Oct; 41(10): 1939-46
133. Shiroiwa H, Usami M, Ohyanagi H, Saitoh Y. Effect of ischemia and reperfusion on hepatic regeneration following partial hepatectomy in cirrhotic rat liver. *Nippon-Geka-Gakkai-Zasshi*. 1993 Mar; 94(3): 250-8
134. Skullman S, Chu M, Ihse I, Larsson J. Effect of pancreaticobiliary diversion on liver regeneration. *Scand-J-Gastroenterol*. 1992; 27(2): 85-8
135. Skullman S; Ihse I; Larsson J. Availability of energy substrates during liver regeneration in malnourished rats. *Scand J-Gastroenterol*. 1991 Nov; 26(11): 1152-6
136. Slater TF, Cheeseman KH, Benedetto C, Collins M, Emery S, Maddix SP, Nodes JT, Proudfoot K, Burton GW, Ingold KU. Studies on the hyperplasia ('regeneration') of the rat liver following partial hepatectomy. Changes in lipid peroxidation and general biochemical aspects. *Biochem-J*. 1990 Jan 1; 265(1): 51-9
137. Sokolovskii VV; Ushkova IN; Berezin IuD; Pokrovskaiia LA; Rodionova LP; Goncharova LL; Malykova Nlu; Makarova IN. The stimulating effect of helium-neon laser radiation on rabbit eyes. *Oftalmol-Zh*. 1990(3): 176-8
138. Stamatoglou SC, Enrich C, Manson MM, Hughes RC. Temporal changes in the expression and distribution of adhesion molecules during liver development and regeneration. *J-Cell-Biol*. 1992 Mar; 116(6): 1507-15
139. Sudo T, Kanazawa H, Miyamoto M, Yasuda C, Uchida T, Kawamura M, Kuyama T. Histochemical changes of islet cells of Langerhans after hepatectomy and effect of glucagon and insulin. *Nippon-Geka-Gakkai-Zasshi*. 1991 Sep; 92(9): 1193-6
140. Suzuki H, Iyomasa S, Nimura Y, Yoshida S. Internal biliary drainage, unlike external drainage, does not suppress the regeneration of cholestatic rat liver after partial hepatectomy. *Hepatology*. 1994 Nov; 20(5): 1318-22
141. Suzuki S, Nakamura S, Serizawa A, Sakaguchi T, Konno H, Muro H, Kosugi I, Baba S. Role of Kupffer cells and the spleen in modulation of endotoxin-induced liver injury after partial hepatectomy. *Hepatology*. 1996 Jul; 24(1): 219-25
142. Svanas GW, Eagon PK, Elm M, Makowka L, Podesta L, Chapchap P, Kahn D, Starzl TE, Van Thiel DH. Effect of antiandrogen flutamide on measures of hepatic regeneration in rats. *Dig-Dis-Sci*. 1989 Dec; 34(12): 1916-23

143. Tamura J, Tanaka J, Fujita K, Yoshida M, Kasamatsu T, Arie S, Tobe T. Effect of anticancer agents on cell cycle of regenerating hepatocytes in rats. *Journal of Surgical Research*. 53(3):218-26, 1992 Sep.
144. Tanaka N, Tatemoto A, Urabe T, Ono M, Hizuta A, Naomoto Y, Gotoh K, Moreira LF, Orita K. Inhibition of liver regeneration in mice following extended hepatectomy by transfusion of lymphokine activated killer cells. *Acta-Med-Okayama*. 1993 Feb; 47(1): 21-8
145. Tanaka N, Yamamoto H, Tatemoto A, Urabe T, Orita K. Regulation of liver regeneration by interleukin-2 and its inhibitors: cyclosporine A and FK 506. *Int-J-Immunopharmacol*. 1993 Feb; 15(2): 211-8
146. Tanaka N; Tatemoto A; Urabe T; Ono M; Hizuta A; Naomoto Y; Gotoh K; Moreira LF; Orita K. Inhibition of liver regeneration in mice following extended hepatectomy by transfusion of lymphokine activated killer cells. *Acta-Med-Okayama*. 1993 Feb; 47(1): 21-8
147. Taub R. Liver regeneration 4: transcriptional control of liver regeneration. *FASEB-J*. 1996 Mar; 10(4): 413-27
148. Taub R. Liver regeneration in health and disease. *Clin-Lab-Med*. 1996 Jun, 16(2): 341-60
149. Terakura M, Higaki I, Matsui Yuasa I, Kinoshita H, Otani S. Polyamine metabolism in the rat liver after orthotopic liver transplantation. *Biochim-Biophys-Acta*. 1995 Oct 19; 1245(2): 207-14
150. Thorgeirsson SS. Hepatic stem cells in liver regeneration. *FASEB-J*. 1996 Sep; 10(11): 1249-56
151. Tjiburg LB, Nyathi CB, Meijer GW, Geelen MJ. Biosynthesis and secretion of triacylglycerol in rat liver after partial hepatectomy. *Biochem-J*. 1991 Aug 1; 277 ( Pt 3): 723-8
152. Timoshin SS; Shvets SI; Murzina NB; Berezina GP. Effects of dalargin on the processes of cell division in the gastric epithelium during stress. *Biull-Eksp-Biol-Med*. 1990 Oct; 110(10): 399-401
153. Tomikawa M, Hashizume M, Highashi H, Ohta M, Sugimachi K. The role of the spleen, platelets, and plasma hepatocyte growth factor activity on hepatic regeneration in rats. *SO: J-Am-Coll-Surg*. 1996 Jan; 182(1): 12-6
154. Tomiya T, Tani M, Yamada S et al. Serum hepatocyte growth factor levels in hepatectomized and nonhepatectomized surgical patients. *Gastroenterology* 1992; 103:1621-6124
155. Tsukamoto I, Kojo S. Effect of calcium channel blockers and trifluoperazine on rat liver regeneration. *Eur-J-Pharmacol*. 1987 Dec 1, 144(2): 159-62
156. Tsukamoto I, Kojo S. Effect of glucocorticoid on liver regeneration after partial hepatectomy in the rat. *Gut*. 1989 Mar, 30(3): 387-90
157. Tsukamoto I, Kojo S. Effect of the remaining ischemic liver lobes on DNA synthesis in rat liver regeneration following 70% functional hepatectomy. *Biochem-Int*. 1991 Mar, 23(5): 923-26
158. Tsukamoto I, Yoshida Y, Kitamura Y, Nomura S. Inhibition of thymidylate synthase and thymidine kinase by okadaic acid in regenerating rat liver after partial hepatectomy. *Biochem-Pharmacol*. 1996 Sep 27; 52(6): 879-84
159. Tzung SP, Gaines KC, Lance P, Ehrke MJ, Cohen SA. Suppression of hepatic lymphokine-activated killer cell induction by murine Kupffer cells and hepatocytes. *Hepatology*. 1990 Oct; 12(4 Pt 1): 644-52
160. Urade M, Izumi R, Kitagawa H. Inhibition of 5-lipoxygenase promotes the regeneration of the liver after partial hepatectomy in normal and icteric rats. *Hepatology*. 1996 Mar, 23(3): 544-8

161. Urakawa T, Azumi Y, Magahata S et al. Study of 16,16-Dimethyl Prostaglandin E2 for prevention of stress ulcer after hepatectomy of experimental Cirrhotic liver and its influence on hepatic regeneration.
162. Vertьгnov VA. Lazerə i diadinamizeskie toki pri lezenii qnoynəx ran. Moskva 1989.
163. Vesey DA, Selden AC, Woodman AC, Hodgson HJ. Effect of in vivo administration of an antibody to epidermal growth factor on the rapid increase in DNA synthesis induced by partial hepatectomy in the rat. *Gut*. 1992 Jun; 33(6): 831-5
164. Vrochides D; Papanikolaou V; Pertoft H; Antoniadis AA; Heldin P. Biosynthesis and degradation of hyaluronan by nonparenchymal liver cells during liver regeneration. *Hepatology*. 1996 Jun; 23(6): 1650-5
165. Wadamori K, Oka M, Tokuda N, Fujikura Y, Hazama S, Fukumoto T, Suzuki T. Influence of continuous interleukin-2 administration via the portal vein on liver regeneration following partial hepatectomy in rats. *Hepatology*. 1996 Jun; 23(6): 1578-83
166. Widmann JJ, Fahimi HD. Proliferation of mononuclear Phagocytes and endothelial cells in regenerating rat liver. *Am J Path* 1975: 80; 549-360
167. Wliyev E. Kwskin xolesistitin kompleks müalicwsindw lazer şualarının müştwrwk twtbıqi. Bakı 1994.
168. Wu Y, Campbell KA, Sitzmann JV. Hormonal and splanchnic hemodynamic alterations following hepatic resection. *J-Surg-Res*. 1993 Jul; 55(1): 44-8
169. Yamanaka N, Okamoto E, Kawamura E, Kato T, Oriyama T, Fujimoto J, Furukawa K, Tanaka T, Tomoda F, Tanaka W. Dynamics of normal and injured human liver regeneration after hepatectomy as assessed on the basis of computed tomography and liver function. *Hepatology*. 1993 Jul; 18(1): 79-85
170. Yao ZQ, Yang WS, Zhang WB, Chen YN, Yang FY. Human hepatic regenerative stimulator substance: partial purification and biological characterization of hepatic stimulator substance from human fetal liver cells. *Hepatology*. 1990 Nov; 12(5): 1144-51
171. Yu W; Wan X; Wright JR Jr; Coddington D; Bitter Suermann H. Heterotopic liver transplantation in rats: effect of intrahepatic islet isografts and split portal blood flow on liver integrity after auxiliary liver isotransplantation. *Surgery*. 1994 Jan; 115(1): 108-117
172. Zhang BH, Hornsfield BP, Farrell GC. Chronic ethanol administration to rats decreases receptor-operated mobilization of intracellular ionic calcium in cultured hepatocytes and inhibits 1,4,5-inositol trisphosphate production: relevance to impaired liver regeneration. *J-Clin-Invest*. 1996 Sep 1; 98(5): 1237-44
173. Zhang D; Chen T; Wang C; Wu S; Fu C. Effect of helium-neon laser irradiation on serum lipid peroxide concentrations in burnt mice. *Lasers-Surg-Med*. 1992; 12(2): 180-3
174. Zivna H, Zivny P, Pekarek J, Cech K, Simek J. Course of liver regeneration after partial hepatectomy in rats treated with dialysates of intact organs. *Physiol-Bohemoslov*. 1989; 38(5): 457-64
175. Urata-K; Kawasaki-S; Matsunami-H; Hashikura-Y; Ikegami-T; Ishizone-S; Momose-Y; Komiyama-A; Makuuchi-M. Calculation of child and adult standard liver volume for liver transplantation. *Hepatology*. 1995 May; 21(5): 1317-21

MONOQRAFIYA

*Nuru Yusifoğlu Bayramov*

**QARACIYƏR REGENERASIYASI**

**ISBN- 975- 94665-0-3**

**ISBN: 978-9952-536-02-7**

*VAN 1997*

**Çapa imzalanma tarixi: 31.07.1997**

**Çapdan çıxma tarixi: 01.09.1997**

**Format: 16x24**

**Tirajı: 1000**

**Türkiyə Mədəniyyət Nazirliyi  
ÖNDER ÖFSET, VAN, Türkiyə**