

Karaciğerin Rejenerasyon Yeteneği: Karaciğerin Diğer Organlardan Farkı

Serdar AKÇA, Dinç DİNÇER

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Antalya

Karaciğer dokusunun herhangi bir nedenle kaybı sonrasında kayıp öncesindeki karaciğer kütle ve fonksiyonlarının yeniden kazanılması süreci karaciğer rejenerasyonudur (1-5). Sağlıklı bir erişkinin karaciğer rejenerasyon yeteneği bu organı diğer vital organlardan ayırmaktadır (1).

Karaciğer rejenerasyonu çok basamaklı, ileri derecede organize ve hayranlık uyandıran bir süreçtir. Bu süreç sırasında rejenerasyon uyansını takiben meydana gelen olaylar ve bunları kontrol eden mekanizmaların daha iyi anlaşılması bir çok karaciğer hastalığının da yeni yöntemlerle tedavi edilmesine olanak sağlayabilecektir (1, 6).

Karaciğer rejenerasyonunu etkileyen ajanları kullanarak bu süreci yönlendirme çabaları da devam etmektedir (7, 18). Örneğin; Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri (19, 20) ve oral emilemeyen antibiyotikler (21-28) karaciğer rejenerasyonunu etkileme potansiyeline sahip ajanlardır. Az sayıdaki çalışma ve çelişkili sonuçlara rağmen bu ajanların rejenerasyona etkileri sürecin değişik basamaklarında görülmektedir.

Karaciğer rejenerasyonundaki düzenleyici mekanizmaları, meydana gelen mikro ve makro çevre değişiklikleri ve bunların birbirleriyle ilişkilerini tam olarak bilmemekteyiz. Kesin olarak bildiğimiz karaciğerin rejenerasyona ne zaman başlayacağını ve ne zaman duracağını bildiğidir. Karaciğer dokusunun kaybı rejenerasyonu başlatmaktadır, bü-

yümenin durmasını sağlayan ayar noktası ise vücut kütlesi ile karaciğer kütlesi arasındaki ilişkidir. Karaciğer vücudun fonksiyonel ihtiyaçlarını karşılayacak, metabolizmayı gerçekleştirecek büyüklüğe erişince büyüme durmaktadır (1-6). İlginç olarak transplantasyon durumunda alıcıya göre büyük bir karaciğer dokusu nakli yapıldığında optimal karaciğer/vücut kütle oranı ortaya çıkana kadar karaciğer kütlesi azalmaktadır (29, 41).

Karaciğer rejenerasyonunu incelemek için in vitro hepatosit hücre kültürleri veya in vivo modeller kullanılmıştır (1). İn vitro ve in vivo modeller arasında önemli farklar vardır (44). İn vitro hepatosit hücre kültürlerinde rejenerasyonda rol alan ajanların etki mekanizmaları ve sonuç ilişkileri daha iyi gösterilebilmektedir. Mitojenler İn vitro hepatosit kültürlerinde deoksiribonükleik asit (DNA) sentezini tek başlarına uyaran faktörlerdir. Co-mitojenler ise ancak bir mitojen varlığında DNA sentezini kolaylaştırırken tek başlarına etkileri yoktur Mitojenler, co-mitojenler ve inhibitörler hakkındaki bilgilerin çoğu in vitro modellerden elde edilmiştir. Hepatosit büyüme faktörü (HGF) (32), epidermal büyüme faktörü (EGF)(33) ve transforming büyüme faktörü alfa (TGF- α) (34)önemli mitojenlerdir (1-5). İnsülin, glucagon, epinefrin gibi maddeler ise co-mitojenlerdir (1-5, 47). Transforming büyüme faktörü β 1 (TGF- β) ise proliferasyon inhibitörü olarak etki göstermektedir (35, 36, 49). İn vitro hücre kültürlerinden elde edilen sonuçlar ile in vivo durumu de-

ğerlendirmek zordur. Bu zorluğun önemli sebepleri arasında faktörlerin etkilerinin rejenerasyonun değişik aşamalarında farklı olabilmesi, faktörlerin mutlak düzeylerinden ziyade birbirlerine oranlarının hücre içi sinyaller için daha önemli olabilmesi ve değişik hücreler arasında etkileşim varlığı yer almaktadır (1, 6). Karaciğer rejenerasyon sürecinde parankim dışı hücrelerin, mikro ve makro çevre değişikliklerinin önemi her geçen gün daha iyi anlaşılmaktadır (35, 37, 38, 48-50). Bu nedenle in vitro modeller gerçek klinik durumları tam anlamıyla yansıtamamaktadır.

Çalışmalarda en sık kullanılan in vivo parsiyel hepatektomi (PH) modeli ise Higgins ve Anderson ratlarda tarif ettiği %70 (2/3) PH modelidir (39). Kolay uygulanabilmesi ve kalan karaciğer dokusunun hasarsız olması bu modelin önemli avantajlarıdır. PH modelinde karaciğerin sol lateral ve medyan lobları çıkartılmaktadır. Geride kalan karaciğer lobları hızlı bir rejenerasyon süreci ile yaklaşık 5-7 gün içinde kaybedilen karaciğer kütlelerini yerine koymaktadır. Karaciğerde bulunan tüm hücreler bölünerek rejenerasyon sürecine katılmaktadırlar (40). Karaciğer kütlelerinin % 80'ini, hücre sayısı olarak % 60'ını oluşturan hepatositler hücre siklusuna en hızlı başlayan hücrelerdir. Bu hücrelerdeki değişiklikler dakikalar içinde meydana gelmektedir (42, 43). Hepatositlerdeki en üst DNA sentezi 24. saatte görülmektedir. Hepatositleri sırasıyla duktuler epitel hücreleri, Kupffer hücreleri, stellate hücreler ve sinuzoidal endotel hücreleri izlemektedir (45-46). PH modelindeki rejenerasyon sürecinde teorik olarak hücrelerin 1.66 proliferasyon yapması gereklidir. Rejenerasyon esnasında hepatositlerin büyük çoğunluğu 1 veya 2 sefer proliferasyon yapmaktadır.

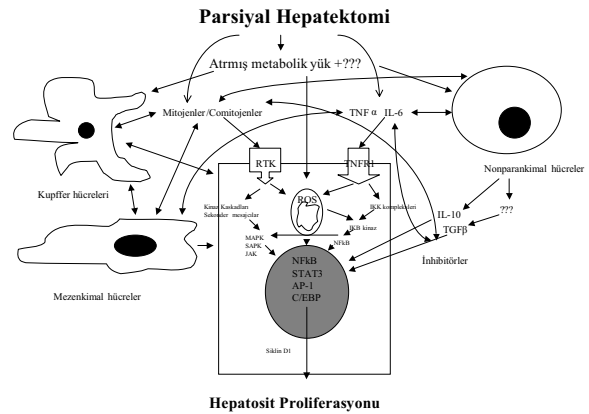
Ancak in vivo modellerin de avantajlarına rağmen, bir çok maddenin karaciğere özgü olmaması, analiz edilememeleri ve ortamın karmaşıklığı gibi nedenlerle farklı yorumlar ve çelişkili sonuçlar elde edilmesine yol açabilen dezavantajları vardır.

Normal şartlar altında hepatositler hücre döngüsünün G0 fazındadırlar. Herhangi bir nedenden ötürü karaciğer dokusunun kaybı G0 fazındaki hücrenin döngüye girerek bölünmesine yol açan olayları başlatır. DNA sentezi için gereken proteinlerin yapım dönemi pre-replikatif G1 fazında tamamlanır. Daha sonra hücre DNA replikasyonunu gerçekleştirir (S fazı). Bu fazı proliferating cell nuclear antigen (PCNA) ve Ki-67 gibi artan S fazı proteinlerinin ekspresyonlarını göstererek tanımlamak

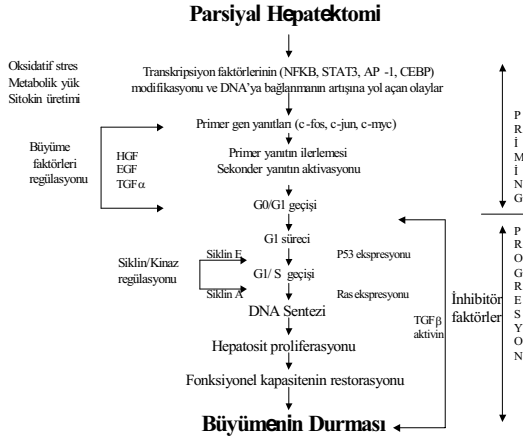
mümkündür (30, 31). Replikasyon sonrası hücre bölünmesi için gereken moleküllerin sentezi G2 fazında tamamlanır. Daha sonra mitoz gerçekleşerek yeni hücreler ortaya çıkar (1).

PH sonrası hücrelerin G0 fazından G1 fazına geçmesine sebep olan olaylar "priming" daha sonra hücre döngüsünün tamamlanması ise "progresyon" olarak adlandırılmaktadır. "Priming" ve "progresyon" fazlarındaki olaylar ve birbirleriyle olan ilişkileri, transkripsiyon faktörleri, gen yanıtları, büyüme faktörleri, sitokin etkileri, kinaz kaskadları sadeleştirilmiş haliyle Şekil 1 ve Şekil 2'de gösterilmiştir.

Nükleer faktör kappa B (NF-κB), sinyal transdüksiyon ve transkripsiyon aktivatörü 3 (STAT3), aktivatör protein -1 (AP-1) ve CCAAT/enhancer-bağlayıcı proteinler (C/EBP) transkripsiyon faktörleridir. Bu transkripsiyon faktörleri inflamasyon, hücre adezyonu, proliferasyon ve apoptozda (rejenerasyon sırasında meydana gelen olaylar) rol alan 70'den fazla genin aktivasyonuna yol açmaktadır (1-6). Bu transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu için PH sonrasında artan metabolik yük ve henüz ayrıntıların tam olarak bilinmeyen yollarla karaciğerde dakikalar içinde tespit edilebilen değişiklikler ortaya çıkmaktadır (42, 43). Bu olaylar sonuçta reaktif oksijenlerin üretimi, proinflamatuvar sitokinler tümör nekrozis faktör alfa (TNF alfa) ve interlökin 6'nın (IL-6) artışı, mitojen ,co-mitojen ve inhibitörle-



Şekil 1. Transkripsiyon faktörlerinin (NFκB, STAT3, AP-1, C/EBP) aktivasyonuna ve DNA sentezinin başlamasına yol açan olaylar. RTK: Reseptör tirozin kinaz, TNFR: Tümör nekrozis faktör reseptörü, ROS: Reaktif oksijenler, TNF: Tümör nekrozis faktör, IL-6: İnterlökin 6, IL-10: İnterlökin 10, TGF: Transforming büyüme faktörü, MAPK: Mitojen aktive protein kinaz, SAPK: Stres aktive protein kinaz, JAK: Janus kinazları, IKK: İnhibitör nükleer faktör B kinaz



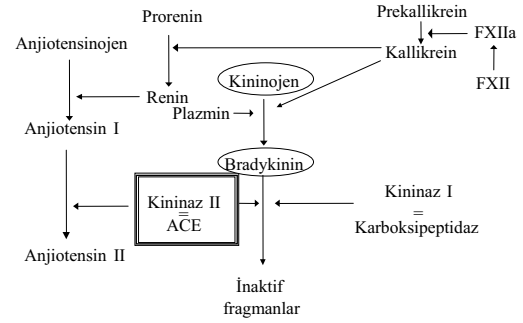
Şekil 2. Karaciğer rejenerasyon sürecinde "priming" ve "progresyon" fazları

rin artışına ve birbirleriyle karmaşık ilişkilerinin devamına yol açmaktadır (1-6). Bu süreçteki karmaşık ilişki yumağının herhangi bir adımının etkilenmesi potansiyel olarak karaciğer rejenerasyon sürecini etkileyebilir.

Son yıllarda karaciğer rejenerasyon sürecini etkileme potansiyeline sahip bir çok ajanın etkilerini araştıran çalışmalar yayınlanmaktadır. Bu çalışmalarda büyüme faktörleri, sitokinler, sitokin blokerleri, lipopolisakkarid, lipopolisakkarid bağlayıcılar, granülosit koloni stimüle edici faktörler, Ca^{++} kanal blokerleri, kolesteramin, dihidroepiandrosteron, OK-432, siklosporin A, follistatin, lovastatin, prostaglandin E1, glutathione, insulin, glukagon, epinefrin ve benzerleri gibi birçok ajanın etkileri incelenmiş ve yeni bilgilere ulaşılmıştır (7-18). Süreçle ilgili bilgi birikiminin artışı farklı ajanların çeşitli klinik durumlardaki potansiyel kullanımlarıyla ilgili çalışmaların hızlanarak devam etmesine yol açmıştır. Bu çalışmalardaki temel amaç karaciğer rejenerasyon mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, ve karaciğer hastalıklarında yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak sağlayabilmektir.

ACE inhibitörleri de bu süreçte etki potansiyeline sahip ajanlardır (19, 20). Kallikrein-kinin sisteminin renin-anjiyotensin sistemi ile direk ilişkisi vardır. Bu ilişkideki önemli noktalardan birisi bradikininin ACE tarafından yıkılmasıdır. ACE inhibisyonu bradikininin düzeyini arttırmaktadır (51) (Şekil 3).

Bradikinin bazı hücreler için büyüme faktörü gibi etki göstermektedir (52, 53). Ayrıca Bradikinin düzeyinin artması lokal ve sistemik inflamatuvar yanıta birçok değişikliğin meydana gelmesine yol açmaktadır (54-55).



Şekil 3. Angiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin kallikrein-kinin sistemi ile ilişkisi

Hepatosit büyüme faktörü sistemi (HGF ve c-met reseptörü) değişik dokularda bulunur ve karmaşık biyolojik süreçlerde rol alır (32). HGF hepatositler için bilinen en etkili mitojenlerden birisidir (1-6). ACE inhibitörleri HGF düzeyini de arttırmaktadır (56, 57).

Non absorbable antibiyotikler ile yapılan selektif barsak dekontaminasyonu da karaciğer rejenerasyonunu etkileme potansiyeline sahiptir (21-28). PH sonrası ortaya çıkan değişiklikler sellüler immün sistemin uyanmasına yol açmaktadır (18, 22). Bu değişiklikler arasında PH sonrasında barsaklardan bakteri ve endotoksin translokasyonu artması, ve karaciğerde TNF alfa ve IL-6 düzeylerinin yükselmesi dikkat çekicidir (58-59). Bu durum Kupffer hücrelerini aktive ederek PH sonrası karaciğer nekrozunu arttırmaktadır (26). Gastrointestinal bakterileri azaltan veya endotoksini bloke eden ajanların kullanılması ile sellüler immün sistemin uyanması azaltılmaktadır (21, 23, 25, 26). Polymiksin B ve neomisin uygulaması barsak bakterilerinin dekontaminasyonunu sağlamaktadır. (60). Bu ajanlar ile yapılan barsak sterilizasyonunun Kupffer hücre aktivasyonunu azalttığı ve karaciğer rejenerasyonunun hızlanmasına yol açtığı bildirilmiştir (25, 28).

ACE inhibitörlerinin ve oral emilemeyen antibiyotiklerin karaciğer rejenerasyon sürecine etkilerini araştıran çalışmalar değişik basamaklarda sürecin etkilendiğini öne sürmüşlerdir (19-28). Ayrıca bu etkilerin sonuçları arasında çelişkiler vardır.

Sonuç olarak; karaciğer rejenerasyonu çok basamaklı, bir süreçtir. Bu süreçteki mekanizmaların daha iyi anlaşılması bir çok karaciğer hastalığının da yeni yöntemlerle tedavi edilmesine olanak sağlayabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Court FG, Wemyss-Holden SA, Dennison AR, Maddern GJ. The mystery of liver regeneration. *Br. J. Surg* 89: 1089-1095, 2002.
2. Kountouras J, Boura P, Lygidakis NJ. Liver regeneration after hepatectomy. *Hepatogastroenterology* 48: 556-62, 2001.
3. Michalopoulos GK, DeFrances MC. Liver regeneration. *Science* 276: 60-6, 1997.
4. Fausto N: Hepatic regeneration. Zakim D, Boyer TD (eds). *Hepatology* WB Saunders, Philadelphia 32-58, 1996.
5. Fausto N: Liver regeneration. *J Hepatol* 32: 19-31, 2000.
6. Haber AH, Mohn KL, Diamond RH, Taub R. Induction patterns of 70 genes during nine days after hepatectomy define the temporal course of liver regeneration. *J Clin Invest* 91: 1319-26, 1993.
7. Kato K, Matsuda M, Kusano M, et al. The immunostimulant OK-432 enhances liver regeneration after 90% hepatectomy in rats. *Hepatology* 19: 1424-4, 1994.
8. Cai S-R, Motoyama K, Shen KJ, et al. Lovastatin decreases mortality and improves liver functions in fulminant hepatic failure from 90% partial hepatectomy in rats. *J Hepatol* 32: 67-77, 2000.
9. Kogure K, Omata W, Kanzaki M, et al. A single intraperitoneal administration of follistatin accelerates liver regeneration in partially hepatectomized rats. *Gastroenterology* 108: 1136-42, 1995.
10. Kim YI, Calne RY, Nagasue N. Cyclosporin A stimulates proliferation of the liver cells after partial hepatectomy in rats. *Surg Gynecol Obstet* 166: 317-22, 1988.
11. Lai HS, Chen WJ, Chen KM. Liver regeneration after partial hepatectomy: effects of glucose and branched-chain amino acid. *J Formos Med Assoc* 89: 1045-51, 1990.
12. Assy N, Spira G, Paizi M, et al. Effect of vascular endothelial growth factor on hepatic regenerative activity following partial hepatectomy in rats. *J Hepatol* 30: 911-5, 1999.
13. Theocharis SE, Agapitos EB, Margeli AP, et al. Effect of two forms of granulocyte-colony-stimulating factor on hepatic regeneration after 70% partial hepatectomy in rats. *Clin Sci* 92: 315-20, 1997.
14. Ando K, Miyazaki M, Shimizu H, et al. Beneficial effects of prostaglandin E(1) incorporated in lipid microspheres on liver injury and regeneration after 90% partial hepatectomy in rats. *Eur Surg Res* 32: 155-61, 2000.
15. Francavilla A, Barone M, Todo S, et al. Augmentation of rat liver regeneration by FK 506 compared with cyclosporin. *Lancet* 25: 1248-9, 1989.
16. Kitamura T, Tanaka K, Morita K, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) facilitates liver regeneration after partial hepatectomy in rats. *Life Sci* 65: 1747-56, 1999.
17. Andiran F, Ayhan A, Tanyel FC, et al. Regenerative capacities of normal and cirrhotic livers following 70% hepatectomy in rats and the effect of alpha-tocopherol on cirrhotic regeneration. *J Surg Res* 89: 184-8, 2000.
18. Van Leeuwen PA, Boermeester MA, Houdijk AP, et al. Pretreatment with enteral cholestyramine prevents suppression of the cellular immune system after, partial hepatectomy. *Ann Surg* 221: 282-90, 1995.
19. Ramalho FS, Ramalho LN, Castro-e-Silva JO, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition by lisinopril enhances liver regeneration in rats. *Braz J Med Biol Res* 34: 125-27, 2001.
20. Ramalho FS, Ramalho LN, Castro-e-Silva JO, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on liver regeneration. *Hepatogastroenterology* 49: 1347-51, 2002.
21. Mochida S, Ohta Y, Ogata I, et al. Gut-derived substances in activation of hepatic macrophages after partial hepatectomy in rats. *J Hepatol* 16: 266-72, 1992.
22. Van Leeuwen PA, Hong RV, Rounds JD, et al. Hepatic failure and coma after liver resection is reserved by manipulation of gut contents: the role of endotoxin. *Surgery* 110: 169-74, 1991.
23. Miyazaki M, Kohda S, Itoh h, et al. Inhibition of hepatic regeneration after 70% partial hepatectomy by simultaneous resection of the bowel in rats. *Eur Surg Res* 27: 396-405, 1995.
24. Cornell RP. Restriction of gut derived endotoxin impairs DNA synthesis for liver regeneration. *Am J Physiol* 249: 563-9, 1985.
25. Iso A, Usami M, Kasahara H, et al. [Bacterial translocation induces remnant liver injury after subtotal (90%) hepatectomy in rats-the effect of decontamination of gram -negative rods in digestive tract by oral polymyxin B treatment] *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 93: 544-52, 1996.
26. Arai M, Mochida S, Ohno A, et al. Selective bowel decontamination of recipients for prevention against liver injury following orthotopic liver transplantation: evaluation with rat models. *Hepatology* 27: 123-7, 1998.
27. Ngala Kenda JF, Tanaka J, Ozawa K, et al. Stimulation of mitochondrial phosphorylative activity in the regenerating rabbit liver following oral antibiotic treatment. *Eur Surg Res* 12: 87-94, 1980.
28. Nakano I, Imoto M, Fukuda Y, et al. Endotoxin affects the expansion modes of liver macrophages after partial hepatectomy. *J Gastroenterol Hepatol* 6: 499-504, 1991.
29. Kam I, Lynch S, Svanas G, et al. Evidence that host size determine liver size: studies in dogs receiving orthotopic liver transplants. *Hepatology* 7: 362-6, 1987.
30. Theocharis SE, Skepelitou AS, Margeli AP, et al. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) expression in regenerating rat liver after partial hepatectomy. *Dig Dis Sci* 39: 245-52, 1994.
31. Mokry J, Nemecek S. Immunohistochemical detection of proliferative cells. *Sb Ved Pr Lek Fak Karlovy Univerzity Hradci Kralove* 38: 107-13, 1995.

-
32. Horiguchi N, Takayama H, Toyoda M, et al. Hepatocyte growth factor promotes hepatocarcinogenesis through c-Met autocrine activation and enhanced angiogenesis in transgenic mice treated with diethylnitrosamine. *Oncogene* 14: 1791-9, 2002.
 33. Komurasaki T, Toyoda H, Uchida D, et al. Mechanism of growth promoting activity of epiregulin in primary cultures of rat hepatocytes. *Growth Factors* 20: 61-9, 2002.
 34. Castilla A, Prieto J, Fausto N. Transforming growth factors beta 1 and alpha in chronic liver disease. Effects on interferon alfa therapy. *N Engl J Med* 4: 933-40, 1991.
 35. Skrtic S, Wallenius K, Gressner AM, et al. Characterization of hepatocyte-derived mitogenic activity on hepatic stellate cells. *Liver* 20: 157-64, 2000.
 36. Dixon M, Agius L, Yeaman SJ, et al. Inhibition of rat hepatocyte proliferation by transforming growth factor beta and glucagon is associated with inhibition of ERK2 and p70 s6 kinase. *Hepatology* 29: 1418-24, 1999.
 37. Braun KM, Thompson AW, et al. Hepatic microenvironment affects oval cell localization in albumin-urokinase-type plasminogen activator transgenic mice. *Am J Pathol* 162: 195-202, 2003.
 38. Takeishi T, Hirano K, Kobayashi T, et al. The role of Kupffer cells in liver regeneration. *Arch Histol Cytol* 62: 413-22, 1999.
 39. Higgins GM, Anderson RM. Restoration of the liver of the white rat following partial surgical removal. *Arch Pathol* 12: 186-202, 1931.
 40. Widmann JJ, Fahimi HD. Proliferation of mononuclear phagocytes (Kupffer cells) and endothelial cells in regenerating rat liver. *J Pathol* 80: 349-366, 1975.
 41. Higashiyama H, Yamaguchi T, Mori K, et al. Graft size assessment by preoperative computed tomography in living related partial liver transplantation. *Br J Surg* 80: 489-92, 1993.
 42. Mars WM, Kim TH, Stolz DB, et al. Immediate early detection of urokinase receptor after partial hepatectomy and its implications for the initiation of liver regeneration. *Hepatology* 21: 1695-1701, 1995.
 43. Laurent S, Otsuka M, De Saeger C, et al. Expression of presumed specific early and late factors associated with liver regeneration in different rat surgical models. *Lab Invest* 81: 1299-1307, 2001.
 44. Francavilla, Hagjiya M, Porter KA, et al. Augmenter of liver regeneration: its place in the universe of hepatic growth factors. *Hepatology* 20: 747-57, 1994.
 45. Tanaka Y, Mak KM, Lieber CS. Immunohistochemical detection of proliferating lipocytes in regenerating rat liver. *J Pathol* 160: 129-134, 1990.
 46. Widmann JJ, Fahimi HD. Proliferation of mononuclear phagocytes (Kupffer cells) and endothelial cells in regenerating rat liver. *Am J Pathol*. 80: 349-366, 1975.
 47. Price JA, Kovach SJ, Johnson T, et al. Insulin-like growth factor I is a comitogen for hepatocyte growth factor in a rat model of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 36: 1089-97, 2002.
 48. Martinez-Hernandez A., Amenta PS. The extracellular matrix in hepatic regeneration. *FASEB J* 9: 1401-10, 1995.
 49. Bissell DM, Wang SS, Jarnagin WR, et al. Cell-specific expression of transforming growth factor-beta in rat liver. Evidence for autocrine regulation of hepatocyte proliferation. *J clin Invest* 96: 447-55, 1995.
 50. Martinez-Hernandez A, Delgado FM, Amenta PS. The extracellular matrix in hepatic regeneration. Localization of collagen types I, III, IV, laminin, and fibronectin. *Lab Invest* 64: 157-66, 1991.
 51. Dorer FE, Kahn JR, Lentz KE, et al. Hydrolysis of bradykinin by angiotensin-converting enzyme. *Circ Res* 24: 824-7, 1974.
 52. Girolami JP, Ourdani M, Bascands JL, et al. Comparison of B1 and B2 receptor activation on intracellular calcium, cell proliferation, and extracellular collagen secretion in mesengial cells from normal and diabetic rats. *Can J Physiol and Pharma* 73: 848-853, 1995.
 53. Talwar HS, Fisher GJ, Voorhees JJ. Bradykinin induces Phosphoinositide turnover, 1, 2-diglyceride formation, and growth in cultured adult human keratinocytes. *J Invest Dermatology* 96: 705-10, 1990.
 54. Hall JM. Bradykinin receptors: pharmacological properties and biological roles. *Pharmacol Ther* 56: 131-190, 1992.
 55. Coutant KD, Ryder NS. Bradykinin upregulates immediate early gene mRNA in human keratinocytes. *Arch Derm Res* 288: 2-6, 1996.
 56. Yasuda S, Goto Y, Sumida H, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition restores hepatocyte growth factor production in patients with congestive heart failure. *Hypertension* 33: 1374-1378, 1999.
 57. Nakano N, Moruguchi A, Morishita R, et al. Role of angiotensin II in the regulation of a novel vascular modulator, hepatocyte growth factor (HGF), in experimental hypertensive rats. *Hypertension* 30: 1448-1454, 1997.
 58. Kakkos SK, Kirkilesis J, Scopa CD, et al. Nonabsorbable antibiotics reduce bacterial and endotoxin translocation in hepatectomised rats. *HPB Surg* 15: 283-289, 1997.
 59. Kanaoka Y, Yagi T, Sadamori H, et al. Analysis of host response to hepatectomy by simultaneous measurement of cytokines in the portal vein, caval vein and radial artery. *J Int Med Res* 30: 496-505, 2002.
 60. Adachi YL, Moore BU, Bradford W, et al. Antibiotics prevent liver injury in rats following long-term exposure to ethanol. *Gastroenterology* 108: 218-224, 1995.