

# Rejenerasyon

## REGENERATION

Alpaslan GÖKÇİMEN\*, Özlem ÖZTÜRK\*, Erdal KARAÖZ\*\*

\* Yrd.Doç.Dr.,Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD,

\*\* Doç.Dr.,Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD, ISPARTA

### Özet

Rejenerasyon doku kaybı ya da harabiyetine karşı gelişen tamamlayıcı hipertrofik ve/veya hiperplazik bir yanıttır. Çeşitli klinik durumlarda; trafik kazasında gelişen kemik kırık ve parçalanmalarında oluşan kemik kayıpları, sinir ezilmesi ya da kesilmesi, kas yaralanmaları, karaciğer kanseri ve kistlerine uygulanan tedavide sıklıkla doku kaybı gelişir. Bu kaybın erkenden giderilmesi hastanın sağlığı açısından önemlidir.

Bu çalışma klinik önemi olan rejenerasyon mekanizmalarının görüldüğü doku ya da organları ve etki eden faktörler hakkında son bilgileri derlemek amacıyla yapılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Rejenerasyon, Mekanizma, Klinik önemi

T Klin Tıp Bilimleri 1999, 19:169-183

### Summary

Regeneration is a complementary hyperplastic and / or hyperthrophic tissue response that occurs against tissue loss or destruction. Tissue loss may often develop in various clinical situations such as bone loss which occurs as a result of bone fractures or destruction following a traffic accident; nerve crush and cut; muscle injury and during the treatment period of liver cancer and cysts. The early elimination of tissue loss is significant with considering the health of the patients.

This study is performed in order to review recent literature about organs and tissues in which clinically important regeneration mechanisms are observed and also the related factors influencing this mechanism.

**Key Words:** Regeneration, Mechanism, Clinic

T Klin J Med Sci 1999, 19:169-183

Rejenerasyon herhangi bir doku ya da organın travma karşısında geliştirdiği mekanizmadır. Bu mekanizma kaybın giderilmesi yönündedir (1). Rejenerasyon yeteneğini çeşitli doku ve organlarda değişik derecelerde görebiliriz. Bu durum Tablo 1'de özetlenmiştir.

### Karaciğer Rejenerasyonu

Hücreleri yavaş yenilenmesine karşın, karaciğer rejenerasyon için mükemmel bir organdır. Karaciğer dokusunun cerrahi yolla ya da toksik maddelerin etkisiyle kaybı, karaciğer hücrelerinin bölünmesini başlatan ve dokunun önceki kitlesi

oluşuncaya kadar devam eden bir mekanizmaya neden olur (2). Karaciğer rejenerasyonu ile ilgili ilk bilimsel çalışmalar bindokuzyüzlü yıllarda Amerikalı Higgins ve Anderson adlı bilim adamları tarafından yapılmıştır. Sıçanlarda eter anestezisi altında subtotal lobektomiyle (%70-%80) orta ve sol lobu çıkarmışlardır. Daha sonraki çalışmalar Higgins ve Anderson tekniğiyle yapılmıştır. Gerek bu tekniği geliştiren araştırmacılar gerekse diğerleri sıçan karaciğer ağırlığının %75'lik kaybının bir ayda giderildiğini gözlemişlerdir (3-6). Bu durum aşağıda şematize edilmiştir (Şekil 1, 2).

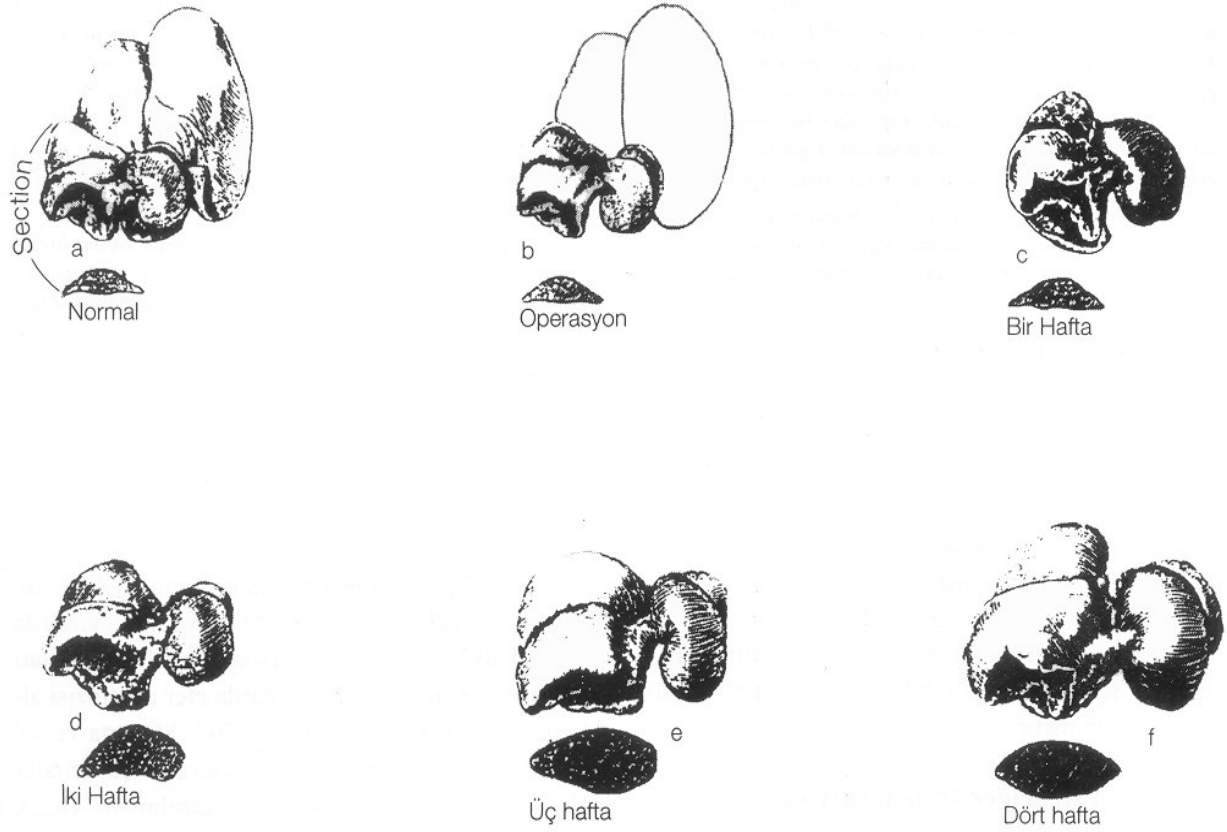
Rejenerasyon olayının kalon'lar adı verilen maddelerle kontrol edildiği sanılmaktadır. Kalonlar bazı hücre tiplerinin mitotik bölünmesini baskılar. Doku zarar gördüğünde ya da kısmen çıkarıldığında, bu dokudaki kalonların miktarı azalır, bunu takiben dokudaki mitotik aktivite artar. Rejenerasyon

**Geliş Tarihi:** 09.12.1998

**Yazışma Adresi:** Dr.Alpaslan GÖKÇİMEN  
Süleyman Demirel Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD  
ISPARTA

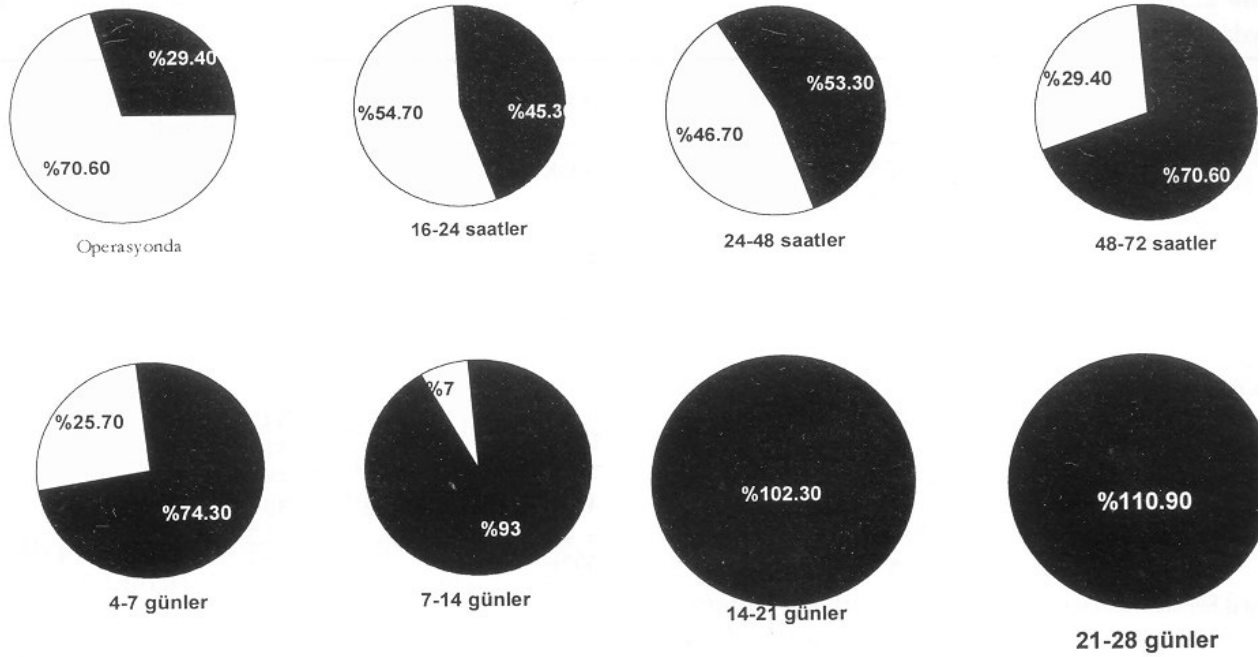
**Tablo 1.** Rejenerasyonun görüldüğü doku ya da organlar

Rejenerasyonun görüldüğü doku ya da organ	Rejenerasyon yetenek derecesi				kaynak
	Yok	az	orta	çok	
Karaciğer				+	3, 4, 5, 6
Periferik sinir sistemi aksonu			+		41,42,43,44
Merkezi sinir sistemi aksonları	-				41
Kemik				+	85,86, 97,98
Kıkırdak		+			103,104
Kalp kası	-				39,104
İskelet kası			+		39,84,104
Düz kas			+		39,84,104
Deri				+	39,105

**Şekil 1.** Normal sıçan karaciğerinin çıkarımı ve haftalar süresince rejenerasyonu (3,4).

ilerledikçe kalonların miktarı artar ve mitotik aktivite azalır. Yenilenen karaciğer dokusu, genellikle kaybedilen dokuya benzer özelliktedir. Şayet organa gelen hasar sürekli olur ve tekrarlanırsa karaciğer hücre yenilenmesi ve aşırı bağ dokusu artışı aynı zamanda meydana gelir. Bağ dokusundaki bu aşırı artış karaciğer yapısını bozar ve siroz gelişir (2).

Rejeneratif yanıt çeşitli yöntemlerle değerlendirilmektedir. Işık mikroskopuyla yapılan çalışmalarda en çok kullanılan parametre mitotik indekstir. Mitotik indeks rejenerasyon aktivite ölçüsü olup, karaciğer kesitlerinde x20'lik büyütmede 1000 hücrede mitoz gösteren hücreler sayılır. Normal yetişkin karaciğerinde mitotik indeks %0.01 ya da daha azdır, fakat rejenerasyon es-



Şekil 2. Rejenerasyon süresince çıkarılan karaciğer yüzdesi ile rejenere karaciğer toplam ağırlığı arasındaki ilişki (3,4).

nasında %3 ya da daha yüksektir (4,5). Işık mikroskopunda karaciğer hücrelerindeki glikojen ve yağ damlacığı miktarına bakılır. Lobektominin ilk saatlerinde karaciğer hücrelerinde glikojen hiç görülmezken, yağ damlacığı gözlenir. İlerleyen saatlerde (24-36. saatlerde) glikojen görülmeye, yağ damlacık görünümünün normal hücredeki görünümüne eşdeğer olduğu rapor edilmiştir. Tablo 2 de böyle bir araştırmanın sonuçları verilmiştir (5,6).

Elektron mikroskobu bulguları ışık mikroskobu bulgularına paralellik gösterir. Tüm grup (tek lob, iki lob, subtotal loblu hepatektomide) granüllü endoplazmik retikulumun arttığı, sıklıkla çekirdeğin etrafında lameller yığın şeklinde yerleştiği gözlenmiştir. Bu bulgulara ilaveten serbest ribozomların bütün gruplarda arttığı, fagolizosomların mevcut olduğu fakat iki lob ve subtotal lobektomili gruplarda çok sayıda olduğu belirtilmiştir (5,7).

Rejenerasyonun kimyasal yöntemlerle ve değişik tekniklerle de değerlendirilebildiği gösterilmiştir (4).

Rejenerasyona etki eden faktörleri iki kısımda inceleyebiliriz;

- Genel faktörler
- Özel faktörler

#### a) Genel faktörler

**\*Tür ve özellikler:** Bir türden diğer türe göre kabaca karaciğer yapısında farklılıklar bulunur. Örneğin büyük dolaşımın çalışıldığı köpeklerde hepatic arterin fonksiyonel ilişkisi sıçanlardan farklıdır. Subtotal lobektomi sonrası arta kalan karaciğerde gözlenen rejenerasyon, Sprague-Dawley, Wistar ve Slonaker türleri arasında değişik zamanlarda pik yapar (4).

**\*Yaş:** Genç sıçanlarda büyüme hızlı olduğundan yenilenen doku kitlesi ve hücre sayısı artışı yetişkinlere göre daha hızlıdır (4).

**\*Uyarının büyüklüğü:** Rejenerasyon, operasyonda çıkarılan karaciğer miktarından etkilenir. Karaciğer'in 2/3'lük kısmından daha küçük çıkarımlarda rejenerasyon çok geç ve yavaş gelişir (4).

**b) Özel faktörler:** Karaciğer rejenerasyonunun gücünü arttıran ve azaltan faktörler olmak üzere iki başlık altında inceleyebiliriz. Aşağıda her doku ya da organ için bu etkenler ayrıntılı bir şekilde açıklanacaktır.

**Karaciğer rejenerasyonunu arttıran faktörler:** Karaciğer rejenerasyon gücünü arttıran faktörler Tablo 3'de özetlenmiştir. Aşağıda bu faktörler hakkında daha ayrıntılı bilgiler verilmektedir.

**Diyet:** Karbonhidrat, protein ve B<sub>12</sub> vitamininin rejenerasyonu arttırdığı gözlenmiştir (8).7

**Tablo 2.** Işık mikroskobu düzeyinde üç ayrı lobektomi sonrası karaciğer hücrelerinde zamana bağlı olarak meydana gelen içerik değişiklikleri (5-6).

Tek lob hepatektomiden sonra geçen süre (saat)	Glikojen içeriği	Yağ damlacığı	X20'lik objektifte 1000 hücrede sayılan mitoz
12	ÇA	YOK	YOK
24	++	ÇA	YOK
36	++	ÇA	0.5
48	+++	ÇA	16.75
72	ÇA	+	16.75
96	+++	YOK	1.25
İki lob hepatektomiden sonra geçen süre (saat)			
12	ÇA - +	+	YOK
24	++	++	31.75
36	ÇA - ++	++	18.5
48	+++	+ - ++	30.6
72	++	+ - ++	17.3
96	++	YOK	1.75
Subtotal hepatektomiden sonra geçen süre (saat)			
12	YOK	++	YOK
24	YOK	+++	YOK
36	ÇA	++	8.75
48	ÇA	+++	35.0
72	+++	++	58.0
96	+++	++ - +++	45.0

- ⇒ nadir    ÇA ⇒ çok az    + ⇒ az    ++ ⇒ orta    +++ ⇒ çok

**Tablo 3.** Karaciğer rejenerasyonunu arttıran ve azaltan faktörler

Karaciğer rejenerasyonunu arttıran faktörler	Kaynak	Karaciğer rejenerasyonunu azaltan faktörler	Kaynak
Diyet: karbonhidrat, protein B <sub>12</sub> vitamini	8	İnterlökin - 2	26
Follistatin	9	Etil alkol	27
Karaciğer büyüme faktörü (Hepatocyte growth factor)	10	Alfa - 2b interferon	28
Karaciğer rezeksiyonu	11,12	FK-506	29
Tioasetamid (Thioacetamid)	13	Kadmiyum	30
OK-432	14	Etinil östradiol	31
Karaciğer uyarı maddesi (HSS)	15	Suramin	32
Omeprazol	16	Karbon tetraklorid ve trikloretilen	33
5-deoksipergualin	17	İskemi	34
Siklosporin	18	İnterferon gamma	35
Glukagon	19	Cisplatin	36
Prostaglandin E <sub>1</sub>	20	LİK (Lymphokine activated killer cells)	37
Gomisin A (TJN-101)	21	Antikanser ajanlar	38
Karnitin	7, 22,23		
Poliansatüre fosfatidilkolin	24		
Vitamin E ve Santaquin	7, 25		

**Follistatin:** Aktivin A, dimerik protein olup birçok hücre çeşidinde değişik biyolojik etkileri vardır. Bir çok dokunun farklılaşmasını ve büyümesini düzenler. Hepatositlerde otokrin büyüme inhibitördür. Büyüme inhibisyonu aktivin A ile gerçekleşir. Endojen aktivin A'nın etkisinin bloke olması durumunda DNA sentezi artar. Yapılan çalışmalar parsiyel hepatektomiden sonra aktivin A'nın arttığını göstermiştir. Follistatin, aktivin A'yı bağlar ve etkisini inhibe eder. Rekombinant insan follistatini Çin hamsterleri'nin ovaryum hücre-lerinden elde edilip, %70'lik hepatektomiden sonra portal venden verilirse birkaç saat içinde DNA sentezini ve karaciğer rejenerasyonunu önemli derecede arttırdığı bildirilmiştir (9).

**Hepatosit growth faktör (Karaciğer büyüme faktörü):** Portal veni bağlanmamış sıçanlarda hepatektomi sonrası verilen bu faktörün hem DNA sentezini hem de hepatosit kitlesini arttırdığı gözlenmiştir. Portal veni bağlanmış grup kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hipertrofi olmaksızın DNA sentezinin arttığı belirlenmiştir (10).

**Karaciğer rezeksiyonu (çıkarımı):** Hepatoblastomalı çocuklarda kemoterapi uygulandıktan sonra patolojik kısım çıkarıldığında, karaciğer hacminin normal çocukların karaciğerini geçtiği gözlenmiştir (11,12).

**Tioasetamid:** Düşük dozda (50 mg/kg oral) karaciğer doku tamirini hızlandırdığı ve hücre bölünmesini uyardığı rapor edilmiştir (13).

**OK-432:** Streptokok bakterileri için öldürücü ajan olup, mononukleer fagositer sistemi aktive edicidir. Subtotal hepatektomi yapılmış sıçanlarda OK-432 DNA'nın sentez hızını kontrol grubuna göre arttırdığı rapor gözlenmiştir (14).

**Hepatik stimulator substans (HSS):** Parsiyel hepatektomiden sonra 5 ml HSS verilen sıçanlarda 48 saat sonra karaciğer ağırlığı, hacmi ve toplam DNA miktarının arttığı bildirilmiştir (15).

**Omeprazol:** Mide asit salgısını en güçlü şekilde bloke eden benzoimidazol türevi ilaçtır. Pariyetal hücrelerin apikal membranında ve salgı kanallıkları kaplayan tübüloveziküllerde yerleşmiş olan K<sup>+</sup>, H<sup>+</sup>-ATPaz enzimini güçlü bir şekilde inhibe eder. Peptik ülser tedavisinde kullanılır. Parsiyel hepatektomi uygulanmış sıçanlara 0.2 mg/kg omeprazol verildiğinde karaciğer ağırlığı

(karaciğer'in vücut ağırlığına oranı) ve mitotik indeksin arttığı rapor edilmiştir (16).

**15-deoksipergualin:** İmmünesüpresif ajandır. Subtotal hepatektomiden sonra 5mg / kg deoksipergualin verilen sıçanlarda hepatektomiden sonra 5. günde karaciğer ağırlığının vücut ağırlığına oranı artar. Deoksipergualin FK-506 ile birlikte sıçanların yiyecek ve suyuna katılmasının rejenerasyon üzerine sinerjik etki yaptığı bildirilmiştir (17).

**Siklosporin:** İmmünesüpresandır, karsinogenin gelişmesini hızlandırır ve hepatosellüler karsinomların gelişimini uyarabilir. Dolayısıyla da hepatosit proliferasyonunu stimüle ettiği rapor edilmiştir (18).

**Glukagon:** Molekül ağırlığı 3500 dalton olan 29 aminoasitten oluşan polipeptit yapılı bir hormondur. İnsülin salgılanmasını artırıcı, hiperglisemi oluşturuca etkisi vardır. Hepatektomiden sonra 0.8 mg / kg / gün glukagon verilen sıçanlarda mitotik indeksin arttığı gözlenmiştir (19).

**Prostaglandin E<sub>1</sub>:** Karbon zincirinin ortasında bir siklopentan halkası bulunan araşidonik asit metabolitidir. Kapiller geçirgenliği artırıcı, bronş düz kaslarını gevşetici etkileri vardır. %60 hepatektomili sıçanlara 17(s), 20-dimetil-6-oxo prostaglandin E<sub>1</sub> oral verildiğinde, hepatektomiden üç gün sonra mitotik indeksin arttığı görülmüştür (20).

**Gomisin A (TJN-101):** Schisandra meyvesinden (Schisandrae fructus) elde edilen bir ajandır. Fonksiyonel karaciğer hücrelerinden sitotoksik faktörlerin salınımını baskılar ve hücreye toksik maddelerin varlığında hepatosit membranının devamlılığını korur. Parsiyel hepatektomi yapılmadan 30 dakika önce erkek sıçanlara oral verilen TJN-101'in, mitotik indeksi ve DNA sentez düzeyini arttırdığı bildirilmiştir (21).

**Karnitin:** Esansiyel yağ asidi ko-faktörüdür. Memelilerin enerji metabolizması için zorunlu doğal bir maddedir. Lobektomi uygulanmış sıçanlara karnitin verildiğinde mitotik indeksin kontrol grubuna göre arttığı gözlenmiştir (7,22,23)

**Poliansatüre fosfatidil kolin (PPC):** Kolin içeren fosfoliserollerdir. Hücre membranında en bol bulunan fosfolipittir. Sinir iletimi ve akciğer iç yüzeylerinin gerilimine bağlı yapışmayı önler. Parsiyel lobektomili sıçanlara vena femoralisten 25-50 ya da 250 mg/kg PPC verildiğinde hepatosit

mitotik aktivitesinin yüksek olduğu görülmüştür (24).

**E vitamini ve sintaquin:** E vitamini yağda çözüdür ve antioksidan özelliği vardır. Hücrelerde polidoymamış yağ asitleri kolayca oksidlenebilirler. Bundan dolayı E vitamini membran lipitleri üzerindeki antioksidan etkisiyle eritrosit membranının devamlılığını sağlar. Aynı etkiyi diğer hücrelerde de gösterir. Hepatektomili sıçanlarda karaciğer rejenerasyonunu hızlandırdığı gözlenmiştir. Benzer gözlemlerin sentetik antioksidan sintaquin için de geçerli olduğuna dair raporlar mevcuttur (7,25).

**Karaciğer rejenerasyonunu azaltan faktörler:** Karaciğerin rejenerasyon gücünü azalttığı saptanan etkenler Tablo 3'de özetlenmiştir. Aşağıda bu faktörler hakkında daha ayrıntılı bilgiler verilmektedir.

**İnterlökin- (IL-2):** Makrofaj ve lenfosit gibi hücrelerden salgılanan hormon benzeri kimyasal ara maddeler olup, bağışık yanıtta fonksiyon gören hücrelerin aktivitelerini düzenler. Bugüne kadar tanımlanmış en az 10 IL vardır. Örneğin; interlökin-4, T lenfositler tarafından salgılanır ve B lenfositlerin plazma hücrelerine dönüşümünü sağlar. Bunlardan IL-2'nin lobektomiden sonra verilirse rejenerasyonu baskıladığı rapor edilmiştir (26).

**Etil alkol:** Uzun süreli etil alkol verilen sıçanlarda karaciğer rejenerasyonunu baskıladığı ve E vitamininin bu baskıyı kaldıramadığı bildirilmiştir (27).

**Alfa-2b interferon:** Doğal olarak oluşan, antiviral özellikler içeren küçük proteinlerdir. Hemen hemen her tür hücre bir virüs ile enfeksiyona ya da başka maddelerle yanıt olarak interferon oluşturabilir. Her hayvan türü üç tip interferon  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  oluşturur. Wistar cinsi sıçanlara lobektomiyi takiben  $\alpha$ -interferon verildiğinde karaciğer rejenerasyonunu engellediği gözlenmiştir (28).

**FK-506:** Karaciğer transplantı yapılan hastalara doku reddini engellemek üzere verilen bir ilaçtır. %68'lik parsiyel hepatektomiden sonra kas içi (1mg / kg / gün) verilen FK-506'nın rejeneratif yanıtı azalttığı rapor edilmiştir (29).

**Kadmiyum:** Metalik bir elementtir. İntoksiyonlarda tuzları kullanılır. Asetat, klorid, hidroksid, selenid ve sulfat türleri metalurjide, fotoğrafçılıkta,

elektrokimyada kullanılır. Parsiyel hepatektomili sıçanlarda rejenerasyonu baskıladığı gözlenmiştir (30).

**Etil estradiol (EE):**  $17\beta$ -estradiol'ün semi sentetik türevidir. Östrojenik bileşikler arasında en güçlü bilinendir. Dişi sıçanlara uzun süreli EE verildiğinde rejenerasyonu baskıladığı görülmüştür (31).

**Suramin:** Ürenin karmaşık türevidir. Tripanosomiasis, onkoseriasis ve penfigusun tedavisinde sodyumlu bileşeni kullanılır. Parsiyel hepatektomiyi takiben antitripanosomal ve kemoterapötik suramin verilen sıçanlarda karaciğer rejenerasyonunu engellediği rapor edilmiştir (32).

**Karbon tetraklorid (CCl<sub>4</sub>) ve trikloretilen (TCE):** Çeşitli doku ve organlara özellikle de karaciğere toksik maddelerdir. Sıçanlara ayrı verilen CCl<sub>4</sub> ve TCE karaciğerin rejeneratif etkisini geciktirir. Oral 5mg / kg TCE ve 0.05 mg / kg CCl<sub>4</sub>'ün rejenerasyonu geciktirdiği bildirilmiştir (33).

**İskemi:** Sıçanlara%80 hepatektomi uygulanmadan önce portal ven ve hepatik arterin bağlanması durumunda karaciğer rejenerasyonunun geçici olarak azaldığı gözlenmiştir (34).

**İnterferon-gamma:** İnsan interferonlarından özellikle periferik lökositlerden  $\alpha$ , fibroblastlardan  $\beta_1$ , lenfositlerden  $\gamma$  salınır. %70 hepatektomiden sonra tek doz interlökin-2 ya da interferon- $\gamma$ 'nın karaciğer rejenerasyonunu baskıladığı görülmüştür (35).

**Cisplatin:** Karaciğer tümörlerinin tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılır. Hepatektomiden sonra yüksek doz cisplatin'in (10 mg/kg, 20 mg/kg) karaciğer hücre çoğalmasını baskıladığı belirlenmiştir (36).

**LAK hücreleri (Lymphokine activated killer cells):** Lenfokinin aktive ettiği öldürücü hücreler sadece tümör hücrelerini yok etmezler aynı zamanda karaciğer hücrelerine de etkilidirler. Lobektomiden 12 saat sonra infüze edilen LAK hücrelerin karaciğer rejenerasyonunu önemli derecede baskıladığı deneysel çalışmalarda ortaya çıkmıştır (37).

**Antikanser ajanlar:** Cisplatin, doksorubisin ve mitomisin gibi antikanser ajanların %70 hepatektomili sıçanlarda karaciğer rejenerasyonunu önemli bir şekilde baskıladığı gözlenmiştir (38).

## Sinir Dokusunun Rejenerasyonu

İki kısımda değerlendirilebilir:

1-Santral sinir sistemi aksonlarının rejenerasyonu,

2-Periferik sinir sistemi aksonlarının rejenerasyonu.

Yetişkin insan merkezi sinir sisteminin (MSS) ciddi travmalarında nöronlar çoğalmaz ve merkezi aksonlar tekrar gelişmezler. Buna göre beyin ve spinal kord travmasında iyileşme çok sınırlıdır. Merkezi aksonların travmadan sonra niçin rejenerasyon göstermediklerinin nedeni bilinmiyor (39).

Bir memeli periferik siniri ezildiğinde ya da kesildiğinde, distaldeki tüm lifler travmaya uğramışsa, hem miyelinli hem de miyelinsizlerde Walleryan dejenerasyonu gözlenir (MSS ve periferik sinir sisteminde (PSS) akson yaralanması sonucu proksimalde primer dejenerasyon, lezyonun distalinde sekonder ya da Walleryan dejenerasyonu görülür).

Bir sinir travmasından sonra aşağıdaki olaylar dizisi gözlenir: (39)

\*Aksonal parçalanma ve myelinolisis (sinir lifleri'nin miyelin kılıflarının parçalanması)

\*Myelomonositik hücreler endonöromlara döner.

\*Schwann hücrelerinin bazal lamina kısmı makrofajlarca işgal edilerek hücre artıkları temizlenir.

\*Proksimal kısmın ucundan Schwann hücrelerinde gliozis gelişir.

\*Büngner bandlarının oluşumu (Schwann hücresi bazal laminasının oluşturduğu band).

\*Büngner bandlarının rejeneratif aksonlara penetrasyonu.

\*Akson-Schwann hücrelerinin oluşumu ve miyelinizasyonu başlangıcı.

\*Hedef yapılara tekrar innervasyon ve fonksiyon tesisi.

**Sinir rejenerasyonunu arttıran faktörler:** Sinir rejenerasyonunu arttıran faktörler Tablo 4'de özetlenmiştir. Bu faktörler ayrıntılı şekilde aşağıda açıklanmıştır.

**15-deoksipergualin:** İmmunosüpresif ajanlardan 15-deoksipergualin ve siklosporin A değişik

sinir allograftlarında çalışılmıştır. 15-deoksipergualin'in, siklosporin A'dan daha fazla rejenerasyon sağladığı gözlenmiştir (40).

**Nerve growth factor (Sinir büyüme faktörü) (NGF):** Merkezi sinir sistemi tahrip olmuş yetişkin bir memelinin aksonları kendi kendine yenilenebilir. Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda NGF'nin yetişkin duyu liflerini rejenerate ettiği rapor edilmiştir (41-46).

**Metil prednisolon:** Prednisolun antiinflamatuvar gücü yüksek olup daha az sodyum ve su tutar. Yetişkin sıçanların torasik spinal vertebralarına enine kesi yapıp metil prednisolon verildiğinde aksonal rejenerasyonu uyardığı gözlenmiştir (47).

**Siliar nörotrofik faktör:** Periferik sinir sisteminin akson rejenerasyonuna yardım ettiği belirlenmiştir (48).

**Lökemi inhibitör faktör (LİF):** Erken hematopoetik kök hücrelerin düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan çok fonksiyonel glikoproteindir. Kemik dokudan Ca<sup>++</sup> salınımında da önemlidir. Sıçanlarda periferik sinir rejenerasyonunu uyardığı rapor edilmiştir (49).

**Fibrin sealant matriksi:** Fosfat buffer solusyon olarak da bilinir. Siyatik sinirleri kesilip tekrar sütüre edilen sıçanlarda kontrol grubuna göre iyileşmeyi hızlandırdığı gözlenmiştir (50).

**GM1 gangliosid:** Serobrosidlere benzer glikosfingolipid bir kimyasaldır. Karbonhidrat bağlarına ilaveten, N-asetilglukozamin ve N-asetilnörominik asit (sialik asit) içerir. Başlıca sinir dokusu ve dalakta bulunur. Siyatik sinirleri ezilen sıçanlara topikal GM1 gangliosid uygulandığında miyelin fibrillerin rejenerasyonunu hızlandırdığı bildirilmiştir (51,52).

**FK 506:** Siyatik siniri ezilen sıçanlara deri altı 1mg/kg/gün FK 506 verildiğinde kontrol grubuna göre aksonlarda %30 genişlemenin arttığı gözlenmiştir (53).

**Vazoaktif intestinal peptid (VİP):** Gastrointestinal sistemde enteroendokrin hücrelerden olup iyon ve su sekresyonu ve sindirim hareketlerini artırır. Siyatik sinir üzerinde yapılan çalışmalarda VİP'in sinir rejenerasyonunu uyardığı görülmüştür (54).

**Oksisterol:** 7 $\beta$ -hidroksikolesteril-3-oleat türü steroiddir. Spinal vertebra travmalarına takiben astrotitik reaksiyonu azaltır, kesi bölgesinin yeniden serotoninerjik innervasyonunu sağladığı rapor edilmiştir (55).

**Poliaminler:** Kültüre edilmiş sıçan hippokampal nöronların tahribinde, poliaminlerin rejenerasyonu uyardığı gözlenmiştir (56).

**Hiyaluronik asit:** Bağ dokusunda en bol ve serbest olarak bulunan glikozaminoglikandır. Sıçanlarda sinir rejenerasyonunu artırdığı görülmüştür (57).

**MS-453:** Nötrofilik primidin türevidir. Peroneal sinir aksonu çalışmalarında 3mg/kg/gün verilen MS-430'un rejenerasyon lehinde önemli değişikliklere yol açtığı rapor edilmiştir (58).

**4-Metikatekol:** NGF'i kuvvetli bir şekilde indükleyen drugdur. Siyatik sinir çalışmalarında intraperitoneal verilen 4- metikatekol'un aksonal büyümeyi artırdığı görülmüştür (59).

**ACTH 4-9:** ACTH'nin analogudur. Okulo-motor sinirin parasempatik sinir fibrillerinde ezilme sonrası hızlı bir iyileşmenin görüldüğü bildirilmiştir (60).

**Transglutaminaz:** İn vitro çalışmalarda dime-rize interlökin-2 olduğu ve oligodedrositlere sitotoksik olduğu gözlenmiştir. Sıçan optik sinir travmasında, verildikten 6 hafta sonra iyileşmeyi hızlandırdığı gözlenmiştir (61).

**Metilkobalamin:** B<sub>12</sub> vitamini koenzimidir. Yüksek doz uygulamalarda iyileşmeyi hızlandırdığı görülmüştür (62).

**İnsülin ve İnsülin büyüme faktörü II:** (63-67).

**Naftidrofil:** Vazoaktif bir ilaçtır. Sıçan siyatik siniri enine kesildikten sonra standart mikrocerrahiyle tamirden sonra iyileşmeyi hızlandırdığı bildirilmiştir (68).

**Fibroblast büyüme faktörü:** (69).

**Bilobalid:** Biloba ağacının yapraklarından ekstrakte edilen bir terpendir. Innervasyonu hızlandırdığı gözlenmiştir (70).

**Testosteron:** Siyatik motor sinirler üzerinde yapılan çalışmalarda rejenerasyonun geç fazında önemli artışa, erken fazında azalışa yol açtığı belirlenmiştir (71).

**Levokarnitin asetil:** (72).

**Org 2766:** Adrenokortikotropin'nin (ACTH 4-9) nörotrofik etkili analogudur (Met (O<sub>2</sub>) -Glu-His-Phe-D-Lys-Phe) Siyatik sinir ezilmelerinde (10  $\mu$ g/48 saat) verilen Org 2766'nın akson miyelini-zasyonu sayısını arttırdığı rapor edilmiştir (73).

**Kapsaisin (Biber alkaloidi):** Periferde ağrıya ilişkili afferent sinir uçlarından P maddesi ve onun ko-transmitteri olan diğer peptidleri boşaltır. Vazodilatasyon, bağırsak spazmı ve bronkokonstriksiyon yapar. Yetişkin sıçanlar sistemik kapsaisinle muamele edildiklerinde arka kök duyu ganglionları aksotomi olmuş gibi reaksiyon oluşturdıkları, nörotoksik etki yaparak rejenerasyonu uyardığı gözlenmiştir (74).

**Sinir rejenerasyonu azaltan faktörler:** Sinir rejenerasyonunu azaltan faktörler Tablo 4'de özetlenmiştir. Bu faktörlerle ilgili açıklamalar aşağıda ayrıntılı şekilde açıklanmıştır.

**Ketamin izomerleri:** Anestetik ajanlardır. Sıçan hippokampal nöronları üzerinde rejenerasyonu azaltıcı etki gösterdiği belirlenmiştir (75).

**Vincristin:** Antineoplastik ilaç olup, düşük doz lokal uygulamada rejenerasyonu baskıladığı rapor edilmiştir (76).

**Siklosporin A:** İmmünesüpresif bir ilaçtır. Rejenerasyonu baskıladığı bildirilmiştir (77-79).

**Testosteron:** Rejenerasyonun erken fazında azaltıcı,geç fazında arttırıcı rol oynadığı belirlenmiştir (71).

**Bakteriyel kollagenaz:** Deneysel araştırmalarda sinir rejenerasyonunu azalttığı gözlenmiştir (80).

**Löpeptin:** Bir aminoasit türevidir olup sinir rejenerasyonunu baskıladığı rapor edilmiştir (81).

**Adenosin:** Kimyasal bir maddedir ve sinir rejenerasyonunu inhibe ettiği belirtilmiştir (82).

### **Kemik Rejenerasyonu (İndüksiyonu)**

Kemik dokusu ister olgun olsun ister olmasın kemikleşme uyarısına sahiptir. Kemiğin organik matriksi canlı hücrelerin yokluğunda bile kemik yapımını uyarma proteini (kemik morfojenetik



**Tablo 4.** Sinir rejenerasyonunu arttıran ve azaltan faktörler

Sinir rejenerasyonunu arttıran faktörler	Kaynak	Sinir rejenerasyonunu azaltan faktörler	Kaynak
15-deoksipergualin	40	Ketamin izomerleri	75
Sinir büyüme faktörü (Nerve growth factor)	41-46	Vinkristin (Vincristin)	76
Metilprednisolon	47	Siklosporin (Cylosporin)	77-79
Kirpiksi sinir hücre faktörü (Ciliary neurotrophic factor)	48	Testosteron	71
Lösemi baskılayıcı faktör (Leukaemia inhibitor factor)	49	Bakteriyel kollagenaz	80
Fibrin sealant matriksi	50	Löpeptin	81
GM1 gangliosid	51, 52	Adenosin	82
FK-506	53		
Bağırsak damar uyarıcı faktör (Vazoactive intestinal peptid)	54		
Oksisterol (Oxysterol)	55		
Poliaminler	56		
Hyaluronik asit	57		
MS - 453	58		
4 - metilkatekol	59		
ACTH 4 - 9	60		
Transglutaminaz	61		
Metilkobalamin	62		
İnsülin ve IGFII (Insulin growth factor II)	63-67		
Naftidofuril	68		
Fibroblast büyüme faktörü (Fibroblast growth factor)	69		
Bilobalid	70		
Testosteron	71		
Levokarnitin asetil (Levocarnitin acetyl)	72		
Org 2766	73		
Capsaisin	74		

protein; BMP) içerir. Deneysel çalışmalarda, cansız kemik greftleri memeli laboratuvar hayvanlarında sürekli olarak kemik oluşumunu sağlamıştır. İskelet dışı cansız greftlerden kemik gelişmesi, kemik matriksinde kendi kendisini uyarıcı (otoindüktif) bir ajanın bulunduğunu göstermektedir. Kemik 24 saat süreyle 6°C'de 0.6 N HCl içinde demineralize edilip daha sonra liyofilize olduğunda allogenik hayvanlara greftlenirse, eski damar kanalları içinde mezankimal hücre ve kapillerlerin geliştiği, bunların yanısıra histiyosit ve makrofajların görüldüğü bildirilmiştir. Beşinci ila onuncu günler arasında eski matriksin rezorbe olduğu ve rezorbsiyon odaklarının oluştuğu görülmüştür. Mezankimal hücreler de osteoblasta farklılaşarak eski matriks üzerinde yeni kemik yapımını sağladıkları gözlenmiştir

Kemik (indüksiyonu) yapma teşviki substrat-hücre etkileşmesine dayanır. Makrofaj ve histiyositler eski ölü kemik matriksinin emilmesinden sonra ilkel bağ dokusu hücrelerini; osteoprogenitor hücreler ve sonuçta da osteoblasta dönüştürürler. Teşvik olayında uyarıya yanıt veren hücre perivasküler hipertrofik mezenkimal hücredir. Bu hücre osteoblasta, kondroblast, hematositoblasta farklılaşır. Göreve ve devreye giren (indüklenmiş) hücre haline gelip ileride yeni hücreler meydana getiren indüksiyon hücreye dönüşür. Yeni göreve girme (indüksiyon) iki yönde oluşur:

- Santrifugal (merkezkaç) olarak lameller kemiği,
- Santripedal (merkeze doğru) yeni kemik iliği hücrelerinin yapımını sağlar (83).

Kemik kırığından sonra ilk olarak kan damarlarının yırtılmasıyla hemoraji meydana gelir. Bunu pıhtı takip eder. Daha sonra fibroblastlar ve kapillerler pıhtılı bölgeye göç ederek granülasyon dokusu olan prokallusu oluştururlar. Granülasyon dokusu yoğun fibröz doku ile dolarak kırıkdağa döner. Sonraki aşama kallustur. Periosteum ve endosteumdan gelişen osteoblastlar spongios kemiğe uzanırlar. Geçici kallusun kırıkdağında gelişerek onun yerini alarak endokondral kemikleşmeye benzer bir durum gösterirler. Sonunda kallus içinde artık kemik oluşumu kısmen veya tamamen reabsorbe olarak kırığın kemik onarımı tamamlanır (84).

**Kemik rejenerasyonunu arttıran faktörler:** Kemik rejenerasyonunu arttıran faktörler Tablo 5’de özetlenmiştir. Aşağıda bu faktörlerle ilgili geniş bilgiler verilmiştir.

**Osteogenik faktör:** (85).

**Osteogenik protein-1:** (86).

Osteogenik faktör ve osteogenik protein-1’ in osteoblastik aktiviteyi arttırdığı gözlenmiştir.

**Tissukol:** Fibrin yapıştırıcı materyaldir. Yeni kemik oluşumuna yol açtığına dair raporlar vardır (87).

**Transforming growth faktör- $\beta_1$  (Dönüştürücü büyüme faktörü) (TGF- $\beta_1$ ):** TGF- $\beta_1$ , trikalسيوم fosfat peletiyle kaplanarak sıçan kalvaryum defektlerinde deneysel olarak kullanıldığında kemik rejenerasyonunu arttırdığı görülmüştür (88,89).

**Morfogenetik protein-2:** (90,91).

**Kollajen ve Bio-Oss materyal:** Tavşan modeli üzerinde yapılan çalışmalarda, bio-oss materyali reabsorbe olduğu ve daha sonra normal kemik şekillenmesi fazlarına girdiği ayrıca kollagen ve bio-oss bileşimi yeni kemikte yer alıp, kafatası defektlerinin tamirinde faydalı bir şekilde kullanıldığı belirlenmiştir (92).

**Prostaglandinler:** Özellikle E serisinin, PGE<sub>1</sub>’ in periosteal kemik oluşumunu, alveolar kemik kitlesini ve periodontal yumuşak doku rejenerasyonunu uyardığı gözlenmiştir (93, 94).

**İnsülin benzeri growth faktör II:** Kontrol grubuna göre rejenerasyonu önemli derecede arttırdığı rapor edilmiştir (95-96).

**Polipeptid büyüme faktörü:** Trombosit gelişim faktörü, insülin-benzeri gelişim faktörü, dönüştürücü büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü gibi polipeptid gelişim faktörlerinin kemik oluşumunu ve periodontal rejenerasyonu arttırdığı bildirilmiştir (97).

**Osteogenin:** Kemik indükleyici bir protein olan pürifiye bovindir. İnsolubl kollagen kemik matriksle beraber kemik oluşumunu hızlandırdığı gözlenmiştir (98).

**Osteoindüktif protein:** Yapılan tavşan çalışmalarında kemik defektlerin tedavisinde kemik yapımını teşvik ettiği bildirilmiştir (99).

**Hemostatik ajanlar:** İçeriği mikrofibriller kollagen olan Aviten, isopropil palmitatlı beeswax olan Kemik wax, absorbl jelatin olan Gelfoam ve sellulozdan yapılmış Surgikel gibi hemostatik ajanlardan; Gelfoam’un rejenerasyonu arttırıcı, Kemik wax’ın ise baskılayıcı olduğu rapor edilmiştir (100).

**Isı:** Maksimum kemik indüksiyonunun -70°C’ de sıvı nitrojen içinde dondurulunca elde edildiği görülmüştür. Liyofilize edilmemiş, steril dekalsifiye ve ağızları kapalı kutulardaki implantlar oda ısısında üç ayda bozulurlar. 0.6 N HCl ile dekalsifiye ve eksi 70°C’de liyofilize edilen implantların %96’sının kemik oluşmasını teşvik ettiği gözlenmiştir (83).

**Kemik rejenerasyonunu azaltan faktörler:** Kemik rejenerasyonunu azaltan faktörler Tablo 5’de özetlenmiştir. Aşağıda ayrıntılı bilgiler verilmiştir.

**Mineraller:** Minerallerin varlığı matriks emilmesi olayını bozar. Rezorbsiyon odaklarının oluşumunu ve kemik indüklenmesinin başlamasını geciktirir (83).

**Radyasyon:** Liyofilize dekalsifiye kemiğin, radyoaktif kobalt ile 2.000.000 röntgene eşdeğer doz düzeyi üzerindeki gamma ışınlarına maruz kalması denaturasyona yol açacağından kemik indüksiyonunu inhibe ettiği görülmüştür (83).

**Enzimatik parçalanma:** Sadece proteolitik enzimlerin dekalsifiye kemik matriksinin proteini parçalayarak kemik indüklenmesini inhibe ettikleri gözlenmiştir. Matriks organik fosfatlarının asit ve alkalin fosfataz ile hidrolizi ve mukopolisakkaritlerin hiyaluronidazla hidrolizinin kemik indüksiyonunu inhibe etmediği bildirilmiştir (83).

**Tablo 5.** Kemik rejenerasyonunu arttıran ve azaltan faktörler

Kemik rejenerasyonunu arttıran faktörler	Kaynak	Kemik rejenerasyonunu azaltan faktörler	Kaynak
Isı	83	Mineraller	83
Osteogenik faktör	85	Radyasyon	83
Osteogenik protein-1 (rhOP-1)	86	Enzimatik parçalanma	83
Tissukol	87	IFN-gamma	101
Dönüştürücü büyüme faktörü (Transforming growth factor- $\beta_1$ ) (TGF- $\beta_1$ )	89, 99	Kadmiyum	102
Morfogenetik protein-2	90, 91		
Kollagen ve bio-oss materyal	92		
Prostaglandinler	93, 94		
İnsülin benzeri büyüme faktörü II (Insulin like growth factor II)	95-97		
Polipeptit büyüme faktörü (Polipeptit growth factor)	97		
Osteogenin	98		
Kemik yapıcı protein (Osteoinductive protein)	99		
Hemostatik ajanlar	100		

**IFN-gamma:** Osteoklastları inhibe edici faktördür (101).

**Kadmiyum:** Ağır bir element olup kemik rejenerasyonunu baskıladıgı bildirilmiştir (102).

**Kıkırdak rejenerasyonu:** Memelilerde hyalin kıkırdak kaybının rejenerasyonu zayıftır. Kayıp çok yavaş bir şekilde vaskülarize bağ dokusu ile dolar. Hasarlanmış kıkırdağın tamiri sınırlıdır. Kıkırdak hasarlandığı zaman, genç bireylerde yalnızca gelişmenin erken dönemlerinde esas olarak perikondriumun aktivitesinden dolayı tamir gerçekleşir. Erişkinlerde, tipik olarak perikondrium hücreleri tamiri başlatmak için proliferer olur, fakat kıkırdak hücreleri üretilemez. Bu olgularda, tamir çoğunlukla sıkı bağ dokusunun üretilmesiyle ilgilidir. Bununla birlikte, erişkinlerde yara iyileşme bölgesinde yeni kan damarları gelişmesi gerçek kıkırdak tamirinden ziyade kemik gelişimini uyarır. Kıkırdak tamirinin sınırlı olabilmesi, koroner arter by-pass cerrahisinde olduğu gibi, göğüs boşluğuna girmek için kostal kıkırdaklar kesilmek zorunda kalındığı zaman kardiyotorasik cerrahide önemli sorunlara yol açabilir. Birçok tamir olayında kıkırdağın yerine kemiğin üretilmesi, kondrositlerin düşük oksijen konsantrasyonlu çevrelerde bulunmasıyla ilişkilidir. Deneysel çalışmalarla bu durum gösterilmiştir. Şöyle ki; mezenşimal doku kültür-

lerinde kemik üretilebilmektedir. Şayet oksijen basıncı düşük tutulursa kıkırdak gelişmektedir. Bununla birlikte, kıkırdak tamir olayında diğer birçok faktör de rol oynayabilir (103,104).

### Kas Rejenerasyonu

**a) İskelet kası:** İskelet kası liflerinin çekirdeği bölünmez. Bunun yerine uydu hücrelerince kas rejenerasyonu ve hipertrofisi geliştiği bildirilmiştir. Bir kas yaralandığında ya da tekrarlayan şiddetli egzersizlerle uyarıldığında, uydu hücreleri bölünür, yeni oluşan hücreler zarar görmüş hücrelerin yerini alırlar. Şiddetli egzersiz devam ettiği müddetçe uydu hücreden meydana gelen yavru hücre mevcut kas lifine birleştiği ve kas lifinde hipertrofik artışa yol açtığı, diğer yavru hücrenin bir kök hücre olarak kaldığı belirlenmiştir (39,84,104).

**b) Kalp kası:** Rejenerasyon yeteneği yoktur. Miyokard enfarktüsü esnasında kalp kası ölür ve yerini fibroblasttan zengin skar dokusunun aldığı görülmüştür (39,104).

**c) Düz kas:** Düz kaslar fizyolojik (gebelikte uterus kasları) ve patolojik (hipertansiyonda arterioller) uyarılarla büyüklükleri artar. Gebelikte kas hücresi hipertrofisine bağlı uterus büyüklüğünde artış olduğu, aynı zamanda hücrelerin sayıca arttığı (hiperplazi) bildirilmiştir (39,84,104).

### Deri Yenilenmesi (Deri Rejenerasyonu)

İnflamasyon, proliferasyon ve yeniden şekillenme (remodelling) olmak üzere üç aşamada gerçekleşir.

İnflamasyon fazı trombosit ve mast hücreleri aktivasyonu ile başlar ve dokuda önce kan pıhtısı oluşur.

Proliferasyon fazında hücreler ve hücrelerarası maddeler artış gösterirler. Granülasyon dokusunda fibroblastlar miyofibroblastlara dönüşür. Bu hücreler yaranın merkezinden periferine doğru yara kontraksiyonundan sorumludurlar. Miyofibroblastların ya da fibroblastların yara kontraksiyonu için gerekli kasılma kuvvet mekanizması henüz anlaşılammıştır.

Remodelling fazında yoğun hücrel ve damarsal granülasyon dokusu aşamalı olarak çok az hücre ve kan damarı bulunduran skar dokusuna dönüşür. Bu faz aylar hatta yılları alır. Fibronektin'in çoğu matriksden uzaklaşır yerine büyük demetler halinde tip I kollajen fibriller çapraz bağlar şeklinde birikerek skar dokusunun dayanıklılığını artırır.

Bir deri yaralanmasından sonra birkaç saat içerisinde epidermiste epitelin yenilenmesi yönünde değişiklikler başlar. Kesilmiş epiderminin serbest kenarındaki sağlam keratinositler kesi kısmına doğru göç ederler. Yara kenarına ulaşan hücreler bölünür ve kontakt inhibisyon tarafından engelleninceye kadar bölünmenin devam ettiği "leap-frog " hipoteziyle öne sürülmüştür. Bu hipoteze göre epidermal rejenerasyon boyunca tek bir keratinosit ilk durumundan yaklaşık 4-5 hücre çapına (yaklaşık 40 µm) ulaşır. Yaralanmadan sonra 48 saat içerisinde epiderminin keratinositleri bölünmeye başlar. Hücrelerin çoğu migrasyon yeteneği gösterir. Yaralanmadan sonra epidermal proliferasyon için uyarının nedeni hala bilinmemektedir. Re-epitelizasyon tamamlandıktan sonra keratinositlerin ilk fenotiplerine döndükleri belirtilmiştir (39).

Doku rejenerasyon ve tamirinde gerek deri gerekse diğer dokularda yaralanmayı takiben yara etrafındaki hücrelerden gelişim faktörleri ve proteazlar salınır. Gelişim faktörü hücre migrasyonunu, çoğalmasını ve anjiyogenezis'i uyarır. Proteazlar ise nekrotik dokunun parçalanması ve uzak-

laştırılmasında önemlidir. Rejenerasyon ve tamirde growth faktörler ve proteazlar arasında mücadele planlanmıştır. Buradan hareketle dekstran deriveleri olarak bilinen CMDBS (chemically substituted dextrans) maddelerin yara iyileşmesini hızlandırdığı ya da teşvik ettiği rapor edilmiştir (105).

### KAYNAKLAR

1. Stedman's Medical Dictionary. Baltimore: The Willams and Wilkins Company, 1979: 1215.
2. Junqueira L, Carnerio J, Kelley O R. Temel Histoloji: Barış Kitabevi, 1993: 393.
3. Higgins G, Anderson R. Experimental Pathology of the Liver. Experimental Surgery and Pathology 1931; 186-202.
4. Bucher RL. Regeneration of Mammalian Liver. Cancer Commission of Harward University 1995; 1081.
5. Anderson RW, Zieve L, Lindblad S. Ultrastructural Study of Hepatic Regeneration Following One-Lobe,Two-Lobe, and Subtotal Hepatectomy in the Rat Ex Pathol 1990; 38: 61-72.
6. Bartel H, Orkisz S, Kmiec B. Ultrastrucuture of Hepatocyte Regenerating Rat Liver. Folia Morphol 1972; XXXVI, 367-72.
7. Gökçimen A, Ozan E. Ratlarda karaciğer lobektomisi sonrası karnitin ve E vitamininin kara-ciğer rejenerasyonu üzerine etkilerinin ışık ve elektron mikroskop düzeyde incelenmesi. F.Ü Sağlık Bilimleri Dergisi 1997; 11 (1): 161-9.
8. Popper H. Structure and Function. Liver 1956.
9. Kogure K, Zhang YQ, Kanzaki M, Omata W. İntravenous administration of follistatin: delivery to the liver and effect on liver regeneration after partial hepatectomy. Hepatology 1996; 24 (2): 361-6.
- 10.İshii T, Sato M. Hepatocyte growth factor stimulates liver regeneration and elevates blood protein level in normal and partially hepatectomized rats. Journal of Biochemistry 1995; 117 (5): 1105-12.
- 11.Zieve L, Anderson R, Lindblad S. Course of hepatic regeneration after 80% to 90% resection of normal rat liver. Comparision with two-lobe and one lobe hepatectomy. J Lab Clin Med 1985; 331-5.
- 12.Shamberger RC, Leichtner AM. Long-term hepatic regeneratin and function in infants and children following liver resection. Journal of American College of Surgeons 1996; 182 (6): 515-9.
- 13.Mangipudy RS, Chanda S, Mehendale HM. Hepatocellular regeneration: key to thioacetamide autoprotection. Pharmacology and Toxicology 1995; 77: 182-8.
- 14.Kato K, Onodera K. The immuno-stimulant OK-453 enhances liver regeneration after 70% hepatectomy. Journal of Hepatology 1995; 23 (1): 87-94.
- 15.Hwang TL, Yu HC. Liver regeneration following partial hepatectomy and stimulation by hepatic stimulatory substance in cirrhotic and non-cirrhotic rats. Research in Experimental Medicine 1995; 195 (4): 201-8.

- 16.Ohtake M, Aona T, Sakaguchi T, Tsukada K, Hatakayame K. Liver regeneration is enhanced by omeprazole in rats following partial hepatectomy. *British Journal of Surgery* 1994; 81 (8): 1179-80.
- 17.Ohtake M, Okamura N. Enhanced liver regeneration in rats treated with 15-deoxypergualin alone and in combination with FK-506. *Gastroentologia Japonica* 1993; 28 (2):249-53.
- 18.Masuraha M. Cyclosporine stimulates hepatocyte proliferation and accelerates development of hepatecellular carcinomas in rats. *Carcinogenesis* 1993; 14: 1579-84.
- 19.Hwang TL, Chen MF. Augmentation of liver regeneration with glucagon after partial hepatectomy in rats. *Journal of the Formosan Medical Association* 1993; 92 (8): 725-8.
- 20.Anota T, Sakaguchi T. Orally administered prostoglandin E1 derivate can enhance liver regeneration in partially hepatectomized rats. *Biochemical Pharmacology* 1993; 46 (4): 767-9.
- 21.Kubo S, Ohkura Y, Mizoguchi Y. Effect of Gomisin A (TJN-101) on liver regeneration. *Planta Medica* 1992; 58 (6): 489-92.
- 22.Blaha V, Simek J, Zadak Z. Liver regeneration in partially hepatectomized rats infused with carnitine and lipids. *Experimental and Toxicology Pathology* 1992; 44 (3): 165-8.
- 23.Blaha V, Simek J, Zivny P. Effect of paranteral administration of carnitine on liver regeneration in partially hepatectomized rats. *Physiologia Bohemoslovaca* 1990; 39: 233-42.
- 24.Holecek M, Mraz J. Effect of polyunsaturated phosphatidylcholine on liver regeneration onset after hepatectomy in rat. *Arzneimittel-Forschung* 1992; 42 (3): 337-9.
- 25.Gavino CV, Dillard JC. Effect of dietary vitamin E and santouquin on regeneration rat liver. *Life Sciences* 1985; 36: 1771-77.
- 26.Wadamori K, Oka M, Tokada N, Fujikura Y, Hazama S, Fukumota T, Suziki T. Influence of continuous interleukin-2 administration via the portal vein on liver regeneration following partial hepatectomy in rats. *Hepatology* 1996; 23 (6): 1578-83.
- 27.Nishiguchi S, Kuroki T, Otani S. Effect of vitamin E deficiency on inhibition of liver regeneration by long-term administration of alcohol. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 1996; 20: 47A-50A.
- 28.Theocharis SE. Alpha 2b-interferon inhibits rat liver regeneration after partial hepatectomy without affecting thymidine kinase activity. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1995; 125 (5): 588-96.
- 29.Bendehan J, Tyler M, Lotz Z. The effect of administration of FK 506 on delayed regeneration in flushed partially hepatectomized livers. *Transplantation* 1994; 57 (5): 65-8.
- 30.Margeli A. Effect of cadmium on liver regeneration after partial hepatectomy in rats. *Environmental Health Perspectives* 1994; 3: 273-6.
- 31.Yager JD, Zurlo J, Sewall CH, Lucier GW. Growth stimulation following by growth inhibition in livers of female rats treated with ethinyl estradiol. *Carcinogenesis* 1994; 15 (10): 2117-23.
- 32.Daller DR. Suramin, a protein kinase C inhibitor,impairs hepatic regeneration. *Cell Growth and Differentiation* 1994; 5 (7): 761-7.
- 33.Steup DR. Time course of hepatic injury and recovery following and trichloroethylene in Fischer-344 rats. *Toxicologic Pathology* 1993; 21 (3): 327-34.
- 34.Foschi D, Castoldi L, Lesma A, Musazzi M, Benevento A. Effect of ischaemia and reperfusion on liver regeneration in rats. *European Journal of Surgery* 1993; 159 (8): 393-8.
- 35.Sato Y. Interferon-gamma inhibits liver regeneration by stimulating major histocompatibility complex class II antigen expression by regenerating liver. *Hepatology* 1993; 18 (2): 340-6.
- 36.Engum SA, Sidner RA, Miller GA. Early use of cisplatin is safe after partial hepatectomy. *Journal of Pediatric Surgery* 1993; 28 (3): 411-7.
- 37.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 tansfusion of lymphokine activated killer cells. *Acta Medica Okayama* 1993; 47 (1): 21-8.
- 38.Tamura J. Effect of anticancer agents on cell cycle of regenerating hepatocytes in rats. *Journal of Surgical Research* 1992; 53 (3): 218-26.
- 39.Gray's Anatomy 1995; 944.
- 40.Muramatsu K, Doi K, Akino T, Shigetomi M, Yamamoto H, Kawai S. Nerve-regenerating effect of 15-deoxypergualin .Peripheral nerve allotransplants in the rat. *Acta Orthopaedica Scandinavica* 1996; 67 (4): 399-402.
- 41.Oudega M, Hagg T. Nerve growth factor promotes regeneration of sensory axons into rat spinal cord. *Experimental Neurology* 1996; 140 (2): 218-29.
- 42.Chen ZW. Effects of nerve growth factor on crushed sciatic nerve regeneration in rats. *Microsurgery* 1995; 16 (8): 542-6.
- 43.Fernandez E. Spinal cord transection in adult rats:effects of local infusion of nerve growth factor on the corticospinal tract axons. *Neurosurgery* 1993; 33 (5): 889-93.
- 44.Pang QJ. Experimental studies on peipheral nerve regeneration enhanced by nerve growth factor. *Journal of Torgji Medical University* 1993; 13 (1): 34-9.
- 45.Derby A. Nerve growth facilitates regeneration across nerve gaps:morphological and behavioral studies in rat sciatic nerve. *Experimental Neurology* 1993; 119 (2): 176-91.
- 46.He C, Chen Z. Enhancement of motor nerve regeneration by nerve growth factor. *Microsurgery* 1992; 13 (3): 151-4.
- 47.Chen A, Xu XM, Kleitman N. Methylprednisolone administration improves axonal regeneration into Schwann cell grafts transected adult rat thoracic spinal cord. *Experimental Neurology* 1996; 138 (2): 261-76.
- 48.Newman JP. Ciliary neurotrophic factors enhances periferal nerve regeneration. *Achives of otolaryngology-Head and Neck Surgery* 1996; 122 (4): 399-403.

49. Donato R, Cheema S, Finkelstein D, Bartlett P, Morrison W. Role of leukaemia inhibitory factor in rat peripheral nerve regeneration. *Annals of the Academy of Medicine* 1995; 24: 94-100.
50. Zeng L, Huck S, Redl H, Schlag G. Fibrin sealant matrix supports outgrowth of peripheral sensory axons. *Scandinavian and Hand Surgery* 1995; 29 (3): 199-204.
51. Chen ZW, Wang MS. Topical GM1 ganglioside to promote crushed rat sciatic nerve regeneration. *Microsurgery* 1995; 16 (8): 542-6.
52. Lanetti RD, Da-Silva CF. Local addition of monosialoganglioside GM1 stimulates peripheral axon regeneration in vivo. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 1993; 26 (8): 841-5.
53. Gold BG, Katoh K, Storm-Dickerson T. The immunosuppressant FK 506 increases the rate of axonal regeneration in rat sciatic nerve. *Journal of Neuroscience* 1995; 15 (11): 7509-16.
54. Royan GM. Vasoactive intestinal peptide and nerve growth factor effects on nerve regeneration. *Journal-Oklahoma State Medical Association* 1995; 88 (8): 337-41.
55. Gimenez RM, Rajaofetra N, Morin RC, Alonso G, Bochelen D, Sandillon F, Legrad A, Mersel A, Privat A. Oxysterol (7 beta-hydroxycholesteryl-3-oleate) promotes serotonergic reinnervation in the lesioned rat spinal cord by reducing glial reaction. *Journal of Neuroscience Research* 1995; 41 (1): 79-95.
56. Chu PJ. Polyamines promote regeneration of injured axons of cultured rat hippocampal neurons. *Brain Research* 1995; 673 (2): 233-41.
57. Seckel BR, Jones D, Hekimian KJ, Wang KK, Chakalis DP. Hyaluronic acid through a new injectable nerve regeneration in the rat. *Journal of Neuroscience Research* 1995; 40 (3): 318-24.
58. Ochi M. Promotion of sciatic nerve regeneration in rats by a new neurotrophic pyrimidine derivative MS-430. *General Pharmacology* 1995; 26 (1): 59-64.
59. Kaechi K, Ikegami R, Nakamura N. 4-Methyl catechol, an inducer of nerve growth factor synthesis, enhances peripheral nerve regeneration across nerve gaps. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1995; 272 (3): 1300-4.
60. Vandertop WP. Experimental-induced automic neuropath: beneficial effect of a topical ACTH-9 analogue on oculomotor nerve regeneration. *Neurosurgery* 1994; 35 (3): 457-61.
61. Eitan S, Solomon A, Lavie V, Yoles E. Recovery of visual response of injured adult rat optic nerves treated with transglutaminase. *Science* 1994; 264 (5166): 1764-61.
62. Watanabe T. Ultra-high dose methylcobalamin promotes nerve regeneration in experimental acrylamide neuropathy. *Journal of the Neurological Sciences* 1994; 122(2): 140-3.
63. Edbladh M, Fex-Svenningsen A, Ekstrom PA, Edstrom A. Insulin and IGF-I stimulate the in vitro regeneration of adult frog sciatic sensory axons. *Brain Research* 1994; 641 (1): 76-82.
64. Glazner GW, Lupien S, Miller JA, Ishii DN. Insulin-like growth factor II increases the rate of sciatic nerve regeneration in rats. *Neuroscience* 1993; 54 (3): 791-7.
65. Fernyhough P, Willars GB, Lindsay RM, Tomlinson DR. Insulin and insulin-like growth factor I enhance regeneration in cultured adult rat sensory neurons. *Brain Research* 1993; 607 (1-2): 117-24.
66. Near SL, Whalen LR, Miller JA. Insulin-like growth factor II stimulates motor nerve regeneration. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America* 1992; 89 (24): 11716-20.
67. Edwall D, Prisell PT, Levinovitz A, Jennische E. Expression of insulin-like growth factor I messenger ribonucleic acid in regenerating bone after fracture: influence of indomethacin. *Journal of Bone and Mineral Research* 1992; 7 (2): 207-13.
68. Merle M. Experimental and clinical study of the effect of naftidrofuryl on the recovery from peripheral nerve lesions. *Microsurgery* 1994; 15 (3): 179-86.
69. Walter MA. Enhanced peripheral nerve regeneration by acidic fibroblast growth factor. *Lymphokine and Cytokine Research* 1993; 12 (3): 135-41.
70. Bruno C, Cuppini R, Sartini S, Cecchini T, Ambrogini P, Bombardelli E. Regeneration of motor nerves in bilobalid-treated rats. *Planta Medica* 1993; 59 (4): 302-7.
71. Kujawa KA. Testosterone regulation of regenerative properties of injured rat sciatic motor neurons. *Journal of Neuroscience Research* 1993; 35 (3): 268-73.
72. De Angelis C. Levocarnitine acetyl stimulates peripheral nerve regeneration and neuromuscular junction remodelling following sciatic nerve injury. *International Journal of Clinical Pharmacology Research* 1992; 12 (5-6): 269-79.
73. Tonnaer JA, Schuijers G, Van Diepen H. Enhancement of regeneration by Org 2766 after nerve crush depends on the type of neural injury. *European Journal of Pharmacology* 1992; 214 (1): 33-7.
74. Winter J. Neurotoxic damage evokes regenerative responses from adult rat sensory neurons. *Neuroscience Letters* 1992; 146 (1): 48-52.
75. Himmelseher S, Pfenninger E, Georgieff M. The effects of ketamine-isomers on neuronal injury and regeneration in rat hippocampal neurons. *Anesthesia and Analgesia* 1996; 83 (3): 505-12.
76. Rught GS. Retardation of rat sciatic nerve regeneration after local application of minute doses of vincristine. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 1995; 36 (6): 530-5.
77. Teichner A, Morselli E, Buttarelli FR, Caronti B, Pontieri FE, Venturini G. Treatment with cyclosporine A promotes axonal regeneration in rats submitted to transverse section of the spinal cord. *Journal für Hirnforschung* 1993; 34 (3): 343-9.
78. Midha R. Comparison of regeneration across nerve allografts with temporary or continuous cyclosporin A immunosuppression. *Journal of Neurosurgery* 1993; 78 (1): 90-100.

79. Mackinnon SE, Midha R, Bain C. An assesment of regeneration across peripheral nerve allograts in rats receiving short courses of cylosporin A immunosuppression. *Neuroscience* 1992; 46 (3): 585-93.
80. Wehling P, Pak M, Cleveland S, Nieper R. The influence of bacterial collagenase on regeneration of severed rat sciatic nerves. *Acta Neurochirurgica* 1992; 119 (1-4): 121-7.
81. Badalamente MA, Hurs LC, Stracher A. Recovery after delayed nerve repair: influence of a pharmacologic adjunct in a primate model. *Journal of Reconstructive Microsurgery* 1992; 8 (5): 391-7.
82. Edstrom A. Adenosine inhibition of the regeneration in vitro of adult frog sciatic sensory axons. *Brain Research* 1992; 570 (1-2): 35-41.
83. Turek S. Ortopedi ilkeleri ve uygulamaları. İstanbul: Yargıçoğlu matbaası, 1980: 53-55
84. Kurt EJ. *Histology and cell biology* 1991; 163.
85. Ashby S, Rudkin GH, İshida K, Miller TA. Evaluation of a novel osteogenic factor, bone cell stimulating substance, in a rabbit cranial defect model. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1996; 98(3): 420-6.
86. Cook SD. Evaluation of recombinant human osteogenic protein-1 (rhOP-1) placed with dental implants in fresh extraction sites. *Journal of Oral Implantology* 1995; 21 (4): 281-9.
87. Okamoto T, Alves-Rezende MC, Okamoto AC, Buscariolo A. Osseous regeneration in the presence of fibrin adhesive material (Tissucol) and epsilon-aminocaproic acid 1995; 6 (2): 77-83.
88. Okuda K. Transforming growth factor-beta 1 coated beta-tricalcium phosphate pellets stimulate healing of experimental bone defects of calvaria. *Oral Diseases* 1995; 1 (2): 92-7.
89. Beck LS. TGF-beta 1 induces bone closure of skull defects: temporal dynamics of bone formation in defects exposed to rhTGF-beta 1. *Journal of Bone and Mineral Research* 1993; 8 (6): 753-61.
90. Linde A, Hedner E. Recombinant bone morphogenetic protein-2 enhances bone healing, guided by osteopromotive e-PTFE membranes: an experimental study in rats. *Calcified Tissue International* 1995; 56 (6): 549-53.
91. Sigurdsson TJ. Periodontal repair in dogs: recombinant human bone morphogenetic protein-2 significantly enhances periodontal regeneration. *Journal of Periodontology* 1995; 66 (2): 131-8.
92. Thaller SR, Hoyt J, Dart A, Borjeson K, Tesluk H. Repair of experimental calvarial defects with Bio-Oss particless and collagen sponges in a rabbit model. *Journal of Craniofacial Surgery* 1994; 5 (4): 242-6.
93. Miller SC, Mark SC. Effects of prostoglandins on the skeleton. *Clinics in Plastic Surgery* 1994; 21 (3): 393-400.
94. Marks SC. Local delivery of prostoglandin E1 induces periodontal regeneration in adult dogs. *Journal of Periodontal Research* 1994; 29 (2): 103-8.
95. Selvig KA. Impaired early bone formation in periodontal fenestration defects in dogs following application of insulin-like growth factor II. Basic fibroblast growth factor and transforming growth factor beta 1. *Journal of Clinical Periodontology* 1994; 21 (6): 380-5.
96. Becker W, Lynch SE, Lekholm U, Becker BE, Caffesse R, Donath K. Comparison of ePTFE membranes alone or in combination with platelet-derived growth factors and insulin like growth factor-I or demineralized freeze-dried bone in promoting bone formation around immediate extraction socket implants. *Journal of Periodontology* 1992; 63 (11): 929-40.
97. Graves DT, Cochran DL. Periodontal regeneration with polypeptide growth factors. *Current opinion in periodontology* 1994; 178-86.
98. Marden LJ, Quigley NC, Reddi AH, Hollinger JQ. Temporal changes during bone regeneration in the calvarium induced by osteogenin. *Calcified Tissue International* 1993; 53 (4): 262-8.
99. Turk AE, İshida K, Jensen JA, Wolmann JS. Enhanced healing of large cranial defects by an osteoinductive protein in rabbits. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1993; 92 (4): 593-600.
100. Finn MD, Schow SR, Schniderman ED. Osseous regeneration in the presence of four common hemostatic agents. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1992; 50 (6): 608-12.
101. Rowe DJ, Leung WW, Del Carlo DL. Osteoclast inhibition by factors from cells associated with regenerative tissue. *Journal of Periodontology* 1996; 67 (4): 414-21.
102. Gur E. Effect of cadmium on bone repair in young rats. *Journal of Toxicology and Environment Health* 1995; 45 (3): 249-60.
103. Ross HM, Romrell JL, Gordon IK. *Cartilage regeneration. Histology.* Baltimore: Williams and Wilkins Publishing, 1995: 137.
104. Albert B, Dennis B, Julian L, Martin R, Keith DW. *Chondrocyte. The Cell.* New York and London. Garland Publishing, 1994: 1178-1183.
105. Meddahi A, Blangueret F, Saffar M, Colombier L. New approaches to tissue regeneration and repair. *Path Res Pract* 1994; 190: 923-8.