

**T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**KRONİK VİRAL HEPATİTLERE BAĞLI HEPATİK
FİBROZDA VE SİROZDA HEPATİK STEALLATE
HÜCRE AKTİVASYONU VE YENİ DAMAR
OLUŞUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mehmet POLAT

TEZ DANIŞMANI: Doç.Dr. Mesut AKARSU

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2010

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**KRONİK VİRAL HEPATİTLERE BAĞLI HEPATİK
FİBROZDA VE SİROZDA HEPATİK STEALLATE
HÜCRE AKTİVASYONU VE YENİ DAMAR
OLUŞUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet POLAT

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr. Mesut AKARSU

Bu araştırma DEÜ Fon Saymanlığı tarafından 2008.KB. SAG.038 ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	1
İNGİLİZCE ÖZET	2
1.GİRİŞ VE AMAÇ	3
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1.KRONİK KARACİĞER PARANKİM HASTALIĞI	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2. Prevelans	4
2.1.3. Etiyoloji	4
2.1.4. Sınıflama	6
2.1.4.1. Morfolojik sınıflama.....	6
2.1.4.2. Fonksiyonel sınıflama	6
2.1.4.3. Klinik sınıflama.....	6
2.1.4.4. Etiyolojik sınıflama	6
2.1.5 Patogenez.....	6
2.1.6. Klinik bulgular.....	8
2.1.7. Semptomlar.....	8
2.1.8. Fizik bulgular.....	9
2.1.9. Prognoz.....	10
2.1.10. Dekompanzasyon bulguları	11
2.1.10.1 Asit ve asit ile ilişkili klinik sorunlar	12
2.1.10.1.1. Asitli hastada ayırıcı tanı	12
2.1.10.1.2. Sirotik asidin tedavisi	15
2.1.10.1.3. Spontan bakteriyel peritonit	16
2.1.10.2. Dilüsyonel hiponatremi	17
2.1.10.3. Hepatik hidrotoraks.....	18
2.1.10.4. Hepatorenal sendrom.....	18
2.1.10.5. Özafagus varis kanamaları.....	20
2.1.10.6. Hepatik ensefalopati.....	22
2.1.10.7. Sirozlu hastalarda hepatosellüler karsinom (HCC).....	24
2.2. KRONİK HBV – HCV – HDV	24
2.2.1. Kronik HBV	24

2.2.2. Kronik HCV	28
2.2.3. Kronik HDV	30
2.3. HEPATİK FİBROGENEZİN PATOGENESİ	31
2.3.1. Hasarlı karaciğerden kaynaklan fibrojenik uyarı.....	31
2.3.1.1. Oksidatif stres	31
2.3.1.2. Hipoksi.....	31
2.3.1.3. İnflamasyon ve immün yanıtlar	32
2.3.1.4. Apoptoz.....	32
2.3.1.5. Steatoz	33
2.3.2. Fibrojenizde ECM' nin biyolojik aktivitesi	33
2.3.3. Hepatik stellate hücreler (HSCs).....	35
2.3.4. Diğer fibrojenik hücreler	36
2.3.5. Fibrojenizde diğer karaciğer hücre popülasyonlarının rolü	36
2.3.6. Fibrojenizi ile ilgili reseptör ve sinyal yolları.....	37
2.3.6.1. Toll- Like Reseptörler (TLR).....	37
2.3.6.2. TGF β reseptör-Smad yolu	38
2.3.6.3. İntegrinler.....	38
2.3.6.4. Wnt sinyali.....	38
2.3.6.5. Kannoboid reseptörler	38
2.4. HEPATİK FİBROSİZ VE ALFA- SMA İLİŞKİSİ.....	39
2.5. HEPATİK ANJIOGENEZİSİ	41
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	44
3.1. Patoloji preparatları.....	44
3.2. İmmunhistokimyasal boyama.....	44
3.3. İstatiksel analiz	45
4.SONUÇLAR	46
4.1. Demografik bulgular ve Etyolojik bulgular	46
4.2. İmmunhistokimyasal olarak değerlendirme	46
5.TARTIŞMA	57
6.KAYNAKLAR.....	60

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Karaciğer sirozunun etyolojisi	5
Tablo 2: Karaciğer sirozunda Child skoru sınıflaması.....	10
Tablo 3: Çeşitli hastalıklarda SAAF	13
Tablo 4: Asit sıvısındaki analizlerin değeri	13
Tablo 5: Asit nedeni olan hastalıklar.....	14
Tablo 6: Spontan asit infeksiyonlarında tanı	16
Tablo 7: Hepatorenal sendromda tanı	19
Tablo 8: Hastaların gruplara göre demografik verileri ve etiyolojilerinin dağılımı	46
Tablo 9: Fibroz septada SMA boyanma derecelerinin gruplara göre dağılımı	50
Tablo 10: Fibroz septadaki boyanma derecelerinin cinsiyet ve etiyolojiye göre dağılımları.....	52
Tablo 11: Nodüldeki SMA boyanmalarının dağılımı	52
Tablo 12: Nodüldeki boyanma derecelerinin cinsiyet ve etiyolojiye göre dağılımları.....	54
Tablo 13: Hasta gruplarına göre HAI skorları.....	54
Tablo 14: HAI skoruna göre cinsiyet, etiyoloji ve fibroz septada SMA boyanma dereceleri	55
Tablo 15: Fibroz septa ve nodüldeki SMA boyanmaları ile yaş, cinsiyet ve etiyoloji ile korelasyonu	56

ŞEKİL LİSTESİ.....

Şekil 1: Karaciğer sirozunun dekompanzasyonu	11
Şekil 2: Varis kanamalarında profilaksi	22
Şekil 3: Karaciğer hasarında meydana gelen fibrozis süresince gelişen sinüzoidal olaylar.....	39
Şekil 4: Fibröz septada +3 SMA antikoru boyanması (X4 büyütme).....	47
Şekil 5: Sirotik karaciğerde fibröz septada +3 SMA antikoru boyanması (X20).....	47
Şekil 6: Sirotik karaciğerde septada +3 SMA antikoru boyanması (X40).....	48
Şekil 7: Karaciğerde fibröz septada +2 SMA boyaması (x40).....	48
Şekil 8: Karaciğerde sinüsoidal ve portal alanlarda negatif SMA boyaması (x20).....	49
Şekil 9: Karaciğerde sinüsoidal ve portal alanlarda negatif SMA boyaması (X40)	49
Şekil 10: Sirotik karaciğerde Faktör 8 boyaması ile artmış vasküler proliferasyon (x40).....	51
Şekil 11: Sirotik karaciğerde nodülde sinüzoidal +3 SMA antikoru boyanması (X40).....	53
Şekil 12: Karaciğerde lobül içi negatif SMA boyaması (X40)	53

KISALTMALAR

- Ang-1: Angiopoetin 1
Alfa-SMA: alfa Smooth Muscle Actin
ECM: Ekstra Sellüler Matriks
ET-1: Endothelin- 1
FGF: Fibroblast Growth Factor
HAİ: Histolojik Aktivite İndeksi
HBV: Hepatit B Virüsü
HCV: Hepatit C Virüsü
HDV: Hepatit D Virüsü
HRS: Hepatorenal Sendrom
HSC: Hepatik Stellate Hücre
HCC: Hepatosellüler Karsinom
İNF: İnterferon
İV: İntravenöz
KNNA: Kültür Negatif Nötrositik Asit
KVY: Kalıcı Viral Yanıt
MCP-1: Monocyte Chemotactic Protein-1
MIP-2: : Macrophage İnflammatory Protein-1
MMPs: Matriks Metaloproteinazlar
MNB: Monobakteriyel Non nötrositik Asit
NALFD: Non Alkolik Karaciğer Hastalığı
NASH: Non Alkolik Steatohepatit
NK: Natural Killer
NO: Nitrik Oksit
PDGF: Platelet Derived Growth Factor
PMNL: Polimorf Nüveli Lökosit
ROS: Reaktif Oksijen Türleri
SAAF: Serum Asit Albumin Farkı
SBP: Spontan Bakteriyel Peritonit
TNF-alfa: Tümör Nekroz Faktör Alfa
TGF-β1: Transforming Growth Factor Beta 1

T β RI :TGF β Receptor I

T β RII: TGF β Receptor II

TLR: Toll Like Receptor

TIMPs: Doku Metalloproteinaz İnhibitörleri

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

VEGFR-1: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-1

VEGFR-2: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle bana ışık tutan başta Prof.Dr.İlkay Őimőek olmak üzere tüm hocalarıma;

Tezimin her aşamasında ilgi ve anlayışla yaklaşarak yardımlarını esirgemeyen hekimlik adına çok şey öğrendiğim tez danışmanım Doç.Dr.Mesut Akarsu'ya;

Emekleri geçen Prof.Dr.Hale Akpınar, Prof.Dr. Özgöl Sađol, Uzm.Dr.Dilek Solmaz ve Dr.Anıl Aysal'a;

Birlikte uyum içerisinde çalıştığım, bana sevgi dolu bir çalışma ortamı sunan değerli asistan arkadaşlarıma;

Asistanlık hayatımın ve tezimin her anında devamlı yanımda ve bana destek olan biricik eşim Arzu Polat başta olmak üzere tüm aileme;

Sonsuz teşekkürler,

Dr. Mehmet Polat

Temmuz 2010

ÖZET

KRONİK VİRAL HEPATİTLERE BAĞLI HEPATİK FİBROZDA VE SİROZDA HEPATİK STELLATE HÜCRE AKTİVASYONU VE YENİ DAMAR OLUŞUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Hepatik stellate hücre (HSC) aktivasyonunun belirteci olan alfa-Smooth Muscle Actin (α -SMA) ekspresyonunun viral hepatitlere bağlı değişik fibrozis evrelerinde ve sirozda değerlendirilmesi. Yine neoanjiogenezin, fibrozisde ve karaciğer sirozunda damar endotelinin Faktör 8 ile boyanarak ve Chalkley metodunda mikrodamarların sayılması ile değerlendirilmesi ve portal hipertansiyonun gelişmesindeki rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Hastanemizde kronik viral hepatit nedeniyle tedavi öncesi karaciğer biyopsisi yapılmış olan 80 hasta ve karaciğer sirozu nedeniyle nakil yapılmış olan 40 hastanın çıkarılan karaciğer dokusu çalışmaya alındı. Fibrozis ve nekroinflamatuvar aktivite için modifiye HAİ indeksi kullanıldı. Fibrozis 0-1 grubu için 40 örnek, fibrozis 2-3-4 için 40 örnek ve siroz için de 40 örnek alındı. Parafine gömülü örnekler SMA antikoru (1: 100), Faktör 8 (1: 50) immunhistokimyasal boyasıyla boyanmıştır. Mikro damar sayımı için Chalkley Eyepiece Graticule mikroskop ataçmanı ile 3 ayrı alanda damar sayılıp ortalaması alınmıştır.

Sonuçlar: Gruplar arasındaki fibrozis septada SMA boyanmasına bakıldığında belirgin farklılık sağlandı ($p < 0,001$). Fibrozis 0-1 grubu ve fibrozis 2-3-4 grubu karşılaştırıldığında anlamlı olarak fibrozis 2-3-4 grubunda daha yüksekti ($p = 0,007$). Fibrozis 0-1 grubu ve siroz grubu karşılaştırıldığında anlamlı şekilde siroz grubunda daha yüksekti ($p < 0,001$). Fibrozis 2-3-4 grubu ve siroz grubu karşılaştırıldığında siroz grubunda daha yüksekti ($p < 0,001$). Gruplar arasında neoanjiogenez düzeyine bakıldığında belirgin farklılık olduğu görüldü ($p < 0,001$). Siroz grubunda neoanjiogenez belirgin şekilde diğer gruplardan fazlaydı.

Tartışma: Sonuç olarak hepatik neoanjiogenez ve fibrozis gelişiminin birbiriyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bizde çalışmamızda HSC aktivasyonunun ve yeni damar oluşumunun hastalık evresi arttıkça arttığını saptadık ve bu iki sürecin birbiriyle ilişkili olduğunu gösterdik. Bu yüzden VEGF veya HSC aktivasyonu engelleyecek ajanların araştırılması kronik karaciğer hastalıklarının ilerlemesini engelleyebilir. Bunun için ileri başka araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Hepatik Fibroz, Viral Hepatit, Hepatik Stellate Hücre, Anjiogenezis

SUMMARY

EVALUATION OF NEOANGIOGENESIS AND HEPATIC STELLATE CELL ACTIVATION IN HEPATIC FIBROSIS AND CIRRHOSIS DUE TO CHRONIC VIRAL HEPATITIS

Background and aim: Evaluation of hepatic stellate cell (HSC) activation determinant alpha Smooth Muscle Actin (α -SMA) expression in different stages of fibrosis and cirrhosis due to viral hepatitis. It is aimed to determine neoangiogenesis and fibrosis in vascular epithelium with Factor 8 dye and counting microvasculature with Chalkley method in order to investigate portal hypertension development.

Materials and Method: 80 patients before treatment of chronic viral hepatitis with hepatic biopsy and 40 hepatic transplant patients due to cirrhosis are attended for study. Modified HAÍ index is used for fibrosis and necroinflammatory activity. 40 samples for fibrosis 0-1 group, 40 samples for fibrosis 2-3-4 group and 40 samples for cirrhosis group are taken. Samples in paraffin are dyed with SMA antibody (1: 100) and Factor 8 (1: 50) immunocytochemistry techniques. For microvascular counting Chalkley Eyepiece Graticule Microscope attachment is used by average of three different areas.

Results: There is significant difference detected in three different groups by SMA antibody dye ($p < 0,001$). Fibrosis 2-3-4 is significantly higher compared with fibrosis 0-1 group ($p = 0,007$). Cirrhosis group is higher compared with fibrosis 0-1 group ($p < 0,001$). Cirrhosis group is higher compared with fibrosis 2-3-4 ($p < 0,001$). Neoangiogenesis is significantly different in groups ($p < 0,001$). Neoangiogenesis is highest in cirrhosis group.

Discussion: In conclusion, development of hepatic neoangiogenesis and fibrosis are related with each other. In our study we established that HSC activation and neoangiogenesis is higher in progressed disease. The studies for agents for blocking the activation for VEGF or HSC activation would stop developing chronic hepatic diseases. Advanced studies are needed for this purpose.

Key Words: Hepatic Fibrosis, Viral Hepatitis, Hepatic Stellate Cell, Angiogenesis

1. GİRİŞ VE AMAC

Avrupa ülkelerinde, karaciğer sirozu ve HCC 50 yaşından büyük erişkinlerde en sık 3. ölüm nedenidir. Ayrıca Avrupa’ da her yıl yapılan 5000 karaciğer naklinin %90’ ı bu iki hastalık nedeniyledir. Bunun sebebi 1970’ li yıllarda olan HCV epidemisinin sonucudur. Karaciğerde yeni damarların oluşması ve anormal damar mimarisinin kurulum süreci kesinlikle karaciğer fibrozisi, siroz ve HCC ile ilişkilidir [114].

Hepatik fibrozis akut veya kronik karaciğer hasarı sonrası interstisyel ekstrasellüler matriks (ECM) birikimi anlamına gelmektedir. Etiyolojiden bağımsız olarak siroz veya son dönem fibrozis; hepatik mimarinin bozulması, skarların etrafını saran hepatosit nodüllerinin oluştuğu geniş bantların oluşması ve mikrovasküler yapıda gelişen değişikliklere bağlıdır. Bu değişiklikler karaciğer fonksiyonlarını bozmakta ve portal hipertansiyona neden olmaktadır [11].

Karaciğer fibrozisi ekstrasellüler matriks (ECM) bileşenlerinin aşırı miktarlarda depolanması sonucunda oluşan dinamik bir oluşumdur [106]. Karaciğer fibrozisi kaskadı birkaç basamakta gelişir. Hepatik stellat hücrelerin (HSC) ve Kupffer hücrelerin aktivasyonu, HSCs’ in göçü ve proliferasyonu, ECM sentezi ve depolanması, skar dokunun yeniden düzenlemesi, yara kontraksiyonu ve sonunda da HSCs’ in apoptozisi oluşmasıyla meydana gelir [107-109]. HSCs’ ler, konnetif doku bileşenlerinin aşırı miktarda depolanmasında esas rol oynayan hücredir. Karaciğer hasarı geliştiğinde cevap olarak tip I kollajen içeriği artar [53,107,108,109,110,111].

HSCs’ lerin alfa SMA (alfa smooth muscle actin) eksprese ettiği daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [130,131]. Çalışmamızda SMA antikoru kullanarak HSC aktivasyonunu kronik viral hepatitlere bağlı hepatik fibrozisde ve sirozda değerlendirmeyi ve ayrıca viral etiyolojilere, HAI derecesi ve fibrozis evrelerine göre karşılaştırma yapmayı amaçladık.

Karaciğerin vasküler yapısının değişmesini, kronik viral hepatitlere bağlı fibrozis evresi ve sirozla karşılaştırıp portal hipertansiyonla ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KRONİK KARACİĞER PARANKİM HASTALIĞI

2.1.1. Tanım

Karaciğer sirozu, herhangi bir hepatik hasar sonucu gelişen normal parankim dokusunun kaybı, buna bağlı bağ dokusunun artışı, rejenerasyon nodüllerinin oluşması ve vasküler mimarinin bozulması ile karakterize, kronik, diffüz ve ilerleyici bir karaciğer iltihabıdır. Sirozun temel unsurları, fibröz doku artışı ve rejenerasyon nodülleridir. Klinik olarak portal hipertansiyon ve karaciğer yetmezliği bulguları ile seyreden ölümcül bir hastalıktır [1,2].

Yaygın fibrozis, sirozun temel özelliğidir ve sürekli hücre yıkımının sonucudur. Bu nedenle sürekli ve yaygın hücre hasarı oluşturan pek çok kronik karaciğer hastalığı sirozla sonuçlanır. Bunlar arasında kronik viral hepatitler ve diğer enfeksiyöz ajanlar, otoimmün, metabolik hastalıklar, safra yolu hastalıkları, ilaç ve toksinlere bağlı karaciğer hasarları, dolaşım bozuklukları ve bilinmeyen nedenler yer alır [3].

2.1.2. Prevalans

Kronik viral hepatitlerin neden olduğu siroz vakalarına ait sağlıklı prevalans verileri vermek zordur. Siroz meydana getiren diğer etiyolojik nedenler için prevalans oranları ise şöyledir; hemokromatozise bağlı siroz; 1000/10⁶, alkolik siroz; 3000/10⁶ (Fransa'da), kriptojenik siroz; 700/10⁶, Wilson hastalığı; 5/10⁶, Primer biliyer siroz; 90/10⁶, alfa-antitripsin eksikliğine bağlı siroz; 120/10⁶ (İskandinavya'da) [4,5].

2.1.3. Etiyoloji

Sirozun birçok nedeni olsa da viral hepatit ve alkole bağlı siroz gelişimi en sıktır [6]. Uzakdoğu, Ortadoğu ve bu kuşakta yer alan ülkemizde en sık görülen sebepleri kronik viral hepatit B (HBV) ve C (HCV) iken, batı ülkelerinde en sık neden alkol kullanımınıdır [7,8]. Ülkemizde yapılan çeşitli araştırmalarda etiyolojik neden olarak viral hepatitlerin görülme sıklığı %50-90 arasında değişmekte iken, alkolik siroz sıklığı %10 dolaylarındadır. Sirozlu olguların bir kısmında ise etiyolojik neden bulunamaz ve buna kriptojenik siroz denir [9]. Karaciğer sirozunun etiyolojisinde rol alan nedenler tablo-1'de gösterilmiştir [7,8,9].

Tablo 1. Karaciğer Sirozunun Etiyolojisi

1. Viral hepatit (Hepatit B,C,D, Sitomegalovirus, Epstein-Barr virus)
2. Alkol
3. Biliyer tıkanıklık
 - o Primer
 - o Sekonder
4. Venöz akım tıkanıklığı (Budd-Chiari sendromu, Venookluzif hastalık)
5. Otoimmün hepatit
6. Toksin ve ilaçlar (Amiodarone, metotreksat, pirolidiyazin, alkaloidler)
7. Metabolik nedenler
 - o Wilson hastalığı
 - o Hemokromatozis
 - o Alfa-1 antitripsin eksikliği
 - o Tip-IV Glikojenez
 - o Galaktozemi
 - o Herediter trizonemi
 - o Kistik fibrozis
8. Herediter hemorajik telenjektazi
9. A hipervitaminoz
10. Sarkoidoz
11. Yenidoğan sifilizi
12. Malnutrisyon ve jejunoileal bypass cerrahisi sonrası
13. Hindistan çocukluk çağı sirozu
14. Kriptojenik

2.1.4. Sınıflama

Karaciğer sirozu morfolojik özelliklerine, fonksiyonel durumuna, klinik evresine ve etiyolojisine göre sınıflandırılabilir. Klinik uygulamalarda; etiyolojik ve klinik evreye göre sınıflama daha çok kullanılmaktadır [7,10].

2.1.4.1. Morfolojik sınıflama

Morfolojik olarak ayırım mikronodüler, makronodüler ile mikro ve makro nodüllerin bir arada görüldüğü karışık (mikst) şekil olmak üzere üç şekilde yapılıdır [8,9].

1-Mikronodüler siroz: çapı 3 mm' den küçük rejenerasyon nodülleri, kalın düzenli septa oluşumu ve tüm lobüllerin tutulumu ile karakterizedir. Zamanla mikst veya makronodüler tipte sonuçlanır. Alkolik siroz bu tipi temsil eder.

2-Makronodüler siroz: çapı 3 mm' den büyük, değişik boyutlarda nodüller ve septa oluşumu ile karakterize olup, büyük nodüller içinde sağlam lobüller bulunabilir. Postnekrotik siroz (kronik viral hepatitlere bağlı) bu gruba girer.

3-Mikstnodüler siroz: mikro ve makro nodülleri içerir. Sirotik karaciğerlerin çoğu bu gruba girer.

2.1.4.2. Fonksiyonel sınıflama

1-Aktif

2-İnaktif

2.1.4.3. Klinik sınıflama

1-Kompanse

2-Dekompanse

2.1.4.4. Etiyolojik sınıflama

Ülkemizde karaciğer sirozunun başlıca nedeni viral hepatitlerdir. 1994-1997 yıllarını kapsayan 4 yıllık dönemde, 393 vakalık karaciğer sirozu serisinde, viral hepatitlerin % 60, alkolün % 11, alkol + viral hepatitin % 4, diğer nedenlerin {otoimmün hepatit (OH), biliyer sirozlar, konjesiyon, metabolik nedenler v.b.} % 9 oranında rol oynadığı tespit edilmiştir. Yaklaşık vakaların % 16' sında ise bir neden bulunamadı {kriptojenik siroz}. Viral hepatitlerden, HBV' nin katkısı % 42,6, HCV' nin katkısı % 34,5 ve HDV' nin katkısı ise % 15,7 bulunmuştur.

2.1.5. Patogenez

Hepatik fibrozis akut veya kronik karaciğer hasarı sonrası interstisyel ekstrasellüler matriks (ECM) birikimi anlamına gelmektedir. Etiyolojiden bağımsız olarak siroz veya son dönem fibrozis; hepatik mimarinin bozulması, skarların etrafını saran hepatosit

nodüllerinin oluştuğu geniş bantların oluşması ve mikrovasküler yapıda gelişen değişikliklere bağlıdır. Bu değişiklikler karaciğer fonksiyonlarını bozmakta ve portal hipertansiyona neden olmaktadır [11].

Fibrogenesis süresince ECM' nin miktarı, içeriği ve dağılımı büyük değişiklik göstermektedir [12]. Hepatik skarı oluşturan birikmiş interstisyel ECM, normal subendotelyal Disse aralığındaki düşük yoğunluklu tip IV kollajenin yerini alır. Bu interstisyel fibril oluşturan kollajenler (özellikle tip I ve III) öncelikle rejenerasyon gösteren hepatik nodüllerin etrafındaki konnektif septalarda oturur [11]. Sirotik karaciğer, sağlıklı bir karaciğere göre 6 kata kadar daha fazla kollajen ve proteoglikan içerir [13]. Özellikle tip I , tip III'e göre daha fazla artar; normal karaciğerde 1:1olan oranı, sirotik karaciğerde artar. Ek olarak fibril oluşturmeyen kollajenler {tip IV ve laminin ki bunlar bazal membran içeriğinde yer alır} de artar. Bu elemanlar; matriks glukokonjugatlar, proteoglikanlar, fibronektin ve hyaluronik asit ile birlikte sinüzoidlerin kapillarizasyonuna katkıda bulunur. Dahası, kollajen fibrillerinin karşı bağları doku transglutaminazı ile artar; bu da fibröz septanın daha az solubl, dolayısıyla matriks metalloproteinazlarının (MMPs) proteolizine karşı daha dirençli olmasına neden olur [11].

Fibrotik dokuda normal sinüzoidal endotelyal hücrelerin fenestraları sayı ve büyüklük olarak azalmıştır, bu da endotelyal por miktarını azaltır [14]. Ek olarak, sinüzoidal endotelyal hücrelerin bazal yüzündeki devamlılık göstermeyen bazal membran, devamlı bir bazal membranla yer değiştirir. Bir başka mikrovasküler değişiklik de vaskülarize fibrotik septanın topografisinin değişmesidir. Afferent (hepatik arter ve portal ven) ve efferent (hepatik ven) yollar arasında intrahepatik şantlar oluşur [15,16]. Hem porların azalması, hem de intrahepatik şantlar, interlobüler {pseudolobüler} hepatositler ile karaciğerdeki plazma arasındaki metabolitlerin değişmesini bozar; bu da hepatositleri saran hipoksik bir alan yaratır ve karaciğer fonksiyonlarının daha da bozulmasına neden olur [11].

Hastalık ilerledikçe fibrozisin paterni hepatik hasarın nedenine bağlı olarak değişir. Bu paternler portal {kronik viral hepatit, kronik kolestatik hastalıklar, hemakromatozis} ve santral {steatohepatit, kronik venöz çıkış obstruksiyonu} fibrozistir. Ek olarak fibrotik septada ayrılır: porta-portal { kolestatik karaciğer hastalıkları}, porto-santral {viral hepatit} veya santral-portal {alkolik karaciğer hastalığı}. Bu paternler, çoğunlukla hasarın lokusunu ve spesifik hastalığın inflamasyon özelliğini yansıtır; buna rağmen fibrozisin dağılım paterni tek başına etiyojolojiyi belirlemede nadiren kullanılabilir [11].

2.1.6. Klinik Bulgular

Karaciğer sirozu değişik nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan kronik karaciğer hastalıklarının nihai evresi olarak düşünülebilir. Bu evrede {karaciğer sirozunda} etyolojiye bağlı özel sorunlar bir ölçüde geri plana geçerken sirozun kendisine ait klinik problemler belirleyici olmaya başlar. Kronik karaciğer hastalığında karaciğer sirozuna giden süreç hastalığın geçerken nedenine göre ve hastadan hastaya büyük farklılıklar gösterir. Hepatit C sonrası siroz gelişmesi genelde 15-30 yıl kadar sürerken Delta virüsü ile süperenfekte olmuş B hepatitinde bu süreç 1-2 yıl gibi kısa sürede tamamlanabilir. Bazı hastalarda siroz uzun süren bir semptomlu kronik karaciğer hastalık sürecinden sonra ortaya çıkarken, bazılarında ise hastalık ancak sirozun dekompanse olmasından sonra tanınır [90].

2.1.7. Semptomlar

Halsizlik ve çabuk yorulma kronik karaciğer hastalığının tek belirtisi olabilir, bu semptomlar asit, mental durumda değişiklikler hatta koma oluşuncaya kadar hastanın dahi dikkatini çekmeyecek ölçüde olabilir. Sarılık bazı karaciğer hastalığının erken belirtisi olabilir, sıklıkla skleral ikter {konjunktivanın sarı renkli olması} ve hatta dişeti ve dilin aynı rengi alması olarak hasta veya yakınları tarafından fark edilebilir. Tıkanma sarılıklarında safra asitlerinin retansiyonu sonucunda ilk belirti olarak kaşıntı gelişebilir ve ciddi bilirubin retansiyonu olmadan önce meydana gelebilir. Sarılık ilerledikçe safra pigmentlerinin gastrointestinal sistemden böbreklere doğru yönlendirilmesiyle hastanın idrar renginde koyulaşma, dışkı renginde ise açılma ortaya çıkar [88].

Abdominal şikâyetler görülemeyebilir veya hafif olabilir. İnflamasyon veya pasif konjesyona bağlı olarak büyüyen bir karaciğer hafif bir sağ üst kadran ağrısı veya hassasiyeti şeklinde belirti verebilir. Asit gelişimine bağlı karın şişliği bel ölçüsünün değişmesiyle tespit edilebilir ve dönemsel alkol alımlarıyla ilgili olarak olabilir. Asit ilerledikçe periferik ödem gelişebilir [88].

Kronik karaciğer hastalığı diğer sistemlere ait semptomlarla ortaya çıkabilir. Örnek olarak erken hepatik ensefalopati, konfüzyon, saldırganlık ve ataksi gibi bulgular gelişmeden uzun süre önce uyku düzenindeki değişiklikler veya hafif kişilik değişiklikleri olarak ortaya çıkabilir [88].

Hepatit C glomerulonefrit veya kriyoglobulinemiye bağlı hemorajik cilt lezyonları şeklinde belirti verebilir. Hemakromatozis hastalarda bazen artralji, diyabet veya kardiyak

hastalıklar olarak ortaya çıkabilir. Hemolitik anemi ve pisişik değışiklikler Wilson hastalığını gösteren belirtiler olabilir. Özafagus varis kanamaları karaciğer sirozunun ilk belirtisi olabilir. Sessiz bir siroz, portal hipertansiyona bağı konjestif splenomegalinin sonucu olan asemptomik trombositopeni ile teşhis edilebilir [88].

2.1.8. Fizik Bulgular

Çoğu hastalarda; hastalık akut, şiddetli ve ilerlemiş olmadıkça fizik muayene normaldir. Fakat fizik muayene; hepatik yetmezlik, portal hipertansiyon ve karaciğer dekompanzasyonunun ilk bulgusu olabilir [89].

Karaciğer hastalıklarında tipik fiziksel bulgular; sarılık, hepatomegali, hepatik hassasiyet, splenomegali, spider anjioma, palmar eritem ve sıyrıklardır. İlerlemiş hastalığın bulguları, kas erimesi, asit, ödem, genişlemiş abdominal venler, hepatik fötör, asteriksiz, mental konfüzyon, stupor ve komadır [89].

Sarılık en iyi, doğal ışık altında sklerayı gözle inceleyerek tanınır. Bazı hastalarda, cildin sarı rengi aşikâr olabilir. Koyu cildi olan bireylerde, dilaltındaki mukoz membranlar sarılığı gösterebilir. Eğer serum bilirubin değeri {<2,5 µg/dL} ise sarılık nadirce saptanabilir [89].

Spider anjiomata ve palmar eritem hem akut hem de kronik karaciğer hastalıklarında ortaya çıkar ve özellikle sirozlu hastalarda önemlidir. Fakat normal bireylerde de olabilir. Gebelik süresince sıklıkla görülür. Spide anjiomata yüzeysel, tortuoz arterioller, farklı basit telenjektazilerdir ve merkezden çevreye doğru dolar. Spider anjiomata sadece yüz, gövdenin üst kısmı ve kollarda ortaya çıkar, pulsatil olabilir ve koyu cildli bireylerde saptamak zor olabilir [89].

Belirgin hepatomegali siroz, venookluziv hastalıklar, karaciğerin metastatik veya primer kanseri ve alkolik hepatit için tipiktir. Splenomegali karaciğer hastalıklarının önemli muayene bulgusudur fakat hemen göze çarpmayabilir. Dalağın ultrason ile değerlendirilmesi muayene bulgularının doğrulanmasını sağlar [89].

İlerlemiş karaciğer hastalıklarının bulguları kas erimesi, kilo kaybı, hepatomegali, asit, ödem ve çürüğü içerir. Periferal ödem asitli veya asitsiz hastalarda ortaya çıkabilir. İlerlemiş karaciğer hastalıklı hastalarda, hipoalbumemi, venöz yetmezlik, kalp yetmezliği ve ilaçlar sıklıkla ödem oluşmasına katkıda bulunur [89].

Hepatik yetmezlik, şiddetli akut ve kronik karaciğer hastalıklı kişilerde, hepatik ensefalopatinin semptom ve bulgularının ortaya çıkması olarak tanımlanır. Hepatik

ensefalopatinin ilk bulgusu ilk anda göze çarpmayabilir ve uyku paterninde non-spesifik değişiklikler, kişilikte değişme, iritabilite ve mental sıkıntı olabilir. Bundan sonra konfüzyon, oryantasyon bozukluğu, stupor ve koma gelişimidir. Fizik muayene bulguları, vücut ve dilin flapping tremoru ve asterikstir. Fötor hepaticus hafifçe tatlı, amonyak kokusu anlamına gelir. Özellikle karaciğer çevresinde portal-venöz şant gelişirse yaygındır. İlerlemiş karaciğer hastalığının diğer işaretleri asite bağlı umblikal herni, abdomende bariz venler ve kollateral venlerin umblikustan yayıldığı görülen ve umblikal venin rekanalizasyonundan dolayı meydana gelen kaput meduzadır [89].

Primer bilyer siroz ve sklerozan kolanjit gibi ileri kolestatik hastalıklarda hiperpigmentasyon tipiktir. Aynı hastalarda lipid ve kolesterol yüksek serum düzeyleri ve retansiyona bağlı ksantelezma ve tendon ksantomataları oluşur [89].

Spesifik karaciğer hastalığını gösteren bazı fiziksel belirtiler:

Kayser-Fleischer halkası, Wilson hastalığında oluşur, altın kahverengi pigmentlerin korneanın periferinde birikmesinden ibarettir; en iyi slik-lamb muayenesinde görülür [89].

2.1.9. Prognoz

Karaciğer sirozunda hastalığın ağırlığını ifade etmek için CHILD skoru veya MELD skoru gibi indekslerden yararlanılır [91,92]. Child skoru asit, hepatik ensefalopati gibi klinik özellikler ile protrombin zamanı, serum bilirubin ve albumin düzeyi gibi laboratuvar bulguları ile belirlenir ve Child A, B, C olarak ifade edilir. (Tablo-2)

Tablo 2: 2 yıllık survi: Child A: %85, Child B: % 60, Child C: % 30

Puan	1	2	3
Asit	Yok	Hafif	Orta
Ensefalpati	Yok	Grade 1-2	Grade 3-4
Bilirubin	1-2 mg	2-3 mg	>3 mg
Albumin	> 3.5 g	2.8-3.5	< 2.8g
PT uzaması	1-4 saniye	4-6 saniye	> 6 saniye
A: 5-6	B: 7-9	C: 10-15	

Meld skorunda ise bilirubin, kreatinin, İNR değerleri kullanılmakta ve $= 3,78 \cdot \log \{ \text{Bilirubin mg/dl} \} + 11,2 \cdot \log \{ \text{INR} \} + 9,57 \cdot \log \{ \text{Kreatinin mg/dl} \} + 6,4$ formülü ile

hesaplanabilir [92]. Bu indeksler prognozu belirlemek bakımından tek başına yeterli olmayabilir. Asit, hepatorenal sendrom, varis kanaması, hepatik ensefalopati gibi major klinik problemlerin varlığına ve ağırlığına göre belirlenen yaşam beklentilerinden de yararlanılabilir [90].

2.1.10. Dekompansasyon bulguları:

Dekompansasyon durumunda karaciğer sirozunda, asit, varis kanaması, hepatik ensefalopati, ikter bulgularından biri veya birden fazlasının ortaya çıkmış olmasıdır. (şekil-1) Bunların içerisinde en çok karşılaşılan dekompanasyon bulgusu asittir [90].



Şekil 1: Karaciğer sirozunun dekompanasyonu [90]

2.1.10.1. Asit ve asit ile ilişkili klinik sorunlar:

Asit (Ascites) sözcüğü eski Yunanca' da kese, torba, su dolu kap anlamına gelen "Askos" kelimesinden türemiştir. Periton boşluğundaki sıvı birikimini tanımlamak için kullanılır. Asit veya kilo alma, karında gaz gibi farklı nedenlere bağlanabilir. Büyük miktarlardaki asit ise, hasta tarafından karında gerginlik veya dolgunluk hissi şeklinde ifade edilir. Asit, fizik muayene bulguları miktarıyla ilişkilidir. 2003 yılında düzenlenmiş olan bir uluslararası uzlaşma toplantısında asitin miktarı ile ilgili olarak aşağıdaki tanımlamalar yapılmıştır [93].

Grade 1: Fizik muayenede belirlenmeyen ve ancak ultrasonografi ile saptanabilen miktarda asit.

Grade 2: Karında simetrik şişkinlik olarak fark edilebilen miktarda asit.

Grade 3: Karında çok belirgin şişlik ve gerginlik oluşturan asit.

2.1.10.1.1. Asitli hastada ayırıcı tanı:

Bir hastada asit saptanması durumunda, düşünülen tanı ne olursa olsun, temel ilke parasentez ile alınan sıvının incelenmesidir. Asit analizinde kullanılan geleneksel yöntem eksuda-transuda ayırımıdır. Bu geleneksel ayırımında siroza bağlı asit transuda özelliği ile tanımlanır, ancak bu ayırımın klinik tanıda bazı karışıklıklara neden olabilmektedir. Bu nedenle eksuda-transuda ayırımı yerine serum-asit albumin farkının kullanılması daha doğrudur [94]. Serum Asit-Albumin (SAAF) : Asit niteliğini ve portal hipertansiyona bağlı olup olmadığı, total protein miktarından çok daha duyarlı olarak yansıtmakta olup, sirotik asitlerin belirlenmesindeki tanısal doğruluğu % 95 civarındadır [90].

Tablo 3: Çeşitli hastalıklarda SAAF

Yüksek albumin gradientli asit SAAF>1,1	Düşük albumin gradientli asit SAAF<1,1
Siroz Kalp yetersizliği Budd-Chiari sendromu Venooklusif hastalık	Peritonitis karsinomatoza Tüberküloz peritonit Pankreatik asit Nefrotik sendrom

Tablo 4: Asit sıvısındaki analizlerin değeri

Rutin	Bazı durumlarda gerekli		Gereksiz
Lökosit, PNL	Kültür	Gram boyama	pH
Albumin	Sitoloji	Amilaz	Kültür
SAAF	LDH	Tümör Göstergeleri	Kolesterol
	Trigliserid	Glikoz	Fibronektin

Tablo 5: Asit nedeni olan hastalıklar

Sistemik hastalıklar	Periton hastalıkları
<p>I-Portal hipertansiyon</p> <p>Karaciğer sirozu</p> <p>Budd-Chiari sendromu</p> <p>Venookluziv hastalık</p> <p>II-Hepatik konjseyon</p> <p>Konjestif kalp yetersizliği</p> <p>Konstiktif perikardit</p> <p>III-Hipoalbumemi</p> <p>Nefrotik sendrom</p> <p>Protein kaybına enteropatiler</p> <p>IV-Diğer nedenler</p> <p>Over hastalıkları</p> <p>Meigs sendromu</p> <p>Struma Ovarii</p> <p>Pankreatik asit</p> <p>Şilöz asit</p> <p>Diyalize bağlı asit</p> <p>Miksödem</p>	<p>I-Enfeksiyonlar</p> <p>Bakteriyel peritonit</p> <p>Tüberküloz peritonit</p> <p>Fungal hastalıklar</p> <p>Candidiasis</p> <p>Histoplazmozis</p> <p>Cryptococcus</p> <p>Paraziter hastalıklar</p> <p>Amebiasis</p> <p>Schistosomiazis</p> <p>II- Tümörler</p> <p>Mezotelyal hiperplazi</p> <p>Maling mezotelyoma</p> <p>Pseudomiksoma</p> <p>peritonei</p> <p>Sekonder tümörler</p> <p>III-Granülamatöz peritonit</p> <p>IV-Sklerozan peritonit</p> <p>V- Diğer Nedenler</p> <p>Vaskülit</p> <p>FMF</p> <p>Whipple hastalığı</p> <p>Endometriosis</p> <p>Melanosis</p> <p>Leimyomatozis</p>

2.1.10.1.2. Sirotik asitin tedavisi

Sirotik asitin tedavisi diğer nedenlerle oluşan sıvı retansiyonlarından daha zordur ve altta yatan karaciğer hastalığının devam etmesi nedeniyle asit oluşumuna yol açan kısır döngünün tamamen ortadan kaldırılması çoğu zaman olanaksızdır. Asit tedavisinde asıl amaç tamamen giderilmesi veya en azından Grade 1 düzeyine indirilmiş olmasıdır [90].

Tuzsuz diyet: Tuzsuz diyet asit tedavisinin en temel unsurudur ve hastaların tuz alımının ciddi bir şekilde kısıtlanması zorunludur. Hastaların günlük sodyum alımının 2000 mg {88mMol} altında kalması arzu edilir. Bu önlem ile özellikle karaciğer hastalığının çok ağır olmadığı hastalarda olmak üzere olguların % 10-15 kadarında asitin tedavisi sağlanabilir [90].

Yatak istirahati: Aldosteron sekresyonunun vücut pozisyonundan etkilendiği ve yatar pozisyonda en az düzeyde olduğu bilinmektedir. Bu nedenle yatak istirahati, aldosteron sekresyonunda postüral değişikliklerden kaynaklanan artışı ortadan kaldırarak asit tedavisine yardımcı olabileceği düşünülmektedir, ancak bu uygulamanın asit tedavisinde etkili olduğu kanıtlanmış değildir [90].

Diüretikler: Asit tedavisinde çeşitli diüretikler kullanılabilirse de {Spironolakton, Amiloride, Trimateren, Furosemide, Bumetanide ve Thiazidler} tedavi standartı daha çok Spironolakton ve Furosemide göre belirlenmiştir. Tedavide başlangıç genelde her iki ilacın birlikte kullanılması şeklindedir. Spironolakton 100 mg/gün, Furosemide 40 mg/gün olarak başlanır ve tedaviye yanıtı göre düzenlenir. Bu ilaçların tek başına kullanımı genelde daha az etkili olmakta buna karşılık daha fazla yan etkiye neden olmaktadır. Asitin az olduğu olgularda daha düşük dozlar veya aralıklı diüretik kullanımı da mümkündür. Yeterli yanıt alınıp alınmadığına karar vermek için 4 gün beklenmelidir. Spironolakton' un dozu en çok 400 mg/gün, Furosemid için en çok doz ise 160 mg/gün' dür. Tedaviye yanıtın klinik takibi hastanın kilo kaybı ile yapılmalıdır. Ödemi olan hastalarda daha büyük kayıplara müsaade edilirken ödem kaybolduktan sonra günlük kaybın 500 gramı aşmaması arzu edilir [90].

Refrakter (dirençli) asit: Maksimal dozdaki diüretik tedaviye yanıt vermeyen veya tedavi edilmiş olsa bile 4 haftadan kısa sürede yeniden oluşan asit dirençli asit olarak tanımlanır. Dirençli asitin tanı kriterleri 1996 yılında yapılan bir uluslar arası çalışma grubunca belirlenlenmiş, 2003 yılında bu tanıma bazı yeni kriterler eklenmiştir [93].

Tedavi dozu ve süresi: Hasta en az bir hafta süreyle tuzsuz diyet ve en yüksek dozda { 160mg furosemid + 400 mg spironolakton} diüretik tedavi alıyor olmalıdır.

Tedaviye yanıtın olmayışı: Dört gün içerisinde 0,8 kg' dan daha az kilo kaybı veya idrarla atılan sodyum alınandan az olması.

Asitin kısa sürede nüksü: Başlangıçta tedaviye yanıt olunmuş olsa bile 4 haftadan kısa bir sürede yeniden Grade 2-3 düzeyinde asit oluşması [93].

Boşaltıcı parasentez:

Refrakter asitli veya asitin kısa sürede etkin bir biçimde tedavisi gereken {fitıklara bağlı sorunlar, ameliyat hazırlığı vs } hastalarda seçilecek tedavi şekli boşaltıcı parasentezdir. Acil durumlarda {gergin bir aside bağlı solunum zorluğu veya göbek fıtığı rüptürü riski gibi} albumin bulunmadığı takdirde %70 Dextran veya benzeri volüm genişleticiler kullanılarak 5 litreyi geçmeyecek şekilde boşaltıcı parasentez yapılabilir [90].

Klinik pratikte bir parasentezde 5-6 litre arasında asit boşaltılıp, alınan her bir asit için 8 gram human albumin infüzyonu yapılması emniyetli bir uygulamadır [95,96].

Peritoneo-venöz Şantlar ve TIPS:

Refrakter asitli olgularda nadiren de olsa kullanılmaktadır. Esasen bu evreye girmiş hastaların sorunu sadece asitli sınırlı olmayıp bu hastaların karaciğer nakli bakımından değerlendirilmeleri daha doğrudur [90].

2.1.10.1.3. Spontan Bakteriyel Peritonit:

Spontan asit infeksiyonları; spontan bakteriyel peritonit (SBP), kültür negatif nötroitik asit (KKNA) ve monomikrobiyal non-nötroitik bakterassit (MNB) olarak adlandırılan üç farklı klinik form şeklinde tanımlanmıştır [97]. Bu tabloların tanımlanmasında kültür sonuçları { bakteri üreyip üremediği} ve asit sıvısında polimorfonükleer lökosit sayısının (PMNL) $\geq 250/ \text{mm}^3$ olması dikkate alınmaktadır. (Tablo-6)

Tablo 6:Spontan asit infeksiyonlarında tanı

	SBP	KNNA	MNB
Kültür	+	-	+
PMNL \geq 250/ mm ³	+	+	-

Etken mikroorganizma çok defa Gr (-) enterik floraya aittir. Ancak Gr (+) ler, anaeroblar veya mikst bakteriyel infeksiyonlar da görülebilir [90].

Spontan asit infeksiyonu için predispozan faktörler:

- Karaciğer hastalığının ağırlığı
- Asit sıvısında protein miktarının düşük olması (< 1 g/L)
- Gastrointestinal sistem (GİS) kanamaları
- İdrar sondaları ve üriner infeksiyonların varlığı

Tanı:

Klinik Bulgular: Ateş, karın ağrısı ve hassasiyet, genel durumunda bozulma, başka nedenlerle izah edilemeyen bozulma gibi belirtiler görülebilir. Olguların 1/3' ünde hiçbir semptom görülmez [90].

Laboratuvar bulguları: Kültürde bakteri üretilmesi, asit sıvısında mm³ de 250' den fazla PMNL bulunması. Şüpheli olgularda PMNL sayısı tekrarlanmalıdır.

Tedavi: Kültür sonuçları alınması zaman alıcı olduğundan tedaviye ampirik olarak başlamak kaçınılmazdır. Etken daha çok Gr (-) bakteriler olduğundan, bunlara etkili olacağı düşünülen, tek veya kombine bir antibiyotik tedavisi seçilmelidir. Standart yaklaşım Sefotaksim {3x2 gr iv} uygulanmasıdır. Seftriakson {2 gr i.v / 24 saat}, Amoksisilin + Klavulanik asit de alternatif tercihlerdir. SBP' li hastaların ölüm nedenleri arasında bu hastalarda gelişen renal yetersizlik de önemli bir rol oynamaktadır. Bunu önlemek için takiben 1,5 g/ kg, 3. günde 1 g/kg dozunda human albumin verilmesi önerilmektedir. SBP geçiren bir hastada, bir yıl içerisindeki nüks olasılığı %70' dir. Sonraki ataklardan korunmak için 400 mg/gün dozunda norfloksasin' in sürekli kullanılması önerilmektedir. Kanama geçiren sirozlu hastalarda 7 gün, asit protein düzeyi < 1 gr/dl bulunanlarda ise hospitalizasyon süresince proflaksi uygulanması {primer proflaksi} önerilmektedir [90].

2.1.10.2. Dilüsyonel Hiponatremi:

Serum sodyum düzeyinin 130 mEq/l' den az olması olarak tanımlanır. Hastanede yatmakta olan sirozların % 25' inde karşılaşılan bir durumdur. Tedavi öncelikle sıvı kısıtlamasıdır, buna yanıt alınmayan olgularda selektif vazopressin-2 reseptör antagonistlerinin yararlı olduğuna ilişkin çalışmalar bulunmaktadır [98].

2.1.10.3. Hepatik hidrotoraks:

Asit sıvısının diyaframadaki küçük çaplı aralıklardan plevral boşluğa geçmesiyle oluşur. Toraks içi negatif basınç sıvısının periton boşluğundan plevral mesafeye göçünü kolaylaştırır. Tedavi başlangıçta tuz kısıtlaması + diüretikler şeklindedir. Yanıt alınmayan olgularda torasentez ile sıvının boşaltılması veya TIPS gibi prosedürler denenebilir. Bu hastaların genel durum itibarı ile karaciğer nakli açısından değerlendirilmelidir [99].

2.1.10.4. Hepatorenal sendrom:

Hepatorenal sendrom, ağır bir karaciğer hastalığı zemininde gelişen oligüri/anüri ile seyreden fonksiyonel bir akut renal yetersizlik tablosudur. Hepatorenal sendromun iki farklı tipi tanımlanmıştır [100].

Tip 1: Hızla gelişen bir renal fonksiyon bozukluğu olup, başlangıçtaki kreatinin değerinin iki kat artarak 2,5 mg/dl üzerine çıkması veya başlangıçtaki kreatinin klirensinin iki hafta içerisinde % 50 veya daha fazla azalarak 20 ml/dakika' nın altına inmiş olmasıdır [100].

Tip II : Serum kreatinin değerinin > 1,5 mg/dl olması ve Tip 1 HRS kriterleri bulunmamasıdır. Hepatorenal Sendrom tansında major kriterler ve yardımcı kriterler tanımlanmıştır. (Tablo-7)

Tablo 7: Hepatorenal sendromda tanı

Major kriterler:
<ol style="list-style-type: none">1. Serum kreatinin >1,5 mg/dl veya 24 saatlik kreatinin klirensi <40 ml/dk2. Şok, aktif bakteriyel infeksiyon veya nefrotoksik ilaç kullanımının bulunmaması3. Diüretiklerin kesilmesi ve plazma volümü artışına (1,5 lt sıvı) rağmen düzelme olmayışı (1.maddedeki kriterlerin kaybolması)4. Proteinüri < 500 mg olması ve ultrasonografide obstruktif veya prankimal böbrek hastalığı bulgusunun görülmemesi
Yardımcı kriterler:
<ol style="list-style-type: none">1. İdrar volümü < 500 ml/gün2. İdrar sodyumu < 10 mEq/l3. İdrar osmolalitesi > plazma osmolalitesi4. Büyük büyütme sahasında eritrosit sayısı < 505. Serum sodyum düzeyi < 130 mEq/l

Tanı için bütün major kriterlerin bulunması gereklidir, yardımcı kriterler tanıyı destekleyici niteliktedir [90].

Tedavi:

Hepatorenal sendromun tedavisinde vazodilatörler; dopamin, prostoglandinler, endojen vazokonstriktör antagonistleri (saralazin, ACE inh, TxA2 inh, fentolamin), vazokonstriktörler (norepinefrin, metaraminol, vazopressin, ornipressin), plazma volüm genişleticiler (albumin infüzyonu), hemodiyaliz gibi yöntemler denenmiştir. Günümüzde en geçerli tedavi yöntemi: Terlipressin + Albumin infüzyonu' dur.

Terlipressin (0,5-2,0 mg / 4-12 saatte bir iv bolus), Albumin ilk gün 1gr/kg, devamında 20-40 gr/gün dozunda uygulanır [90].

2.10.1.5. Özafagus varis kanamaları

Portal hipertansiyonda yüksek basınç altındaki portal ven kanını vena kava sistemine aktaracak kollateral damarlar gelişir. Bu kollateraller belirli anatomik bölgelerde meydana gelir. Özafagus varisleri özafagusun distalinde gastrik venler ile azigos ven arasında oluşan kollaterallerdir. Varisler özafagusta oluşabileceği gibi mide içerisinde de gelişebilir. Gastrik varisler özafagus varislerinin gastrik uzanımı { GOV 1: Küçük kurvaturda, GOV 2: Büyük kurvaturda} veya izole gastrik varisler { IGV 1: Fundus varisleri, IGV 2: Fundus dışındaki gastrik varisler} şeklinde de olabilir. Gastrointestinal sistemin diğer bölümlerinde oluşan varisler ektopik varisler olarak adlandırılır [90].

Portal hipertansiyona bağlı kanamalar, hematemez, melana veya daha nadiren hematokezya şeklinde görülebilir. Portal hipertansiyonlu hastalarda üst gastrointestinal kanamaların %30' u peptik ülser, eroziv gastrit, Mallory Weis sendromu ve portal hipertansif gastropati gibi varis dışı nedenlerle oluşur. Kanamaların tanısı ancak acil endoskopik inceleme ile yapılabilir.

Özafagus varis kanamalarında kanama riski ve kötü prognoz ile ilişkili risk faktörleri; HVPG (Hepatik venöz basınç gradienti) > 20 mmHg olması, karaciğer fonksiyonlarının kötü olması ve acil endoskopik muayenede varis kanamasının devam ettiğinin görülmesidir [90].

Varis Kanamalarında Tedavi

Genel Tedbirler:

Arteryel oksijen saturasyonu > % 95 olması amaçlanmalıdır, gerekli oldukça O₂ verilmelidir. Aşırı ve hızlı volüm yüklenmesinden kaçınılmalıdır, hematokritin % 30 civarında tutulması yeterli görülebilir. Kanama sonrası karaciğer fonksiyonlarında bozulma, hepatic ensefalopati ve SBP görülme riski artmaktadır, bu nedenle hasta dikkatle izlenmeli, profilaktik olarak norfloksasin başlanılmalı ve bu tedavi 7 gün sürdürülmelidir [101,102].

Farmakolojik Tedavi (Vazoaktif ilaçlar)

Terlipressin: Vazopressin' in uzun ömürlü sentetik bir analogudur. Sürekli infüzyonu gerekmez, 2 mg iv bolüsü takiben, 2-5 gün süreyle dört saatte bir 1-2 mg iv uygulanır. Sistemik yan etkileri daha azdır [101,102].

Somatostatin: Başlagıçta 250 mikrogram iv verilip idame dozu olarak saatte 250 mikrogram ile devam edilir. Uygulama 2-5 gün kadar sürdürülmelidir [101,102].

Ocreotide: Somatostatinin sentetik analogudur. Uygulama şekli: 50 mikrogram iv bolus, bunu takiben 25 mikrogram / saat dozundaki sürekli infüzyon şeklinde verilir [101,102].

Endoskopik girişimler

Endoskopik skleroterapi: Endoskopik girişimlerin yapılabildiği ünitelerde, varis kanamalarında ilk olarak başvurulabilecek yöntemlerden birisi olarak gösterilmesine rağmen vazoaaktif tedaviye üstünlüğü kanıtlanmamıştır. Sklerozan madde olarak polidacanol veya ethanolamin kullanılmaktadır [101,102].

Endoskopik band liagasyonu (EBL): Endoskopun uç kısmına monte edilen özel bir sistem vasıtasıyla endoskopa doğru aspire edilen varis sütunu, üzerine geçirilen küçük lastik bandlarla sıkıştırılarak kapatılır. Acil kanamalarda EBL uygulanması güçtür, son yıllardaki yayınlarda sonuçların skleroterapiden daha iyi olduğunu göstermektedir [101,102].

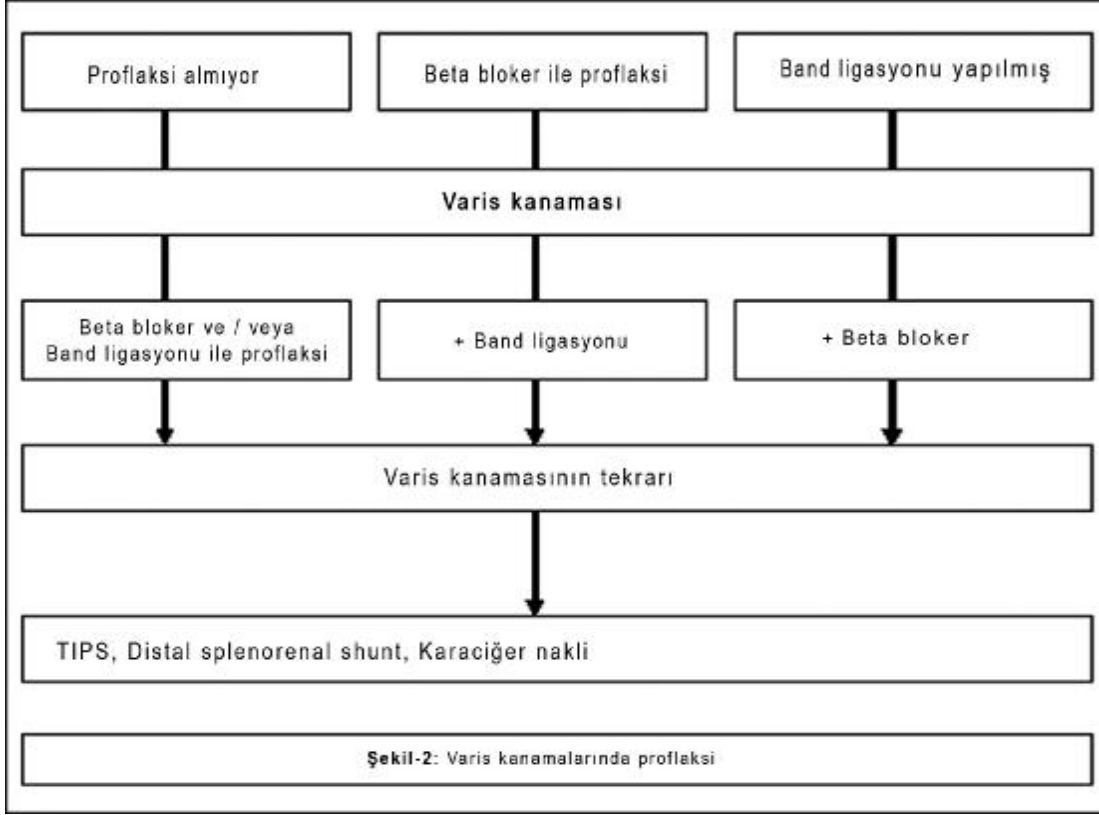
Balon Tamponadı: Varis kanamalarının durdurulmasında etkili bir yöntemdir. Deneyimli bir kişi tarafından usulüne uygun olarak tatbik edilğinde başarı oranı % 80' in üzerindedir.

TIPS: Juguler ven yoluyla kataterize edilen hepatik ven dalı ile vena porta dalı arasına yerleştirilen özel bir stent ile bir çeşit intrahepatik şant oluşturulur. Kanamanın diğer yöntemlerle durdurulamadığı hastalarda cerrahi girişimden önceki son bir tedavi alternatifi olabilir, ancak acil koşullarda çok az merkezde yapılabilmektedir. Daha çok kanamaların tekrarını önlemek için başvuru olan yöntemdir [101,102].

Varis Kanamalarında Profilaksi:

Primer profilaksi: Primer proflaksi henüz varis kanaması geçirmemiş bir hastada ileride olabilecek kanamaları önlemek amacıyla yapılan uygulamalardır. Primer profilaksidede beta bloker kullanımı veya band liagasyonu gibi yöntemler seçilebilir [90].

Sekonder Proflaksi: Kanama geçiren bir hastada yeni varis kanamalarının önlenmesi için yapılan uygulamalardır. Sekonder proflaksidedeki yaklaşım şekli hastanın daha önceki primer proflaksi seçeneğine göre değerlendirilebilir (Şekil-2) [90].



2.1.10.6. Hepatik Ensefalopati

Hepatik ensefalopati (HE), akut veya kronik karaciğer yetersizliği zemininde ortaya çıkan ve nöropsişik bulgularla seyreden bir sendromdur. Hepatik ensefalopati sendromu altta yatan karaciğer hastalığının özellikleri ve ağırlığına göre farklı klinik tablolarla karşımıza çıkar. Fulminan hepatit zemininde gelişen akut hepatic ensefalopati, daha çok manik eksitasyonlar ve ağır formlarda serebral ödem bulgularıyla seyrederken kronik karaciğer hastalıklarındaki ensefalopati subklinik ensefalopati, kronik tekrarlayıcı tip gibi değişik formlarda görülebilir. Kronik karaciğer yetersizliklerinde oluşan ensefalopatilerde serebral ödem görülmez. Hangi formda olursa olsun klinik tablo, altta yatan karaciğer hastalığının bulguları ve ensefalopatiye bağlı bulgular bir arada bulunur. Hastaların birçoğunda asit, ödem, kollateral dolaşım, spider anjioma ve ikter gibi karaciğer yetersizliğini yansıtan bulgular mevcuttur [103].

Fötor Hepaticus: Hastanın nefes veya idrarında hissedilebilir. Metil mercaptane ve dimetil-disülfit' den kaynaklanan, küflenmiş meyva kokusuna benzeten bir kokudur [90]

Flapping Tremor: Dorsofleksiyona getirilen el bileğinin hızla aşağı düşerek yeniden yukarı doğru gelmesi şeklindeki tekrarlayıcı harekettir [90].

Hepatik ensefalopatinin derecelendirilmesi

Grade I : Kişilik değişiklikleri, dikkat ve konsantrasyon yeteneğinde azalma, uyku düzeninde bozulma, mental testlerde yavaşlama.

Grade II: Uyku eğilimin artması, ilgisizlik, konfüzyon, zaman ve mekân oryantasyonunda bozulma {aralıklı}.

Grade III: Ajitasyon, saldırgan davranışlar, konfüzyon, zaman mekân oryantasyonundaki bozukluk daha ağır ve sürekli, uyku hali artmıştır, basit sözlü sorulara yanıt verebilir

Grade IV : Ağır uyku hali, başlangıçtaki ağırlı uyarılara cevaplıyken, giderek cevapsızlık hali gelişir. Akut formlarda serebral ödem bulguları mevcut olabilir.

Hepatik ensefalopatide tedavi

- Ensefalopatiyi presipite eden faktörlerin ortadan kaldırılması
- Azotlu maddelerin emiliminin azaltılması
- Spesifik tedavi

Presipitan faktörler: Tedavide başarı şansını yükseltmek için presipitan nedenler araştırılmalı ve hızla tedavisi sağlanmalıdır. Barsakta amonyak üretimini arttıran durumlar {GİS kanamaları, fazla proteinli diyetle beslenme, konstipasyon}, sıvı, elektrolit ve asit-baz dengesini bozan durumlar, hipoksi, hipoglisemi, enfeksiyonlar bu kapsamda sorgulanmalıdır. Hepatik ensefalopatiyi başlatan nedenler arasında sedatif veya transkilizanların kullanılması da dikkate alınmalıdır [90].

Azotlu maddelerin emiliminin azaltılması: Ağır bir akut atakta diyetteki protein kısa bir dönem kesilebilir, hastada düzelmeye gözlendikçe gecikmesizin 20 g/gün miktarıyla başlanıp kademeli olarak 1 g/kg düzeyine arttırılmalı ve negatif azot dengesinin uzun süre devam etmesine olanak verilmemelidir. Kronik hastalarda ise yeterli ve dengeli bir beslenmenin sağlanması daha önemli, fakat daha zordur. Laktuloz veya diğer uygulamalarla hastaların protein toleransı arttırılabilir. Ensefalopatili hastalar bitkisel proteinleri hayvansal proteinlerden daha kolay tolere etmektedir. Konstipasyonun önlenmesi diyetteki protein kısıtlamasından çok daha önemli bir konudur. Bu amaçla günde 1-2 yumuşak dışkılama sağlayacak dozlarda Laktuloz kullanılması yararlı olur. Şuuru kapalı hastalarda Laktuloz lavman yoluyla verilebilir [90].

Spesifik tedavi:

L-Ornithine L-Aspartate (LOLA): Oral yolla günde 3 defa 1-2 poşet {3000 mg}, parenteral olarak 4 ampul {ağır olgularda 8 ampul} 24 saatte verilebilir.

Dallanmış zincirli aminoasitler (BCAA): Ensefalopatili hastalarda, BCAA miktarlarının azalıp, aromatik aminoasitlerin artmış olduğu bilinmektedir. Bu noktadan hareketle, oral ve intravenöz yolla verilen BCAA' nın tedavi amacıyla kullanılabilceği düşünülmüştür.

Flumazenil: Bir benzodiazepin reseptör antagonistidir. Uygulama için standart bir doz yoktur. Daha çok benzodiazepin kullanımı takiben ortaya çıkan hepatik komalarda yararlı olabileceği düşünülebilir.

2.1.10.7. Sirozlu hastada hepatoselüler karsinom (HCC)

Sirozlu hastalarda etyolojik faktöre bağı olarak değışen bir HCC riski bulunmaktadır. Özellikle kompanse ve karaciğer fonksiyonlarının göreceli olarak daha iyi olduğı hastalarda bu sorunun erken tespiti çok önemlidir. 3-6 ay arayla karın ultrasonografisi ve alfa fetoprotein takibi önerilebilir [90].

2.2. KRONİK HBV, KRONİK HCV, KRONİK HDV

2.2.1. Kronik HBV (Hepatit B Virüsü)

Dünya çapında 350-450 milyon insan kronik HBV enfeksiyonuna sahiptir. Bu olguların %20-40' da siroz, dekompanse karaciğer hastalığı ve hepatoselüler karsinom gelişecektir [118].

HBV insanlarda enfeksiyona neden olan Hepadna virüs ailesindedir. HBV genomu kısmi olarak çift sarmallıdır ve yaklaşık 3200 baz uzunluğundadır. Genom, solubl core protein {HBeAg}, fonksiyonu bilinmeyen protein {X}, yüzey proteini ve viral polimeraz enzimi kodlar. HBV, pregenomik RNA aracılığı ile replike olur [119].

HBV enfeksiyonu subklinik veya asemptomatik enfeksiyon, akut kendini sınırlayan hepatit ya da karaciğer nakli gerektiren fulminat hepatitle sonuçlanabilmektedir. Yeni infekte olmuş kişilerde kronik HBV enfeksiyon gelişme ihtimali enfeksiyon sırasında konağın yaşına bağıdır. İnfekte infantların %90' undan fazlasında, 1-5 yaş arasında infekte olan çocukların %25-50' sinde ve akut olarak infekte olan büyük çocuklar ile yetişkinlerin %6-10' unda kronik enfeksiyon gelişir. Kronik HBV enfeksiyonu ya serumda en az 6 ay

için HBsAg varlığı ile ya da hepatit B kor antijeni için immunglobulin M antikorları negatif bir kişide HBsAg varlığıyla tanımlanmaktadır [120].

Kronik viral hepatit, hepatotropik virüslerin neden olduğu, tüm karaciğerde iltihabi hücre infiltrasyonu, hepatosit ölümü, atrofisi, rejenerasyonu ve fibrosiz gelişmesi ile karakterizedir [132]. Bu bulgular karaciğerde nekroinflamasyonun (Histolojik aktivite indeksi) ve fibrozisin derecelendirilmesi ile değerlendirilir. Günümüzde İshak modifiye HAI skora sistemi kullanılmaktadır [121]

Modifiye HAI derecelendirilmesi [121]

Nekroinflamatuvar

Skor

A. Periportal veya periseptal interface hepatiti (piecemeal nekroz)

- Yok 0
- Hafif {fokal, birkaç portal alanda} 1
- Hafif/Orta {fokal, portal alanların çoğunda} 2
- Orta {alan ya da septaların %50'den azında çevresinde devamlılık gösteren} 3
- Şiddetli {alan ya da septaların %50'den fazlasında çevresinde devamlılık gösteren} 4

B. Konfluent nekroz

- Yok 0
- Fokal konfluent nekroz 1
- Zone 3 nekroz {bazı alanlarda} 2
- Zone 3 nekroz {çoğu alanda} 3
- Zone 3 nekroz + seyrek portal-santral (P-C) köprüleşme 4
- Zone 3 nekroz + çok sayıda portal-santral (P-C) köprüleşme 5
- Panasiner veya multiasiner nekroz 6

C. Fokal (spotty) litik nekroz, apoptozis ve fokal enflamasyon

- Yok 0
- 1 veya daha az odak {X100' lük büyütme} 1
- 2-4 odak {X100' lük büyütme} 2
- 5-10 odak {X100' lük büyütme} 3
- 10' undan fazla odak {X100' lük büyütme} 4

D. Portal enflamasyon

- Yok 0
- Hafif {bazı veya tüm portal alanlarda} 1

- Orta {bazı veya tüm portal alanlarda} 2
- Orta/belirgin {tüm portal alanlarda} 3
- Belirgin {tüm portal alanlarda} 4

Modifiye histolojik aktivite indeksi evrelendirmesi **Skor**

Yapısal değişiklikler, fibrozis ve siroz

- Fibrozis yok 0
- Birkaç portal alanda fibröz genişleme +/- kısa fibröz septa 1
- Portal alanların çoğunda fibröz genişleme +/- kısa fibröz septa 2
- Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve seyrek portal-portal (P-P) köprüleşme 3
- Portal alanlarda fibröz genişleme ve belirgin köprüleşme {portal-portal (P-P) yanısıra portal-santral (P-C)} 4
- Belirgin köprüleşme {portal-portal (P-P) ve/veya portal-santral (P-C)} ile seyrek nodül (inkomplet siroz) 5
- Siroz (olası veya kesin) 6

Kronik hepatit B' li hastalarda; aktif viral replikasyon, karaciğer biyopsisinde önemli derecede inflamasyon ve fibrozis saptanması durumunda antiviral tedavi endikasyonu vardır. Eski kılavuzlar HBV-DNA düzeyi 100.000 kopya/ml ve ALT düzeyi normal değerinden iki katından fazla olan kronik HBV' li hastalarda antiviral tedavinin uygun olduğunu belirtmişti. Ancak son yayınlanan klavuzlar ise daha düşük HBV-DNA ve/veya ALT düzeyleri olan hastalarda tedavi endikasyonlarının genişletilmesini önermektedir. HBV-DNA düzeyi viral replikasyon ve kronik HBV' li hastalarda antiviral tedavinin etkinliği gösteren bir belirteçdir. Kronik HBV' li hastalarda dolaşımdaki virüs düzeyleri ile siroza ilerleyiş arasında doğru bir orantı vardır [122].

Antiviral tedavi endikasyonları için kronik HBV' li hastalar üç ayrı gruba ayrılır: HBeAg (+) kr. HBV, HBeAg (-) kr. HBV, Karaciğer sirozu olmak üzere üç gruba ayrılır. American Association for the Study Group of Liver Diseases (AASLD) göre tedavi seçenekleri gösterilmiştir. [123]

HBeAg pozitif kronik HBV' li hastalarda tedavi endikasyonları (AASLD 2009)

HBV-DNA>20,000 IU/mL, ALT>2 X Normal değer (ND)

- 3-6 takip, eğer spontan HBe kaybı yoksa tedavi et.
- Eğer kompanse hastalığı varsa tedavi öncesi karaciğer biyopsisini düşün.
- Eğer sarılığı veya klinik olarak dekompanzasyonu varsa hemen tedavi et.

HBV-DNA>20.000 IU/mL, ALT<2 X ND

- Eğer karaciğer biyopsisinde orta/şiddetli inflamasyon veya önemli derecede fibrozis varsa tedaviyi düşün.

HBeAg negatif kronik HBV'li hastalarda tedavi endikasyonları (AASLD 2009)

HBV-DNA>2,000 IU/mL, ALT>2 X ND

- Tedaviyi düşün

HBV-DNA>2,000 IU/mL, ALT=1-2 X ND

- Eğer karaciğer biyopsisinde orta/şiddetli inflamasyon veya önemli derecede fibrozis varsa tedavi et.[123].

Karaciğer sirozlu hastalarda tedavi endikasyonları (AASLD 2009)

HBV-DNA>2,000 IU/mL, Kompanse karaciğer sirozu

- Tedaviyi düşün

HBV-DNA<2,000 IU/mL, Kompanse karaciğer sirozu

- Eğer ALT>2 X ND ise tedaviyi düşün

HBV-DNA tespit edilebilir düzeyde, Dekompanse karaciğer sirozu

- Derhal tedavi et
- Transplantasyon merkeziyle koordineli tedavi et.
- Transplantasyon için havale et

HBV-DNA tespit edilebilir düzeyde değilse, Dekompanse karaciğer sirozu

- Transplantasyon için havale et [123]

Karaciğer biyopsisi, tanıda, prognoz değerlendirmesinde ve/veya tedavi yönetiminin kararında yardımcı olur. Kronik HBV' li hastalarda yapılan geriye dönük bir derleme, ALT düzeyi sürekli normal olan sadece %37 hastada anlamlı derecede fibrozis ve inflamasyon olduğunu göstermektedir. Alt grup analizlerinde yüksek ALT düzeylerinde anlamlı derecede fibrozis olduğu saptanmış. Sadece genç ve immuntoleran evrede olan küçük bir grupta anlamlı fibrozis olduğu görülmüş. Hasta yaşı, serum ALT düzeyi, HBV-DNA düzeyleri, ailde HCC hikâyesi olması biyopsi yapıp, yapmayacağımıza karar vermede yardımcı olur [122].

Başlangıç tedavilerde nukleozid ve nukleotit analogları olarak lamivudin, adefovir, entakavir ve tenofovir kullanılabilir. Lamivudin zayıf antiviral gücü ve artmış direnç nedeniyle ilk seçenek olarak tercih edilmez. Yine adefovirde zayıf antiviral gücü ve 48 haftalık tedavi sonrası artmış direnç sıklığından dolayı önerilmez. Bu yüzden eğer elde edilebiliyorsa entakavir ve tenofovir ilk sıra tedavide tercih edilir [122].

Entakavir güçlü viral baskılama ve direnç gelişim sıklığı düşük olduğu için naiv kronik HBV hastalarında ilk tercih olarak düşünülür. 5 yıllık kullanım sonrası direnç gelişme oranı %1,2 olarak saptanmıştır [122].

Tenofovir yapısal olarak adefovire benzer. 300 mg/gün kullanılarak güçlü antiviral aktivitesi vardır ve adefovirle benzer güvenlik profiline sahiptir [122].

2.2.2. Kronik HCV (Hepatit C Virüsü)

Hepatit C infeksiyonu, 1989' da hepatit C virüsünün (HCV) tanımlanmasından sonra önemi daha iyi anlaşılan ciddi bir sağlık sorunudur. Sadece büyük oranda kronikleşmesi, ciddi karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler karsinoma (HCC) yol açması ile değil, klinik belirti vermeyip sinsi seyretmesi, enfekte kişilerin toplumda kaynak oluşturması ile de önemlidir. Dünya nüfusunun %3' ü {yaklaşık 210 milyon kişi} HCV ile infektedir [124].

Gelişmiş ülkelerde akut hepatitlerin %20' sinden, kronik hepatitlerin %70' inden, son dönem sirozun %40' indan, HCC' nin %60' indan ve karaciğer nakillerinin %30' undan HCV sorumludur [124].

Virusun en az 6 genotipi ve bu genotiplerin subtipleri vardır. Genotip, tedavi süresi ve kalıcı viral cevabın belirlenmesinde önemlidir. Genotip 2 ve 3' te tedaviye cevap oranları daha yüksektir. Subtiplerin tespitinin ise klinikte yararı yoktur. Akut infeksiyon sonrası olguların %15-25' i sekelsiz iyileşir, %85' i kronikleşir. Bunların %80' inde stabil hastalık tablosu gözlenirken %20' sinde 20 yıl içerisinde siroz gelişir. Siroz gelişen olgularda ise HCC gelişim oranı yılda %1-4' tür [124].

HCV infeksiyonu hem akut hem de kronik fazda sıklıkla asemptomatik seyredir. Semptomlar genellikle karaciğer hastalığı ileri döneme ulaşınca ortaya çıkar. Karaciğerin kronik inflamasyonu önemli fibrozis bulgusu veya siroz olmaksızın yıllarca sürebilir [125].

Genotip 1 Avrupa' da ve Türkiye' de en sık ve tedavisi en güç olan formdur. Ayrıca bazı hasta gruplarının tedavisi güçtür. Bunlar; önceki INF (interferon) bazlı tedavilere yanıt vermeyenler, şiddetli karaciğer fibrozu ve sirozu olanlar, HIV ile koinfekte olanlar, alkol alınması, karaciğer yağlanması ve insülin direnci gibi durumlardır [125].

Tedavi öncesinde tedaviyi izlemek için HCV-RNA düzeyi saptanmalı, tedavi süresi ve doz için genotip de belirlenmelidir. ALT düzeyi normal ve karaciğer histolojik değişiklikleri hafif olan hastalar kombinasyon tedavisine ALT düzeyi yüksek diğerleri gibi benzer yanıtlar verirler. Sirozlu hastaların tedaviye yanıtı iyi olmakla birlikte, halen kompanse sirozu olanlarda tedavi önerilir. Dekompense sirozu olanlarda şiddetli yan etkiler nedeni ile karaciğer nakli seçenektir [125].

HCV tedavisinde kalıcı viral yanıt (KVY) oranlarında önemli artış son 20 senede görülmüştür. 1998 öncesi, İNF monoterapileri %5-20 oranlarında KVY oranları belirlenmiş, ribavarin eklenmesinden sonra oran %40-50' lere çıkmıştır. KVY genotip ile yakın ilişki bulunmuştur. Genotip 2-3 olarak belirlenmiş hastaların yaklaşık %79-80' i KVY oluştururken, genotip 1 hastalarda tedavi sonu yanıt %40-50' dir. Pegile İNF ile bu oran %54-56' lara çıkmıştır [125].

Tedaviye yanıt kriterleri

Biyokimyasal yanıt {ALT, AST normalleşmesi}

Virololojik yanıt {Serum HCV-RNA kaybı; <50 IU/mL}

Hızlı virolojik yanıt (HVY) {4. haftada HCV-RNA' nın negatifleşmesi; <50 IU/mL}

Erken virolojik yanıt (EVY) {12. haftada HCV-RNA kaybı veya viral yükte \geq 2log azalma}

Histolojik yanıt {Knodell indeksinde 2 puan azalma} [124].

HCV infeksiyonunun tedavisi (Genotip 1)

Peg İNF-2a 180 mcg/kg haftada bir + Ribavarin (<75 kg 1000 mg/gün, >75 kg 1200 mg/gün) veya

Peg İNF-2b 1,5 mcg/kg haftada bir + Ribavarin (<65 kg 800 mg/gün, 65-85 kg 1000 mg/gün, >85 kg 1200 mg/gün) 48 hafta süreyle önerilmektedir.

4. haftada HCV-RNA (-) olgularda 24 hafta tedavi yeterli olabilir. Hızlı virolojik yanıt yok, erken virolojik yanıt var ise 48 hafta tedavi yeterlidir. Hızlı virolojik yanıt yok, erken virolojik yanıt yok, 24. haftada HCV RNA (-) ise tedavi 72 haftaya uzatılabilir. 24. haftada HCV-RNA (+) ise tedavi sonlandırılmalıdır [124].

HCV infeksiyonunun tedavisi (Genotip 2-3)

Peg İNF-2a 180 mcg/kg haftada bir + Ribavarin 800 mg/gün veya

Peg İNF-2b 1,5 mcg/kg haftada bir + Ribavarin 800 mg/gün 24 hafta süreyle önerilir. 4. haftada HCV-RNA(-) ise tedavi 12 hafta verilebilir. HCV-RNA \leq 600.000 IU/ML ve hasta

tedaviye tolere edemiyor ise 16 hafta verilebilir. Genotip 2' de KVV, genotip 3' e göre daha fazladır. Genotip 3' de yüksek HCV-RNA veya ileri fibrozis var ise tedavi 48 hafta süreyle önerilir [124].

2.2.3. Kronik Delta hepatiti (HDV)

Kronik delta hepatiti (KDH), hepatit delta virüs (HDV) infeksiyonunun yol açtığı bir kronik viral hepatit türüdür. HDV esas olarak defektif bir virüsdür; hastalık yapabilmesi için HBV' ye gereksinim duyar. HBV genomundan beklenen yardımcı hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) sentezinden ibarettir. HDV hayat siklusuna bakıldığında, HBsAg' i HDV' nin hepatosite girdiğinde bıraktığı, replikasyon ve protein sentezini tamamladıktan sonra sitoplazmada tekrar HBsAg' i ile sarıldığı ve bu haliyle infektive kazandığını, başka hepatositleri böylece infekte edebildiği görülür [126].

HBV ve HDV' nin birlikte vücuda girdiği durumlara ko-infeksiyon denir. Gelişen hastalık akut hepatitdir. İyileşme ve kronikleşme oranları akut hepatit B' den farksızdır. Tek farkı akut HDV infeksiyonunun daha ağır seyredebilmesi ve buna bağlı fulminan hepatit riskinin daha yüksek olması ile ilişkilidir [126].

Süperinfeksiyon ise, kronik HBV olan bir kişinin HDV ile enfekte olması sonucu gelişir. Bu olguların çoğunluğunda {%90} KDH gelişir, az bir hasta grubunda ise süperinfeksiyonla birlikte hasta hem HBV, hem HDV infeksiyonundan kurtulur. KDH seyri ile ilgili bilinen en önemli husus, bu kronik viral hepatitin, diğer hepatotrop viral infeksiyonlarına bağlı kronik viral hepatitlere göre daha ağır seyretmesi, sirozun çok daha hızlı gelişebilmesi, kronik karaciğer hastalıklarına bağlı komplikasyonların (hepatosellüler kanser) daha fazla ortaya çıkmasıdır [126].

Konvansiyonel İNF' nin 1 yıl süreyle yüksek doz kullanılması ile %70 gibi yüksek oranda biyokimyasal cevap bildirmişse de, virolojik yanıt %50' yi geçmemektedir. İlacın 1 yılsonunda kesilmesi biyokimyasal ve virolojik aktivasyona açabilir ve hastaların bu yönden izlenmesi gerekir [126].

Pegile İNF konusunda tecrübe yakın zamanda yapılan dört çalışmaya dayanmaktadır. Çalışmalar, Peg-INF alfa-2a veya Peg-INF alfa-2b ile yapılmıştır. On sekiz ay süreli çalışmalar dışındakiler 1 yıl süreli ve kronik HBV tedavisinde kullanılan Peg-INF' nin kullanıldığı tedavi protokolleri şeklindedir. Bu çalışmalarda, tedavi kesildikten 6 ay sonra HDV-RNA negatifliği ile tanımlanan kalıcı virolojik cevap, hastaların %17-47' sinde bildirilmiştir [126].

2.3. HEPATİK FİBROGENEZİNİN PATOGENEZİ

Tipik olarak hepatik hasar, fibrogenezin başlamasına neden olur; bu hasar multifaktöryel ve çoğunlukla hastalığa özeldir. Uyarı hepatosit nekrozunu, apoptozunu, inflamatuvar hücre infiltrasyonunu ve ECM farklılıklarını içerebilir. Hem parankimal ve hem de nonparankimal hücreler, sitokinler ve diğer ekstrasellüler sinyallerin {reaktif oksijen türleri (ROS) dâhil olmak üzere} uyarılması ile hepatik hasara karşı yanıtta görev alır. Bu uyarılar fibrojenik yanıtı neden olur; sonucunda da ECM'nin yapım ve yıkımındaki dengesizliğe bağlı olarak zamanla karaciğerde ECM birikimi olur [11].

2.3.1. Hasarlı karaciğerden kaynaklanan fibrojenik uyarı

2.3.1.1. Oksidatif stres

Oksidatif stres karaciğer hasarının oluşmasında ve hepatik fibrogenezin başlamasında önemli bir rol oynar [11]. Oksidatif stres hepatositlerin hasarlı mitokondrilerinden, aktive olmuş inflamatuvar hücrelerden ve spesifik sitokrom p450' lerin ürünlerinden (özellikle CYP2E1) kaynaklanan oksidantlarla {örneğin O_2^- , H_2O_2 , OH, RO, ROO, ONOO⁻} olur [17]. Biriken ROS ilerleyen bir şekilde karaciğerin antioksidan {katalaz, indirgenmiş glutatyon peroksidaz, superoksit dismutaz, non-enzimatik bileşikler(• -tokoferol, indirgenmiş glutatyon, bilirubin, β karoten ve flavonoidler)} kapasitesini aşar. Yağların, proteinlerin ve DNA'nın oksidasyonunun bozulması, nekrozu ve hepatosit apoptozunu uyarıp inflamatuvar cevabı artırır, bunun sonucu olarak da fibrozis başlar. Reaktif oksijen türleri (ROS) ayrıca Kupffer hücrelerinden profibrojenik mediatörlerin salınımına neden olur [11]. Bu ROS' lar ayrıca hepatik steallat hücelere (HSCs) karşı fibrojenik ve proliferatif etki gösterir [18].

2.3.1.2. Hipoksi

Hipoksi erken fibrojenik uyarıda kritiktir ve pek çok mekanizma sonucu ortaya çıkabilir. Bu mekanizmalar; sinüzoidlerin kapillerizasyonu ile ilişkili olarak azalmış sinüzoidal porlar, intrahepatik şantlar, vazokonstriksiyon, kompresyon, tromboz ve özellikle alkolik karaciğer hastalığında oluşan artmış metabolik ihtiyaçtır [11]. Hipoksi mitokondriyal fonksiyonu bozar ve oksidatif strese neden olur. Dahası, hipoksi HSCs' lerce eksprese edilen hipoksiye duyarlı faktör 1 alfa'yı up-regüle eder ki bu hipoksemiye karşı hücrel hasarın ana düzenleyicisidir [11]. Sonuç olarak vasküler endotelial growth

factor (VEGF) ve reseptörleri uyarılarak, HSCs' lerdeki tip I kollajen sentezi artar [15,19,20]. Hipoksi ayrıca hem parakrin ve hem de otokrin etkilerle anjiogenez ve fibrojenze neden olan TGF- β 1'i artırır [21]. Fibrozis ve hipoksi tekrarlayan parankimal hasarda birbirini artırır, bu da normal doku onarımını bozan tehlikeli bir siklus oluşturur [11].

2.3.1.3. İnflamasyon ve İmmun Yanıtlar

Hepatik fibrozisin başlangıcında ve ilerleyişinde inflamasyon önemli bir elemandır. Karaciğer hasarı ve fibrojenizinde, hem doğal {Natural Killer(NK), makrofaj} hem de kazanılmış {T ve B lenfositler} immünite rol oynar [11]. Bu elemanlar patojenlerin eliminasyonu, hücre öldürme {örneğin: antiviral immün reaksiyon sırasında hepatosit hasarı}, inflamatuvar hücrelerin regülasyonu, myofibroblast aktivasyonu ve spontan olarak fibrozisten geri dönüş gibi pek çok yararlı işlev görür [22].

Hasarlı hepatositler, Kupffer hücreleri ve HSCs' ler; inflamasyonun indüksiyonuna katkıda bulunur. Bu karmaşık hücreler arası iletişimler ayrıca diğer inflamatuvar hücrelerin uyarılmasını sağlar. Hasarlı hepatositlerden lokal olarak salınan doku faktörleri {örneğin, apoptotik hücreler ve lipid peroksit} ve indirgenmiş ECM bileşikleri {örneğin, indirgenmiş kollajen, elastin, fibronektin ve hyaluronik asit} inflamasyonu arttıracak kemotaktik sitokinlerin salınmasını uyarır [11].

Karaciğerin dokuya özellikli makrofajları olan Kupffer hücreleri, hepatik inflamatuvar cevapta anahtar rol oynayan hücrelerdir [11]. HSCs'ler de inflamasyonun hedefi olmaktan daha çok, karaciğerin inflamatuvar cevabında önemli rol oynar [11]. Tüm bu hücreler NF- κ B aktivasyonuna neden olur [23,24].

2.3.1.4. Apoptoz

Kronik karaciğer hastalığında apoptozis{veya programlanmış hücre ölümü}, özellikle de hepatosit apoptozu sık görülen bir özelliktir [25]. Apoptoz sonradan fagositozla ortadan kaldırılan apoptotik cisimlerin oluşumuyla sonuçlanır Eskiden her ne kadar inflamatuvar olmayan bir süreç olarak görülse de aslında proinflamatuvar ve profibrojenik bir uyarıdır [11]. Kupffer hücreleri apoptotik cisimleri fagosite edince tumor necrosis factor (TNF) alfa salgılar [26].

Benzer bir şekilde HSCs' lerce apoptotik cisimlerin fagosite edilmesi; profibrojenik bir cevabın oluşmasına, oksidatif radikallerin oluşumuna ve TGF- β 1 ile kollajen tip I' in ekspresyonuna yol açar [27,28].

2.3.1.5. Steatoz

Hepatik steatoz çoğunlukla insülin direnci ve mitokondriyal disfonksiyondan kaynaklanan karmaşık bir patofizyolojiyi gösteririr [29,30]. Kronik Hepatit C’de, alkolik steatohepatitte ve non alkolik steatohepatitte oluşan steatoz fibrozis için bir risk faktörüdür [31-33]. Steatoz ayrıca HCV’li hastalarda antiviral tedaviye direnci arttırır [34,35].

Steatoza bağlı fibrogenezisi uyaran pek çok yol vardır: (1) artmış oksidatif stres; (2) apoptoza karşı artmış duyarlılık; (3) hücrel hasara karşı bozulmuş cevap; (4) peroksizom proliferasyonu ile aktive olan reseptör uyarısı ve aktiviteleri; (5) leptin ekspresyonunun ve sinyalinin bozulması [11].

2.3.2. Fibrojenizde Ekstraselüler Matriksin biyolojik aktivitesi

ECM, yara iyileşmesi ve fibrojenizde aktif olarak görevlidir. Dokuların histomimarisinde belirleyicidir [11]. Yapısal ECM molekülleri; kollajen, non kollajenöz glikoprotein ve proteoglikan, büyüme faktörleri ile ECM tarafından sekrete edilen MMPs’leri içerir [12].

ECM, hücrelere duruma bağlı olarak, polarizasyon, adezyon, migrasyon, proliferasyon ve farklılaşma gibi uyarılar verir. Ek olarak ECM, çok özel biyolojik uyarıları, sitokinlere ve büyüme faktörlerine dönüşecek şekilde iletir. ECM kökenli peptitler ayrıca anjiogenez ve büyüme faktörleri ile MMPs’lerin salınmasını uyarabilir [11].

ECM’nin yapısındaki değişiklikler direk olarak fibrojenizi uyarabilir [12]. Karaciğer hasarından sonra, HSCs’ler ve sinozoidal endotel hücreler tarafından üretilen makromoleküller ve hasar yerinde oluşan proteinler (fibrin, fibronektin gibi) ile geçici bir matriks oluşturulur. Hücrel fibronektinin endotelden hızlıca salınması ve TGF- β 1 gibi latent sitokinlerin ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü tarafından aktive edilmesi, HSCs’yi uyarır [11].

Hasarlı dokudan salınan matriks substratlarının MMPs’ler tarafından temizlenmesi ve plazminojen gibi serin proteazlar, aktive olmuş HSCs fenotipinin devam etmesinde önemli faktörler olabilir [11]. Defektif plazmin aracılı proteoliz, onarımın düzgün olmadığı alanlarda non fibrin maddelerin birikimine ve HSC’lerin kalıcı aktivasyonuna neden olur [36]. Aktive olmuş HSCs’ler çok büyük miktarlarda interstisyel kollajen salgılamasının yanı sıra ECM ‘de üç boyutlu değişiklikler yapar. Ayrıca HSCs’ler, matriks yıkımını

engelleyerek ECM birikimini sağlayan TIMPs'lerin {özellikle TIMP-1, TIMP-2} ekspresyonunu artırır [11].

Hepatik fibrozis, ECM yapımında yıkıma göre daha fazla artışa neden olur. Kronik karaciğer hastalarında aktif fibrogenezise rağmen matriks birikmeye devam eder. Zamanla ECM yıkımı, devam eden yapıma ayak uyduramaz ve böylece matriks gittikçe birikir [11].

Fibrotik septanın kalınlaşması, kollajen kros bağlarının değişmesiyle beraber ECM' in çözülmezliği artar ve proteaz yıkımına dirençli hale gelir [37]. Sonuç olarak, gelişmiş sirozda ECM birikimi geri dönüşsüz hale gelir, ancak bu geri dönüşsüz nokta ve geri dönüşsüzlüğün elemanları hâlâ net olarak tanımlanmamıştır [11].

ECM yıkımı MMPs' lerle olmaktadır; bunlar bir grup çinkoya bağlı enzimlerin gruplaştığı kollejenaz, jelatinaz, stromelizin ve membran tipi MMPs' lerdir [38-40]. Metaloproteinazların doku inhibitörleri (TIMPs) MMPs' ler gibi substrata bağlı çalışırlar, bu şekilde MMPs'lerin proteolitik aktivitelerini engellerler [11]. Fibrozis sırasında TIMPs mRNA ve protein seviyeleri çok artar, MMPs seviyeleri ise orta derecede artar veya rölatif olarak durgun kalır [40]. Farklı olarak MMP2 (fibrogenezis sırasında çok artar) normal karaciğer mimarisinin yıkımında görev alır [38]. Ayrıca TIMP -1 hem matriks proteinazlarını inhibe eder, hem de antiapoptotik Bcl-2 proteini aracılığıyla fibrojenik hücreler destek olur [41-43]. Dolayısıyla TIMP-1 antifibrotik tedavi için çekici bir hedefdir, çünkü hem ekspresyonu aktive olmuş steallat hücrelerle sınırlıdır, hem de de normal karaciğerde çok az miktarda eksprese edilir [44].

ECM, büyüme faktörleri ve MMPs' ler için bir rezervuar özelliği gösterebilir. Bunlar normalde heparin ve heparan sülfat ile latent bir şekilde dururlar. ECM' de meydana gelen değişiklikler bu maddelerdeki salınım ve aktivasyonu kontrol edip fibrogenezisi düzenleyebilir [12].

Fibrojenik süreç hem lokal {HSCs' ler, portal mezenkimal hücreler} hem de karaciğer dışı {kemik iliği} hücre topluluklarından kaynaklanan myofibroblastik hücrelerin proliferasyonuna sonuçlanır [11]. Myofibroblastlar sadece karaciğerde değil tüm dokularda yara iyileşme cevabı gösterir. En klasik özellikleri a-aktin (alfa SMA) eksprese etmeleridir ki bu filament fibrojenik hücrelerin bir belirtecidir ve fibrozisin yaygınlaştığını gösterir [129]. Myofibroblastlar ayrıca pek çok ECM bileşikleri, metalloproteinazlar (MMPs) ve inhibitörlerini (TIMPs) ve kemokinleri salgılar [11].

2.3.3. Hepatik Steallat Hücreler

Normal bir karaciğerde HSCs' ler vitamin A depolayan perisinuzoidal hücrelerdir. Son 20 yıl boyunca yapılan çalışmalar HSCs' lerin hasarlı karaciğerde major fibrojenik hücre olduğunu göstermiştir [11]. HSCs aktivasyonun özellikleri hasarın sebebinden bağımsız olarak aynı gözükmektedir. Ancak HCV enfeksiyonu [45-46] ve non alkolik steatohepatitte [47-48] olduğu gibi hastalığa özgü HSC aktivasyon mekanizmaları artan bir şekilde araştırılmaktadır.

Aktivasyon iki aşamada olmaktadır: başlangıç ve ilerleme; sonunda da eğer karaciğer hasarı kesilirse rezolüsyon [11]. Başlangıç, sitokinlere duyalı hücrelerin etkilenmesini içerir; primer olarak parakrin bir uyarı (oksidatif stres, apoptotik cisimler ve sitokinler) sonucunda oluşur. İlerleme, bu cevapların sitokinlerle skar doku biçimlenmesinin daha da arttırması ile olur. Rezolüsyon, primer hasar etmeninin ortadan kalktığı zaman aktive olmuş stellat hücrelerin aktivitesinin azalması sonucunda olur [49-50].

Stellat hücre aktivasyonunun ilerleyişi aynı anda gerçekleşen 7 major subgruba indirgenebilir.

1. Proliferasyon pek çok mitojenik sitokinle olur. Bunlar; PDGF {platelet-derived growth factor} [51], FGF {fibroblast growth factor}, trombin [52], VEGF' {vascular endothelial growth factor} dir.
2. Kemotaksis ve migrasyon eşit bir şekilde stellat hücre birikiminde önemlidir, bu da bazı sitokinlere {PDGF, TGF- β 1, endotelin-1 (ET-1) } azalmış hücre matriks ilişkisine [53-54] ve Rho sinyaline [55] bağlıdır.
3. Fibrojeniz büyük bir oranda TGF- β 1 ile devam eder, bunun aktivitesi de; artmış üretim, latent formun aktivasyonun artması [56], reseptör ekspresyonunun artması ve pseudoreseptörlerin downregülasyonu ile artar.
4. Proinflamatuvar, profibrojenik ve promitojenik sitokinlerin salınımı {özellikle monosit kemotaktik protein -1 (MCP-1)} inflamatuvar hücrelerin birikimini arttırır ve otokrin yollarla {özellikle TGF- β 1, PDGF ile [57]}, ECM üretimini uyarır.
5. Kontraktilite, hücrelerin sinüzoidleri daraltması ve kan akımını azaltması ile oluşur. ET-1' in davranışı bu cevapta anahtar rol oynar ki kronik karaciğer hastalığı olanlarda portal basıncın artması buna bağlıdır [58].
6. Karaciğerin normal matriksinin yıkılması, karaciğer fonksiyonunun korunmasını bozmaktadır [59].

7. Fonksiyonu henüz belirli olmayan vitamin A'nın kaybı retinoid reseptör uyarılarının azalmasında rol oynuyor olabilir [60-62].

HSCs' lerin fibrojenik potansiyeli iyi bilinmesine rağmen, hücre tipinde, özellikle immünoregülasyon ve inflamatuvar sinyaller konusunda, pek çok yeni özellik bulunmaya devam etmektedir [11]. HSCs' ler inflamatuvar sinyal yollarının pek çok şekilde etkilerler:

1. NF- κ B ile sinyal verirler ve bu şekilde makrofajları aktive eden MCP-1 ve makrofaj inflamatuvar protein -2 (MIP-2) [24] dâhil olmak üzere pek çok kemokini salgırlar [11].
2. Toll Like Reseptör (TLR) 2 ve 4' ü eksprese edip ligandları uyarılınca inflamatuvar sitokinler üretirler [63,64]. {örneğin LPS ve TLR4 [63,65] fibrojenizi artırır}
3. Profosyonel antijen sunan hücreler gibi özellik gösterip lenfosit proliferasyonunu uyarıp T hücre cevabını aktive ederler [66,67].
4. Aktivasyon sırasında HSC' ler Kupfer hücreleriyle direk iletişime geçer [11].
5. HSC' ler spesifik T hücreleriye aktive olur, CD8 'ler CD4' lere göre daha fazla fibrojenik aktivite muhafaza eder [68].
6. HSC aktive olunca NK hücre aracılı saldırılara karşı daha açık olurlar [22,69,70,75].

2.3.4. Diğer fibrojenik hücreler

Hasarlı karaciğerde aktive HSCs' lerden başka ECM üreten fibroblast uyaran kaynaklar vardır. Karaciğer lobülünün hasar alanına bağlı olarak mezenkimal hücrelerin değişik subpopülasyonları gelişebilir[11] Örneğin iskemik ve bilyer fibroziste portal myofibroblastların {desmin negatif} HSC'lere göre {desmin pozitif} farklı dağılımı mevcuttur [86].

2.3.5. Fibrojenizde diğer karaciğer hücre popülasyonlarının rolü

Kupffer hücreleri karaciğerdeki makrofajlardır [11].Kupffer hücreleri, karaciğer hasarının erken evrelerinde normal ECM yapısını değiştiren ve bu nedenle HSCs' lerin aktivasyonunda önemli yer teşkil eden ECM proteinazların yanı sıra pek çok değişik inflamatuvar mediatörleri, serbest radikalleri ve fibrojenik sitokinleri salgırlar [71].

Hepatositler çoğu hepatik patojen ve hepatotoksik ajan için hedefdir. Hepatosit parçaları, özellikle otoimmün hepatitte, immun cevaba neden olan antijenler olarak davranabilir [11]. Daha önemlisi, zarar görmüş hepatositler ayrıca ROS, inflamatuvar ve

fibrojenik mediatörler ile apoptotik cisimlerin kaynağıdır ve bu şekilde HSC'leri aktive eder [27,28].

Fibrogenezin erken aşamalarında sinüzoidal endotelial hücreler bir çeşit sellüler fibronektin üreterek {EIIIA izoformu} HSC aktivasyonunda görev alırlar [72]. Ayrıca kapillerize sinüzoidal hücrelerin temel içeriği olan tip IV kollajen ve laminini sentezlerler. Sinüzoidal endotelial hücreler HSC kontraktilesini uyaran ET-1'i de salgılayarak sinüzoidal kan akımını ve direncinin devamına katkıda bulunur.

Primer bilyer siroz ve sklerozan kolanjit gibi kolestatik karaciğer hastalıklarında safra kanalı epitelyum hücreleri fibrogenezde önemli rol oynar [11]. Bu hücreler, bu hastalıkların kolestatik modellerinde myofibroblast aktivasyonunu uyaran TGF- β 1 ve PDGF-BB ve konnektif doku büyüme faktörü gibi profibrojenik sitokinler salgırlar [73,74].

T ve B lenfositlerin ikisi de hepatik fibrogenezde rol oynar [22]. Hepatik T hücreler aktivasyon belirteçlerinin fazla olması ve yüksek bazal apoptotik oranların olmasıyla kanda dolaşan türlerinden farklı bir karakteristik özellik gösterir [11]. B lenfositler karaciğerdeki lenfosit havuzunun nerdeyse %50' ni oluşturur. Genetik olarak B hücre eksikliği olan farelerde akut CCl₄ maruziyeti sonrası benzer bir hasar oluşur, ancak farklı olarak 6 haftalık tedavi sonrası azalmış kollajen sentezi olur. Bu da karaciğer fibrozisinin rezolüsyonunda B hücrelerin fibrotik yollarda görev alabileceği ihtimalini getirmektedir. Bu B hücre aracılı yol, antikor fonksiyonundan bağımsızdır [87].

Ek olarak pek çok NK ve NK T hücreleri hepatik immun sistemde görev alır [11]. Viruse özellikli T hücrelerin alımında hepatotropik virüslerle aktive olan NK' ların rolü çok önemlidir. NK hücre depleksyonu veya inaktivasyonu fibrozisi uyarabildiği için, karaciğer hasarı oluşturulan modellerde, NK hücreleri stellat hücrelerin ölümünde önemli olabilir [69,75,76].

2.3.6. Fibrogenez ile ilgili reseptör ve sinyal yolları

2.3.6.1. Toll-Like Reseptörler (TLR)

TLR' ler bakterilere, funguslara ve virüslere has yapısal bilşenleri algılayan bir memeli transmembran patern tanıma reseptör ailesidir. Doğal ve kazanılmış immun sistemi uyarıp sinyal iletirler [77,78]. 10 adet TLR türü bulunmuştur{aktivasyon için aynı veya benzer substrata sahip olan}. Çift iplikçikli RNA içeren viral replikasyon TLR3' ü, DNA virüsleri TLR9' u aktifler [11]. Karaciğerde TLR4 Kupffer hücreleri, HSCs' leri ve

hepatositleri de içeren pek çok hücre tarafından eksprese edilir ve pek çok etiyojide inflamasyona katkıda bulunur [79, 80].

2.3.6.2. TGF- β Reseptör-Smad Yolu

Latent TGF- β aktive olur, sonrasında yapısal ve fonksiyonel olarak farklı ancak bağlantılı özellikler gösteren iki tane serin-treonin kinaz reseptörüne (T β RI ve T β RII) sinyal verir [81,82]. Homodimerik TGF- β ' nın T β RII' ye bağlanması tip I/ tip II reseptör kompleksini stabilize eder. Sonra T β RII kinaz T β RI' i fosforiller. Bu da fosforilasyon ve sitoplazmik Smad proteinlerinin toplanmasını içeren bir dizi olayın başlangıç noktasını oluşturur. Bu aktive olan Smad' lar nükleusa transloke olur; burada tip I kollajen, plazminojen aktivatör inhibitör-1 ve inhibitör Smad 7 dâhil olmak üzere TGF- β tarafından üretilen pek çok matriks proteininin transkripsiyonel düzenleyicisi olarak görev yapar [11].

2.3.6.3. İntegrinler

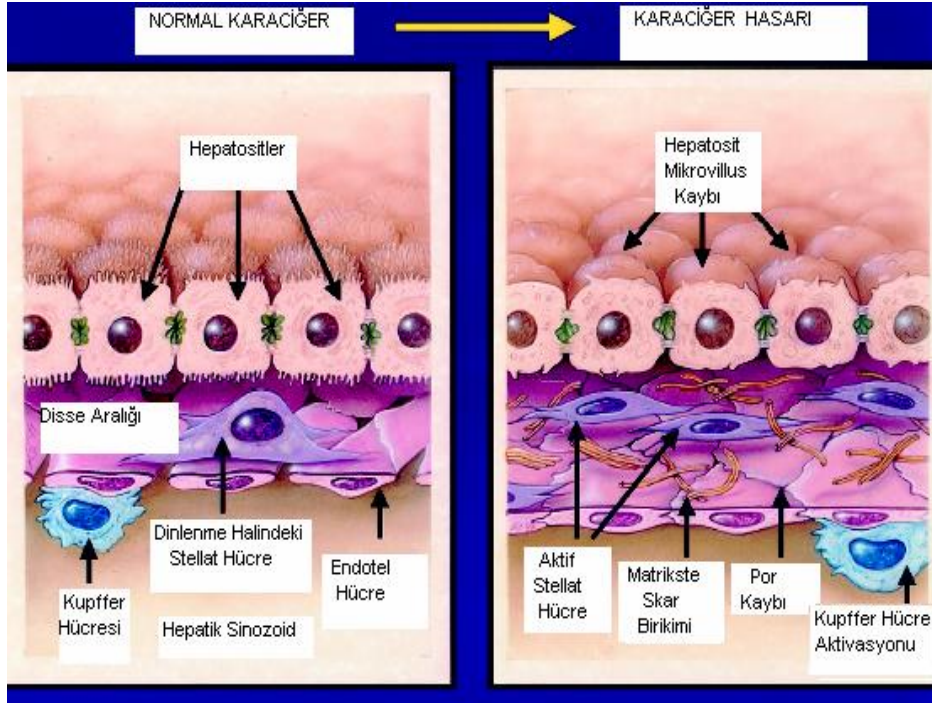
İntegrinler alfa ve beta subünitelerinden oluşan bir grup transmembran proteindir [83]. Hücreler ve ECM arasında interaksiyonu düzenlerler. İntegrinler latent TGF- β 1' i bağlayıp aktive edebilirler [11].

2.3.6.4. Wnt sinyali

Wnt sinyali gelişim için esansiyeldir, ayrıca tümör genzinde bahsedilmektedir. Wnt ligandları reseptörlerine bağlanır, bunlar sinyali β -catenin' e iletir, nükleer lokalizasyonu ve gen regülasyonundaki yerini belirler. Aktive olmuş HSCs' lerede yapılan mikroarray analizler; Wnt sinyalinde çoklu ligandların, reseptörlerin ve düzenleyici proteinlerin farklı bir şekilde up regüle olduğunu gösterir [84]. Wnt hedef genlerinin çoğu fibrozisi uyarır [11].

2.3.6.5 Kannaboid reseptörler

İki tane G protein çiftinden oluşan endojen ve eksojen kannaboid reseptörü vardır: CB1 ve CB2. Bu reseptörler hepatik endotelial hücreler ve myofibroblastlarca eksprese edilir ve fibrojenize katkıda bulunur [85].



Şekim 3: Karaciğer hasarında meydana gelen fibrozis süresince gelişen sinuzoidal olaylar [128]

2.4. KARACİĞER FİBROZİSİ VE alfa- SMA İLİŞKİSİ

Karaciğer fibrozisi ekstrasellüler matriks (ECM) bileşenlerinin aşırı miktarlarda depolanması sonucunda oluşan dinamik bir oluşumdur [106]. Karaciğer fibrozisi kaskadı birkaç basamakta gelişir. Hepatik stellat hücrelerin (HSC) ve Kupffer hücrelerin aktivasyonu, HSCs' in göçü ve proliferasyonu, ECM sentezi ve depolanması, skar dokunun yeniden düzenlenmesi, yara kontraksiyonu ve sonunda da HSCs' in apoptozisi oluşmasıyla meydana gelir [107-109]. HSCs' ler, konnetif doku bileşenlerinin aşırı miktarda depolanmasında esas rol oynayan hücredir. Karaciğer hasarı geliştiğinde cevap olarak tip I kollajen içeriği artar [53,107,108,109,110,111].

HSCs' ler endotelial ve hepatosit hücreleri arasında Disse aralığında bulunur. HSCs' ler, hepatik endotelial hücrelere yapışık olmasına rağmen, portal basıncın düzenlenmesinde asıl rolü oynar [106].

Karaciğer fibrozisi patogenesi, hepatik parankimal hücrelerin birçok zararlı ajanlar tarafından desktruksiyona uğraması sonucunda başlar. Bundan sonra inflamasyon ve dinlenme durumunda bulunan HSCs' lerin aktivasyonu başlar. HSCs' ler lipid parçacıklarını kaybeder, çoğalır ve hepatik lobülün üçüncü zonuna göç eder [107-109].

Burada myofibroblast hücrelerine dönüşür ve kollajen tip I, III, IV ve laminin üretmeye başlar [108-110].

Aktive olan HSCs' ler hasarlı karaciğer bölgesine göç eder ve Transforming growth faktör $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), Platelet derived growth faktör (PDGF) gibi profibrojenik moleküllerin etkisiyle çoğalmaya başlar [115,116]. Aktive HSCs' ler matriks proteinleri, kemokinleri, MMPs' leri ve TIMPs' leri eksprese ve sekrete eder [107-110]. Böylece HSCs' ler hem fibrogenesis ve hem de fibrinoliz patofizyolojisine iştirak eder, örnek olarak ECM' nin enzimatik yıkımını yapması ve sonucunda doku remodellinginde rol oynaması gibi [106].

HCSs' lerin alfa-SMA (alfa smooth muscle actin) eksprese ettiği daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [130,131]. N. Akpolat ve ark. Kronik hepatit B 'li ve sirozlu hastaların karaciğer biyopsi örneklerinde alfa-SMA düzeylerini immunhistokimyasal yöntemlerle değerlendirmişler. Bu sonucu da fibrozis evresi ve fibroz alanlar ile karşılaştırmışlar. Fibrozis evresi arttıkça alfa-SMA ekspresyonunun arttığını saptamışlar. Ayrıca özellikle periportal, perisentral ve perisinuzoidal alanlarda anlamlı derecede alfa-SMA ekspresyonunu göstermişler. Birkaç fibrozis olmayan vakada alfa-SMA ekspresyonu görülmüş. Bunun da özellikle belirgin nekroinflamatuvar aktivitesi olan vakalarda olduğu görülmüş. Bunun da fibrozis gelişiminin bir habercisi olabileceğini belirtmişler. Bu yüzden çalışma sonucunda kronik hepatit B' li hastalarda sadece periportal fibrozisin gösterilmesinin fibrozis değerlendirilmesi için yeterli olamayabileceğini belirtmişler. Özellikler erken evrelerde alfa-SMA' nın fibrozisi tespit etmede yardımcı olacağını belirtmişler. [104]

Doley ve ark. inflamasyonla ile aktive olan ve çoğalan HSCs' lerin alfa-SMA, kollajen tip I, TGF- β ekspresyonunu arttırdığını göstermişler. Deneysel karaciğer modellerinde Anti- TGF- β tedavinin, fibrotik gelişmeyi durdurduğunu ve fibrogenesis azalttığını göstermişlerdir [105].

Chia-Ming Chu ve ark. Kronik hepatit B ve C 'li hastalarda alfa-SMA antikoru boyaması yaparak nekroinflamatuvar derece ve fibrozis evresi ile HSCs aktivasyon endeksi arasındaki ilişkiyi değerlendirmişler. Hem kronik HBV hem de kronik HCV' liler de nekroinflamatuvar derece ve fibrozis evresi ile korele bir şekilde, anlamlı olarak HSCs aktivasyonunu göstermişler. Ayrıca aralarında nekroinflamatuvar ve biyokimyasal değerler arasında fark saptanmamasına rağmen kronik HCV' li vakalarda HSCs aktivasyon endeksinin kronik HBV' li vakalardan anlamlı derecede daha yüksek olduğunu saptamışlar [112].

Tomanovic ve ark. Kronik HCV' li hastalarda alfa-SMA antikoru kullanarak aktive HSCs düzeylerini immunohistokimyasal olarak incelemişler. Yapılan değerlendirmeler sonucunda aktive HSCs ile fibrozis ve nekroinflamatuvar aktivite derecesi arasında pozitif korelasyon saptanmış. Ayrıca aktive HSCs' lerin anlamlı olarak portal alan ve fibröz septalarda olduğunu saptamışlardır [113].

2.5. HEPATİK ANJIOGENEZİS

Avrupa ülkelerinde, karaciğer sirozu ve HCC 50 yaşından büyük erişkinlerde en sık 3. ölüm nedenidir. Ayrıca Avrupa' da her yıl yapılan 5000 karaciğer naklinin %90' ı bu iki hastalık nedeniyledir. Bunun sebebi 1970' li yıllarda olan HCV epidemisinin sonucudur. Karaciğerde yeni damarların oluşması ve anormal damar mimarisinin kurulum süreci kesinlikle karaciğer fibrozisi, siroz ve HCC ile ilişkilidir [114].

Karaciğerde yeni damar oluşumlarının saptanması ve damarsal mimarinin anormal olması hepatik fibrozisin, siroza ve karaciğer kanserine ilerlemesiyle ilgili bir süreçtir. Kronik karaciğer hastalığı intravasküler remodelling ile karakterizedir. Vasküler remodelling, sinuzoidlerin kapillerizasyonu, fibrogenesis ve intrahepatik şantların gelişmesini içerir. Fibrogenesis ve intrahepatik şantlar, hepatik vasküler direncin artmasına (bu yüzden portal basıncın artmasına) ve efektif hepatik akımın azalmasına (bundan dolayı karaciğer yetmezliğine) neden olur [114].

DeneySEL ve klinik çalışmalar hepatik neo anjiogenezisin, etyoloji ne olursa olsun kronik karaciğer hastalıklarının seyrinde oluştuğunu net bir şekilde göstermiştir. Hepatik neo anjiogenez kronik karaciğer hastalıklarının seyri sırasında porto sistemik şantların gelişimini değiştirir, splanik kan akımını artırır. Böylece sirozun komplikasyonları olan hepatik ensefalopati, asit ve özefageal varis kanamalarının gelişmesinde önemli bir rol oynar. Ayrıca hepatik anjiogenezis hepatosellüler karsinomun büyümesine ve progresyonuna önemli katkı yapar [117].

HSCs' ler aktive olduğunda myofibroblastlara dönüşürler ve beraber hepatic neo anjiogenezisin modülasyonunda rol oynar. Fibrotik septanın yeniden düzenlenmesi, sinuzoidlerin kapillerizasyonu ve sonrasında gelişen ECM fibrillerinin Disse aralığında erken dönemde birikmesi, kan akımına ve oksijen dağılımına karşı artmış dirençle sonuçlanabilir. Bu durumlar, hipoksi oluşumuna ve hipoksi duyarlı faktörlerin (HIFs) transkripsiyonuna zemin hazırlar. HSCs' ler, disse aralığındaki kritik lokalizasyonu,

içerden sinüzoidal hücrelerle teması ve karaciğere özellikli perisit hücelere benzer davranışlarından dolayı fizyolojik anjiogenezde önemli bir rol oynarlar [117].

Karaciğer fibrozisi sırasında birçok büyüme faktörü, sitokinler, MMPs' lerin aşırı salınımı ortaya çıkar. Özellikle PDGF, TGF- β 1, FGF ve VEGF profibrojenik ve proanjiogenik rol oynar. Ayrıca hepatositlerdeki artmış doku hipoksisi neo anjiogenezisi uyarır [114]. Bununla beraber NO' de neo anjiogenezisin gelişimine katkıda bulunur.[117] Bu mekanizmalar kesinlikle anatomik onarıma bağlıdır. Anatomik onarım periportal fibozisin oluşmasıyla meydana gelir. Sinüzoidal kan akımı arteryel olur. Daha sonra sinüzoidlerin artmış kapillerizasyonu, sinüzoidlerden hepatositlere oksijen difüzyonunda bozulmaya sebep olur. Bunun sonucunda proanjiogenik yollar up regüle olur [114].

Kronik inflamasyon ve fibrojenik bozukluklarda diğer organ ve dokularda neo anjiogenez olur. Ancak karaciğerde neo anjiogenez bazı özelliklerinden dolayı diğer dokulardan ayrılır. Bunlar; tek bir fenotipe sahip olan aktive HSCs ve karaciğer myofibroblastları neoanjiogenezde rol oynar. Yine 2 farklı mikrovasküler yapı tanımlanır.{fenestralı endotelyumu olan sinüzoidlere karşı olarak devamlı endoteli olan büyük damarlar.} Son olarak karaciğere özellikli anjiogenik faktör olan ANGPTL3 oluşumu neo anjiogenezde rol oynar [114].

Son literatür bilgileri HSCs' lerin ve myofibroblastların hipoksinin etkilediği durumlarda VEGF' i, Angiopoetin-1(Ang-1)' i ve onların reseptörleri olan VEGFR-2, Tie-2' i up regülere ederek proanjiogenik hücreler gibi davrandığı göstermektedir. Ayrıca HSCs ve myofibroblastalar, VEGF' nin etkinliklerini göstermesi için hedef hücre olarak davranırlar. Böylece VEGF, HSCs' ler ve myofibroblastların proliferasyonunu tetikler ve ECM' in depolanmasını arttırır [117] .

Ek olarak son zamanlarda önerilen bir diğer faktör de özel fibrozis paterninin {post-nekrotik veya köprüleşme fibrozisi, perisellüler veya perisinüsoidal fibrozis, bilyer fibrozis ve sentrilobuler fibrozis} neoanjiogenezisin derecesi ile ilgisinin olabilmesidir. Bunun da hastalık ilerlemesine yardımcı olabileceği ve fibrozisin geri döndürülmesinde anahtar rol oynuyor olabileceği önerilmiştir. Kronik HBV ve kronik HCV' de gelişen fibrozis ve sirozda oluşan post nekrotik ve köprüleşme fibrozisi bu süreçle ilgilidir [117]

Kronik HBV ve HCV' de hem endotelyal hücrelerin hem de yeni damarların, kapiller dokunun veya proanjiogenik moleküller olan VEGF ve Angiopoetin 1 (Ang-1) ve onların reseptörlerinin (VEGF reseptörü tip 2 ve Tie 2), hepatosit growth faktörün (HGF) aşırı ekspresyonunun inflame portal alanda bulunduğu gösterilmiştir [117].

VEGF, vasküler permeabilityi artırır, endotelial hücre profilerasyonunu tetikler ve yeni damar çapının oluşmasını sağlar [117]. Klinik çalışmalar, PDGF' nin periportal alandaki inflamatuvar hücrelerden ek olarak sinüzoidal ve perisinüzoidal endotelial hücrelerden salgılandığını gösterdi. Bu da PDGF' nin proanjiogenezik rol oynayabileceğini göstermektedir [117].

Hem insan hem de deneysel çalışmalar, kronik karaciğer hastalığını ilerleme süreci ve anjiogenezde VEGF, Ang-1 ve HGF dışında birçok peptid mediyatörün rol oynadığını göstermektedir. Son çalışmalar kronik karaciğer hastalığı seyrinde PDGF' nin proanjiogenezik bir rol oynadığını göstermektedir Ek olarak NALFD ve NASH gelişiminde ise leptin ve adipositokinlerin profibrogenik etkisi olduğu gösterildi. Leptin'in VEGF, Ang-1 ve MCP-1 ekspresyonunu up regüle ettiği gösterildi. Leptin' in NASH gelişimi ve fibrozisteki rolü, choline-deficient, aminoacid defined (CDAD) diyeti verilen Zucker ratlarında gösterildi. Burada doğal olarak leptin reseptör mutasyonlarının geliştiği saptandı [117].

Öncü çalışmalar, anti-anjiogenezik molükül veya ilaçların {fumagilin semisentetik analogu olan TNP-470} ve hem VEGFR-1 (Flt-1) hem de VEGFR-2 (Flk-1) reseptörlerini nötralize eden antikorların anjiogenezisi, alfa-SMA pozitif hücreleri ve fibrozis gelişimini inhibe ettiğini göstermiştir [117].

Yine son çalışmalar, bir tirozin kinaz reseptör inhibitörü Sunitinib' in, CCl4 ile kronik karaciğer hastalığı oluşturulmuş ratlarda VEGF ve PDGF reseptörlerini hedef aldığını göstermiştir. Sunitinib verilen ratlarda hepatik vasküler yoğunluğun azaldığı, inflamatuvar hücre infiltrasyonunun gerilediği, çok miktarda alfa-SMA pozitif boyanan mezenkimal hücrelerin azaldığı ve hatta portal basıncın bile düştüğü saptanmıştır [117].

Sirozun major bir komplikasyonu olan hepatoselüler karsinomu için yeni tirozin kinaz inhibitörü Sorafenib' in yararlı etkileri deneysel ve klinik çalışmalarda kanıtlanmıştır. Bu yüzden Sorafenib HCC için onay almıştır. Sorafenib' in sirotik ve portal hipertansifli ratlarda VEGF, PDGF ve Ras yolunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Yaklaşık %80 civarında splanknik neovaskülarizasyonu azalttığı; sistemik ve splenik hiperdinamik dolaşımı çok anlamlı olacak şekilde hafiflettiği saptanmıştır. Ek olarak da portosistemik kollateraller alanları anlamlı şekilde azalttığı saptanmıştır [117].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu, geriye yönelik laboratuvar materyeli kullanarak yapılan bir çalışmadır. Çalışmaya DEÜTFH etik kurul onayı alındıktan sonra başlanmıştır. Bu çalışma parafine gömülü doku örneklerinden yapılarak gönüllü ya da hasta olmadığı için hasta onam formu alınmamış olup, araştırmaya dahil olma, araştırmaya almama ya da çıkarılma kriterleri belirlenmemiştir.

3.1. Patoloji Preparatları

Hastanemizde, kronik hepatit B (HBV), kronik hepatit C (HCV) ve kronik hepatit B + hepatit D (HBV+HDV), HBV+HCV' ye bağlı karaciğer sirozu tanılarını nedeniyle nakil yapılmış olan hastaların çıkarılan karaciğer dokuları (parafine gömülü karaciğer dokusu toplam 40 adet) çalışmaya alındı. Yine hastanemize tedavi öncesi kronik HBV, HCV, HBV+HDV, HBV+HCV tanılarını nedeniyle biyopsi yapılmış hastaların parafine gömülü karaciğer dokuları çalışmaya alındı. Karaciğer dokularının fibrozisi ve nekroinflamatuvar aktivite skoru Modifiye İshak Knodell skoruna göre belirlendi. Toplam 40 adet fibrozis 0-1, 40 adet fibrozis 2-3-4 ve 40 adet sirotik karaciğer dokusu (fibrozis 5-6) çalışmaya alındı. Parafine gömülü örnekler microtom ile kesildi.

3.2. İmmunhistokimyasal boyama

1. 2-3 µ kalınlığındaki kesitler polilizinli lamlara alındı.
2. Lamlar 50 derecedeki etüvde bir gece bekletilmiştir.
3. Etüvden çıkarılan lamlar ksilolde 20 dakika bekletildikten sonra 96°-90°-80°-70° lik alkollerden geçirildi. Daha sonrasında suda yıkandı.
4. Lamlara boyalara göre ön işlemler uygulandı. Actin antikoru için sitrat tamponda (pH=6), F8 için EDTA tamponda (pH=8) kaynatma yapıldı. Antijen açığa çıkarıldı.
5. Soğumaları için 20 dakika bekletildi.
6. Lamlar tris buffer solüsyonuna alındı.
7. Lamlara H₂O₂ damlatıldı. 15 dakika bekletildi.
8. Tris tamponda yıkandı.
9. UV Blok solüsyonu damlatıldı. 7 dakika bekletildi.
10. Yıkama yapılmadan hazırlanan antikorlar lamlara damlatıldı. Oda ısısında 1 saat bekletildi.
11. Actin 1/100 dilüsyonda hazırlandı. {Spring, Mouse Anti-Human Actin, Smooth Muscle Monoclonal Antibody (Clone 1A4) }
12. Faktör 8 1/50 dilüsyonda hazırlandı. (F8/vWF Novocastra)

13. Tris tamponda 3 kez yıkandı.
14. Biotin damlatıldı. 20 dakika bekletildi.
15. Tris tamponda 2 kez yıkandı.
16. Streptovidin damlatıldı, 20 dakika bekletildi.
17. DAB hazırlandı. (1 ml substrat + 1 ml kromojen) Lamlara damlatıldı. 7 dakika bekletildi.
18. Akan çeşme suyunda 5 dakika yıkandı.
19. Mayer' s hematoksilenle zıt boyama yapıldı. (1 dakika)
20. Suda yıkandı.
21. 70°-80°-90°-96° lik alkollerden geçirildi. Ksilolde 10 dakika bekletildi. Lamlara entellon damlatıldı. Lamlar lamelle kapatıldı.

Anti Actin, smooth muscle antibody ile boyama yapılması sonucu fibrozis 0-1-2-3-4 olan vakalarda fibröz septa ve lobül içi değerlendirildi. Sirozlu vakalarda fibröz septa ve nodül içi değerlendirildi. Boyama derecesi değerlendirilmesi şöyle yapıldı.

- 0 derece (negatif): Boyama olmaması veya alanın % 3' den az boyama olması
- +1 derece (hafif) : Alanın %3-33' lük bölümünde boyama olması
- +2 derece (orta) : Alanın %33-66' lık bölümünde boyama olması
- +3 derece (şiddetli): Alanın %66' lık bölümünden fazla boyama olması

İstatiksel analizde, fibrozis 0-1 Grup 1, fibrozis 2-3-4 Grup 2 ve siroz (fibrozis 5-6) Grup 3 olarak adlandırıldı.

HAİ skoruna göre derecelendirilme yapıldı. Skor 1-4: Minimal, skor 5-8: Hafif, skor: 9-12: Orta ve skor 13-18: Şiddetli nekroinflamatuvar aktivite olarak tanımlandı.

Faktör 8 ile damar sayımı yapılması için boyama yapıldı. Hepatik neo anjiogenezis durumunu değerlendirmek için yapıldı. Chalkley eyepiece graticule özel bir mikroskop ataçmanı ile değerlendirme yapıldı. 3 ayrı alanda grid başına düşen mikro damar sayıldı. Bu 3 alana düşen mikro damar sayılarının ortalaması alındı.

3.3. İstatiksel analiz

Veriler ortalama \pm Standart sapma (SD) veya yüzde (%) olarak sunuldu. Parametrik olma koşullarının sağlanması için n'in her grupta 30' un üstünde olması koşulunun yanında Kolmogorov Smirnov analizi ile varyansların homojen olup olmadığı test edildi. Gruplar ANOVA varyans analizi veya ki-kare ile karşılaştırıldı. Gruplar arasında farklılık olduğunda student- t test kullanılarak ikişerli karşılaştırmalar yapıldı. Değişkenler arası

ilişkilerin test edilmesinde Spearman's korelasyon analizi uygulandı. Veriler SPSS 15.0 paket programı kullanılarak yapıldı. P değeri <0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

4. SONUCLAR

4.1. Demografik ve etyolojik bulgular

Toplam 120 karaciğer biyopsisi yapılmış hasta çalışmaya alındı. Hastalar üç grupta inceledi. Gruplardaki hastaların yaş ortalamaları benzer dağılımdaydı. Cinsiyet dağılımlarına bakıldığında grup 3' de erkek hasta sayısı (% 75) fazla iken grup 1 (%42,5) ve grup 2 (%57,5) de bu fark gözlenmedi. Gruplar ikili olarak karşılaştırıldığında grup 1 ve 3 arasında farklılık saptanırken (p=0,003) , grup 1 ve 2 (p=0,184), grup 2 ve 3 (p=0,100) arasında fark saptanmadı. Demografik verilerin dağılımı Tablo 8' de verilmiştir.

Etiyolojiler açısından bakıldığında gruplar arasında belirgin farklılık saptandı (p<0.001). Grup 1 ve 2 benzer etiyolojilere sahipken (p=0,335) grup 1 ve 3 (<0,001), grup 2 ve 3 (<0,001) farklı etiyolojilere sahipti. Grup 3' de HBV +HDV birlikteliği diğer iki gruptan belirgin şekilde fazlaydı (<0,001). Grupların etiyolojik nedenlerinin dağılımı Tablo 8' de görülmektedir.

Tablo 8: Hastaların gruplara göre demografik verileri ve etiyolojilerinin dağılımı

	Grup 1 (n=40)	Grup 2 (n=40)	Grup 3 (n=40)	p değeri
Yaş (ortalama±SD)	46,2 ± 12,6	52,1 ± 12,9	46,6 ± 9,9	0,52
Cinsiyet (erkek, %)	17 (42,5)	23 (57,5)	30 (75)	0,013
Etiyoloji (n,%)				
HBV	23 (57,5)	20 (50)	11 (27,5)	0,019
HCV	16 (40)	16 (40)	6 (15)	0,021
HBV+ HDV	0	3 (7,5)	22 (55)	<0,001
HBV+HCV	1 (2,5)	1 (2,5)	1 (2,5)	1,0

SD: Standart Deviasyon,

n: Hasta sayısı

HBV: Hepatit B Virüs

HCV: Hepatit C Virüs

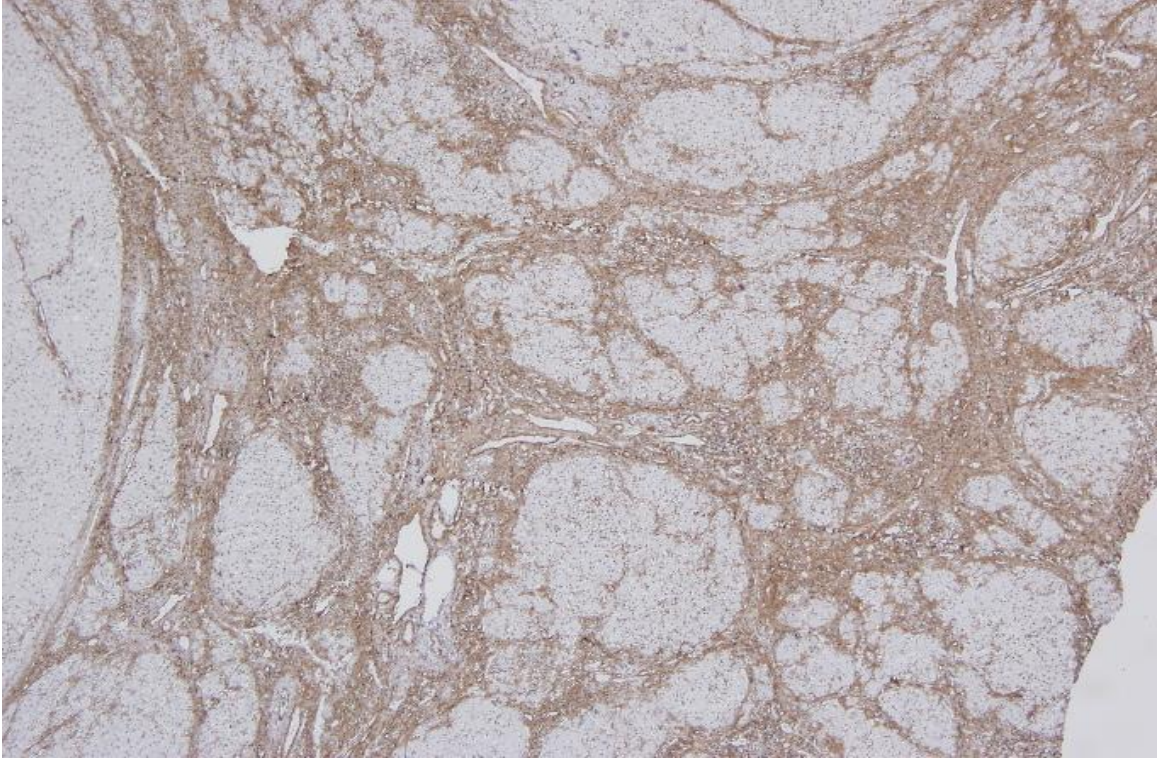
HDV: Hepatit D Virüs

p değeri <0,05

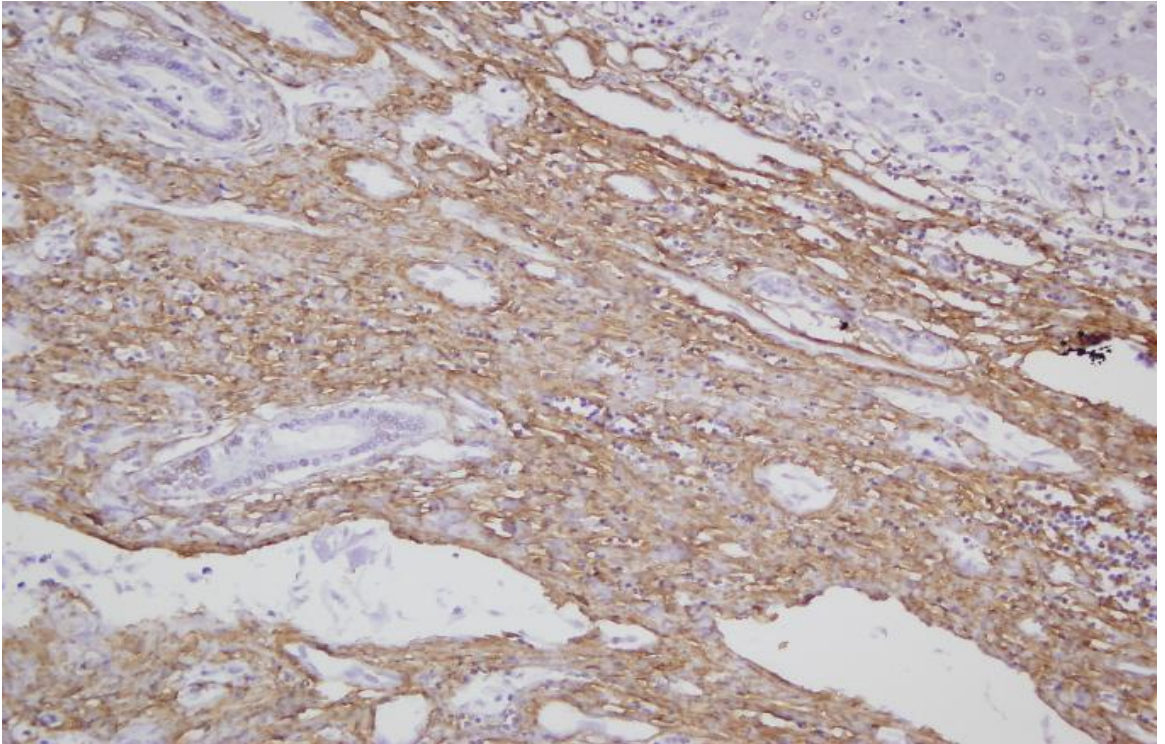
4.2. İmmunhistokimyasal olarak değerlendirme

Gruplar arasındaki fibroz septada SMA boyanmasına bakıldığında belirgin farklılık sağlandı (p<0,001). Şekil 4, 5 ve 6 'da sirotik karaciğerde fibröz septada +3 boyanma

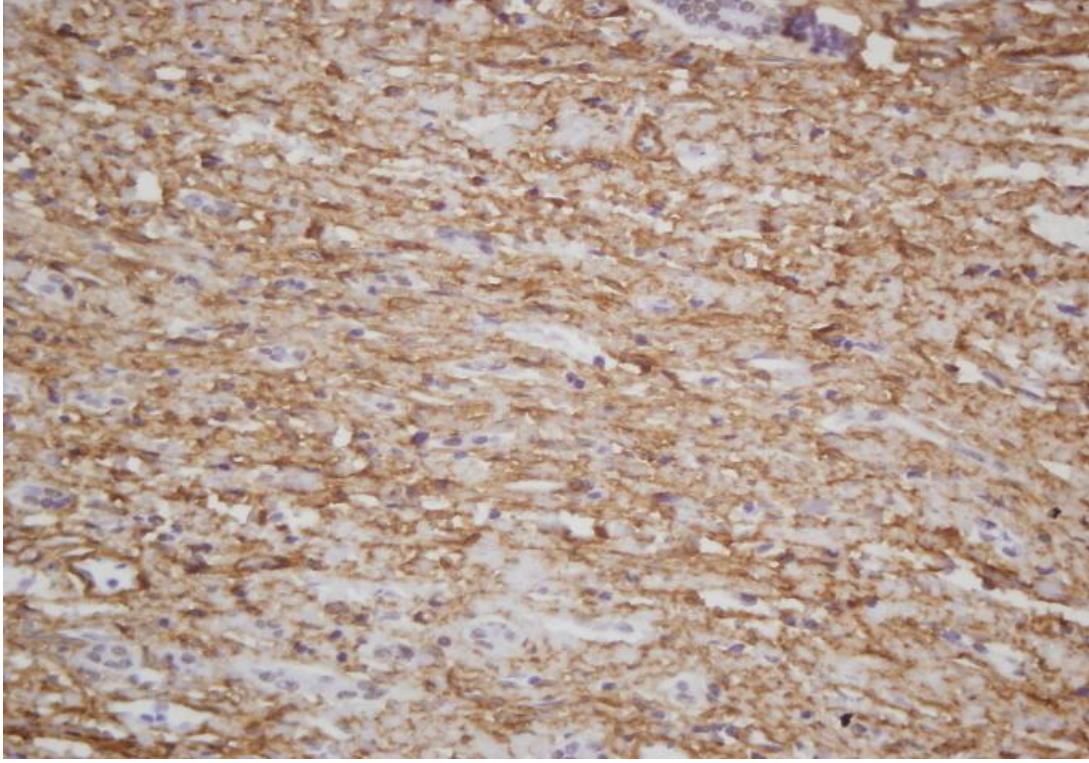
gösterilmiştir. Şekil 7' de karaciğerde fibröz septada + 2 boyanma gösterilmiş olup şekil 8 ve 9' da SMA boyanması olmayan karaciğer dokusu gösterilmiştir.



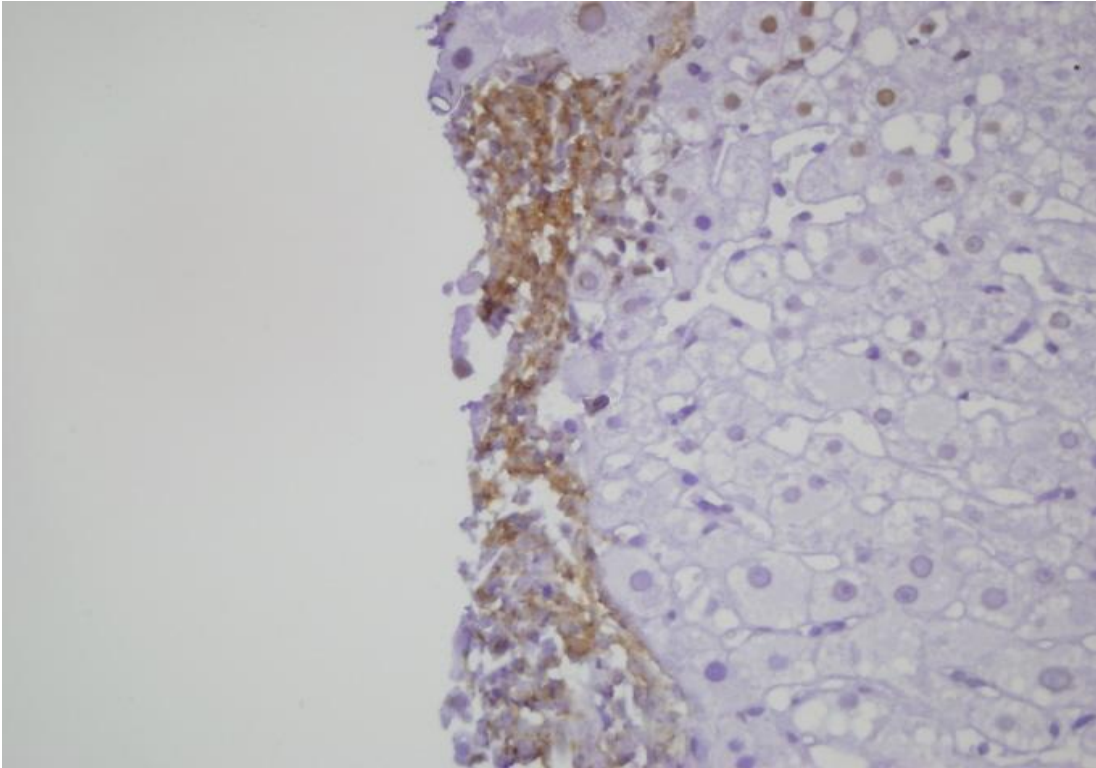
Şekil 4: Sirotik karaciğerde fibröz septada +3 SMA antikoru boyanması (X4 büyütme)



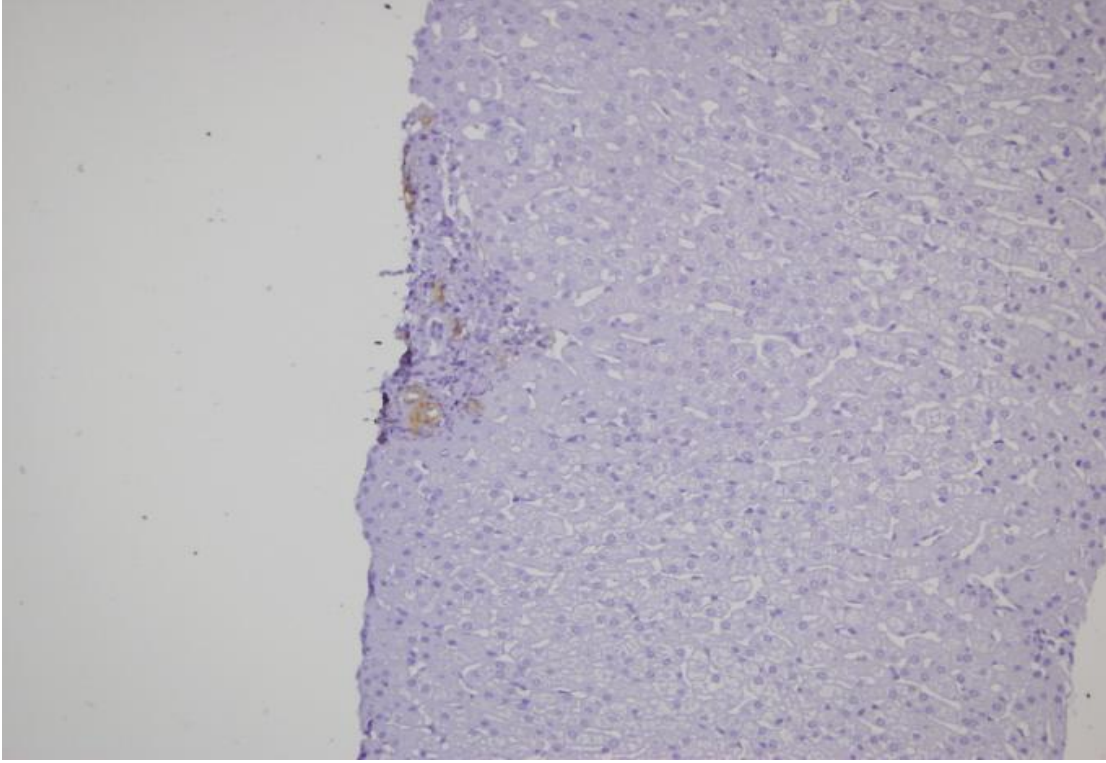
Şekil 5: Sirotik karaciğerde fibröz septada +3 SMA antikoru boyanması (X20)



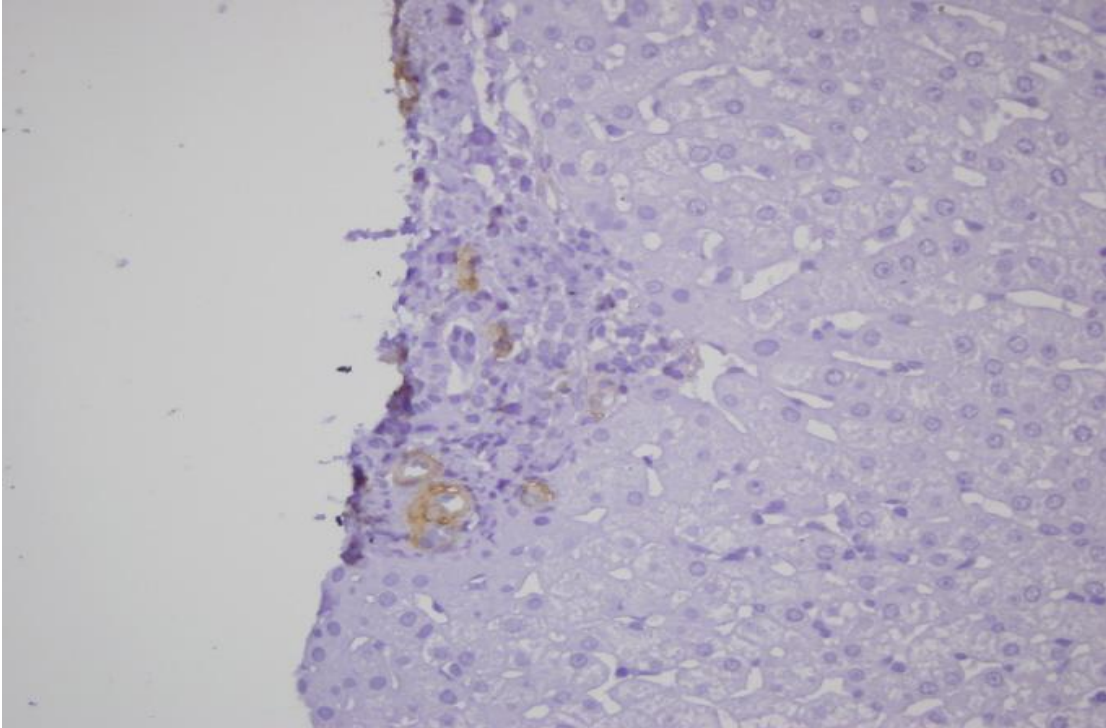
Şekil 6:Sirotik karaciğerde septada +3 SMA antikoru boyanması (X40)



Şekil 7: Karaciğerde fibröz septada +2 SMA boyaması (x40)



Şekil 8: Karaciğerde sinüsoidal ve portal alanlarda negatif SMA boyaması (x20)



Şekil 9: Karaciğerde sinüsoidal ve portal alanlarda negatif SMA boyaması (X40)

İkili olarak gruplar karşılaştırıldığında sırası ile grup 1 ve 2 (0,007), grup 1 ve 3 (<0,001), grup 2 ve 3 (<0,001) birbirinden farklı boyanma dereceleri gösterdi. Grup 1 de boyanma derecesi 0 (%40) ve +1 (%52,5) de yoğunlaşırken Grup 3 de +2 (%50) ve +3 (%42,5) de yoğunlaştı. Gruplar ve fibroz septada boyanma derecelerinin ayrıntılı dağılımı Tablo 9’ da görülmektedir.

Tablo 9: Fibroz septada SMA boyanma dereceleri ve faktör 8 ekspresyon düzeyinin gruplara göre dağılımı

	Grup 1 (n=40)	Grup 2 (n=40)	Grup 3 (n=40)
Boyanma Derecesi n (%)			
0	16 (40)	9 (22,5)	0
+1	21 (52,5)	18 (45)	3 (7,5)
+2	3 (7,5)	13 (32,5)	20 (50)
+3	0	0	17 (42,5)
Faktör 8 eksp. (ort \pm SD)	0,09 \pm 0,23	0,81 \pm 0,99	3,5 \pm 1,4

Alfa-SMA ekspresyonu:

Grup 1 ile 2 karşılaştırıldığında: p:0,007

Grup 1 ile 3 karşılaştırıldığında: p<0,001

Grup 2 ile 3 karşılaştırıldığında: p<0,001

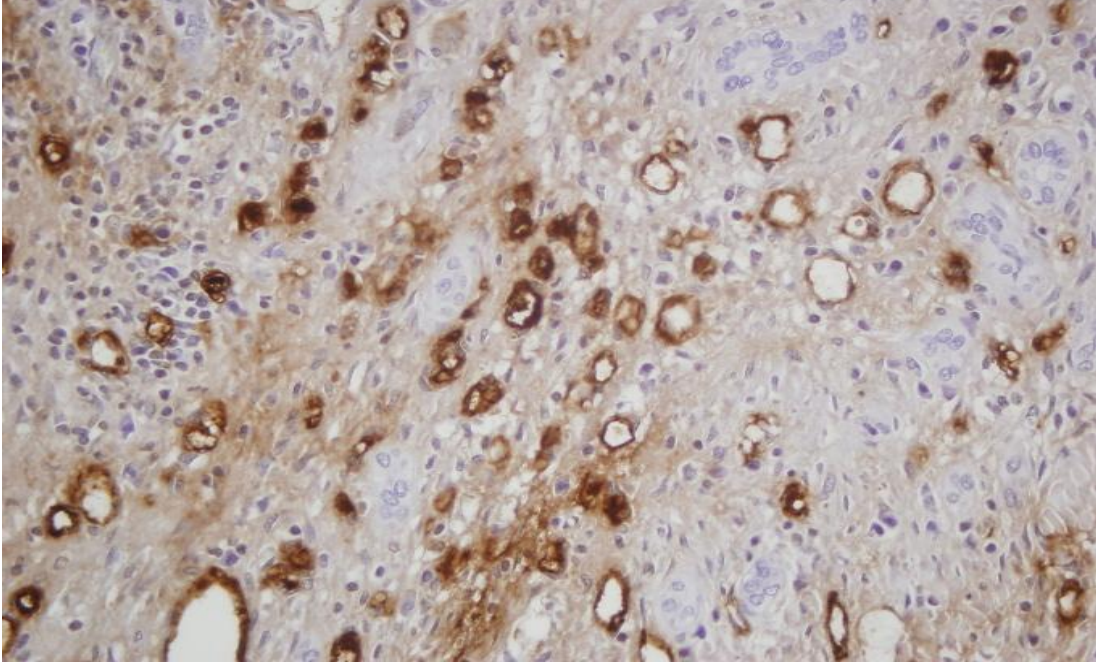
Faktör 8 ekspresyonu:

Grup 1 ile 2 karşılaştırıldığında: p<0,001

Grup 1 ile 3 karşılaştırıldığında: p<0,001

Grup 2 ile 3 karşılaştırıldığında: p<0,001

Gruplar arasında faktör 8 ekspresyon düzeyine bakıldığında belirgin farklılık olduğu görüldü ($p<0,001$). Grup 3 de ekspresyon belirgin şekilde diğer gruplardan fazlaydı. Şekil 10' da Faktör 8 ile boyanmış sirotik karaciğer izlenmektedir.



Şekil 10: Sirotik karaciğerde Faktör 8 boyaması ile artmış vasküler proliferasyon (x40)

Fibröz septadaki boyanma derecesi ile cinsiyet değerlendirildiğinde belirgin farklılık saptandı ($p=0,008$). Kadınlar daha hafif derecede boyanma gösterirken (0 ve +1) erkekler daha ağır derecede (+2 ve +3) boyanma gösterdi (Tablo 10). Fibroz septada SMA boyanması ile etioloji karşılaştırıldığında nedene göre boyanma derecesinde anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). HBV+HDV birlikteliği olan hastalarda +3 boyanma yoğunluktaiken HBV veya HCV li olgularda daha hafif boyanma (0, +1) düzeyleri saptandı. Bunun nedeni HBV+HDV' li sirozluların daha fazla olması olabilir.

Faktör 8 düzeyi ekspresyonu ile ilişkisine bakıldığında fibröz septada SMA boyanma dereceleri ile ekspresyon arasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). Boyanma derecesi arttıkça ekspresyon düzeyinde arttığı görüldü. (Tablo 10)

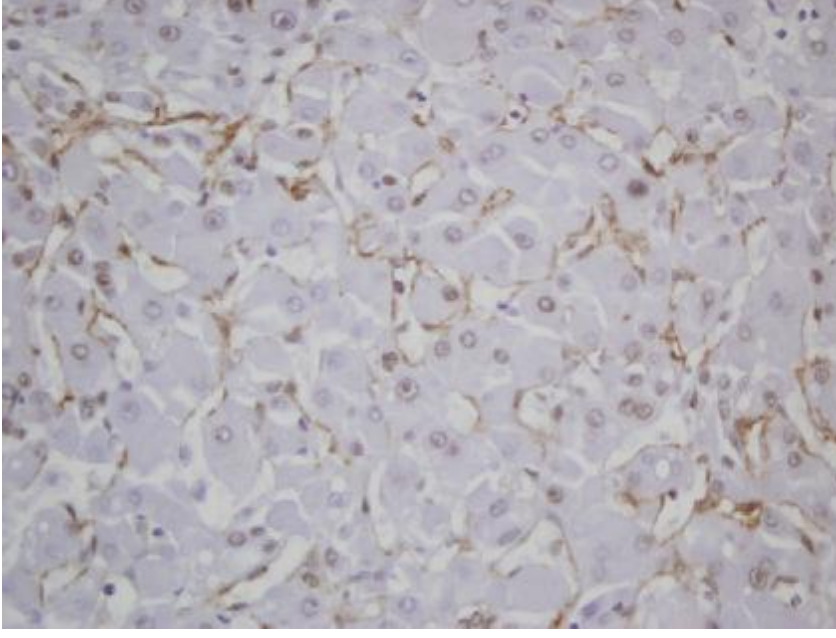
Tablo 10: Fibroz septadaki boyanma derecelerinin cinsiyet ve etiyolojiye göre dağılımları

Fibröz septa (n=120)				
	0 (n=25)	+1 (n=42)	+2 (n=36)	+3 (n=17)
Cinsiyet(erkek,%)	11 (%44)	19(%45,2)	28(%77)	12(%70)
Etiyoloji (n,%)				
HBV (54)	14 (%56)	20 (%47)	17 (%47)	3(%17)
HCV (38)	10(%40)	18(%48)	8 (%22)	2(%11)
HBV+ HDV (25)	1 (%4)	2 (%4,7)	10 (%36)	12(%70)
HBV+HCV (3)	0	2 (%4,7)	1(%2,7)	0
Faktör 8 eksp. (ort ± SD)	0,23 ± 0,49	0,55 ± 0,98	2,2 ± 1,8	3,8 ± 1,3

Noduldeki SMA boyanması sadece grup 3 hastalarında değerlendirildi. Tüm hastalarda değişen derecelerde boyanma saptandı. Boyanma derecesinin dağılımı Tablo 11 da verilmiştir. Nodulde +3 SMA boyanması olan bir örnek Şekil 11’de gösterilmiştir.

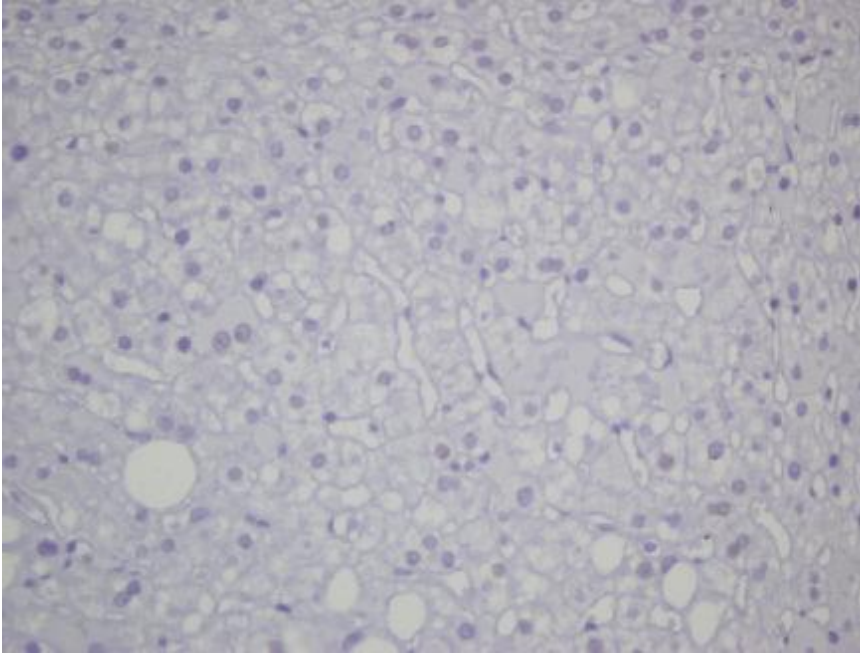
Tablo 11: Nodüldeki SMA boyanmalarının dağılımı

	Siroz (n=40)
Boyanma Derecesi n (%)	
+1	14 (35)
+2	18 (45)
+3	8 (20)



Şekil 11: Sirotik karaciğerde nodülde sinüzoidal +3 SMA antikoru boyanması (X40)

Grup 1 ve grup 2 hastaların karaciğer lobül içi SMA boyanması olmamıştır. Şekil 12’de gösterilmiştir.



Şekil 12: Karaciğerde lobül içi negatif SMA boyanması (X40)

Nodüldeki boyanma ile cinsiyet arasındaki ilişki değerlendirildiğinde kadın ve erkek hastalar arasında boyanma derecesi açısından fark saptanmadı ($p=0,490$). Etiyolojilere bakıldığında fibröz septadaki boyanma özelliklerine benzer şekilde ağır derecede boyanma olan olguların çoğunluğu HBV+HDV (% 75) iken HBV veya HCV li olgular daha hafif derecede boyandı. Boyanma dereceleri ve nedenlerin dağılımı tablo 12’ de verilmiştir. Faktör 8 ekspresyon düzeyi ile nodüldeki boyanma arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,373$).

Tablo 12: Nodüldeki boyanma derecelerinin cinsiyet ve etiyojiye göre dağılımları

	Nodül (n=40)		
	+1 (n=14)	+2 (n=18)	+3 (n=8)
Cinsiyet (erkek, %)	10 (%71,4)	15 (%83,3)	5(%62,5)
Etiyoloji (n,%)			
HBV	6 (%42,8)	4 (%22,2)	1 (%12,5)
HCV	2 (%14,2)	3 (%16,6)	1 (%12,5)
HBV+ HDV	6 (%42,8)	10 (%55,5)	6 (%75)
HBV+ HCV	0	1 (%5,5)	0

Grupların HAI skorlarına bakıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı ($<0,001$). Grup 1’ de hastaların skorları çoğunlukla minimal ve hafifken grup 3’ de orta veya şiddetli olarak bulundu. Grupların HAI skorlarının dağılımı Tablo 13’ de gösterilmiştir.

Tablo 13: Hasta gruplarına göre HAI skorları

	Hafif (n=40)	Orta (n=40)	Siroz (n=40)
Minimal	15 (37,5)	1 (2,5)	0
Hafif	23 (57,5)	21 (52,5)	6 (15)
Orta	2 (5)	16 (40)	25 (62,5)
Şiddetli	0	2 (5,0)	5 (12,5)

Erkek hastalarda HAI skorları daha yüksek görünmekle birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,107$). Etiyoloji ile HAI skoru arasındaki ilişki değerlendirildiğinde şiddet ile etiyojik neden arasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$).

Fibröz septada boyanma dereceleri ile HAI skorlarına bakıldığında gruplar arasında farklılık saptandı (<0,001). Orta ve şiddetli hastalarda daha çok +2 ve +3 boyanma saptandı. Dağılım ve yüzdeleri tablo 14 de verilmiştir.

Fibröz septada SMA boyanma derecelerine benzer şekilde HAI grupları ile faktör 8 ekspresyon düzeyi arasında anlamlı farklılık vardı (p=0,017) ve şiddet arttıkça ekspresyon düzeyi de artış göstermekteydi.

Tablo 14: HAI skoruna göre cinsiyet, etiyojoloji ve fibroz septada SMA boyanma dereceleri ve faktör 8 ekspresyon düzeyi

	Minimal (n=16)	Hafif (n=50)	Orta (n=43)	Şiddetli (n=7)
Cinsiyet (erkek, %)	5 (31,3)	28 (56)	28 (65,1)	5 (71,4)
Etiyojoloji (n,%)				
HBV	15 (93,8)	21 (42)	12 (27,9)	4 (57,1)
HCV	1 (6,3)	24 (48)	13 (30,2)	0
HBV+ HDV	0	4 (8)	16 (37,2)	3 (42,9)
HBV+HCV	0	1 (2)	2 (4,2)	0
Fibröz Septada SMA Boyanma Derecesi n (%)				
0	6 (37,5)	15 (30)	4 (9,3)	0
+1	7 (43,8)	23 (46)	10 (23,3)	2 (28,6)
+2	3 (18,8)	10 (20)	21 (48,8)	2 (28,6)
+3	0	2 (4)	8 (18,6)	3 (42,9)
Faktör 8 eksp. (ort ± SD)	0,14 ± 0,31	0,64 ± 1,0	2,4 ± 2,0	3,4 ± 1,3

Etiyojoloji ile fibröz septada boyanma derecesi, HAI skoru ve faktör 8 ekspresyonu arasında korelasyon saptanmıştır. Tablo 15' de buna ek olarak yaş, cinsiyet ve noduldeki boyanmaların ilişkileri özetlenmiştir.

Tablo 15: Fibroz septa ve noduldeki SMA boyanmaları ile yaş, cinsiyet ve etiyoloji, faktör 8 ekspresyon düzeyi ile korelasyonu

	Yaş		Cinsiyet		Etiyoloji		Fibröz Septa		Nodüldeki SMA		HAI grup	
	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r
Cinsiyet	0,22	0,11										
Etiyoloji	0,65	-,04	0,67	-,03								
Fibröz Septa	0,82	-,02	0,003	0,27	<0,001	0,32						
Nodüldeki SMA	0,21	-,02	0,86	-,02	0,10	-,26	0,004	0,44				
HAI grup	0,30	0,09	0,02	0,20	<0,001	0,38	<0,001	0,465	0,92	-0,1		
Faktör 8 eksp.	0,68	0,03	<0,001	0,31	<0,001	0,35	<0,001	0,68	0,53	0,10	<0,001	0,62

r: korelasyon katsayısı

5. TARTIŞMA

Hepatik fibrozis akut veya kronik karaciğer hasarı sonrası interstisyel ekstrasellüler matriks (ECM) birikimi anlamına gelmektedir. Etyolojiden bağımsız olarak siroz veya son dönem fibrozis; hepatik mimarinin bozulması, skarların etrafını saran hepatosit nodüllerinin olduğu geniş bantların oluşması ve mikrovasküler yapıda gelişen değişikliklere bağlıdır. Bu değişiklikler karaciğer fonksiyonlarını bozmakta ve portal hipertansiyona neden olmaktadır [11].

Kronik viral hepatitlere bağlı olgularda fibrozis gelişmesi hepatik hasarın güçlü bir delilidir. Fibrozis periportal, perisellüler, perivenüler, köprüleşme veya diğer formlarda olabilir [104].

Karaciğer fibrozisi kaskadı birkaç basamakta gelişir. HSCs' ler ve Kupffer hücrelerin aktivasyonu, HSCs' in göçü ve proliferasyonu, ECM sentezi ve depolanması, skar dokunun yeniden düzenlemesi, yara kontraksiyonu ve sonunda da HSCs' in apoptozisi oluşmasıyla meydana gelir [107-109].

HSCs' lerin proliferasyonu ve farklılaşması hepatik fibrozisin gelişmesiyle ilgilidir. HSCs' lerin a-SMA ekspresyonu ettiği daha önceki birçok çalışmada gösterilmiştir [130,131].

N.Akpolat ve ark. Kronik HBV' de alfa-SMA ekspresyonunu değerlendirmişler. Fibrozis skoru ile korele şekilde periportal, perisentral ve perisinüzoidal alanlarda alfa-SMA ekspresyonu saptamışlar. Bunun da fibrozis gelişiminde HSCs' lerin önemli bir rol oynadığının desteklediğini belirtmişler. Ayrıca fibrozisi olmayan ama artmış alfa-SMA ekspresyonu olan olgularda nekroinflamatuvar aktivitenin belirgin olduğunu saptamışlar. Dolayısıyla bu durumun fibrozis gelişiminin bir habercisi olabileceğini belirtmişler [104].

Tomanovic ve ark. Kronik HCV' li olgular ve karaciğer hastalığı olmayan kontrol grubu hastalarının karaciğer biyopsilerinde HSCs aktivasyonunu alfa-SMA ekspresyonu ile değerlendirmişler. Portal alanda ve fibröz septada SMA ekspresyonu ile fibrozis evresi arasında korelasyon bulunmuş. Ancak nekroinflamatuvar aktivite (HAİ) derecesi ile SMA ekspresyonu arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamış. Yine HAİ derecesi ile fibrozis evresi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamış [113].

Bizim çalışmamızda da fibrozis evresi ile fibröz septadaki SMA ekspresyonu arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur.($p<0,001$) Ayrıca sirotik olgularda diğer fibrozis grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha fazla SMA ekspresyonu saptandı. Bu da HSCs' lerin siroz oluşumunda çok önemli bir rol oynadığını göstermektedir. HAİ derecesi ve fibrozis evresi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Yine HAİ derecesi ile fibröz

septada SMA ekspresyonunun daha fazla olduğu saptanmıştır. Özellikle HBV+HDV' li hasta grubunda HAI derecesinin daha yüksek olduğunu saptadık.

Hafif ve orta fibroz evrelerinde lobül içinde sinüzoidal hücrelerde SMA boyanması olmadı. Bunun sebebi HSCs' lerin apoptozise uğramış olabilesinden veya immunhistokimyasal teknikteki farklılıklardan dolayı olabilir.

Chia-Ming Chu ve ark. Kronik hepatit B ve C 'li hastalarda alfa-SMA antikorunu boyaması yaparak nekroinflamatuvar derece ve fibrozis evresi ile HSCs aktivasyon endeksi arasındaki ilişkiyi değerlendirmişler. Hem kronik HBV hem de kronik HCV' liler de nekroinflamatuvar derece ve fibrozis evresi ile korele bir şekilde, anlamlı olarak HSCs aktivasyonunu göstermişler. Ancak kronik HCV' li olgularda HSCs aktivasyon indeksinin kronik HBV' li olgulara göre daha yüksek saptamışlar [112].

Bizim çalışmamızda kronik HBV, HCV, HBV+HDV, HBV+HCV etyolojilerine bağlı hepatik fibrozis evrelerinde ve sirozda HSC aktivasyonu değerlendirildi. Çalışmamız bu dört grubu karşılaştırdı. Özellikle kronik HBV+HDV' ye bağlı sirotik olguları diğer etyolojik nedenlerle karşılaştırıldığında SMA ekspresyonunun anlamlı olarak daha fazla olduğunu saptadık. Bunun nedeni sirozlu olguların daha çok HBV+HDV' li olgulardan oluşmuş olmasından dolayı olabilir.

Karaciğerde yeni damar oluşumlarının saptanması ve damarsal mimarinin anormal olması hepatik fibrozisin, siroza ve karaciğer kanserine ilerlemesiyle ilgili bir süreçtir. Kronik karaciğer hastalığı intravasküler remodelling ile karakterizedir. Vasküler remodelling, sinuzoidlerin kapillerizasyonu, fibrogenesis ve intrahepatik şantların gelişmesini içerir. Fibrogenesis ve intrahepatik şantlar, hepatik vasküler direncin artmasına (bu yüzden portal basıncın artmasına) ve efektif hepatik akımın azalmasına (bundan dolayı karaciğer yetmezliğine) neden olur [114].

Hepatik neo anjiogenez kronik karaciğer hastalıklarının seyri sırasında porto sistemik şantların gelişimini değiştirir, splanik kan akımını artırır. Böylece sirozun komplikasyonları olan hepatik ensefalopati, asit ve özefageal varis kanamalarının gelişmesinde önemli bir rol oynar. Ayrıca hepatik anjiogenezis hepatosellüler karsinomun büyümesine ve progresyonuna önemli katkı yapar [117].

Bizim çalışmamızda Faktör 8 antijeni kullanarak yeni mikro damar oluşumları Chalkley metodu ile sayıldı. Sirotik olgularda diğer fibrozis evresi ile karşılaştırıldığında neo anjiogenezisin daha fazla olduğu saptandı. Bu da portal kan akımına direncin artmasına, kollaterallerin oluşmasına ve sirotik komplikasyonların oluşmasına sebep olur.

HAI şiddeti arttıkça neoangiogenezin arttığını saptadık. Yine fibröz septada SMA ekspresyonu ile korele şekilde neoangiogenezis saptandı. Bu da HSC aktivasyonunun neoangiogenez oluşumundaki katkısını açıklayabilir.

AD Amarpukar ve ark. Kronik HBV, HCV, diğer sirotik olgular ve HCC ‘ de VEGF ve CD34 antijeni kullanarak neoangiogenezi değerlendirmişler. Fibrozis evresi arttıkça neoangiogenezinin anlamlı şekilde arttığını saptamışlar. Ancak etyolojiler arasında VEGF, CD34 ekspresyonu açısından anlamlı bir fark saptamamışlar. Ayrıca HCC’ li olgularda VEGF ve CD34 ekspresyonunun kronik karaciğer hastalıklarına göre daha yüksek olduğunu saptamışlar [127].

Sirozun major bir komplikasyonu olan hepatoselüler karsinomu için yeni tirozin kinaz inhibitörü Sorafenib’ in yararlı etkileri deneysel ve klinik çalışmalarda kanıtlanmıştır. Bu yüzden Sorafenib HCC için onay almıştır. Sorafenib’ in sirotik ve portal hipertansifli ratlarda VEGF, PDGF ve Ras yolunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Yaklaşık %80 civarında splanknik neovaskülarizasyonu azalttığı; sistemik ve splenik hiperdinamik dolaşımı çok anlamlı olacak şekilde hafiflettiği saptanmıştır. Ek olarak da portosistemik kollateraller alanları anlamlı şekilde azalttığı saptanmıştır [117].

Sonuç olarak hepatik neoangiogenez ve fibrozis gelişimi birbiriyle ilişkili süreçlerdir. Bu yüzden VEGF veya HSC aktivasyonu engelleyecek ajanların araştırılması kronik karaciğer hastalıklarının ilerlemesini engelleyebilir. Bunun için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

6.KAYNAKLAR

1. Nolte W, Ramadori G. Cirrhosis. In: Porro G, ed. Gastroenterology and Hepatology: The McGraw-Hill Company, 1999: 549-558.
2. Raymond T. Chung, Daniel V. Podolsky. Cirrhosis and its complications. Harrison's Principles of Internal Medicine 16th Edition 2005; 1858-1859
3. Özbay G. Karaciğer sirozunun patolojisi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi No: **28** • Ocak 2002; s. 97-100
4. Clinical, Virologic, And Pathologic Significance Of Elevated Serum Alpha- Fetoprotein levels in Patients With Chronic Hepatitis C 1998,147-149
5. Xiao-Mao Li, Keywords: Tissue Polypeptide Specific Antigen, Liver Cirrhosis, Hepatitis, Hepatocellular Carcinoma, Diagnosis, Tumor Marker 7 ISSN 1007-9327 CN 141219/R World J Gastroenterol 2005 May 14; **11** (18): 2841-3
6. Brown J, Dourakis S, Karayiannis P, et al. Seroprevalence of hepatitis C virus nucleocapsid antibodies in patient with cryptogenic chronic liver disease. Hepatology 1992; **15**: 175-9
7. Memik F, Dolar E. Klinik Gastroenteroloji Nobel&Güneş Tıp Kitapevi 2005; Karaciğer sirozu Bölüm 48-49 s: 626-653
8. Ökten A, Mungan Z, Çakaloğlu Y. Gastroenteropatoloji Nobel Tıp Kitapevi 2001; Karaciğer Sirozu s: 449-467
9. Karagöz İ, Haktanır A. Kronik karaciğer hastalıkları. Tıp Araştırması Dergisi 2004; **2**(2): 33-40
10. Merck-Manual 7th edition chapter; 41, page 372
11. Guo J, and Friedman SL. Hepatic Fibrogenesis, Semin in Liver Dis. 2007 Nov; **27**(4): 413-26
12. Schuppan D, Ruehl M, Somasundaram R, Hahn EG. Matrix as a modulator of hepatic fibrogenesis. Semin Liver Dis. 2001; **21**: 351-372
13. Rojkind M, Giambrone MA, Biempica L. Collagen types in normal and cirrhotic liver. Gastroenterology 1979; **76**: 710-719
14. McGuire RF, Bissell DM, Boyles J, Roll FJ. Role of extracellular matrix in regulating fenestrations of sinusoidal endothelial cells isolated from normal rat liver. Hepatology 1992; **15**: 989-997

15. Corpechot C, Barbu V, Wendum D, et al. Hypoxia-induced VEGF and collagen I expressions are associated with angiogenesis and fibrogenesis in experimental cirrhosis. *Hepatology* 2002; **35**: 1010-1021
16. Medina J, Arroyo AG, Sanchez-Madrid F, Moreno-Otero R. Angiogenesis in chronic inflammatory liver disease. *Hepatology* 2004; **39**: 1185-1195
17. Nieto N, Friedman SL, Cederbaum AI. Cytochrome P4502E1-derived reactive oxygen species mediate paracrine stimulation of collagen I protein synthesis by hepatic stellate cells. *J Biol Chem* 2002; **277**: 9853-9864
18. Galli A, Svegliati-Baroni G, Ceni E, et al. Oxidative stress stimulates proliferation and invasiveness of hepatic stellate cells via MMP2-mediated mechanism. *Hepatology* 2005; **41**: 1074-1084
19. Ankoma-Sey V, Wang Y, Dai Z. Hypoxic stimulation of vascular endothelial growth factor expression in activated rat hepatic stellate cells. *Hepatology* 2000; **31**: 141-148
20. Wang YQ, Luk JM, Ikeda K et al. Regulatory role of vHL/HIF-1 alpha in hypoxia-induced VEGF production in hepatic stellate cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; **317**: 358-362
21. Jeong WI, Do SH, Yun HS, et al. Hypoxia potentiates transforming growth factor-beta expression of hepatocyte during the cirrhotic condition in rat liver. *Liver Int* 2004; **24**: 658-668
22. Henderson NC, Iredale JP. Liver fibrosis: cellular mechanisms of progression and resolution. *Clin Sci (Lond)* 2007; **112**: 265-280
23. Tsukamoto H. Redox regulation of cytokine expression in Kupffer cells. *Antioxid Redox Signal* 2002; **4**: 741-748
24. Marra F, Valente AJ, Pinzani M, Abboud HE. Cultured human liver fat-storing cells produce monocyte chemoattractant protein-1. Regulation by proinflammatory cytokines. *J Clin Invest* 1993; **92**: 1674-1680
25. Guicciardi ME, Gores GJ. Apoptosis: a mechanism of an acute and chronic liver injury. *Gut* 2005; **54**: 1024-1033
26. Canbay A, Feldstein AE, Higuchi H, et al. Kupffer cell engulfment of apoptotic bodies stimulates death ligand and cytokine expression. *Hepatology* 2003; **38**: 1188-1198
27. Zhan SS, Jiang JX, Wu J, et al. Phagocytosis of apoptotic bodies by hepatic stellate cells induces NADPH oxidase and is associated with liver fibrosis in vivo. *Hepatology* 2006; **43**: 435-443

28. Canbay A, Friedman S, Gores GJ. Apoptosis: the nexus of liver injury and fibrosis. *Hepatology* 2004; **39**: 273-278
29. Adams LA, Angulo P. Recent concepts in non-alcoholic fatty liver disease. *Diabet Med* 2005; **22**: 1129-1133
30. Machado M, Cortez-Pinto H. Non-alcoholic steatohepatitis and metabolic syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; **9**: 637-642
31. Fartoux L, Poujol-Robert A, Guéchet J, Wendum D, Poupon R, Serfaty L. Insulin resistance is a cause of steatosis and fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Gut* 2005; **54**: 1003-1008
32. Wals MJ, Vanags DM, Clouston AD, et al. Steatosis and liver cell apoptosis in chronic hepatitis C: a mechanism for increased liver injury. *Hepatology* 2004; **39**: 1230-1238
33. Ekstedt M, Frazen LE, Mathiesen UL, et al. Long term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; **44**: 865-873
34. Walsh MJ, Jonsson JR, Richardson MM, et al: Nonresponse to antiviral therapy is associated with obesity and increased hepatic expression of cytokine signalling 3 (SOCS-3) in patients with chronic hepatitis C, viral genotype 1. *Gut* 2006; **55**: 529-535
35. Harrison SA, Brunt EM, Qazi RA, et al. Effect of significant histologic steatosis or steatohepatitis on response to antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; **3**: 604-609
36. Ng VL, Sabla GE, Melin-Aldana H, Kelley-Loughnane N, Degen JL, Bezerra JA. Plasminogen deficiency results in poor clearance of non-fibrin matrix and persistent activation of hepatic stellate cells after an acute injury. *J Hepatol* 2001; **35**: 781-789
37. Issa R, Zhou X, Constandinou CM, et al. Spontaneous recovery from micronodular cirrhosis: evidence for incomplete resolution associated with matrix cross-linking. *Gastroenterology* 2004; **126**: 1795-1808
38. Benyon RC, Arthur MJ. Extracellular matrix degradation and the role of hepatic stellate cells. *Semin Liver Dis* 2001; **21**: 373-384
39. Bigg HF, Rowan AD, Barker MD, Cawston TE. Activity of matrix metalloproteinase-9 against native collagen types I and III. *FEBS J* 2007; **274**: 1246-1255
40. Iredale JP, Benyon RC, Arthur MJ, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 messenger RNA expression is enhanced relative to interstitial collagenase messenger RNA in experimental liver injury and fibrosis. *Hepatology* 1996; **24**: 176-184

41. Yoshiji H, Kuriyama S, Miyamoto Y, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinases-1 promotes liver fibrosis development in a transgenic Mouse model. *Hepatology* 2000; **32**: 1248-1254
42. Murphy FR, Issa R, Zhou X, et al. Inhibition of apoptosis of activated hepatic stellate cells by tissue inhibitor of metalloproteinase-1 is mediated via effects on matrix metalloproteinase inhibition: implications for reversibility of liver fibrosis. *J Biol Chem* 2002; **277**: 11069-11076
43. Yoshiji H, Kuriyama S, Yoshii J, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinases-1 attenuates spontaneous liver fibrosis resolution in the transgenic Mouse. *Hepatology* 2002; **36**: 850-860
44. Parsons CJ, Bradford BU, Pan CQ, et al. Antifibrotic effects of a tissue inhibitor of metalloproteinase-1 antibody on established liver fibrosis in rats. *Hepatology* 2004; **40**: 1106-1115
45. Schulze-Krebs A, Preimel D, Popov Y, et al. Hepatitis C virus-replicating hepatocytes induce fibrogenic activation of hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 2005; **129**: 246-258
46. Bataller R, Paik YH, Lindquist JN, Lemasters JJ, Brenner DA. Hepatitis C virus core and nonstructural proteins induce fibrogenic effects in hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 2004; **126**: 529-540
47. Schäffler A, Schölmerich J, Büchler C. Mechanisms of disease: adipocytokines and visceral adipose tissue-emerging role in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; **2**: 273-280
48. Kaser S, Moschen A, Cayon A, et al. Adiponectin and its receptors in non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2005; **54**: 117-121
49. Friedman SL. Mechanisms of disease: mechanisms of hepatic fibrosis and therapeutic implications. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2004; **1**: 98-105
50. Iradale JP. Hepatic stellate cell behavior during resolution liver injury. *Semin Liver Dis* 2001; **21**: 427-436
51. Pinzani M. PDGF and signal transduction in hepatic stellate cells. *Front Biosci* 2002; **7**: d1720-d1726
52. Marra F, Grandaliano G, Valente AJ, Abboud HE. Thrombin stimulates proliferation of liver fat-storing cells and expression of monocyte chemoattractant protein-1: potential role in liver injury. *Hepatology* 1995; **22**: 780-787

53. Yang C, Zeisberg M, Mosterman B, et al. Liver fibrosis: insights into migration of hepatic stellate cells in response to extracellular matrix and growth factors. *Gastroenterology* 2003; **124**: 147-159
54. Patsenker E, Popov Y, Wiesner M, Goodman SL, Schuppan D. Pharmacological inhibition of the vitronectin receptor abrogates PDGF-BB-induced hepatic stellate cell migration and activation in vitro. *J Hepatol* 2007; **46**: 878-887
55. Lee JS, Kang Decker N, Chatterjee S, Yao J, Friedman S, Shah V. Mechanisms of nitric oxide interplay with Rho GTPase family members in modulation of actin membrane dynamics in pericytes and fibroblasts. *Am J Pathol* 2005; **166**: 1861-1870
56. Dooley S, Delvoux B, Lahme B, Mangasser-Stephan K, Gressner AM. Modulation of transforming growth factor beta response and signaling during transdifferentiation of rat hepatic stellate cells to myofibroblast. *Hepatology* 2000; **31**: 1094-1106
57. Pinzani M, Marra F. Cytokine receptors and signaling in hepatic stellate cells. *Semin Liver Dis* 2001; **21**: 397-416
58. Rockey DC. Vascular mediators in the injured liver. *Hepatology* 2003; **37**: 4-12
59. İredale JP. Cirrhosis: new research provides a basis for rational and targeted treatments. *BMJ* 2003;**327**:143-147
60. Okuno M, Kojima S, Akita K, et al. Retinoids in liver fibrosis and cancer. *Front Biosci* 2002; **7**: d204-d218
61. Li H, Zhang J, Huang G, et al. Effect of retinoid kapa receptor alpha (RXRalpha) transfection on the proliferation and phenotype of rat hepatic stellate cells in vitro. *Chin Med J (Engl)* 2002; **5**: 928-932
62. Hellemans K, Verbuyst P, Quartier E, et al. Diferential modulation of rat hepatic stellate phenotype by natural and synthetic retinoids. *Hepatology* 2004; **39**: 97-108
63. Paik YH, Schwabe RF, Batteller R, Russo MP, Jobin C, Brenner DA. Toll-like receptor 4 mediates inflammatory signalling by bacterial lipopolysaccharide in human hepatic stellate cells. *Hepatology* 2003; **37**: 1043-1055
64. Paik YH, Lee KS, Lee HJ, et al. Hepatic stellate cells primed with cytokines upregulate inflammation in response to peptidoglycan or lipoteichoic acid. *Lab Invest.* 2006; **86**: 676-686
65. Brun P, Castagliuolo I, Pinzani M, Palu G, Martines D. Exposure to bacterial cell wall products triggers an inflammatory phenotype in hepatic stellate cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Phsysiol* 2005; **289**: G571-G578

66. Viñas O, Bateller R, Sancho-Bru P, et al. Human hepatic stellate cells show features of antigen-presenting cells and stimulate lymphocyte proliferation. *Hepatology* 2003; **38**: 919-929
67. Wilnau F, Hegasy G, Weiskirchen R, et al. Ito cells are liver resident antigen-presenting cells for activating T cell responses. *Immunity* 2007; **26**: 117-129
68. Safadi R, Ohta M, Alvarez CE, et al. Immune stimulation of hepatic fibrogenesis by CD8 cells and attenuation by transgenic interleukin-10 from hepatocytes. *Gastroenterology* 2004; **127**: 870-882,
69. Radaeva S, Sun R, Jaruga B, Nguyen VT, Tian Z, Gao B. Natural killer cells ameliorate liver fibrosis by killing activated stellate cells in NKG2D-dependent and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-dependent manners. *Gastroenterology* 2006; **130**: 435-452
70. Jeong WI, Park O, Radaeva S, Gao B. STAT1 inhibits fibrosis in mice by inhibiting stellate cell proliferation and stimulating NK cell cytotoxicity. *Hepatology* 2006; **44**: 1441-1451
71. Bilzer M, Roggel F, Gerbes AL. Role of Kupffer cells in host defense and liver disease. *Liver Int* 2006; **26**: 1175-1186
72. Jarnagin WR, Rockey DC, Kotliansky VE, Wang SS, Bissel DM. Expression of variant fibronectins in wound healing: cellular source and biological activity of the EIIIA segment in rat hepatic fibrogenesis *J Cell Biol* 1994; **127**: 2037-2048
73. Sedlaczek N, Jia JD, Bauer M, et al. Proliferating bile duct epithelial cells are a major source of connective tissue growth factor in rat biliary fibrosis. *AM J Pathol* 2001; **158**: 1239-1244
74. Kinnman N, Hultcrantz R, Barbu V, et al. PDGF-mediated chemoattraction of hepatic stellate cells by bile duct segments in cholestatic liver injury. *Lab Invest* 2000; **80**: 697-707
75. Mehal WZ. Activation-induced cell death of hepatic stellate cells by the innate immune system. *Gastroenterology* 2006; **130**: 600-603
76. Melhem A, Muhanna N, Bishara A, et al. Anti-fibrotic activity of NK cells in experimental liver injury through killing of activated HSC. *J Hepatol* 2006; **45**: 60-71
77. Kaisho T, Akira S. Toll-like receptor function and signalling. *J Allergy Clin Immunol* 2006; **117**: 979-987

78. Schwabe RF, Seki E, Brenner DA. Toll-like receptor signalling in the liver. *Gastroenterology* 2006; **130**: 1886-1900
79. Yohe HC, O'Hara KA, Hunt JA, et al. Involvement of Toll-like receptor 4 in acetaminophen hepatotoxicity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; **290**: G1269-G1279
80. Isogawa M, Robek MD, Furuichi Y, Chisari FV. Toll-like receptor signalling inhibits hepatitis B virus replication in vivo *J Virol* 2005; **79**: 7269-7272
81. Breitkopf K, Godoy P, Ciuculan L, Singer MV, Dooley S. TGF-beta/Smad signaling in the injured liver. *Z Gastroenterol* 2006; **44**: 57-66
82. Inagaki Y, Okazaki I. Emerging insights into transforming growth factor beta Smad signal in hepatic fibrogenesis. *Gut* 2007; **56**: 284-292,
83. Danen EH. Integrins: regulators of tissue function and cancer progression. *Curr Pharm Des* 2005; **11**: 881-891
84. Jiang F, Parsons CJ, Stefanovic B. Gene expression profile of quiescent and activated rat hepatic stellate cells implicates Wnt signalling pathway in activation. *J Hepatol* 2006; **45**: 401-409
85. Jiménez W. Endocannabinoids and liver disease. *Hepatology* 2005; **41**: 983-985
86. Beaussier M, Wendum D, Schiffer E, et al. Prominent contribution of portal mesenchymal cells to liver fibrosis in ischemic and obstructive cholestatic injuries. *Lab Invest* 2007; **87**: 292-303
87. Novobrantseva TI, Majeau GR, Amatucci A, et al. Attenuated liver fibrosis in the absence of B cells. *J Clin Invest* 2005; **115**: 3072-3082
88. Goldman L, Ausiello D. Cecil Textbook of Medicine, 22. Baskı, Kısım 13; sayfa: 894-895
89. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri, 15. Baskı, Bölüm 11, Kısım 2; sayfa: 1709-1710
90. Sonsuz A. Karaciğer sirozunda hasta takibi ve klinik sorunlar. İ.Ü. Cerrahapaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitim Etkinlikleri Türkiye'de Sık Karşılaşılan Hastalıklar Sempozyum Dizisi. Sempozyum Dizisi No:58 Kasım 2007; sayfa: 99-112
91. Farnsworth N, Fagan SP, Berger DH, Awad SS. Child-Turcotte-Pugh versus MELD score as a predictor of outcome after elective and emergent surgery in cirrhotic patients. *Am J Surg* 2004; **188**: 580-583

92. Kamath KP, Weiser RH, Malinchoch MH, et al. A model to predict survival in patients with end stage liver disease. *Hepatology* 2001; **33**: 464-470
93. Moore KP, Wong F, Ginés P, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003; **38**: 258-266
94. McHutchinson JG: Differential Diagnosis of Ascites. *Seminars in Liver Disease*. 1997; **3**: 191-202
95. Ginés P, Cárdenas A, Arroyo A, Rodes J. Management of Cirrhosis and Ascites. *N Eng J Med* 2004; **350**: 1646-1654
96. Cárdenas A: Management of ascites and hepatic hydrothorax. *Best Practise & Resarch Clinical Gastroenterology*. 2007; **21**: 55-75
97. Ghassemi S, Garcia-Tsao G: Prevention and treatment of infections in patient with cirrhosis. *Best Practise & Resarch Clinical Gastroenterology*. 2007; **21**: 75-95
98. Cárdenas A & Ginés P. Management of hyponatremia in cirrhosis. In Ginés P, Arroyo V, Rodes J & Schrier R (eds.). *Ascites and renal dysfunction in liver disease*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2005, pp. 315-340
99. Cárdenas A, Kelleher T, Chopra S: Hepatic hydrothorax. *Alimentel Pharmacol Ther* 2004; **20**: 271-279
100. Ginés P: Diagnosis and treatment of hepatorenal syndrome. *Clinical Gastroenterology*. 2000; **14**: 945-957
- 101: Boyer TD: Portal Hypertension and Bleeding Oesophagial Varices. Zakim D, Boyer TD (ed): *Hepatology*, Philadelphia, W.B Saunders Comp, 572-615, 1990
102. Bosch J, Groszmann RJ: *Portal Hypertension, Pathophysiology and treatment*. Oxford, Blackwell scientific publications, 1994
103. Wright G, Jalan R: Management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Best Practise & Research Clinical Gastroenterology*. 2007; **21**: 95-110
104. Akpolat N, Yahsi S, Gokekmerdan A, Yalniz M, Demirbag K. The value of alpha-SMA in the evaluation of hepatic fibrosis severity in hepatitis B infection and cirrhosis devoplement: a histopathological and immunohistochemical study. *Histopathology* 2005; **47**(3): 276-280
105. Dooley S, Delvoux B, Streckert M, et al. Transforming growth factor β signal transduction in hepatic stellate cells via Smad 2/3 phosphorylation, a pathway that is abrogated during invitro progression to myofibroblast. *FEBS Letter* 2001; **502**: 4-10

106. Pereira RM, dos Santos RAS, da Costa Dias FL, Teixeira MM, Simões e Silva AC. Renin-angiotensin system in the pathogenesis of liver fibrosis. *World J Gastroenterol* 2009; **15**(21): 2579-2586
107. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005; **115**: 209-218
108. Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology* 2008; **134**: 1655-1669
109. Malhi H, Gores GJ. Cellular and molecular mechanisms of liver injury. *Gastroenterology* 2008; **134**: 1641-1654
110. Friedman SL. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. *Physiol Rev* 2008; **88**: 125-172
111. Īradale JP, Benyon RC, Pickering J, McCullen M, Northrop M, Pawley S, Hovell C, Arthur MJ. Mechanisms of spontaneous resolution of rat liver fibrosis. Hepatic stellate cell apoptosis and reduced hepatic expression of metalloproteinase inhibitors. *J Clin Invest* 1998; **102**: 538-549
112. Chu CM, Shyu WC, Liaw YF. Comparative studies on expression of alpha-smooth muscle actin in hepatic stellate cells in chronic hepatitis B and C. *Dig Dis Sci*. 2008; **53**(5): 1364-1369
113. Tomanovic NR, Boricic IV, Brasanac DC, Stojic ZM, Delic DS, Brmbolic BJ. Activated liver stellate cells in chronic viral C hepatitis: histopathological and immunohistochemical study. *J Gastrointest Liver Dis*. 2009; **18**(2): 163-167
114. Fernández M, Semela D, Bruix J, Colle I, Pinzani M, Bosch J. Angiogenesis in liver disease. *J Hepatol* 2009; **50**(3): 604-620
115. Bachem MG, Meyer D, Melchior R, Sell KM, Gressner AM. Activation of rat liver perisinusoidal lipocytes by transforming growth factors derived from myofibroblast like cells. A potential mechanism of self perpetuation in liver fibrogenesis. *J Clin Invest* 1992; **89**: 19-27
116. Campbell JS, Hughes SD, Gilbertson DG, Palmer TE, Holdren MS, Haran AC, Odell MM, Bauer RL, Ren HP, Haugen HS, Yeh MM, Fautso N. Platelet-derived growth factor C induces liver fibrosis, steatosis, and hepatocellular carcinoma. *Proc. Natl Acad Sci USA* 2005; **102**: 3389-3394
117. Paternostro C, David E, Novo E, Parola M. Hypoxia, angiogenesis and liver fibrogenesis in the progression of chronic liver diseases. *World J Gastroenterol*. 2010; **16**(3): 281-288

118. Khungar V, Han SH. A systematic review of side effects of nucleoside and nucleotide drugs used for treatment chronic hepatitis B. *Curr Hepat Rep.* 2010; **9**(2): 75-90
119. Bozdayı AM. Dirençli HBV: Moleküler mekanizmlar genotipik/fenotipik yöntemlerle tayin. II.Hepatoloji Okulu Laboratuardan kliniğine; Mayıs 2008
120. Savaş L. Hepatit B virüs enfeksiyonu: klinik IX. Viral Hepatit Kongresi; Nisan 2008
121. Bedossa P, Poynard T and the French METAVİR Cooperative Study Group. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996; **24**: 289-293
122. Choi MS, Yoo BC. Management of chronic hepatitis B with nucleoside and nucleotide analogues: a review of current guidelines. *Gut Liver.* 2010; **4**(1): 15-24
123. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology.* 2009; **50**(3): 661-662
124. Kandemir Ö. Kronik HCV enfeksiyonu korunma ve tedavi. IX. Viral Hepatit Kongresi; Nisan 2008
125. Saltoğlu N. İdeal HCV tedavisine klinik yaklaşım. IX. Viral Hepatit Kongresi; Nisan 2008
126. Yurdaydın C. Kronik Delta hepatiti-tedaviye algoritmik yaklaşım. II.Hepatoloji Okulu Laboratuardan kliniğine, Mayıs 2008
127. Amarapurkar AD, Amarapurkar DN, Vibhav S, Patel ND. Angiogenesis in chronic liver disease. *Ann Hepatol.* 2007; **6**(3): 170-173
128. Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem* 2000; **275**: 2247-2250
129. Gawrieh S, Papouchado BG, Burgart LJ, Kobayashi S, Charlton MR, Gores GJ. Early hepatic stellate cell activation predicts severe hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; **11**: 1207-1213
130. Kweon Y, Goodman ZD, Diestang JL, Schiff ER, Brown NA, Burkhardt E. Decreasing fibrogenesis: an immunohistochemical study of paired liver biopsies following lamivudine therapy for chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2001; **35**: 749-755
131. Guido M, Ruge M, Chemello L et al. Liver stellate cells in chronic viral hepatitis: the effect of interferon therapy. *J Hepatol.* 1996; **24**: 301-307
132. Çevikbaş U, Güllüoğlu MG. Kronik Hepatit B morfolojik özellikleri. Hepatit B ulusal uzlaşma metinleri Kasım 2003; sayfa: 91