

**T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
HASEKİ EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ  
3. İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ  
ŞEF Doç.Dr. A.Baki KUMBASAR**

**KARACİĞER HASTALIKLARINDA  
VASKÜLER ENDOTEL BÜYÜME FAKTÖR  
(VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR, VEGF)  
DÜZEYLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. Umut DEMİRCİ**

**İstanbul -2006**

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
HASEKİ EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ  
3. İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ  
ŞEF Doç.Dr. A.Baki KUMBASAR

**KARACİĞER HASTALIKLARINDA  
VASKÜLER ENDOTEL BÜYÜME FAKTÖR  
(VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR, VEGF)  
DÜZEYLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. Umut DEMİRCİ**

**İstanbul -2006**

# ÖNSÖZ

İç hastalıkları asistanlığım süresince mesleki eğitimim yanında her konuda desteğini gördüğüm, örnek aldığım Klinik Şefimiz Sayın Doç Dr. A.Baki Kumbasar'a,

Eğitimimde emeği geçen klinik bilgi ve tecrübesini bizlere aktaran Klinik Şef Muavinimiz Sayın A.Kadir Ergen'e,

Asistanlığım süresince bilgi ve yaklaşımı ile örnek aldığım çalışma azmini bizlere yansıtan manevi desteğini yanımda hissettiğim başasistanım Uzm. Dr.Esen Ger'e,

Eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım başasistanlarım Uzm. Dr. Sernaz Uzunoğlu'na, Uzm. Dr. M. Kemal Serez'e, Uzm. Dr. B. Ümit Üre'ye, Uzm. Dr. İsmail Cengiz'e, Uzm. Dr. Ayşegül Zobi Akpolat'a,

Tezimin çeşitli aşamalarında büyük yardımını gördüğüm Uzm. Dr. Esra Ataoğlu'na

Tezimin laboratuvar kısmını yürüten Dr. Alper Gümüş'e,

İç Hastalıkları asistanlığım boyunca edindiğim bilgilerde katkıları olan Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Göğüs Hastalıkları Klinik Şef'i Sayın Uzm. Dr. Sadettin Çıkrıkçıoğlu'na, İ.Ü. Kardiyoloji Enstitüsü'nden Doç. Dr. Barış Ökçün'e, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları Klinik Şef'i Sayın Uzm. Dr. Özcan Nazlıcan'a, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Bölümü Şef'i Sayın Uzm. Dr. Nezaket Eren'e,

Dört yıl boyunca 3. İç hastalıkları kliniğinde paylaşımlarım olan asistan arkadaşlarıma, sorumlu hemşiremiz Evşan Aslan'a, sekreterimiz Hacer Süsler'e,

Gerek servislerin gerekse acil dahiliyenin her türlü yoğunluğu içinde beraber çalıştığım tüm uzmanlarımıza, asistan arkadaşlarıma ve hemşirelerimize teşekkür ederim

Yaşamımın her anında olduğu gibi bu süreçte de destekleri, sevgileri ve güvenleri için aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım

Umut Demirci

# İÇİNDEKİLER

## I. GİRİŞ ve AMAÇ

## II. GENEL BİLGİLER

- Karaciğerin Mikroskopik Anatomisi
- Karaciğerin Histopatolojisi
- Hepatitler
  - Akut Viral Hepatitler
  - Kronik Viral Hepatitler
- Nonalkolik Steatohepatit
- Karaciğer Sirozu
- Anjiyogenez
- Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF)

## III. YÖNTEM ve GEREÇLER

## IV. BULGULAR

## V. TARTIŞMA

## VI. ÖZET

## VII. KAYNAKLAR





# I. GİRİŞ ve AMAÇ

Anjiyogenez varolan kan damarlarından tomurcuklanarak yeni kan damarı oluşumudur.(1,2) Anjiyogenez oldukça karmaşık bir mekanizma ile gerçekleşir. Ekstrasellüler matriks ve matriksi çevreleyen hücrelerden salınan pek çok büyüme faktörü, sitokinler ve bunların reseptörleri anjiyogenezde temel rol oynar.(2-4) Bu süreç içerisinde kan damarları, büyüyen dokunun gelişim ihtiyaçlarını karşılamak veya yaralanan dokuların onarımını sağlamak için bu dokulara besin, büyüme faktörleri, hormonlar ve oksijen temin eder.

Fizyolojik anjiyogenez kontrollü ve sınırlıdır. Embriyogenez, yara iyileşmesi ve kadın üreme sisteminde görülen anjiyogenez bu gruptadır. Patolojik anjiyogenez ise kontrolsüz ve ilerleyicidir. İnflamatuvar hastalıklar, çeşitli kanserler, oküler neovasküler hastalıklarda görülen anjiyogenez bu gruptadır.

Vasküler endotelial büyüme faktörü (Vascular Endothelial Growth Factor-VEGF) 6. kromozomun kısa kolunda (6p12) lokalize molekül ağırlığı 45 kDA olan bir proteindir. Normal doku ve birçok tümör neovaskülarizasyonunda önemli rol oynar. Anjiyogenezde en temel ve en önemli faktördür.(5) VEGF'nin seçici olarak endotel hücrelerinde mitojenik etki ile damar gelişimini uyarmasının yanı sıra morfogenez ve kemotaksisde de önemli roller üstlendiği bilinmektedir.

VEGF'nin hem protein düzeyi hem de mRNA düzeyi ve patofizyolojideki rolü primer ve sekonder hepatoselüler karsinom (HCC), karaciğer sirozu (KCS), akut hepatitler (AH) kronik hepatitler (KH) ve diğer benign karaciğer tümörleri (hemanjiom, fokal hiperplazi) gibi çeşitli karaciğer hastalıklarında incelenmiştir.(6-11)

Karaciğer düzeyinde VEGF belirgin olarak sinüzoidal endotel hücreleri ve hepatositlerde sentezlenir. Kupffer hücrelerinde orta düzeyde ve değişken ekspresyonu rapor edilmiştir. Karaciğer rejenerasyonundaki önemli rolü gösterilmiştir.(13,14) Anjiyogenez azaldığında, büyüme ve onarım da önemli ölçüde azalır. Karaciğer sirozlu insan deneklerde karaciğer rejenerasyonunun bozulduğu gösterilmiştir. Bu da anjiyogenezin hepatik parenkimal hücrelerin büyümesindeki aracılık rolü oynaması ve bunun sonucunda da anjiyogenezin karaciğer hastalığının şiddetini yansıtmaması konularında sorulara yol açar.

Serum VEGF düzeyi akut hepatitli hastalarda alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri ile eş zamanlı değiştiği, hepatosellüler hasarın kan akımına belirgin VEGF salınmasına neden olduğu iddia edilmektedir. Artmış VEGF düzeyinin hastalık progresyonu ile ilişkisini gösteren çalışmalar vardır.(8) Serum vasküler büyüme faktörleri, VEGF ve basic fibroblast growth factor (bFGF) gibi, sirotik hastalarda yüksek bulunduğu çalışmalar(9) olmakla beraber düşük bulunduğu çalışmalarda(8) vardır. Sirozda dolaşımdaki düzeyleri hakkında yeterli bilgi mevcut değildir.

Çalışmamız ile değişik karaciğer hastalıklarına sahip hastalarda karaciğer fonksiyonunun diğer işaretleyicileri ile bereber karaciğer hastalığının değerlendirilmesinde, VEGF düzeylerinin klinik önemini araştırmayı amaçladık.

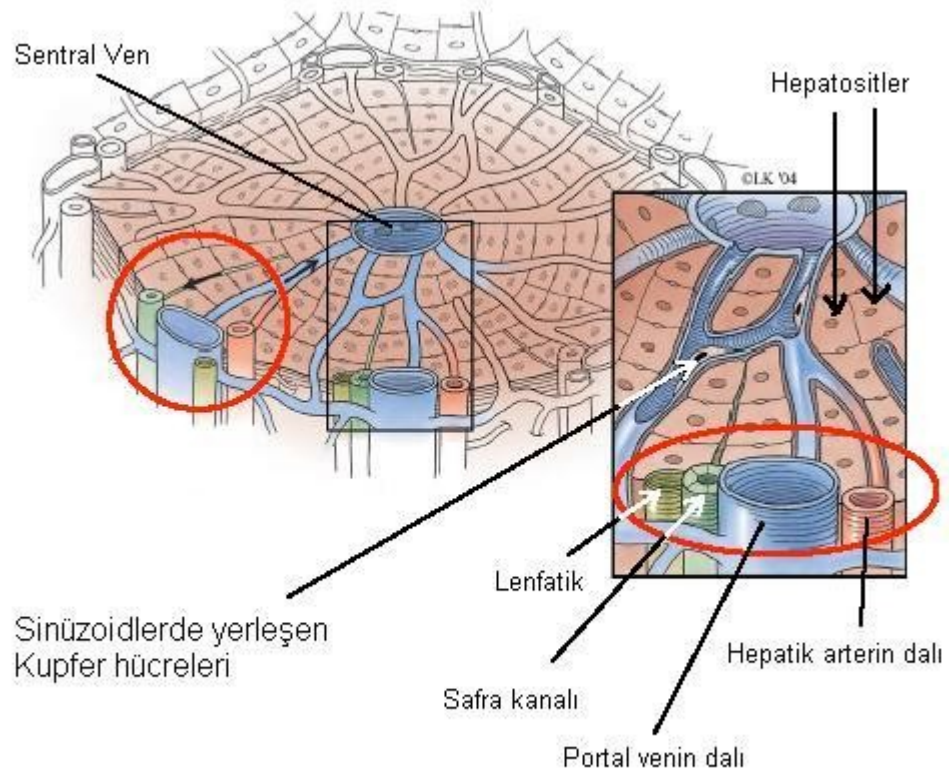


## II. GENEL BİLGİLER

### KARACİĞERİN MİKROSKOBİK ANATOMİSİ

Karaciğer, 'lobül' veya 'asinus' denilen birimlerden oluşur. Köşelerinde portal alanların, merkezinde terminal hepatik venülün (santral ven) bulunduğu poligonal ünitelere karaciğer lobülü denmektedir. Bir portal alanda portal ven ve hepatik arter dalları ile interlobüler safra kanalı bulunur. Asinus ise bir portal alan ile komşu santral ven arasında kalan üçgen şeklinde bir birimdir. Karaciğer parenkimini oluşturan hepatositler, biri diğerinin üzerinde olacak şekilde kordonlar yaparak bir portal mesafeden bir santral vene doğru uzanır. Bu kordonların (Remarck kordonları) arasındaki mesafe sinüzoid olarak adlandırılır, burada portal alanlardan santral vene kan akımı mevcuttur. Sinüzoidler fenestralı bir bazal membrana oturmuş endotelial hücreler ile çevrilidir. Endotel hücreleri ile hepatositler arasında ancak ultrastrüktürel düzeyde görülebilen disse mesafesi bulunur. Bu mesafede, fenestralı bazal membrandan süzülen plazma, özellikle tip I ve tip IV olmak üzere kollajenler, fibronektin ve proteoglikanlar bulunur. Disse mesafesindeki kollajen fibriller hepatositlere destek olan retikülün çatıyı oluşturur. Bu çatının korunması da karaciğerin rejenerasyonunun ve bütünlüğünün devamı için gereklidir. Eğer retiküler çatı bozulur ise hepatosit hasarının iyileşmesi fibroz ile sonuçlanır. Karaciğer fibrozunun artışı aynı zamanda kan akımını ve karaciğer içi kan dolaşımını etkileyerek, onun yeniden düzenlenmesine ve vasküler çatının bozulmasına, sonuç olarak da siroza yol açmaktadır.(13-15)

Hepatik asinüs modeli; kanın arteriyel ve portal venöz damarlar ile karaciğer parankimine ulaşır, kordonlar biçiminde dizilen hepatositlerce işlendikten sonra (vena hepatica'nın başlangıcı olarak düşünülebilecek) terminal hepatik venüllere (lobüler modele göre vena centralis olarak adlandırılırlar) dökülmesi temel alınarak oluşturulmuştur. Bu model, hepatositleri, bol oksijenli kandan yararlanma derecelerine göre üç alanda gruplar: En iyi kanlanan periportal kısım "alan 1", en az kanlanan perivenüler kısım "alan 3" olarak adlandırılır. İskemik olaylardan en çok 3'üncü alandaki hepatositlerin etkilenmeleri bu modelle kolayca açıklanabilmektedir. Safra akımı, kabaca, kan akımının tersi yolu izleyerek (alan 3'den alan 1'e doğru) karaciğer parankimini portal alanlardan terk eder.(14,16,17)



**Şekil 1;** Karaciğer histolojisi

Karaciğer parankimi belli işlevleri üstlenmiş kesin sınırlarla ayrılan bölümler içermez; her hepatosit karaciğere ait her işlevi yerine getirebilir. Ancak; alan 1'deki hepatositler daha çok glukoneogenez, yağ asidi oksidasyonu, aminoasit parçalanması, kolesterol üretimi ve safra asidi sekresyonu ile ilgili görevler üstlenirken; alan 3'teki hepatositler glikoliz, lipogenez, detoksifikasyon gibi işlevlere ağırlık verir.

Karaciğerdeki hücrelerin %65'ini, karaciğer hacminin %80-88'ini hepatositler oluşturur. Hepatositin bazolateral veya sinüzoidal yüzeyi perisinüzoidal aralığa (Disse aralığı) doğru uzanan mikrovilluslar içeren bir yapıya sahiptir. Burada kan ile direkt temas sağlar. Bu hepatositin oldukça yüksek emilim ve sekresyon aktivitesi için gereklidir. Sinüzoidal hücreler denilince endotel hücreleri, perisinüzoidal hücreler, Kupffer hücreleri ve Pit hücreleri (karaciğer ile ilişkili lenfositler) anlaşılır. Perisinüzoidal hücreler disse aralığında, diğerleri ise sinüzoidlerde yer alır. Endotel hücreleri sinüzoidleri disse aralığından ayıran, aralarında geniş porları olan bazal membran ve intersellüler birleşmeler içermeyen hücrelerdir. Kupffer hücreleri

partiküllerin, immün komplekslerin, lezyonlu eritrositlerin ve endotoksinlerin klirensi ile görevli mononükleer fagositler sistem makrofajlarıdır. Perisinüzoidal hücreler (hepatik stellate hücreler, yağ depolayan hücreler, İto hücreleri) disse aralığında yer alan A vitamininden son derece zengin hücreler olup normal ve hasarlı karaciğerde ekstrasellüler matriksin başlıca kaynağıdır. Ayrıca hepatosit büyüme faktörü kaynağı olup, sinüzoidal kan akımı kontrolünde rol oynadıkları ileri sürülmektedir. Pit hücreleri doğal ve lenfokinle aktive edilmiş katil hücre aktivitesi gösterirler. En küçük safra sekresyon aygıtı kanalikülleridir. Safra kanalikülleri periportal alanlarda bulunan safra duktuslarına (Hering kanalı) açılırlar. Bunlar portal alanlarda bulunan interlobuler safra kanallarına, interlobuler safra kanalları ise septal safra kanallarına açılırlar. Bu dört yapıya intrahepatik safra yolları denilir.(14,16,17)

## **KARACİĞER HİSTOPATOLOJİSİ**

### **Karaciğerde Nekroz ve Rejenerasyon**

Karaciğerde görülen nekrozların özel adları ve anlamları vardır. Geri dönüşlü hücre zedelenmesi bulgusu olan **hücresel şişme**, hepatositleri tuttuğunda **balonlaşma dejenerasyonu** olarak adlandırılır. Vakuoler değişiklik olarak da adlandırılan bu görünüm, her türlü zedeleyici etkenle oluşabilir ve diğer tip nekroz alanlarına komşu hepatositlerde sıktır. Safranın zedeleyici etkisine maruz kalan hepatositlerde, daha küçük sitoplazmik vakuoller ile karakterli tüylü dejenerasyon izlenir.

### **Councilman cisimcikleri**

Asidofil cisimcikler olarak da adlandırılan ve rutin boyalı kesitlerde normal bir hepatositte daha küçük, koyu eozinofilik bir topakçık olarak izlenen bu görünüm, aslında **apoptosis** ile eş anlamlıdır. Dolayısıyla, bir nekroz türü olmaktan çok, karaciğerde programlı hücre ölümünün bir yansıması olarak da kabul edilebilir. Topakçığın içinde piknotik bir çekirdek seçilebilir. Asidofil cisimcik, fagosite edilmiş olarak da saptanabilir. Karaciğerde hücre yıkımını artıran hemen her sürece Councilman cisimciklerinin sayıca artışı eşlik edebilir.

## **Fokal nekroz**

Birkaç hepatositten oluşan bir kümenin nekrozu. Bu alanlarda lenfositler ve makrofajlar da bulunur. Nekrotik hepatositler hızla ortadan kaldırıldıkları için, nekroz alanında genellikle seçilemezler. Fokal nekroz çok sık görülür, hiç bir hastalığa özgü değildir. Zonal nekrozları da fokal nekrozların biraz daha belirgin biçimleri olarak görmek mümkündür. Başta tanımlanan mikroasiner alanları seçici biçimde etkileyen nekrozlar, **perivenüler**, **periportal** zonal nekrozlar olarak adlandırılabilirler.

## **Güve yeniği nekrozu**

Yalnızca karaciğere özgü olan bu nekroz (**piecemeal necrosis**) türünde, portal alanda ağırlıklı olarak lenfositlerden oluşan bir infiltrat bulunur. Bu infiltrat, portal alan sınırını (**limiting plate**) aşarak, yer yer parankim içine yayılır ve bu alanlardaki hepatositleri nekroza uğratar. Yalnızca kronik ve ilerleyici nitelikteki karaciğer hastalıklarında görülen bu nekroz türünde portal alanlar genişler, bağ dokusu artar. Güve yeniği nekrozu, kronik hepatitlerin tanısında ve aktivite derecelerinin değerlendirilmesinde çok önemli yer tutar.

## **Köprüleşme nekrozu**

Çok sayıda hepatositten oluşan grupları etkileyen bir nekrozdur. (**confluent necrosis ve bridging necrosis**) Ağır hepatitlerin bulgusudur. Nekroz, portal alanlar ve terminal venleri birleştirecek derecede olduğunda (bu yapılar arasındaki hepatosit kordonu tümüyle nekroza uğradığında) köprüleşme terimi kullanılır. Kronik hepatitlerde, köprüleşme nekrozunun bulunuşu, hastalığın ağır seyrettiğini ve iyileşme olasılığının azaldığını düşündürür.

## **Masif nekroz**

Köprüleşme nekrozunun daha da ağır biçimidir; birkaç asinüsü birden hemen tümüyle tuttuğunda submasif, sağlam parankim hemen hiç kalmadığında masif terimi kullanılır. Klinikte fulminan hepatit olarak adlandırılan tablonun histolojik görünümünden biridir.

## **Sentrilobüler nekroz**

Sentrilobüler nekroz, asıl olarak asinüsün 3 numaralı alanını tutan bir zonal nekrozdur. Ancak akut veya kronik konjesyonun morfolojik bulgularından biri olarak da

sayılmaktadır. Buradaki sentrilobüler terimi, karaciğerin mikroanatomisini lobül temeline dayalı olarak aktaran görüşe göredir.

## **Fibrozis**

Yara iyileşmesinin doğal bir sonucu olan fibroz, karaciğerde de değişik zedelenmeleri izleyerek oluşabilir. Fibroz, mikroasiner yapıyı bozacak ve karaciğerin özel kan akımını etkileyecek biçimde olduğunda, ağır bir durumdur. Köprüleşme nekrozunu izleyerek oluşan fibroz, rejenerasyonla birlikte olduğuna hastalık süreci siroza doğru ilerler. Alkolik karaciğer hastalığında ise, inflamasyon hafif ve fibroz miktar olarak az sayılabilecek olmasına rağmen, kollagen üretimi (fibroz) disse aralığında olduğu için, hepatositlerin kanla ilişkisi belirgin olarak azalabilir. Karaciğer fibrozu, çoğu olguda geri dönüşüzdür.

## **Rejenerasyon**

Hepatositler, rejenerasyon yeteneği yüksek hücrelerdir. Deney hayvanlarında, karaciğerin bir kısmının kesilerek alınmasından sonraki 24 saatte hepatositlerde hipertrofi görülmüş; bunu, periportal alanlardan başlayan bir mitotik aktivite dalgası halinde hiperplazi izlemiştir. Karaciğer, yaklaşık olarak önceki büyüklüğüne eriştiğinde rejenerasyon durur. Karaciğeri çok ağır biçimde etkileyen "fulminan hepatit" gibi bazı hastalıklarda bile, eğer retikülin çatısı (Tip III kollagen) korunmuşsa, rejenerasyon ile her şey eski haline dönebilir. Etkenin cinsine, etki derecesine ve karaciğerin durumuna bağlı olarak retikülin çatısı da zedelenebilir. Bu durumda skatris oluşacaktır. Skatris, karaciğerin özel mikroasiner yapısını yaygın olarak sakatlayacak biçimde gerçekleşirse; zedelenmeyi izleyen rejenerasyon yetersiz, hatta zararlı olabilir. Her tür nedene bağlı hepatosit kaybına eşlik edebilen rejenerasyon; histopatolojik olarak, çok çekirdekli hücrelerin sayıca artması ve hepatosit kordonlarının kalınlaşması biçiminde izlenir.

# **HEPATİTLER**

Hepatit terimi, karaciğerde viral, toksik, metabolik, farmakolojik bir ajan veya immünolojik bir atak ile oluşan hasarın sonucu meydana gelen geniş bir klinikopatolojik hastalıklar grubunu tanımlamak için kullanılır. Hepatitin sık karşılaşılan patolojik bulguları; yerel veya yaygın hepatosellüler nekroz ve karaciğerde özellikle,

portal alanlara veya parenkim içine doğru uzanan iltihap hücreleri ile infiltrasyondur. Akut hepatit (AH); altı aydan kısa bir süre devam eder, ya karaciğer hasarının tamamen iyileşmesi ile normal karaciğer işlevleri geri döner, ya da akut hasarın yaygın nekroza hızla ilerlemesi ile ölümlü sonuçlanır. Kronik hepatit (KH); karaciğerin altı aydan uzun süre devam eden iltihabi durumunu tanımlar.

Etyolojik olarak sınıflanabilseler bile, değişik etkenlerle oluşan hepatitlerin morfolojileri birbirine çok benzer. Bu nedenle, yalnızca morfolojik verilere dayanılarak hiçbir hepatitin kesin etyolojik tanısı konulamaz.

Hepatit virüsleri bulaşma yollarına göre iki gruba ayrılır.

1. Enteral yolla bulaşanlar: A, E

2. Parenteral yolla bulaşanlar: B, D, C, G

Enteral yolla bulaşan virüsler, çiğ yenen sebze ve meyvalar, içme suları aracılığıyla bulaşır. Sosyoekonomik düzeyi düşük olan ülkelerde yaygındırlar ve daha küçük yaşlarda alınır. Parenteral bulaşan virüslarda 3 temel bulaş kalıbı vardır: perkütan, cinsel temas ve perinatal geçiş.

Parenteral yolla bulaşan hepatitler açısından risk grupları şunlardır; taşıyıcı annelerin bebekleri, taşıyıcıların cinsel eşleri, aile bireyleri, homoseksüeller, hayat kadınları, damardan uyuşturucu bağımlıları, hemodiyaliz hastaları, multipl transfüzyon yapılan hastalar, immün yetmezlikli hastalar, bakımevlerinde yaşayanlar, sağlık personeli.

HBV, hepadnaviridae ailesine ait zarflı, çift sarmallı bir DNA virüsüdür. HBV genomu dört gen içerir: pol, env, pre-core ve X. Bunlar, viral DNA polimeraz, zarf proteini, pre-core proteini (viral kapsid oluşumuna gerekli) ve X proteini ile ilgilidir. X proteininin fonksiyonu tam olarak bilinmemekle birlikte konakçı hücreleri ile birlikte aktivasyona girdiği ve kanser oluşumunda rol aldığı düşünülmektedir.

HBV enfeksiyonuna konağın hücresel ve humoral immun yanıtı oldukça karmaşıktır. Çoğu çalışmalarda HBV'nin hepatositler üzerine direkt sitopatik etkisi olmadığı, klinik hastalığın ağırlığının veya viral temizlenmenin bazı viral proteinlere verilen hücresel yanıtla korele olduğu gözlenmiştir. HBV enfeksiyonu olgularında, hepatositlerin sitoplazmalarında aşırı miktarda HBsAg üretimine bağlı olarak buzlu cam görünümü saptanabilir. Viral zarf antijenlerine karşı gelişen antikör cevabının virüsün

temizlenmesine katkıda bulunduğu ve infekte hücrelerin T hücre aracılıklı öldürülmesinin virüsün atılmasında rol aldığı düşünülmektedir. Ayrıca sitotoksik T lenfositlerinin antiviral sitokinlerin salgılanması yoluyla HBV gen ekspresyonunu inhibe ettiği ve sitokinlerin salınımının HBV infeksiyonlarının viral temizlenmesinde asıl mekanizma olabileceği de bildirilmiştir. Kronik HBV infeksiyonlarının viral antijenlerine karşı zayıf T hücre cevabına bağlı olarak geliştiği hipotez edilmiştir.(18-20)

HCV bilinen en küçük virüs olup RNA virüsüdür. Burada hepatositlerin yüzeyindeki reseptöre bağlanır. Endositoz ile hücre içine girer. Hepatosit sitoplazmasında, virüsün nükleokapsidi parçalanır ve viral RNA serbest kalır. Virüs, kendi fonksiyonları ve çoğalması için kullanmak üzere, hepatosit protein sentez mekanizmasını ele geçirir. Translasyon adı verilen bir işlem ile, viral RNA, poliprotein üretimi için kullanılır. Oluşan poliprotein, çok sayıda tek proteinlere parçalanır. Bu proteinler iki tiptir: yapısal ve düzenleyici proteinler. Düzenleyici proteinler, orijinal viral RNA'nın kopyalarının sentezini başlatırlar. Bu kopyalar negatif RNA olarak adlandırılır ve orijinal RNA'nın ayna görüntüleri gibidirler. Negatif RNA orijinal virus genetik materyali olan pozitif RNA zincirleri oluşumunda görev alır. Yeni virus genetik materyali kopyaları, yapısal proteinler ile etkileşime girer ve yeni nükleokapsid ve viral çekirdek oluşur. Oluşan yeni çekirdek, zarf proteinleri tarafından çevrelenir. Olgun virüs, hepatosit hücre membranından kana geçer.

### **Akut Viral Hepatitler (AVH)**

AVH, hepatotrop virüslerin primer olarak karaciğerde yaptıkları inflamasyon sonucu oluşan hepatosellüler harabiyete bağlı akut sistemik bir infeksiyondur. AVH, halsizlik, bulantı, kusma, düşük dereceli ateş, artralji, gibi sistemik prodromal semptomlar ile başlar. Sarılık, birkaç gün içinde başlayıp onuncu günde en üst düzeye ulaşabilir. Bu dönemde idrar koyulaşırken dışkının rengi de soluklaşır. Ancak, sarılığın çoğu olguda hiçbir zaman oluşmayabileceği unutulmamalıdır. Sarılığın başlangıcı ile semptomlar azalır. Bulgular birkaç haftada geriler ve birkaç ay içinde hasta her bakımdan normale döner. Serum transaminazları normalin 20-30 katı değerlere yükselebilirler. Protrombin zamanı uzayabilir.

AVH olgularının neredeyse tamamına yakını aşağıda yer alan ajanlardan biri neden olur; Hepatit A virüsü (HAV), Hepatit B virüsü (HBV), Hepatit C virüsü (HCV),

Hepatit D virüsü (HDV), Hepatit E virüsü (HEV). Hepatit G virüsü (HGV) ve TTV (Transfusion Transmitted Virus) klinik önemi konusunda araştırmalar devam etmektedir. (21) Ebstein-Barrvirüs (EBV), Sitomegalo-virüs (CMV), adenovirüs ve enterovirüs gibi diğer virüsler nadiren sağlıklı kişilerde hepatit yapabilmekle birlikte sık olarak bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda hepatite neden olabilirler. Bu insan hepatit virüslerinin hepsi, DNA virüsü olan HBV dışında, RNA virüsleridir.

#### Akut Viral Hepatitin klinik tipleri

1. Akut ikterli hepatit (klasik tip)
  - a. Uzamış hepatit
  - b. Tekrarlayan hepatit
2. Kolestatik hepatit
3. Anikterik hepatit
4. Akut karaciğer yetersizliği (fulminan hepatit)

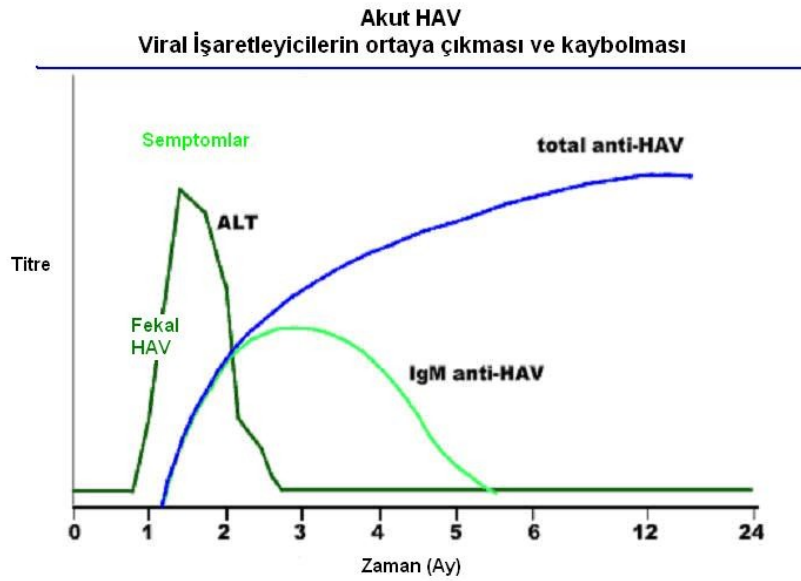
Karaciğer dokusunda nekroz ve hasar ile buna karşı gelişen reaktif bir iltihap vardır. Hastalık tablosu ve hasar şiddetini virüs tipi kadar, konak cevabı oluşturur. Bu durumda, bir taraftan nekrozla ölen karaciğer hücrelerinin yerini alacak hepatositler, diğer taraftan Kupffer hücreleri, endotel, safra duktusları ve ayrıca damarlar proliferer olur. Bunların sonucu, hepatosit şişmesi sonucu hepatositlerde boyut, şekil ve boyanma karakterlerinde değişimin yarattığı irregülerite, sinüzoidal, retiküloendotelial ve iltihabi hücrelerin mobilizasyon, belirginleşme ve katılımının yarattığı lobüler arkitektür karışıklığı ve karaciğer kordon yapısının bozulması ortak, tipik bulgudur. Bu değişiklikler lobül boyunca bulunabilirse de, gelişmelerin şiddet ve yaygınlığı çok değişir. Gelişen iltihabı infiltrasyon portal mesafeleri genişletir, lobulleri atake eder.

Histopatolojik bulgular etyolojiye göre belirgin bir değişiklik göstermez. Karaciğerde gelişen nekroz, çeşitli tip ve lokalizasyonlarda tespit edilir. AVH seyrinde ve prognozunda en önemli yere sahiptir. Farklı birçok tip gösterdiği ve bu tiplerin aynı karaciğerin farklı kısımlarında ve hatta tek bir biyopsi örneğinin farklı alanlarında bulunabildiği gözlenebilir. Buna göre hepatik nekroz, fokal, multifokal, zonal, konfluent olabilecektir. Portal alanlarda ve özellikle parankimde lenfositik bir infiltrasyon ile

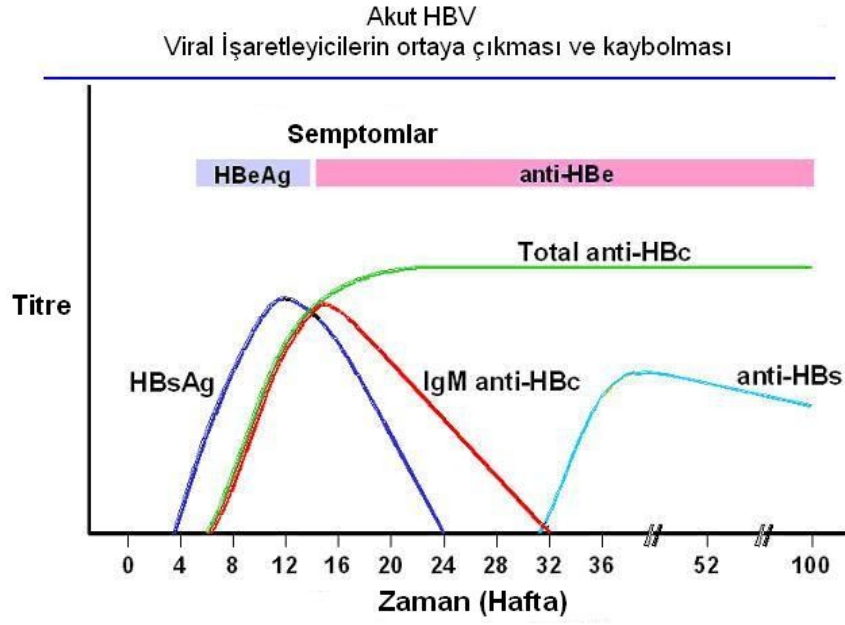


daha çok tek hücreler halinde hepatosit nekrozu, klasik akut hepatitlerin temel lezyonunu oluşturur. Parankimdeki değişiklikler perivenüler alanlarda daha belirgindir. Birkaç hepatositlik kümelerin nekrozu da görülebilir. Akut inflamasyon denildiğinde akla gelenin aksine, polimorf lökositler az sayıdadırlar veya hiç görülmezler. Çok sayıda Councilman cisimciğine ek olarak, hepatositlerde yaygın ve belirgin vakuoler değişiklik ile Kupffer hücrelerinde ve endotel hücrelerinde belirginleşme de görülür.

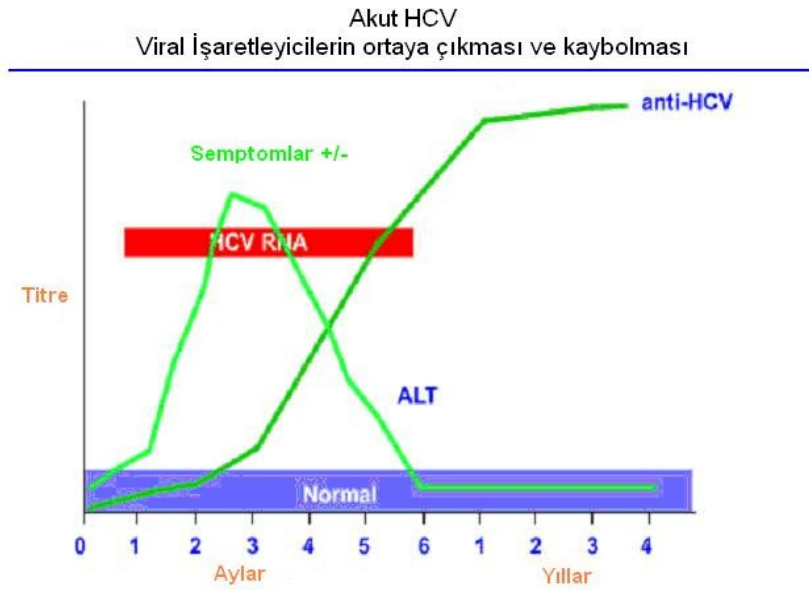
Hepatosit zedelenmesinden virüslerin sitopatik etkilerinden çok, bağışıklık sisteminin hücreleri sorumlu tutulmaktadır. Köprüleşme nekrozlu akut hepatitlerin klasik olanlardan farklı, özellikle asiner 3'üncü alandaki hepatositleri gruplar halinde etkileyen nekrozun ve yoğun inflamasyonun bulunmasıdır. Nekroz nedeniyle oluşan ve çoğunlukla retikülün liflerinden oluşan köprüler, komşu terminal venülleri birbirlerine veya portal alanlara birleştirebilir. Bu tablonun mortalitesi klasik akut hepatitten daha yüksektir. Hasta, bu tabloyu atlatabilirse, karaciğer zamanla tümüyle normale dönebilir.



**Grafik 1; Akut HAV İnfeksiyonu**



**Grafik 2;** Akut HBV İnfeksiyonu



**Grafik 3;** Akut HCV İnfeksiyonu

Fulminan karaciğer yetmezliği (FKY); önceden herhangi bir karaciğer hastalığı bulunmaksızın karaciğer fonksiyonlarının aniden ve ciddi bir şekilde bozulmasıyla karakterize, sıklıkla ensefalopatinin eşlik ettiği, potansiyel olarak geri dönüşümlü olabilen, ancak mortalitesi oldukça yüksek bir klinik sendromdur. FKY olgularının % 60-80'inde etyolojik ajan belirlenebilmekte, ilk sırayı hepatit virüsleri, ikinci sırayı ise toksin ve ilaçlar oluşturmaktadır. Paramiksovirus, CMV, HSV ve EBV gibi hepatotrop olmayan virüslerde FKY'ye yol açabilmektedir. Hastalarda ağır bir karaciğer yetmezliği tablosu vardır prognoz kronik karaciğer hastalığına göre daha kötüdür; fakat potansiyel olarak geri dönüşümlü olabildiği için sağ kalanlarda iyileşme tamdır. Ensefalopatinin geliştiği süreye göre hiperakut form 7 gün, akut form 8-28 gün ve subakut form 5-12 haftalık zaman dilimlerini kapsamaktadır. Bu ayırımın hastalığın prognozunu tayini ve karaciğer transplantasyonun kararında daha faydalı olduğu düşünülmüştür.(22-24)

FKY'de iki histolojik patern görülmektedir. En sık görüleni masif hepaselüler nekroz olup, tipik olarak viral infeksiyon ve ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Histolojik incelemede normal hepatik çatinın kaybıyla birlikte veya tek başına nekrotik hepatosit tabakaları gözlenmekte; bazı olgularda rejenerasyon odakları görülebilmektedir. Karaciğer dokusunda yaygın nötrofil infiltrasyonu; immünolojik mekanizmayla oluşan olgularda ise lenfosit ve plazma hücreleri gözlenebilmektedir. Eozinofiller genellikle idiyosenkratik ilaç reaksiyonu sonucu gelişen olgularda saptanmaktadır. Diğer histolojik patern ise mikroveziküler yağlanmadır. Bu tablo gebeliğin yağlı karaciğeri, Reye sendromu, valproik asit ve tetrasiklin toksisitesi ya da kronik HBV infeksiyonunun antinükleozid ajanlarla tedavisi esnasında gelişebilmektedir. Mikroveziküler yağlanma, mitokondriyal yağ asidi ve amonyak metabolizmasının bozulması sonucu hepatositlerde yağ birikimi nedeniyle ortaya çıkmaktadır.(25)

### **Kronik Viral Hepatitler (KVH)**

Karaciğer hastalığının semptomatik, biyokimyasal veya serolojik bulgularının 6 aydan uzun sürmesi kronik hepatit (KH) olarak kabul edilir. HBV, HCV, HDV infeksiyonu, bazı çalışmalara göre HGV virüsü, dışında otoimmün nedenlerle ve ilaçlarla da KH oluşabilir.(21,26,27)

KH'lerin tanısında klinik gözlem ve laboratuvar verilerinin önemli yeri olmakla birlikte; kesin tanı için biyopsi ile inflamasyon ve nekrozun gösterilmesi çoğu kez gereklidir.

KH'ye özgü bir yakınma olmadığından veya genellikle hafif olduklarından, bunlar sıklıkla göz ardı edilmektedirler. En sık rastlanılan yakınmalar halsizlik, güçsüzlük, çabuk yorulmadır. Bunlar genellikle günün ilerleyen saatlerinde ortaya çıkmakta, akşam saatlerinde artmakta ancak bazı dönemlerde kaybolup bazı dönemlerde ağırlaşabilmektedir. Bulantı, artralji, myalji daha seyrek rastlanılan semptomlardır.

#### Kronik Viral Hepatitlerin klinik tipleri

1-Akut hepatit olarak başlayan ve düzelmeden kronikleşen vakalar

2-Akut hepatit gibi ortaya çıkan kronik hepatit vakaları

3-Eski bir hepatit hikayesinden belirsiz bir süre sonra veya böyle bir hikaye olmadan, kronik hepatit belirti ve bulguları ile ortaya çıkan vakalar

4-Klinik hiçbir belirti vermeden biyokimyasal ve histopatoloji ile tespit edilen vakalar

KH'leri çok önemli yapan, bu olgularda karaciğerin geri dönüşsüz bir hastalığı olan sirozun gelişebilmesidir. Histopatolojik inceleme ile, KH'deki nekroinflamatuvar aktivitenin ve fibrozun derecesi saptanır. Nekrozun ağırlığı grading, fibrozun ağırlığı ise staging kapsamında değerlendirilir. Fibroz genellikle geri dönüşsüzdür; rejenerasyon ile birlikte olduğunda siroza dönüşür.(21,26,27) Yakın zamana kadar "kronik persistan hepatit" terimi hafif olguları, "kronik aktif hepatit" terimi nekroinflamatuvar aktivitesi belirgin ve siroz gelişmesi riski yüksek olguları tanımlamada kullanılmaktaydı. Bunlardan daha hafif olan görünüm ise "kronik lobüler hepatit" olarak adlandırılıyordu. Bugün, bu terimlerin anlattığından daha fazlasını içeren histopatolojik tanımlamalar ve sayısal derecelendirme sistemleri kullanılmaktadır. Knodell tarafından öngörülen Histolojik Aktivite İndeksi (HAI) en sık kullanılan metodlardandır.

#### **Kronik Viral Hepatitlerin patogenezi**

KVH'lerin patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Patogenez, her etken için farklı olabilir. HBV'ye bağlı KVH'de bağışıklık sistemi hücrelerinin virüsle enfekte hücreleri ortadan kaldırmaları temel mekanizmadır. HBV sitopatik olmadığı için, kronik zedelenmenin konağa ait sorunlarla ilişkisi olması gerekir. Ancak, buna T ve B lenfositlerin katkıları ile konağa ait diğer etkenlerin önemi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

Kronik zedelenme oluşturabilme açısından, HCV, HBV'den çok daha önde gelmektedir. HCV enfeksiyonunda da taşıyıcılık görülür. HCV'nin sitopatik olup olmadığı konusu henüz açık değildir. Bu olgularda, hepatositlerin sunduğu "Fas" antijenine karşı gelişen bir lenfosit yanıtının önemli olduğu düşünülmektedir. HCV'ye karşı oluşan ve tanı açısından önemli olan IgG anti-HCV, koruyucu nitelikte değildir; kişinin bağışık olduğunu göstermez.

Kronik HCV enfeksiyonunun karakteristik özelliği, klinik ve biyokimyasal bulguların zaman içinde dalgalanma göstermesidir (fluktuan seyir). Bu durum histopatolojik bulgulara da yansiyabilir. Biyopsilerde; hafif derecede makroveziküler yağlı değişiklik, portal alanlarda lenfoid folliküllerin bulunması, sinüzoidlerde çok sayıda lenfosit görülmesi ve safra yolu epitelinde hafif inflamasyon gibi bulgularla diğer viral hepatitlerde olduğundan daha sık karşılaşılır.

HCV ile infekte olan hücre, başlangıçta interferon (IFN) adı verilen protein salınımı ile yanıt verir. IFN'lerin çeşitli fonksiyonları vardır. **1-Komşu hücrelerde antiviral efektör moleküllerinin üretimini başlatarak başlama faktörünün (eIF2) translasyonunu inaktive ederler.** Böylece protein sentezi ve virüs replikasyonunu inhibe ederler. **2-Hepatositlerin yüzeyinde bulunan proteinlerin ekspresyonunu artırarak infekte hücrelerin immün sistem tarafından tanınmasını sağlarlar.**

HDV defektif yani satellit bir RNA virüsüdür. Bunlar bir diğer virüsle infekte olan konaklarda hastalık oluştururlar. HDV için bu virüs HBV'dir. İki şekilde karşımıza çıkabilir. **1-HDV akut koinfeksiyonu (HBV ile birlikte alınması)** **2-HDV süperenfeksiyonu (Kronik HBV'ye HDV eklenmesi)** HDV koinfeksiyonu, fulminant hepatit riski dışında genellikle iyileşme ile sonlanır. HDV'nin karaciğerde hasar yapma mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Direkt sitopatik ajan olarak görülmemektedir. Kronik HDV enfeksiyonunun klinik bulguları diğer KVH'den farklı değildir. Ancak kronik HDV enfeksiyonunun tek başına olduğu durumlara göre daha ciddi seyirli ve daha hızlı siroza gidiş gösterdiği kabul edilmektedir. Karaciğer histopatolojisi spesifik bir özellik göstermez. Ancak immünohistokimyasal boyalarla hepatositlerde HDV antijeninin gösterilmesi diagnostiktir. HDV süperenfeksiyonun doğal seyrinde 3 evre tanımlanır. Akut fazda yüksek replikasyon hızı ve HBV replikasyonunun supresyonu ile birlikte yüksek ALT düzeyleri dikkat çeker, ikinci evre kronik dönem olup HDV replikasyonunda azalma ile HBV replikasyonunda reaktivasyon ve orta derecede yüksek

ALT düzeyleri ile karakterizedir, üçüncü evrede genelde HDV replikasyonu sonlanmış veya ileri derecede azalmış olup HDV replikasyon hızı da önceki dönemlere göre düşüktür. Bu evrede çoğu vakada siroz gelişmiştir.(28,29)

### **Kronik viral hepatitlerin histopatolojik özellikleri**

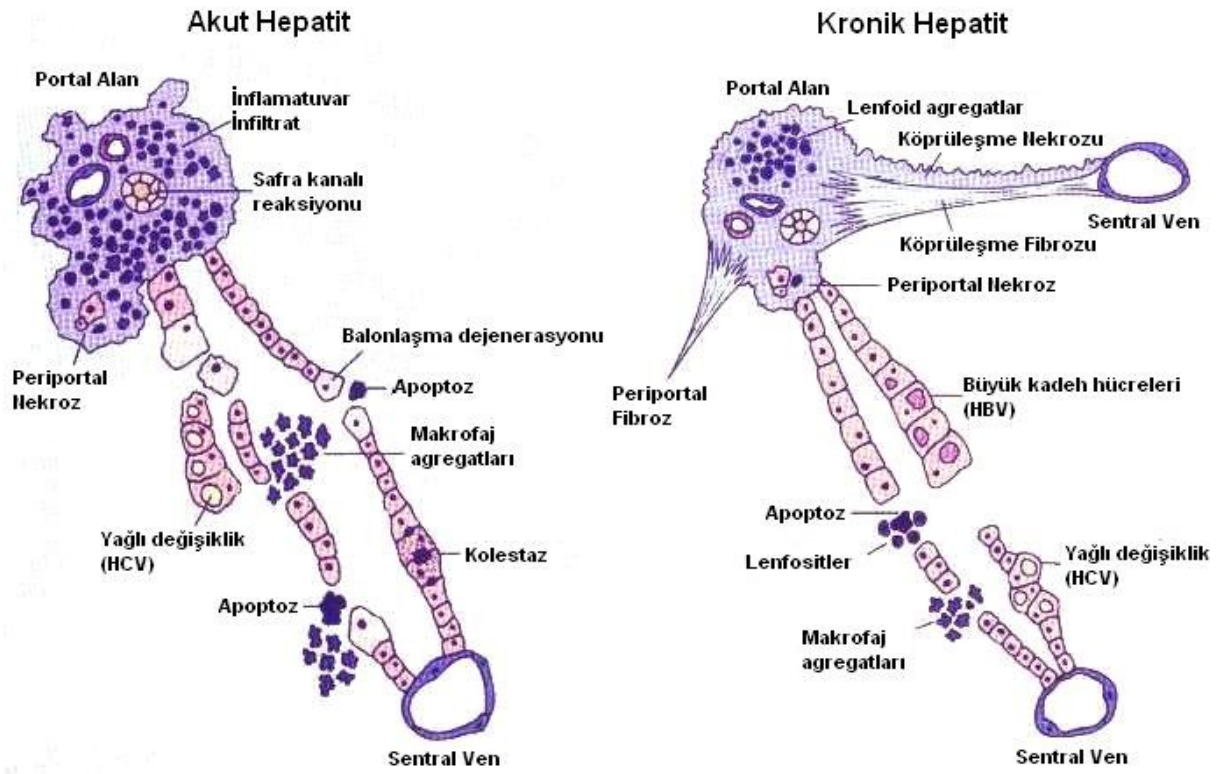
KVH'lerin hepsinin ortak özellikleri şunlardır:

- Portal alanda lenfositlerin ağırlıklı olduğu bir inflamatuvar hücre infiltrasyonu,
- Portal alan-parankim sınırındaki hepatositlerde nekroz (güve yeniği nekrozu) ve bu alanda inflamatuvar infiltrasyon,
- Komşu portal alanları birleştiren nekroinflamatuvar olay ve fibroz,
- Parankimde nekroz odakları (fokal nekroz).

Bunların şiddetine ve birbirine oranına göre, lezyonun gidişi değerlendirilebilir. Portal alan-parankim sınırındaki nekroz (güve yeniği nekrozu), Kronik hepatitlerin aktif formlarının hafiflerden ayrılmasında önem taşır. Köprüleşme nekrozu ise, fibrozu gündeme getirdiği ve karaciğerdeki asiner düzeni kalıcı biçimde bozduğu için, ağır bir tablonun göstergesidir. Belirgin köprüleşme nekrozu, hızla siroza gidildiğinin habercisidir. Portal alanlar dışında (parankimde) yoğunlaşan bir infiltrat, klinik olarak yüksek enzim değerleri ile birlikte olsa bile, tek başına kötü gidiş habercisi olmayabilir. Kronik hepatitlerin kesin tanısında ve hastaların izlenmelerinde biyokimyasal ve serolojik değerler yeterince güven verici değildir; en önemli verileri, tekrarlanan biyopsiler sağlar.

HBV ve HCV'nin hedefleri aynı organ olsada, yapıları çok farklıdır. HBV, HCV'den daha kompleks bir yapıya sahiptir ve yüksek viremi özelliği nedeni ile HCV'den daha infeksiyözdür. Ayrıca, konakçı genomuna integrasyon yeteneği olması HBV'nin tedavisini daha da güçleştirmektedir.

HCC, dünyada en sık görülen kanserlerden biridir. HCV ve HBV, HCC'nin en sık nedenidir. HBsAg taşıyıcılarının HCC'ye yakalanma riskinin taşıyıcı olmayanlara göre 200 kat fazla olduğu hesaplanmıştır. HBV veya HCV'e bağlı siroz gelişenlerin % 40'nda HCC gelişmektedir. Özellikle bebeklikte alınan HBV infeksiyonu sonucu HCC gelişme riski daha fazladır.



Şekil 2; AH ve KH histopatolojisi

## NONALKOLİK STEATOHEPATİT

Nonalkolik steatohepatit (NASH), ilk defa Ludwig ve arkadaşları tarafından tanımlanan alkolik karaciğere benzer ancak etyolojide alkol dışı nedenlerle meydana gelen bir dizi değişikliktir. NASH için risk faktörleri kadın cinsiyet, obezite, tip 2 diabet, hiperlipidemi, total parenteral beslenme, jejun-ileal by-pass, hızlı kilo kaybı ve bazı ilaçlar olarak sayılabilir. NASH için yağlı karaciğer hepatiti, diabetik hepatit, nonalkolik Leannek sirozu, alkol benzeri hepatit, steatonekroz gibi sinonimler de kullanılmaktadır.

Histolojisi alkolik steatohepatit benzeri ancak daha hafif formdadır. Prognoz olarak alkolik hepatitten daha iyi bir gidiş gösterir. Çoğu hasta asemptomatik iken bazılarında halsizlik, yorgunluk, abdominal rahatsızlık gibi belirtiler olabilir. %15-50 oranda belirgin fibroz ve az sayıda olguda ise siroz saptanır. Amerika ve Avrupa'daki obezite prevalansındaki artış, ilerlemiş fibroz ve siroz ile ilişkili olan NASH'deki artışla bağlantılıdır. Alkolik steatohepatitlerde siroz oranı %50 olarak bildirilmesine karşın NASH'de bu oran %7-16'dır. Kriptojenik siroz olgularının bir kısmının aslında NASH nedeni olduğu ileri sürülmektedir.(30-32)

Hepatositlerde ışık mikroskobu ile görülebilecek düzeyde trigliserid birikimine yol açan lipit metabolizma bozukluğu olarak tanımlayabiliriz. Normal karaciğer dokusunda yağ oranı %2-5 olarak kabul edilir. %5'in üzerinde yağ ışık mikroskobu ile görünür hale gelir.(33) Soliter hepatomegalinin sık görülen nedenlerindedir.(34)

Patogenez multifaktoriyeldir. Aminoasit imbalansı, hiperglisemi, anabolik/katabolik hormonlar arası dengesizlik gibi durumlar metabolizmayı lipogeneze yönlendirmektedir. Bazı bulgular NASH'da alkolik karaciğerdekine benzer mekanizmaların işlediğini göstermektedir. Kronik alkol kullanımında p4502E1 (cyp2E1) gibi mikrozomal enzimler etkilenecek etanolü ve diğer substansları aktif metabolitlerine çevirir ve bu metabolitler de hücre membranını zedeleyerek hücre ölümünü başlatır. Bazı yağ asitleri ve ketonlar da cyp2E1 için endojen substanstır. Ayrıca endo ve ekzotoksinlerle indüklenen sitokinler, Tümör nekroz faktör (TNF)  $\alpha$  ve İnterlökin(IL) 6, IL8 alkolik hepatit ve NASH'de suçlanmaktadır. Endotoksinler TNF $\alpha$ 'nın hepatik sentezini artırarak etkili olurken; TNF $\alpha$ 'da diğer sitokinlerin hepatik sentezini artırarak etki eder. Bunlardan IL8 nötrofil kemotaksisini uyararak inflamatuvar cevaba yol açar.(31)

Dolaşımdaki kan içindeki adiipoz kütleyle orantılı olan dolaşıma ait adiipojenik bir hormon olan leptin, stellate hücrelerin fibrojenezi ile ilişkilendirilmiştir. Kaynakları hem endokrin hem de otokrindir ve stellate hücre aktivasyonu süresince salınımı artmış olan leptin reseptörlerindeki gelişmiş sinyal iletimi sayesinde aktivitesi yükselmiştir. Aynı zamanda, obezitede karşı-düzenleyici hormon olan adiponektinin azalan regülasyonu, leptinin fibrojenik aktivitesinde artışa neden olabilmektedir. Bu olasılık, adiponektin eksikliği çeken ve toksik karaciğer hasarı sonrasında fibroz gelişen farelerdeki bulgularla desteklenmektedir.



Karaciğerde aşırı yağ birikimi oksidatif olaylara yol açar. Lipid peroksidasyonu ürünleri olan malonil aldehit ve 4 hidroksinonenal gibi maddeler de kollagen yapımını indükler.(31) NASH sınıflamasında günlük alkol alımı kadında 20 gr/gün, erkekte 30gr/gün altında olarak kabul edilmekle birlikte az miktarda alkol alımının da NASH'ı potansiyalize ettiği bildirilmektedir. Ayrıca NASH diyebilmek için edinsel ve konjenital karaciğer hastalıkları yönünden de serolojik testler negatif olmalıdır. Histolojik tablo yalnız yağlı karaciğer görüntüsünden, buna eşlik eden inflamasyon ve nekroz ile karakterli steatohepatit ve değişik derecelerde fibroza varan farklılıklar gösterir.(30,31)

## **KARACİĞER SİROZU**

### **NEDENLERİ VE GENEL ÖZELLİKLERİ**

Normal karaciğerde ekstrasellüler matriks (ESM) karaciğer ağırlığının % 0.6'sından azdır. Başlıca kollajenden ve ayrıca elastin, fibronektin, laminin, entaktin, tenaskin, undulin, proteoglikanlar ve hyaluronik asiden oluşur. Hepatik fibroz, interstisyel ya da "skar" halindeki ESM'nin akut veya kronik karaciğer hasarı sonrasında birikimini temsil eder. Progresif fibrozun son aşaması olan siroz, septum formasyonu ve hepatositlerin çevresel nodüllerinin halkaları ile karakterize geri dönüşsüz bir lezyonudur. Bu hastalarda HCC riski de artmıştır. Siroza neden olan durumlar: Kronik viral hepatitler, alkolik karaciğer hastalığı, safra yolu hastalıkları, primer hemokromatozis, wilson hastalığı, alfa-1 antitripsin eksikliği, idiyopatik (kriptojenik)

Karaciğer başlangıçta büyümüş olsa bile, zamanla küçülür ve ağırlığı 1kg'ın altına iner. Organın yüzeyi parlak ve düzgün değil, nodüler-granüler görünümlüdür. Kesit yüzeyinde de nodülerite görülür.

Histolojik olarak, asiner yapı bozulmuştur. Parankim, fibröz bantlarla çevrili nodüllere ayrılmıştır. Portal alanlar ile terminal venüllerin birbirleriyle ilişkileri bozulmuştur; bu yapılar fibröz bantlarla birleşmiş olabilir. Sirotik nodüllerde değişik derecelerde rejenerasyon izlenir. Fibröz septumlar üzerinde lenfositler ve diğer inflamatuvar hücreler bulunabilir. Fibröz bantlarla parankimin birbirine yaslandığı alanlarda nekrozun ve inflamatuvar hücre infiltrasyonunun bulunması sirozun "aktif" olduğunu, hepatosit nekrozunun sürdüğünü gösterir. Ancak, yerleşmiş bir siroz

tablosunda inflamasyon ve nekroza hemen hiç rastlanmaması da mümkündür (inaktif siroz).

Sirozun morfolojik bulguları genellikle tümüyle nonspesifiktir; morfolojik inceleme ile etyolojik tanı konulması çoğunlukla olanaksızdır. Ülkemizde sirozun en sık görülen nedeni viral hepatitlerdir.

Nodüllerin çoğunun 3mm kadar çapta olduğu sirozlara mikronodüler, diğerlerine makronodüler denilebilir. Başlangıç dönemlerinde alkolik ve biliyer sirozlar ile Wilson hastalığında oluşan siroz mikronodüler olabilirlerse de, ilerlemiş sirozlar (rejenerasyon nedeniyle) genellikle makronodülerdir.

### **Patogenez**

Siroz tanısı için, üç sürecin tüm karaciğeri etkilemesi gereklidir.

1. Hepatositlerin kaybedilmesi (nekroz),
2. Fibroz ve mikroanatomide yapısal bozukluk,
3. Rejenerasyon.

## **HEPATİK FİBROZU DÜZENLEYEN GENEL MEKANİZMALAR**

### **Nekroz**

Hepatik hasar, normal karaciğer homeostazının bozulmasını gerek serbest radikallerin salınımı, gerek interselüler sabitlerin ve/veya sitokinlerle sinyaleci moleküllerin salınımı ile ortaya koymaktadır. Bu mediatörlerin kaynakları bir döngü oluşturabilir (endokrin), hücreler arasında taşınabilir (parakrin) ya da aynı hücre üzerinde etkili olabilir (otokrin). Aslında, stellate hücre aktivasyonuna öncü olan oksidan stres aracılıklı nekroz, aralarında hemokromatoz, alkolik karaciğer hastalığı, viral hepatit ve NASH'ın bulunduğu çeşitli karaciğer hastalıklarının altında yatan sebep olabilir.(35,36)

### **Apoptoz**

Her ne kadar nekrozun klasik bir inflamatuvar veya fibrojenik uyaran olduğu düşünülüyorsa da yakın dönemdeki bulgular apoptozu, ya da programlı hücre ölümünü sorumlu tutmaktadır. Hepatositlerden salınan apoptotik ürünler, kültürdeki stellate hücreler(37) için fibrojeniktir, ve in vivo ortamda Fas aracılıklı hepatosit apoptoz, deneysel hayvanlarda da fibrojenik olarak bulunmuştur.(38)

## **İnflamatuvar birer medyatör olarak stellate hücreler ve sinüzoidal endotelyal hücreleri**

Normal karaciğerde stellate hücreler inaktif olup, ekstrasellüler matriks sentezinde önemli rol oynamazlar. Tip III, tip IV kollajen ve laminin yanısıra az miktarda da tip I kollajen sentez ederler.(39) Primer fonksiyonu vitamin A'yı retinil ester şeklinde depolamaktır.(15) Anatomik yerleşimi ve sitolojik özellikleri perisitlere benzemektedir. Perisitler kapiller yataklarda bulunan, kontraktıl özelliklerinin yanı sıra fibrozda aktif rol oynayan hücrelerdir.(40) Stellate hücre aktivasyonu proliferatif, kontraktıl, göçebilen, fibrojenik ve inflamatuvar bir fenotipin ortaya çıkması ile karakterizedir.(41) Yakın döneme ait çalışmalar nöral(34), anjiyogenik(42), kontraktıl (43) ve hatta kemik iliği işaretçilerinin(44) ortaya çıkarılması sayesinde karaciğerde klasik stellate hücrelerden portal fibroblastlara(45) kadar olan mezenkimal hücrelerdeki heterojenitenin altını çizmiştir. Bunun da ötesinde, stellate hücrelerin gerek fibrojenik gerekse kontraktıl olan proteinlerin salınması ile in vivo(46) ortamda fibrojenik hücre popülasyonlarına dönüşümü tanımlanmaktadır. Stellate hücrelerin aktivasyonu ile vitamin A depoları kaybolur ve granüler endoplazmik retikulumda belirgin artış görülür. Bu ara hücrelerden sonra stellate hücreler myofibroblastlara dönüşürler.

Görece daha önemli olacak şekilde hepatik stellate hücrelere sinüzoidal endoteller, inflamatuvar etkileri ile ortaya çıkmışlardır. Normalde sinüzoidal kan ile parankimal hücreler arasında hızlı ve iki yönlü bir taşınım sağlayacak şekilde aralarında açıklık oluşturan sinüzoidal endotelyal hücreleri, hasar durumunda açıklıklarını kaybedip pro-inflamatuvar moleküller olarak bilinen ve aralarında interselüler adezyon molekülü (ICAM-1) ve VEGF moleküllerini salgılamaktadırlar.(47,48) Stellate hücrelerle birlikte lokal hasar veya malignite ile ilişkili hipoksiden kaynaklanan anjiyogenik ileti yollarını aktive etmektedirler.(47,49,50)

Hepatik hücreler, fibroza öncülük eden inflamatuvar patikaların yaklaşması için bir geçiş, kanal durumundadırlar. Aktivasyonda, kemokinler(51) ve diğer lökosit kemoetkileyiciler salmakta ve aralarında ICAM-1(52), kemokin reseptörlerinin salınımını daha üst düzeye getirecektir. Stellate hücreler aynı zamanda T-lenfositlerin intrahepatik apoptozuna katkıda bulunmaktadır.(53)

## **Lenfositler**

Lenfosit infiltrasyonunun çok sayıda kronik karaciğer hastalığı için bir ana özellik olmasına rağmen lenfosit altgruplarının hepatik fibrojenze olan katkısına olan dikkat belirgin şekilde azdır. HCV ile enfekte olup HIV ile de enfekte olan hastalarda, karaciğer transplantasyonu sonrasında immünyüpresyonu bulunanlarda da olduğu gibi fibroz oranlarının artmasına dair gözlemlerin immün sistemin fibrojenze üzerindeki etkisini vurgulaması sonrasında, yakın dönemde ilgi artmıştır. Bu gözlemler, hayvan deneylerinde immünyünotipin hepatosit hasarının aşırı miktarlarda olması dışındaki bazı araçlar sayesinde fibrojenze düzenlediğinin gösterilmesi ile desteklenmiştir.(54) Bu bulgular, söz konusu farklılıkların(55) sebebi olarak düşünölen genetik lokusların adreslenmesine dair bazı çabaların ortaya çıkmasını sağlamıştır. Çok yakın dönemde, scid farelerine karaciğer hasarlı hayvanlardan gerçekleştirilen adoptif transfer sonrasında ortaya çıkan erken fibrojenze tetikleme yetileri zemininde CD8<sup>+</sup> lenfositler, potansiyel profibrojenik hücreler olarak ortaya çıkmışlardır.(56)

### **Çözünebilir Büyüme Faktörleri**

Stellate hücre aktivasyonunu düzenleyen çözünebilir büyüme faktörlerine dair yelpaze, daha önceden tanımlanmış olan anahtar proliferatif, fibrojenik ve kontraktıl uyarıların (aralarında trombosit aracılıklı büyüme faktörü [PDGF], transforming büyüme faktörü  $\beta$  [TGF $\beta$ ] ve Endotelin-1 [ET-1] olacak şekilde) mevcut hepatik fibroz modellerine ana stimuluslar olarak kalmasına rağmen genişlemeye devam etmektedir. (57) Fibroz süresince sitokinlerin sentez, sekresyon ve aktivasyonlarını düzenleyen ileti yolları iyi bilinmektedir ve çok sayıda terapötik hedef sağlamaktadır.

### **Transkripsiyon faktörleri ve sinyal iletim yolları**

Giderek artan sayılarda transkripsiyon faktörleri(58) stellate hücre davranışını etkileyebilmekte ve bunlar arasında peroksizomal proliferatör aktive reseptör  $\alpha$ ,  $\beta$ , ve  $\gamma$  (PPAR)(59), retinoid reseptörler(60), NF $\kappa$ B(61), Jun D(62), Kruppel benzeri faktör 6, Foxf1(63) yer almaktadır. Benzer şekilde, aralarında reseptör tirozin kinazlar(64), kemokin reseptörleri ve integrinlerin(65) de bulunduğu hem genel hem de hücre tipine spesifik membran reseptörleri ile sinyal iletim yolları da düzgün ve ayrıntılı bir şekilde karakterize edilmiştir.

### **FİBROZ VE SİROZUN TERSİNİRLİĞİ**

Hepatik fibrozun ve hatta sirozun dahi gerileyebileceğine dair demonstrasyon (66,67), uzun süreden beri var olan bir dogmayı bitirmiş ve antifibrotik tedaviler

geliştirmeye yönelik hevesi hızlandırmıştır. Söz konusu gerileme HBV, HCV(68), HDV, metabolik hastalıklar ve kolestaz ile diğerlerinde belgelenmiş, ancak daha ileri düzeydeki düzelmeler sadece altta yatan hastalığın eradike edilmesi durumunda gözlenebilmiştir. Fibrozun geri döndürülüşüne dair ana belirteçlerden birisi, apoptoz ile aktive yıldız hücrelerin temizlenmesidir ve bu da metalloproteinaz-1 doku inhibitörünün (TIMP-1)(69) azalan üretimini gerektirmektedir.

Her ne kadar insandaki sirozun geri dönüşsüz hale geldiği nokta tam olarak bilinemese de hayvan ve insan çalışmaları, uzamış olan hasarın, doku transglutaminazı aracılığıyla oluşan gelişmiş çapraz bağlanma sonucunda artan miktarlardaki kalınlaşmış fibrotik septumlara sebep olduğunu göstermiştir.(70,71) Bu septumlar çözülemez hale gelmekte ve metalloproteinazlarca gerçekleştirilecek olan proteolize karşı dirençli hale gelmekte, bu da tümünden düzelmeye engel olmaktadır. Bu septumlar içindeki interstisyel kollajen aktive stellate hücreler için önemli bir yaşamsal devam sinyali sağlayıp apoptoz ile ortamdaki temizlenmelerini engellemektedir. Ayrıca, matriksteki tamamı ya da kısmi düzelmenin portal kan akımının yeniden oluşmasına izin verip vermeyeceği belli değildir, çünkü bozulmuş olan vasküler yapı ve ilerlemiş karaciğer hastalığındaki şant oluşumları geri dönüşlü olmayabilir.

## ANJİYOGENEZ

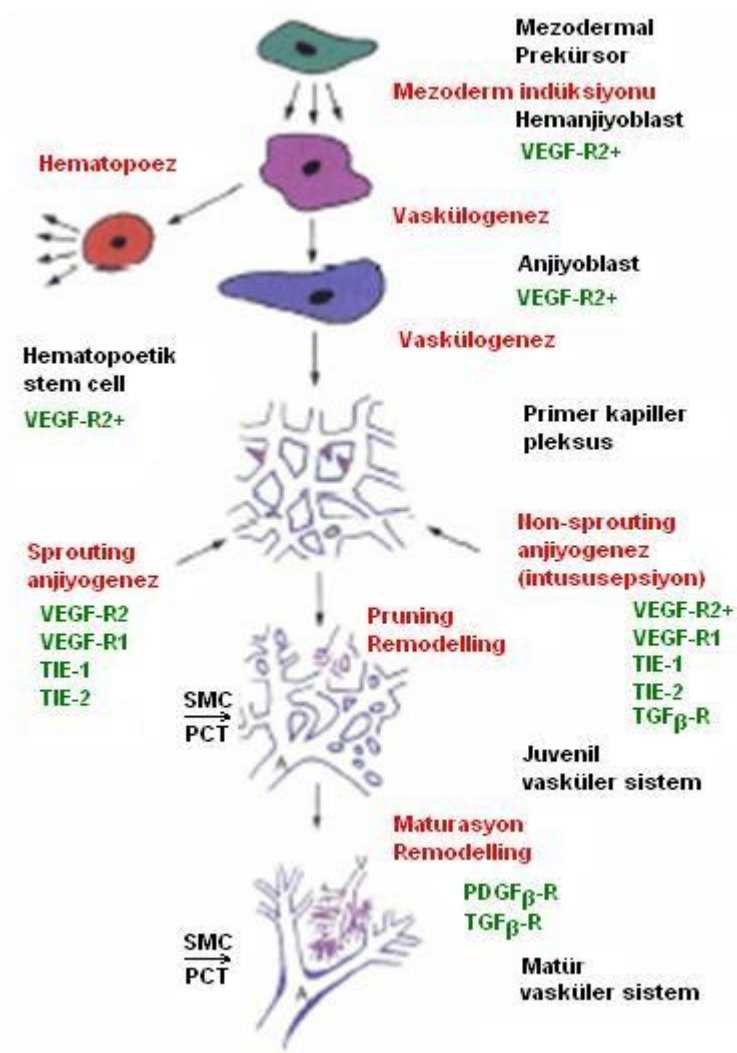
Vertebralı embriyoda kardiyovasküler sistem ilk fonksiyonel olan organdır ve kan damarlarının yapıtaşı olan endotelial hücreler ile hemotopoetik hücreler gastrulasyon evresinden kısa süre sonra primitif mezodermden gelişirler. Embriyogenez boyunca vasküler sistemin gelişiminde iki temel oluşum vardır: Vaskülogenez ve anjiyogenez. Vaskülogenez anjiyoblast olarak adlandırılan mezodermal öncülerden endotelial hücrelerin de novo farklılaşmasıyla oluşur.(1,72) Anjiyogenez ise çok sayıda proanjiyogenik ve antianjiyogenik faktörler tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilen, varolan kan damarlarından tomurcuklanarak yeni kan damarı oluşumudur.(1,2) Anjiyogenez oldukça karmaşık bir mekanizma ile gerçekleşir. Ekstrasellüler matriks ve matriksi çevreleyen hücrelerden salınan pek çok büyüme faktörü, sitokinler ve bunların reseptörleri anjiyogenezde temel rol oynar.(2-4) Erişkin insanlardaki vasküler endotelial hücreler tipik olarak düşük turnover hızında olmalarına rağmen, yaşamları boyunca yeni kan damarları oluşturacak çoğalma kapasitesine sahiptirler.

Bu süreç, embriyonik gelişim, normal doku büyümesi ve yara iyileşmesi, myokardiyal iskemi, oküler neovasküler hastalıklar, Von- Hippel-Lindau Hastalığı, Heretider Hemorajik Telenjektazi gibi genetik hastalıklar, romatoid artrit gibi kronik inflamatuvar hastalıklar ve kadınlarda üreme döngüsü (ovulasyon, menstruasyon ve plasenta gelişimi) içinde olduğu gibi malign neoplazmaların büyüme ve metastatik yayılımlarında da yer almaktadır.(73-75)Yeni damar oluşumu aşağıda belirtilen olayları kapsayan çok basamaklı bir süreçtir:

1. Bazal membranın proteolitik enzimler tarafından yıkılması
2. Endotel hücre aktivasyonu, proliferasyonu ve göçü
3. Tubul oluşumu ve olgunlaşma, damar stabilizasyonu ve ekstrasellüler matriksin yeniden şekillenmesi

Fizyolojik anjiyogenez kontrollü ve sınırlıdır. Embriyogenez, yara iyileşmesi ve kadın üreme sisteminde görülen anjiyogenez bu gruptadır. Doku onarımı gibi fizyolojik bir olay karşısında başlar. Doku zedelenmesi veya başka bir anjiyogenik uyarı proteazları aktive ederek damar duvarındaki bazal membranın erimesine yol açar. Bu bölgeden kapiller tomurcuklanma meydana gelir ve endotel hücreleri migrasyonu başlar. Anjiyogenik uyarıya doğru yer değiştiren endotel hücreleri tüp şeklinde dizilerek lümen oluştururlar. Bazal membranın tekrar oluşması ile yeni bir damar oluşumu tamamlanmış olur.

Patolojik anjiyogenez ise kontrolsüz ve ilerleyicidir. İnflamatuvar hastalıklar, çeşitli kanserler, oküler neovasküler hastalıklarda görülen anjiyogenez bu gruptadır. Normalde anjiyogenezde anjiyogenez aktivatörleri ile anjiyogenez inhibitörleri arasında denge vardır. Tümör anjiyogenezinde çevresel ve genetik faktörler çeşitli onkogenlerin aktivasyonuna ve bazı tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonuna neden olur. Bunun sonucunda anjiyogenez aktivatörlerinin üretimi artarken anjiyogenez inhibitörlerinin üretimi baskılanır ve tümör hücrelerinde denge anjiyogenez lehine bozularak yeni damar yapımı başlatılır.**(Angiogenic Switch)**.(75,76) Periferik arter hastalıklarında ve gecikmiş yara iyileşmesinde ise yetersiz anjiyogenez söz konusudur.(77)



Risau. 1997. Nature 386: 671

Şekil 3; Vaskülogenez

Bugün için anjiyogenezde rol oynayan bir çok endojen düzenleyici molekül tespit edilmiştir. Bunlar içinde VEGF, asidik ve bazik fibroblast büyüme faktörü (asidic and basic fibroblast growth factor, FGF), anjiyogenin, proliferin, hepatosit büyüme faktörü (hepatocyte growth factor; HGF), tümör nekrozis faktör-alfa (tumor necrosis factor-alpha) ve trombosit kökenli endotel büyüme faktörü (platelet-derived endothelial cell growth factor, PDEGF) gibi moleküllerin anjiyogenik aktiveteleri gösterilmiştir. (78) Bu regülör anjiyogenetik moleküller içinde hayvan modelleri ve klinik çalışmalarda en çok araştırılan moleküller VEGF ve b-FGF'dir. (79) VEGF bu denge-nin sağlanmasında önemli bir yeri vardır. Anjiyogenezde en temel ve en önemli faktör-dür. (5,80-82) Bu da, VEGF dolaşım düzeylerinin potansiyel bir objektif prognostik belirti olarak değerlendirilmesine yol açmıştır. Çeşitli gruplarda, daha yüksek olduğu



gözlemlenmiştir. Bu, büyük ölçüde, periferik kandaki beyaz hücrelerin katkısı sonucunda gerçekleşen trombosit aktivasyonu ile VEGF'nin serbest kalmasından kaynaklanır.(83,84)

Anjiyogenez ile ilişkisi saptanmış moleküller Tablo-1'de gösterilmiştir. (72,85,86)

Pro-anjiyogenik Faktörler	Anti-anjiyogenik faktörler
Angiogenin	Angiostatin
Angiopoetin-1	Endostatin
Del-1	Vazostatin
Follistatin	Trombospondin-1
Leptin	Heparin
Proliferin	IFN $\alpha$ - $\beta$ - $\gamma$
<b>VEGF (Vasküler endotel büyüme faktör)</b>	IL-12
IL-8 (İnterlökin-8)	CD 59 kompleman fragmanı
FGF (Asidik, bazik fibroblast büyüme faktörü)	Vaskülostatin
G-CSF (Granülosit koloni uyaran faktör)	Retinoidler
HGF (Hepatosit büyüme faktörü)	PF-4 (trombosit faktör -4)
TNF $\alpha$ (Tümör nekroz faktör- $\alpha$ )	TIMPs (doku metalloproteinazları)
PGF (Plasental büyüme faktörü)	hCG (insan koryonik gonadotropini)
PDGF (Trombosit kökenli büyüme faktörü)	PAI (plazminojen aktivatör inhibitörü)
TGF $\alpha$ - $\beta$ (Transforme edici faktör $\alpha$ - $\beta$ )	PRP (proliferin ilişkili peptid)

**Tablo1;** Anjiyogenetik Faktörler<sup>87</sup>

## VEGF

Trombosit kaynaklı büyüme faktörleri süperailisinin üyesi olan VEGF ailesi (88), endotel hücreleri için özgüldür ve önemli etkileri vardır.(89) Vücutta hem fizyolojik olaylarda hem de tümör büyümesi ve yayılmasını da içeren patolojik birçok hastalıkta rol oynar.

VEGF, 6. kromozomun kısa kolunda (6p12) lokalize molekül ağırlığı 45 kDA olan bir sitokindir.(90,91) Judah Folkman 1971 yılında anjiyogenezin inhibisyon ile bir kanser tedavi aracı olarak kullanılması fikrini ortaya atmış ve tümör anjiyogenez faktörlerini keşfetmeye yönelik çalışmalara öncülük etmiştir.(92) VEGF ailesi ilk keşfedildiğinde, kobay derisinde vasküler sızıntı başlattığı için vasküler permeabilite faktörü (VPF) olarak isimlendirilmişti. 1983 yılında Senger ve Ferrera tarafından tümör

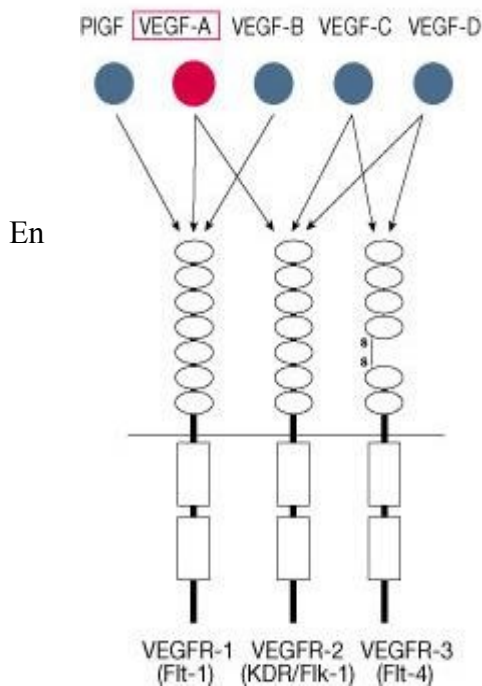
hücrelerinin ve kapillerlerin proteinlere geçirgenliğini artıran bir protein olarak tanımlanmıştır.(90-93) 1989'da ise bu aileden ilk özel anjiyogenik büyüme faktörü ayrıştırıldı ve buna vaskülotropin veya VEGF adı verildi.(5, 94)

VEGF'in seçici olarak endotel hücrelerinde mitojenik etki ile damar gelişimini uyarmasının yanı sıra morfogenez ve kemotaksiste de önemli roller üstlendiği bilinmektedir.(89) Anti-apoptotik proteinlerin sentezinin artması veya anti-apoptotik sinyal yollarının aktivasyonu ile yeni damar oluşumunda (survival faktör) yaşamsal rol oynar.

VEGF; vasküler endotel hücreleri için potent bir mitojendir, ancak diğer hücre tipleri için mitojenik aktivitesi yoktur.(95) Megakaryositler VEGF'nin önemli kaynağıdır ve trombositlerin  $\alpha$  granüllerinde depo edilir.(96) Vücutta değişik hücrelerden ve tümör hücrelerinden salgılanan hemodinamik bir glikoproteindir. Endotel hücreleri, lökosit, megakaryosit, ovaryum follikülleri, korpus luteum, akciğer alveolar hücreleri, renal glomerül visseral epitelyum hücreleri, kardiyak myositler, böbrek proksimal tübül hücreleri, adrenal korteksin tüm hücreleri, Leydig hücreleri, aktive makrofajlar, arteriyoller çevreleyen fibroblastlar, bronşiyal ve koroid pleksus epitelyum hücreleri, hepatositler ve özellikle de malign tümör hücrelerinde (Karaciğer, mesane, böbrek, over, mide, kolon, beyin ve meme kanserleri) sentezlenmektedir. (6,12,97)

Yedi üyesi vardır: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F ve Plasenta büyüme faktörü (PlGF).(98) VEGF-A, Human-VEGF olarak da isimlendirilir. VEGF-A plasentasyonda sitotrofoblastların ve sinsisyotrofoblastların gelişiminde rol aldığı düşünülmektedir. VEGF-A geni kromozom 6p21.3'teki

lokalizasyonda kodlanmıştır. Şu ana kadar bilinen altı adet izoformu vardır: VEGF<sub>121</sub>, VEGF<sub>145</sub>, VEGF<sub>148</sub>, VEGF<sub>165</sub>, VEGF<sub>183</sub>, VEGF<sub>189</sub>, VEGF<sub>206</sub>. İsimlerindeki sayılar içerdikleri amino asit sayılarını göstermektedir. baskın ve en etkin formu VEGF<sub>165</sub>'tir.(99) VEGF<sub>121</sub> hariç, hepsi heparine bağlanmaktadır. (5,100) Ancak tüm bu izoformların fizyolojik önemi tam olarak tespit edilmemiştir. VEGF-B,



167 aminoasitli bir proteindir ve vasküler endotel büyüme faktörü reseptörü-1'e (VEGFR-1) bağlanarak monositlerin aktivasyonu ve farklılaşmasında rol alır.(99-101) VEGF-C, 388 aminoasitten oluşur ve lenfanjiyogenezde rol oynar. VEGF-C'nin Kaposi sarkomunda önemli rol aldığı görülmüştür.(98,102) VEGF-D, 334 aminoasitten oluşur ve VEGF-C gibi lenfanjiyogenezde rol alır. VEGF-E'nin aminoasit dizilimi ise VEGF-A ile %25 oranında aynıdır. VEGF-E endotel hücrelerinin proliferasyonunu sağlar ve kan damarlarının geçirgenliğini artırır. PLGF, 152 aminoasitten oluşur ve VEGF ailesinin tanımlanan ilk üyesidir. VEGFR-1'e bağlanarak etki gösterir.(102)

Vasküler endotel hücrelerinde VEGF'nin yüksek afinite gösterdiği 3 reseptör gösterilmiştir.(88,103)

- 1)VEGFR-1/ Flt-1(fms-like tyrosinekinase-1)
- 2)VEGFR-2/ Flk-KDR (kinase domain region-fetal liverkinase)
- 3)VEGFR-3/ Flt-4 (fms-like tyrosine kinase-4)

#### **Şekil 4; VEGF Reseptörleri**

Tirozin kinaz reseptör ailesinden olan VEGF reseptörleri içinde anjiyogenez sürecinde en önemli rolü Flk-1/KDR reseptörü oynamaktadır. Alınan sinyali hücre içine ileterek hücre proliferasyonu ve kemotaksise neden olmaktadır. VEGF ailesi kan damarlarının yapılanmasını ve damar geçirgenliğini VEGFR-1/Flt-1 ve VEGFR-2/Flk-KDR reseptörleri ile etkileşerek kontrol ederler.(104) VEGFR-1 çözünür durumda olsa bile VEGF için yüksek afiniteye sahiptir. VEGFR-2, VEGF'nin mitojenik ve permeabilite etkisinde en önemli reseptördür. VEGFR-1 patolojik anjiyogenezi negatif yönde etkileyerek VEGFR-2'nin proanjiyojenik etkilerini azaltmaktadır.(105) VEGFR-1 ve R2 endotel hücreleri üzerinde iken VEGFR-3 lenf damarları üzerinde bulunmaktadır.(106) VEGF reseptörleri esas olarak endotel hücrelerinde eksprese olur ve

hipoksi ve VEGF tarafından üretimi potansiyelize edilir.(107) VEGFR-1, çözülebilir formda bile hem damarlardan hem de tümör hücrelerinden elde edilebilir.(108,109) sVEGFR-1, VEGF'nin çok önemli, kendinde var olan bir negatif regülatörü olup, tümör anjiyogenezinde kilit bir rol oynayabilir.(110) Diğer bir VEGF reseptörü Nöropilin-1 (NP-1)'dir. NP-1, tirozin kinaz aktivitesi olmayan, transmembran kinaz proteindir. VEGF<sub>165</sub>'in VEGFR-2'e bağlanmasını arttırmaktadır.(98)

VEGFR-2 bulunmayan farelerin endotel hücrelerinin farklılaşmadığı ve organize kan damarları üretmediklerini, VEGFR-1'den yoksun farelerde ise, endotel hücrelerinin farklılaştığı, ancak damarların büyük ve organize olmadığı gözlenmiştir. Her iki reseptörün eksikliği ise damarlanmayı ve embriyonik gelişimi önlemektedir.(111) VEGF reseptörlerinin aktivasyonu; fosfolipaz-C, fosfoinositol-3 kinaz ve ras GTPaz aktivatör proteinleri gibi bir dizi hücre içi sinyal iletim proteinlerini fosforile ederek endotel hücrelerinin proliferasyon, migrasyon ve diferensiasyonunu sağlar.(112) VEGF'nin reseptörlerine bağlanmasını, heparan sülfat proteoglikanları düzenlemektedir. Düşük heparin konsantrasyonu VEGF bağlanmasını artırırken, yüksek heparin konsantrasyonun bağlanmayı azalttığı bildirilmiştir.(113)

LeCouter ve arkadaşları(48) yakın zamanda karaciğer sinüzoidal endotelial hücrelerindeki (LSEC) VEGFR-1'in yeni bir fonksiyonuna dair kanıt ortaya koymuştur. VEGFR-1'in aktivasyonu, LSEC'ler tarafından HGF, IL-6 ve diğer hepatotropik moleküllerin parakrin salınmasıyla sonuçlanır; öyle ki, hepatositler LSEC'lerle birlikte kültüre edildiklerinde hepatosit proliferasyonu tetiklenir. VEGF-A'nın hepatositler üzerinde doğrudan mitojenik etkisi yoktur. Bir VEGFR-1 agonisti, LSEC'lerin proliferasyonunu indükleyememesine rağmen, karaciğeri karbon tetraklorürle (CCl<sub>4</sub>) indüklenen hasardan korumuştur.

VEGF; fizyolojik ve patolojik anjiyogenezde temel düzenleyicidir. Anjiyogenezdeki rolünün yanı sıra vasküler geçirgenliği artırıcı etkisi de vardır ve bu etki histaminin etkisinden 50000 kat daha güçlüdür. Bu etkisi damar duvarından proteinlerin sızmasına, fibrin matrisi oluşumuna ve stromal hücrelerin invazyonuna yol açarak tümör hücrelerinin yaşaması için elverişli ortam hazırlar. Ayrıca, bazen tümörlerin etrafında oluşabilen ödem ve bazı kanserlerde oluşan plevral efüzyon ve assit gelişimi de VEGF'nin damar geçirgenliğini arttırmasına bağlanmaktadır.

Endotel hücrelerinde VEGF reseptör aktivasyonunu takiben anjiyogenez ve doku biçimlendirilmesinde rol alan bir grup hücreyel yanıt ortaya çıkar.(81,104) Endotel hücre göçü için bazal membranın bozulması zorunludur ve bu patofizyolojik anjiyogenezin başlamasını tetikleyen en erken aşamadır. Bu hücreyel yanıt, ürokinaz ve ürokinaz reseptörlerinin uyarılması, doku plazminojen aktivatörleri (PA) ve inhibitörlerinin yapımı, metalloproteinaz aktivitesi, vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) yapımı ve hekzoz transportu gibi olayları içermektedir.(114,115) Böylelikle tümörün invazyon ve metastaz yapmasında kolaylaştırır.(101)

Monacci ve arkadaşları yerinde hibridizasyon çalışmalarıyla, fare karaciğerindeki VEGF geninin hepatositlerde ve az sayıda da Kupffer hücrelerinde yer aldığını rapor etmişlerdir. VEGF'nin, kısmi hepatektominin ardından flt-1 ve flk-1 reseptörlerinin ekspresyonunu arttırmak suretiyle hepatik sinüzoidal hücrelerin çoğalmasını sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca VEGF gen ekspresyonu, %70'i rezekte edilmiş fare karaciğerinden ayrılan hepatositlerde artmıştır. Ekzojen VEGF<sub>165</sub>'in kısmen hepatektomize edilmiş fareleri yönetmesinin karaciğer hücresi çoğalmasını sağlar. (11,12)

Tümör büyümesiyle oluşan hipoksi ve asidoz proanjyogenik molekülleri uyarak anjiyogenezi başlatır. VEGF yapımı PDEGF, EGF, TNF $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1 ve IL- $\beta$ 1 gibi çeşitli faktörler tarafından başlatılır.(166) Ama bunların arasında hipoksi belki de, VEGF ve reseptörlerinin yapımını indükleyen en etkili stimuluslardan biridir. Ayrıca düşük glikoz seviyesi ve oksidatif stresde VEGF salınımını arttırır.(5)

Hipoksi hem normal hücreler hem de tümör hücrelerinde VEGF üretimine sebep olan en önemli uyarıdır.(101,116) Hipoksik tümör hücrelerinden salınan bir protein olan "Hypoxia Inducible Factor I (HIF-I)".(117) VEGF mRNA'sında transkripsiyona yol açarak VEGF üretimini arttırır. Hipoksi ile ilişkili diğer mekanizma hipoksik koşullarda ATP yıkılmasıyla artan adenosinin, VEGF gen transkripsiyonunu arttırmasıdır.(118) VEGF yapımı hipoksi tarafından tetiklenirken, karbonmonoksit (CO) tarafından inhibe edilmektedir.(89)

VEGF mRNA'sındaki transkripsiyon daha birçok büyüme faktörü ve sitokinin salınmasına ve konak hücreler ile tümör hücreleri arasında parakrin ve otokrin etkileşime yol açar. Ayrıca ras ve p53 genlerindeki mutasyonun VEGF salınımını

arttırdığı da gösterilmiştir.(118) VEGF'nin sinüzoidal endotel hücreleri ve hepatositlerin büyümesinde (karaciğer rejenerasyonu) önemli rolü gösterilmiştir. VEGF'nin hem protein düzeyi hem de mRNA düzeyi ve patofizyolojideki rolü metastatik ve primer HCC, KCS, AH, KH'ler ve diğer benign karaciğer tümörleri (hemanjiom, fokal hiperplazi) gibi çeşitli karaciğer hastalıklarında yaygın olarak incelenmiştir.(6-10)

VEGF, doz bağımlı bir şekilde in vitro vazodilatasyonu tetikliyerek geçici taşikardi, hipotansiyon ve damar içine enjekte edildiğinde kardiyak debide bir azalmaya yol açar. Bu tür etkilerin, endotelial hücre kaynaklı NO aracılı olduğu düşünülmektedir. (98,119-121)

Anjiyogenezin invitro olarak kanda anjiyogenik moleküllerin saptanması veya dokuda mikrodamar dansitesinin gösterilmesiyle ortaya konulabilmektedir.(121-124) VEGF'nin ağırlıklı olarak HCC hücreleri, sinüzoidal endotelial hücreler, Kupffer hücreleri, hepatik makrofajlar, yıldız hücreler ve portal sistemlerin ekstrasellüler matrikslerinde belirlenmiştir.(125,126) Yamaguchi ve arkadaşları(6), VEGF ekspresyonları çalışmalarını, immünohistokimya ve 74 HCC'li vakanın dokularında ters transkripsiyon-polimeraz zincirleme reaksiyonu (RT-PCR) analiziyle yapmış ve bu ekspresyonun histolojik dereceyle yakından alakalı olduğu sonucuna varmışlardır.

Ancak El-Assal ve arkadaşları(9), 71 HCC'li vaka üzerinde yaptıkları bir grup çalışmasında, HCC'de, VEGF mRNA seviyeleri ve protein ekspresyonunun, tümörsel mikrodamar yoğunluğu veya tümörün herhangi bir histopatolojik özelliğiyle istatistiksel olarak ilgili olmadığını rapor etmiştir.

Zhao ve arkadaşlarının çalışmasında(127) HCC grupları ile benign karaciğer hastalık grubu arasında ve HCC grubu ile normal kontrol grubu arasında VEGF ekspresyonu açısından önemli farklılıklar bulunmuştur. Benign karaciğer tümörü olan 11 hasta ile siroz bulunan 29 hasta arasında önemli bir fark olmadığı gözlemlendi. Benign karaciğer hastalık grubu ile normal kontrol grubu arasındaki fark da önemli değildi. Normal insan serumundaki ortalama VEGF seviyesine göre (123.53pg/ml), normal VEGF seviyesi 227.20pg/ml olarak hesaplandı. HCC için hassasiyet %77.4, spesifite ise %96.7 bulunmuştur. Görüntüleme analizleri ile birlikte, VEGF, benign ve malign karaciğer tümörlerinde ayırıcı tanı için bir aksesuar işaretçi olarak kullanılmıştır. Ayrıca serum VEGF seviyesinin HCC metastaz ve alevlenmesi ile yakinen alakalı olduğunu, ve

alevlenme grubu ile alevlenme olmayan grup arasında önemli oranda farklılık bulunduğu gösterilmiştir. Serum VEGF ekspresyon seviyesi ile TNM evrelemesi arasında da ilişki saptanmıştır. HCC hastasında ne kadar erken metastaz geçirirse, VEGF ekspresyonu o kadar fazla olacaktır. Bu nedenle; HCC hastalarındaki preterapötik serum VEGF seviyeleri, hastalığın potansiyel vasküler invazyon aktivitesini ve metastazı göstermektedir.

VEGF'nin HCC hücrelerinin büyümesi, tümör kapsülünün oluşumu ve tümör hacminin gelişmesiyle ilgili olduğu onaylanmış olmasına rağmen, VEGF ekspresyonunun klinik önemi hakkında ortak bir görüşe henüz ulaşılamamıştır. Suzuki ve arkadaşları(128), 23 HCC'li hastadaki pozitif oranın %69.6 olduğunu ve bunun ekspresyonunun in situ hibridizasyon ve RT-PCR aracılığıyla fibroz kapsül ve septal formasyonla ilgili olduğunu rapor etmiştir. Chow ve arkadaşları(129), VEGF ekspresyonunu 36 HCC vakası üzerinde immünohistokimyasal olarak araştırmıştır. Pozitif oran yalnızca %36.1 çıkmıştır. Mise ve arkadaşları(130) tarafından 20 HCC örneği üzerinde yapılan bir VEGF ve bFGF immünohistokimya çalışmasında, VEGF'nin karaciğer tümörleri anjiyogenezine katkıda bulunduğunu ve bFGF'nin de HCC'nin çevredeki dokuları istila etmesiyle ilgili olabileceği ileri sürülmüştür.

Sekonder ve primer HCC'deki VEGF ekspresyonu benzer şekilde artış gösterir. (7,132) Kumar ve arkadaşlarının(122) preoperatif serum VEGF üzerinde yaptıkları çalışma sonucunda, bunun kolorektal kanser başlangıcının bir göstergesi olabileceği öne sürülmüştür. Yüksek VEGF ekspresyonuna sahip olan gastrik kanserin daha yüksek bir hepatik metastaz olasılığı taşıdığı kanıtlanmıştır.(133) VEGF antikoru da, gastrointestinal kanserden kaynaklanan hepatik metastazı tedavi etmede başarılı bir şekilde denenmiştir.(131,132)

Tsuri ve arkadaşlarının çalışmasında hepatik sıcak iskemisi (I/R) reperfüzyon hasarındaki VEGF ekspresyonunu değerlendirildi ve belirlenmiş bir murin modeldeki rekombinan insan (rh) VEGF kullanımının etkisi incelendi. I/R hasarındaki rhVEGF kullanımı, karaciğer fonksiyonu ve histolojisini ölçerek değerlendirilmiştir. VEGF lokal ekspresyonu, herhangi bir deneye tabi tutulmamış karaciğerdekiyle karşılaştırıldığında, 60 dakikalık iskeminin ardından gelen reperfüzyondan 2 saat sonra önemli ölçüde yukarı regüle edilmiştir. VEGF, ağırlıklı olarak iskemik karaciğer içerisine süzülen CD11b+ hücrelerinde belirlenmiştir. rhVEGF kullanımı, karaciğerdeki iskemik hasar

üzerinde önemli bir koruyucu etki yapmıştır. Bu etki, rhVEGF uygulanmış karaciğerdeki iNOS ekspresyonunun yukarı regülasyonu ile ilgilidir. Hepatik sıcak I/R hasarında VEGF'nin ikili bir rolü olduğunu ortaya koymuşlardır.(134)

Nitrik oksit (NO) VEGF'nin vasküler etkilerinin mediatörü olarak bilinen güçlü vazodilatör sitokindir.(135) Portal hipertansiyonlu ratlarda NO-bağlı artmış anjiyogenez yakın zamanda gösterilmiştir.(136) Ayrıca NO'nun, KCS ve portal hipertansiyonlu hastalar ve hayvan modellerde gözlemlenen hemodinamik değişikliklerin ortaya çıkmasıyla da ilgisi vardır.(137) Genesca ve arkadaşlarının çalışmalarında serum nitrit ve nitratlarının düzeyleri ile VEGF düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı.(138)

Neovaskülarizasyonun, karaciğer rejenerasyonu sırasında önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir.(139,140) Ayrıca, anjiyogenik inhibitörler, kısmi hepatektominin ardından karaciğer rejenerasyonunu geciktirmiştir.(141) Bu sonuçlar, anjiyogenezin karaciğer rejenerasyonunda önemli bir rol oynadığını da öne sürmüştür.(142) Karaciğer rejenerasyonu ile ilgili olarak, VEGF ekspresyonunun, portal hipertansiyon veya ilaç intoksikasyonu ile indüklenen karaciğer rejenerasyonu sırasında oldukça arttığı belirtilmiştir.(143) Ayrıca, portal hipertansiyondan sonraki ekzojen VEGF kullanımı, karaciğerdeki proliferatif aktiviteyi arttırmıştır.(144) Aksi şekilde, VEGF'nin nötralizasyonun, portal hipertansiyondan sonra karaciğerde gerçekleşen proliferatif aktiviteyi önemli ölçüde engellediği görülmüştür.(141) Çeşitli çalışmalar, VEGF'nin karaciğer rejenerasyonundaki proliferasyon artırıcı aktivitesini ortaya koymuş olsa da, bu çalışmaların çoğu portal hipertansiyon sonrasındaki karaciğer rejenerasyonuna odaklanmıştır.(142) Namisaki ve arkadaşlarının kimyasal olarak ALI (acute severe liver injury-ALI) diğer adıyla akut hepatik yetmezlik oluşturulmuş ratlarda VEGF tedavisinin etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada hayatta kalma oranı tedavi alan grupta anlamlı olarak iyi bulunmuştur. Sonuç olarak bu çalışmada VEGF tedavisi ile kimyasal olarak ALI oluşturulmuş ratlarda VEGF tedavisi ile mortalite oranı anlamlı derecede azaltılmıştır.(142)

Yang ve arkadaşları tarafından sirotik ve sirotik olmayan hastaların gastrik koroner damarlarındaki PDGF, bFGF, EGF ve TGF $\alpha$  ekspresyonu ve lokalizasyonu immünohistokimyasal teknik kullanılarak araştırdıkları çalışmalarında; gastrik koroner damarın siroz sırasında anjiyogenik büyüme faktörü üretebildiğini, büyüme faktörünün



vasküler fonksiyon ve/veya yapısı üzerinde endokrin mekanizması değil otokrin-parakrin mekanizması aracılığıyla rol oynayabileceğini ortaya atmıştır.(145,146)

Kraft ve arkadaşlarının çalışmasında sirozlu hastalardan alınan assit sıvısının VEGF düzeyi 303ng/L'lik bir medyan içerdiğini ve bunun da düşük serum düzeylerine tekabül ettiğini gösterilmiştir. (147)

Chung ve arkadaşlarının KCS'li hastalarda spider anjiyoma oluşumunda VEGF ve bFGF'nin ilişkisini inceleyen bir çalışmasında KCS'li hastalarda plazma VEGF ve bFGF düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında artmış olduğu saptanmıştır. Bu yükseklik hasarlanmış veya iskemik karaciğer hücrelerinden kaynaklanabilmekte ve VEGF salınımı anjiyogenezi stimüle ederek hasarlı doku tamirini sağlamaktadır.(148-150) Spider anjiyoması bulunan KCS'li hastalarda plazma VEGF ve bFGF düzeyleri spider anjiyoma bulunmayanlardan yüksek saptanmıştır.(151-153)

### **III. YÖNTEM VE GEREÇLER**

#### **1) Hasta Grubu**

Uzmanlık tezine Haziran-2005 ile Mart-2006 tarihleri arasında Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi Dahiliye ve Enfeksiyon Hastalıkları servislerinde ilk tanısı yapılan ileri tetkiklerle konulan veya polikliniklerden daha önce tanısı konulmuş karaciğer hastalığı nedeni ile takip edilen 68'ü erkek, 58'i kadın toplam 126 hasta alındı. Hastalıklarına KC Sirozu (KCS), Akut Hepatit (AH), Kronik Hepatit (KH), Hepatosteatoz (HS) göre dört gruba ayrıldı. AH hastalar anti-HAV IgM, anti-HBc IgM, HBsAg ile, KH ve KS'li hastalar anamnez (alkol), FM, biyokimyasal, viral işaretleyiciler (anti-HCV, HBsAg, anti-HDV IgM), otoantikolar (ANA (anti-nükleer

antikoru), SMA (düz adele antikoru), LKM-1 (karaciğer-böbrek mikrozomal antikoru), SLA (soluble karaciğer antijen antikoru), AMA (antimikrozomal antikoru)), 24saatlik idrarda bakır, seruloplazmin ve üst batin ultrasonografik değerlendirmeleri ile gruplandırıldı. HS'li hastalara anamnez, FM, biyokimyasal parametreler ve ultrasonografik değerlendirme ile tanı konuldu. Kontrol grubu olarak da herhangi bir karaciğer hastalığı bulunmayan tamamı sağlıklı kişilerden oluşan 28 kişi belirlendi.

## **2) Dahil Olma Kriterleri**

Yaş, cinsiyet, etyoloji farkı gözetmeksizin karaciğer hastalığına sahip uzmanlık tezine katılmayı kabul ettiklerine dair yazılı onay veren hastalar dahil edildi. Tüm hastalara anamnez, biyokimyasal kan testleri, viral işaretleyiciler, otoantikolar ve batin Ultrasonografi ile tanı konuldu.

## **3) Çıkarılma Kriterleri**

Uzmanlık tezine katılmış olan hastaların herhangi bir sebepten kendi istekleri ile tez çalışmasından çıkmak istemeleri veya değerlendirme amacıyla yapılan tetkiklerden sonuç alınmaması.

## **4) Çalışma Düzeni**

Uzmanlık tezi, poliklinik takibi sırasında hastalara rutin olarak yapılan işlemlere yönelik bilgilerin toplanması temeline dayandırıldı. Uzmanlık tezinde kullandığımız tetkikler ve incelemeler aşağıda sıralanmıştır:

### **A) VEGF Düzeyinin Tayini**

Hastalardan yazılı onay alındıktan sonra 10cc'lik sarı kapaklı jelli tüplere serum numunesi elde etmek için venöz kan alındı. Daha sonra bu kanların serumu ayrıştırılıp -84°C derecede saklandı. Serum VEGF düzeylerine Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında Biosource marka Human VEGF Immunassay kiti kullanarak ELİSA ile bakıldı. Yöntemin lineer aralığı 5-1500 pg/ml idi.

Yöntem: Kuyucuklar anti-VEGF antikoru ile kaplıydı, kit içinden çıkan seyreltici ile hazırlanan numune içindeki VEGF'ler bu antikorlara bağlandıktan sonra bir yıkama aşaması ile bağlanmayanlar uzaklaştırıldı (ELX50 ELİSA yıkayıcısı). Sandviç oluşturmak için kuyucuğa VEGF'ye karşı antikor içeren biyotinle işaretli konjugat koyuldu. Konjugata yapışacak olan peroksidaz işaretli streptavidin kuyucuğa

eklendi. Bir yıkama aşamasından sonra substrat olarak TMB (tetrametil benzidine) eklendi. 30dk. inkübe edildikten sonra reaksiyon stop solüsyon ile ( $2\text{NH}_2\text{SO}_4$ ) ile durduruldu. Oluşan rengin optik dansitesi ELİSA okuyucusu (ELX800) ile tespit edildi. Kitin sağladığı kalibrötörler kullanılarak çizilen kalibrasyon eğrisi kullanılarak konsantrasyonlar hesaplandı.

## **B) Viral İşaretleyicilerin, Otoantikörlerin Tayini**

Hastalarda viral hepatit serolojik göstergeleri (HBsAg, Anti HBcIgM, AntiHBs, HBeAg, AntiHBe, AntiHBcIgG total, Anti HCV, Anti HDV) ELİSA testi ile hastanemiz bakteriyoloji laboratuvarında belirlendi. Anti-HCV üçüncü jenerasyon pozitif hemaglutinin assay ile test edildi. AH'li hastalarda numuneler Anti-HAV IgM ve Anti-HBc IgM ile test edildi. Otoantikörler ANA (anti-nükleer antikoru), SMA (düz adele antikoru), LKM-1 (karaciğer-böbrek mikrozomal antikoru), SLA (solubl karaciğer antijen antikoru), AMA (antimikrozomal antikör) ELİSA testi ile hastanemiz bakteriyoloji laboratuvarında belirlendi.

## **C)Biyokimyasal Laboratuvar Tetkikleri**

Bu amaçla kullanılan parametreler; ALT, AST, GGT, ALP, Total Bilirubin(Bil), Direk.Bil, PT, APTT, LDH, T.protein, Albumin düzeyleri Tablo 2'de belirtilen cihaz ve yöntemler kullanılarak belirlendi.

<b>PARAMETRE</b>	<b>Hasta Sayısı</b>	<b>CİHAZ</b>	<b>YÖNTEM</b>
<b>ALT</b>	161	OLYMPUS AU 2700	Kinetik
<b>AST</b>	161	OLYMPUS AU 2700	Kinetik
<b>GGT</b>	140	OLYMPUS AU 2700	Kinetik
<b>ALP</b>	142	OLYMPUS AU 2700	Kinetik
<b>TOTAL BİL.</b>	145	OLYMPUS AU 2700	End-point
<b>DİREK BİL.</b>	145	OLYMPUS AU 2700	End-point
<b>PT</b>	120	Amax200	Mekanik

<b>APTT</b>	69	Amax200	Mekanik
<b>LDH</b>	115	OLYMPUS AU 2700	Kinetik
<b>Total Protein</b>	24	OLYMPUS AU 2700	End-point
<b>Albumin</b>	24	OLYMPUS AU 2700	End-point

**Tablo 2;** Biyokimyasal parametreler

**D) Fizik Muayene bulguları kaydedildi;** örneğin; ikter, hepatomegali, splenomegali

**E) Radyolojik Tetkik;** tüm hastalar ultrasonografik olarak değerlendirildi ve Hepatosteatozlu hastalarda gruplandırmada ultrasonografi kullanıldı.

#### **F)Hematolojik Laboratuar Tetkikleri**

Bu amaçla kullanılan parametreler RBC, Hb, Hct, Plt, MCV olup bu parametreler Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bakteriyoloji laboratuvarında Bayer Advia 120 Hematology System marka otomatik cihazda perox sheath, sheat rinse, perox 1, perox 2, perox 3, HGB, WBC/PLT, BASO ve Ez Kleen defoomer isimli solüsyon ve kitlerin oluşturduğu bir düzenek yardımıyla çalışılmıştır.

#### **G) Diğer Biyokimyasal Tetkikler**

Üre, Kreatinin, T.Kolesterol (Kol), LDL Kol., HDL Kol., Trigliserid çalışılmıştır.

İstatistiksel değerlendirmede sayısal değerler ortalama±standart sapma olarak ve hastalıkların frekansı yüzde olarak değerlendirildi. Ortalama±standart sapma student t test ile değerlendirildi. Sayısal veriler arasında korelasyon uygulandı. Pearson sperman korelasyon testi kullanıldı. Hasta grupları kendi arasında karşılaştırmak üzere One-Way ANOVA test kullanıldı. (PostHoc Tukey)  $p<0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

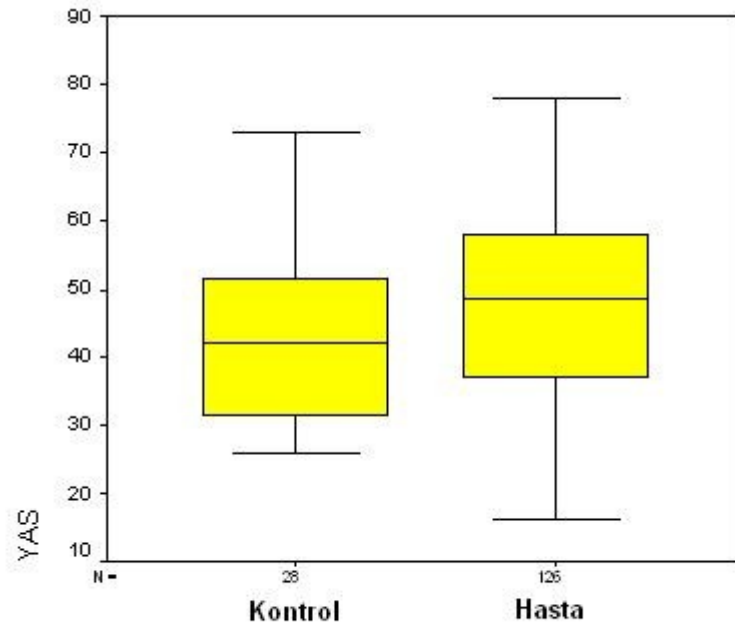
## IV. BULGULAR

Çalışmamıza 78 erkek (%50.7), 76 kadın (%49.3) olmak üzere toplam 154 kişi alındı. Sağlıklı grupta 28 (% 18.2), hasta grupta ise 126 (%81.8) kişi vardı.

Çalışmadaki tüm grupların yaş ortalaması  $46.7 \pm 14.6$  idi. Erkeklerin yaş ortalaması  $45.2 \pm 14.9$ . Kadın hastaların yaş ortalaması  $48 \pm 14.2$ .

Hasta grubunda; 126 hastanın 68'si (%53.9) erkek, 58'i (%46.1) kadın idi. Hasta grubun yaş ortalaması  $47.50 \pm 1.30$ .

Sağlıklı grupta; 28 kişinin 8'i (%28.5) erkek, 20'si (%71.5) kadın idi. Sağlıklı grubun yaş ortalaması  $43.9 \pm 13.6$ .



**Grafik 4;** Hastalık var/yok yaş ortalaması  $p < 0.05$

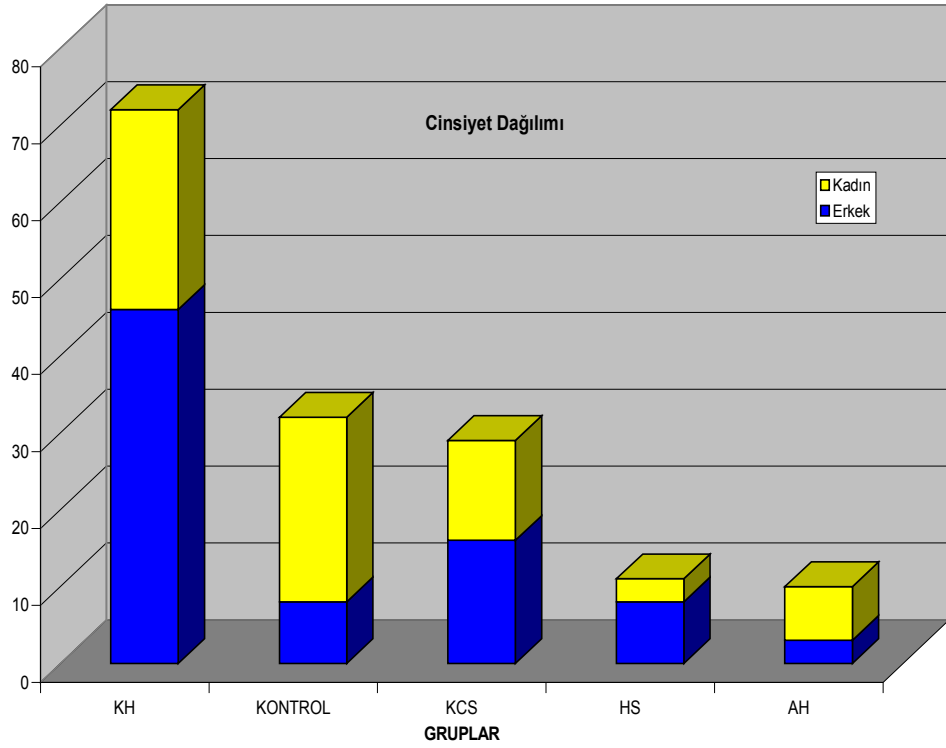
Grupların klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 3'te belirtilmiştir.

	<b>KCS</b>	<b>AH</b>	<b>KH</b>	<b>HS</b>	<b>Kontrol</b>
<b>Hasta sayısı</b>	<b>32</b>	<b>10</b>	<b>72</b>	<b>12</b>	<b>28</b>
<b>Yaş ortalaması</b>	55.02±12.2	29.00±10.7	43.61±2.12	60.7±9,5	43,9±13,6
<b>Serum VEGF (pg/ml)</b>	68,2±73,2	228.8±68.6	109.3±11.8	139±35.4	76,1±53,9
<b>Cinsiyet(E/K)</b>	16/16	3/7	26/46	3/9	8/20
<b>AST(IU/lt)</b>	87.6±67	1296.3±127.5	47.8±60.3	34±16.7	18.8±4.8

<b>ALT(IU/lt)</b>	60.8±42.9	1231.9±939.1	66.4±95	42.1±22.7	18.8±9.1
<b>PT(sn)</b>	24.4±23.8	31±47.1	13.1±1.4	12.2±1.1	12.5±3.4
<b>ALP(U/L)</b>	352.6±196.4	305.9±150.5	148.4±80.3	161.8±134	168.1±72
<b>GGT(U/L)</b>	119±163.4	77.7±43.1	49±49.4	69.4±72.5	29.2±22.5
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	0.95±0.5	0.8±0.1	0.9±0.2	0.87±0.15	0.8±0.1
<b>Üre(mg/dl)</b>	45.2±35.8	17.7±7.2	28.9±9.1	30.1±7.9	27.7±7.2
<b>Trigliserid (mg/dl)</b>	87.1±38.9	-	106.5±53.1	153.75±75	159.1±87.3
<b>T.Kolesterol (mg/dl)</b>	129.9±50.3	-	176.9±36.7	221.1±60.1	206±52.6
<b>LDL(mg/dl)</b>	78.5±39.6	-	108.9±32.8	136.7±50.2	243±41.4
<b>HDL(mg/dl)</b>	33.2±18	-	48.8±11.4	51.6±19.5	53.5±11.2
<b>PLT</b>	143.8±99.4	266.4±63.4	244±95.2	258.1±66.8	291.1±65.3
<b>Hemoglobulin</b>	10.6±2.6	13.1±2.5	14.5±1.7	13.37±1.1	12.4±2.1

TABLO 3; Klinik ve laboratuvar bulguları

Hastalar karaciğer hastalığına göre dört gruba ayrıldı. 32 tanesi KCS (%25.4), 10 tanesi AH (%7.93), 72 tanesi KH (%57.1), 12 tanesi HS (%9.5) grubundaydı. Grupların cinsiyetlerine göre dağılımı Grafik 5'te ifade edilmiştir.



**Grafik 5;** Gruplara göre cinsiyet dağılımı

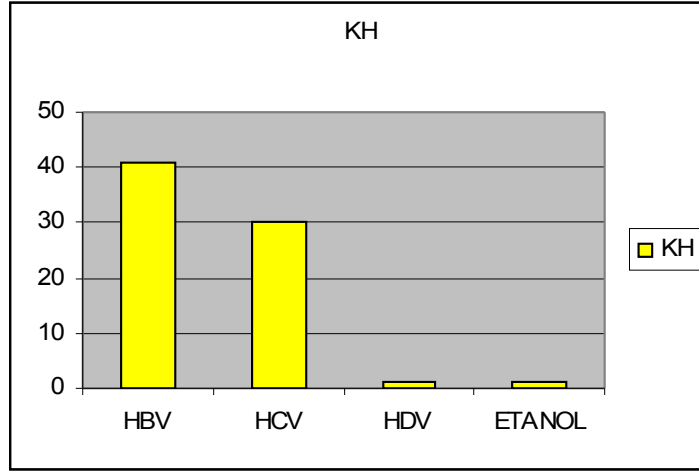
Etyolojiye yönelik dağılım;

**KCS;** HBV'ye bağlı 12, HCV'ye bağlı 5, Wilson Hastalığına bağlı 4, Etanole bağlı 7, primer biliyer siroza bağlı 1, otoimmün hepatite bağlı 1, kriptojenik 2 olmak üzere toplam 32 hasta (Grafik 7)

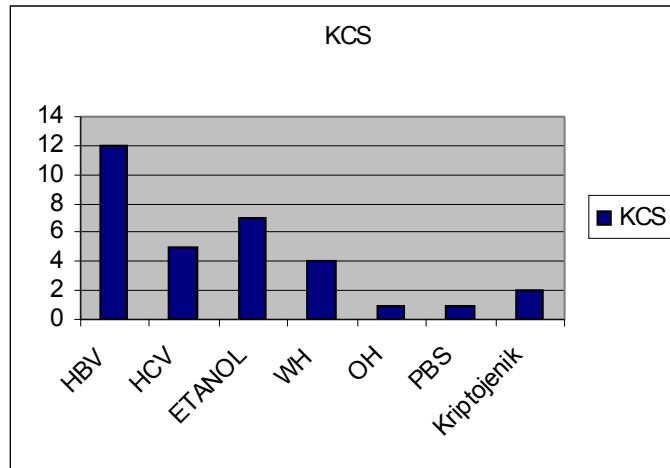
**KH;** HBV'ye bağlı 41, HCV'ye bağlı 30, HDV'ye bağlı 1, Etanole bağlı 1 hasta (Grafik 6)

**AH;** HBV'ye bağlı 8, HAV'a bağlı 2 hasta idi.





**Grafik6;** Kronik hepatitlilerin etyolojik dağılımı



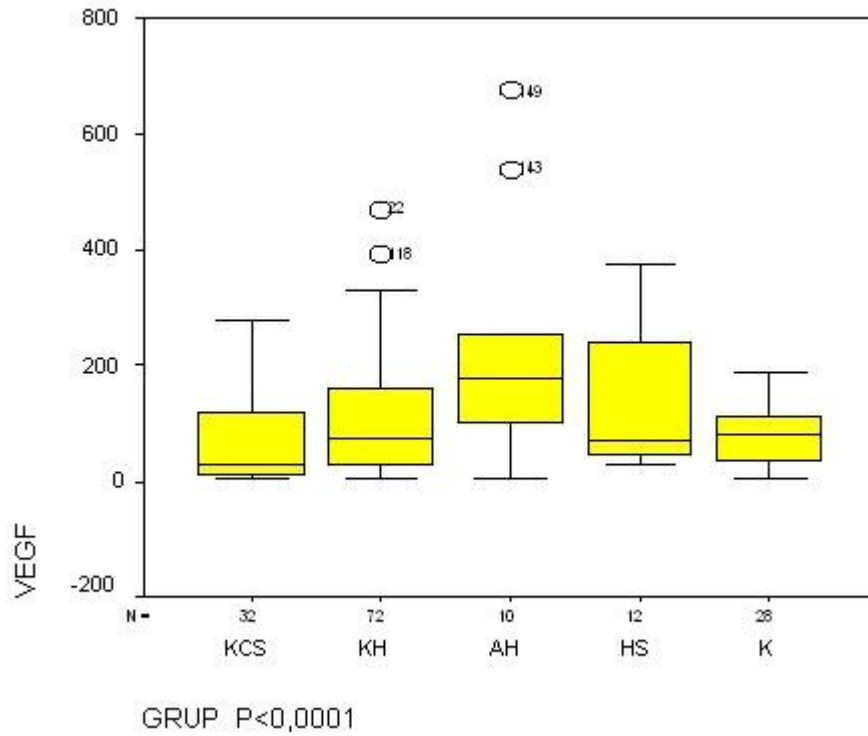
**Grafik7;** Karaciğer sirozlu hastaların etyolojik dağılımı

Genel olarak tüm grubun (n:154) VEGF ortalaması  $105.44\text{pg/ml} \pm 108.02$ . (minimum  $5\text{pg/ml}$ , maksimum  $674.40\text{pg/ml}$ )

Hasta grubunun (n:126) VEGF ortalaması  $111.23\text{pg/ml} \pm 116.17$  (minimum  $5\text{pg/ml}$ , maksimum  $674.40\text{pg/ml}$ ), sağlıklı grubun (n:28) VEGF ortalaması  $79.37\text{pg/ml} \pm 52.74$  (minimum  $5\text{pg/ml}$ , maksimum  $189.89\text{pg/ml}$ )  $p=0.029$

Hasta erkeklerin (n:68) VEGF ortalaması 108.5pg/ml±91.7. Sağlıklı grupta erkeklerin (n:8) VEGF ortalaması 78.26pg/ml±60.09. p=0.367

Hasta kadınların (n:58) VEGF ortalaması 119pg/ml±143.6. Sağlıklı grupta kadınların (n:20) VEGF ortalaması 79.8pg/ml±51.12. p=0.114



**Grafik 8;** Grup VEGF Ortalamaları

**KCS** grubunda 16 kadın (%50), 16 erkek (%50) toplam 32 hasta vardı. Yaş ortalaması 54.63±2.86. VEGF ortalaması 68.24pg/ml±12.95. Kadın hastaların VEGF ortalaması 37.2pg/ml±12.00, erkek hastaların VEGF ortalaması 99.2pg/ml±20.43.

**AH** grubunda 7 kadın (%70), 3 erkek (%30) toplam 10 hasta vardı. Yaş ortalaması 25.33±4.80. VEGF ortalaması 228.81pg/ml±68.70. Kadın hastaların VEGF ortalaması 245.8pg/ml ±260.21, erkek hastaların VEGF ortalaması 189.1pg/ml ±76.93.

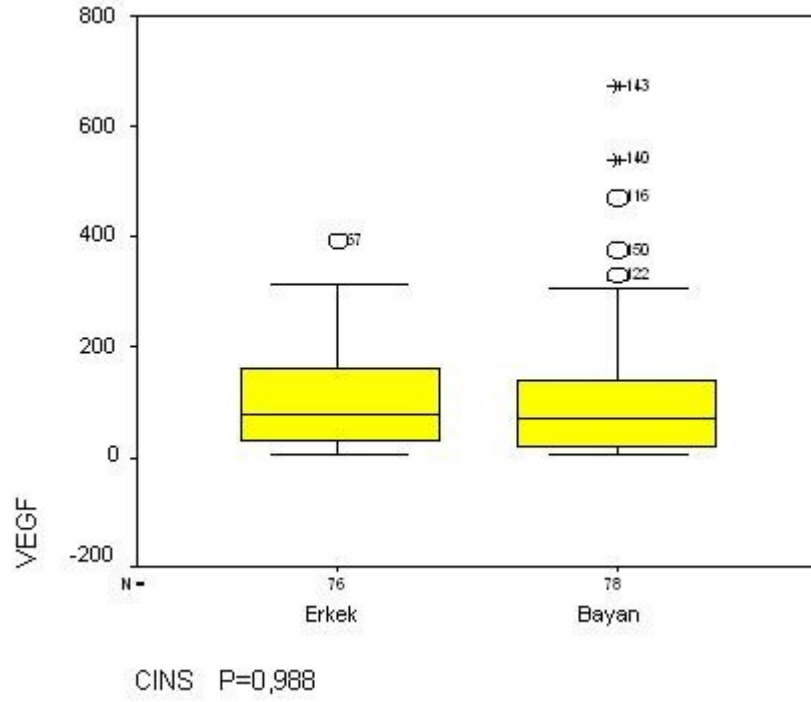
**KH** grubunda 26 kadın (%36.1), 46 erkek (%63.9) toplam 72 hasta vardı. Yaş ortalaması  $43.61 \pm 2.12$ . VEGF ortalaması  $109.38 \text{ pg/ml} \pm 11.89$ . Kadın hastaların VEGF ortalaması  $123.53 \text{ pg/ml} \pm 22.73$ , erkek hastaların VEGF ortalaması  $101.3 \text{ pg/ml} \pm 13.50$ .

**HS** grubunda 9 kadın (%75), 3 erkek (%25) toplam 12 hasta vardı. Yaş ortalaması  $60.00 \pm 6.50$ . VEGF ortalaması  $139.00 \text{ pg/ml} \pm 35.46$ . Kadın hastaların VEGF ortalaması  $123.16 \text{ pg/ml} \pm 126.44$ , erkek hastaların VEGF ortalaması  $186.75 \text{ pg/ml} \pm 120.46$

**Sağlıklı grubun** (n:28) VEGF ortalaması  $79.37 \text{ pg/ml} \pm 52.74 \text{ pg/ml}$  (minimum  $5 \text{ pg/ml}$ , maksimum  $189.89 \text{ pg/ml}$ ), erkeklerin (n:8) VEGF ortalaması  $78.3 \text{ pg/ml} \pm 60.1$ , kadınların (n:20) VEGF ortalaması  $79.8 \text{ pg/ml} \pm 51.1$ .

Gruplar arasında VEGF ortalaması istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde farklı olup bu farkı oluşturan AH'li hasta grubu olduğu görüldü. ( $p < 0.001$ ) AH'li hasta grubu KCS ( $p < 0.001$ ), KH ( $p < 0.05$ ) ve kontrol gruplarına ( $p < 0.001$ ) göre anlamlı oranda yüksek serum VEGF düzeylerine sahipti. Hepatosteatoz grubu ile karşılaştırıldığında fark anlamlı değildi. ( $p > 0.05$ )

Çalışmamızda HS grubu ile KH, KCS ve kontrol grupları arasında (HS; VEGF ortalaması  $139.00 \text{ pg/ml} \pm 35.46$ , KCS; VEGF ortalaması  $68.24 \text{ pg/ml} \pm 12.95$ , Kontrol; VEGF ortalaması  $79.37 \text{ pg/ml} \pm 52.74$ ) ( $p < 0.05$ ) istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde saptanmıştır. HS grubu ile AH arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. ( $p > 0.05$ )

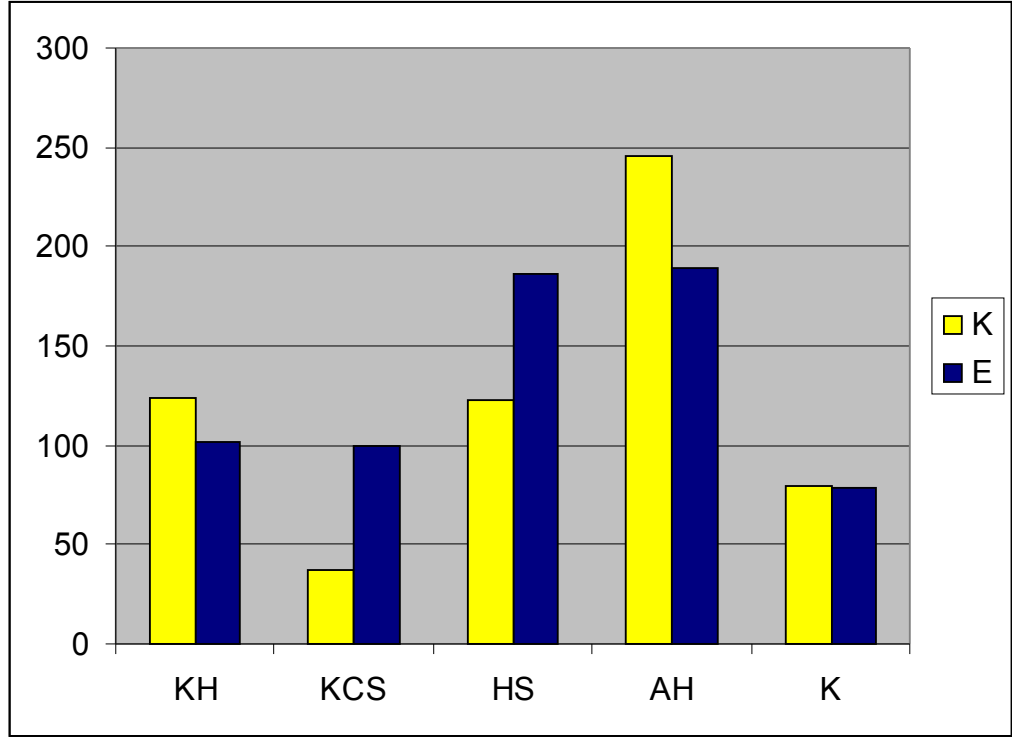


**Grafik 9;** Cinsiyet VEGF Ortalaması

Cinsiyetlere göre VEGF ortalaması karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.(p=0,988)

Tüm erkeklerin (n:76) VEGF ortalaması 105.3pg/ml±89.1. Erkekler arasında hasta olan grupta (n:68) VEGF ortalaması 108.5pg/ml±91.7, hasta olmayanların (n:8) VEGF ortalaması 78.3 pg/ml±60.9 idi.

Tüm kadınların (n:78) VEGF ortalaması 105.6pg/ml±124.3. Kadınlar arasında hasta olan grupta (n:58) VEGF ortalaması 119pg/ml ±143.6, hasta olmayanların (n:20) VEGF ortalaması 75.3pg/ml±53.1 idi.



**Grafik 10; Grup- Cinsiyet VEGF Ortalamaları**

Hastalarımızın serum VEGF düzeyleri ile trombosit sayıları ( $r=0.278$ ;  $p=0.001$ ), ALT ( $r=0.398$ ;  $p<0.0001$ ), AST ( $r=0.383$ ;  $p<0.0001$ ), Bilirubin düzeyleri ( $r=0.240$ ;  $p=0.04$ ), hemoglobin ( $r=0.170$ ;  $p=0.041$ ), hematokrit ( $r=0.175$ ;  $p=0.035$ ), WBC ( $r=0.032$ ;  $p<0.0001$ ), LDH ( $r=0.198$ ;  $p=0.041$ ) arasında pozitif korelasyon mevcuttu ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı. ( $p<0.05$ )

Serum VEGF düzeyleri ile ALP, GGT, T.kol, LDL kol, HDL kol, Triglicerid arasında korelasyon saptanmadı. ( $p>0.05$ )

Transaminazları (ALT, AST) üç kat yüksek olan hastalarla transaminazları normal olan hastalar arasında VEGF ortalaması karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p>0.05$ )

Hasta grubun VEGF ortalaması kontrol grubun VEGF ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. ( $p=0.029$ )

## V. TARTIŞMA

VEGF anjiyogenezde en temel ve en önemli faktördür.(5,80-82) VEGF'nin seçici olarak endotel hücrelerinde mitojenik etki ile damar gelişimini uyarmasının yanı sıra morfogenez ve kemotaksiste de önemli roller üstlendiği bilinmektedir.(89) Anti-apoptotik proteinlerin sentezinin artması veya anti-apoptotik sinyal yollarının aktivasyonu ile yeni damar oluşumunda (survival faktör) yaşamsal rol oynar.(81)

Anjiyogenez veya yeni kan damarı oluşumu, sıkı bir şekilde düzenlenmiş bir süreçtir. Bu süreç içerisinde kan damarları, büyüyen dokunun gelişim ihtiyaçlarını karşılamak veya yaralanan dokuların onarımını sağlamak için bu dokulara besin, büyüme faktörleri, hormonlar ve oksijen temin eder. Kollateral dolaşımın varlığı veya yokluğu, sirotik hastalardaki portal hipertansiyonun doğal geçmişini önemli ölçüde etkiler. Kollateral büyüme, iki farklı mekanizma içerir: sprouting/filizlenen anjiyogenez ile gelişen kapiller/kılcal kollateral ve önceden var olan arteryollerden anjiyogenez yerinde gelişen vasküler kollateral. VEGF, FGF, IGF-1 ve PDGF gibi çeşitli anjiyogenik büyüme faktörleri de bu süreçte rol oynar.

VEGF'nin hem protein düzeyi hem de mRNA düzeyi ve patofizyolojideki rolü primer ve sekonder HCC, KCS, AH, KH ve diğer benign karaciğer tümörleri (hemanjiom, fokal hiperplazi) gibi çeşitli karaciğer hastalıklarında yaygın olarak incelenmiştir.(6-10) Karaciğer düzeyinde VEGF belirgin olarak sinüzoidal endotel hücreleri ve hepatositlerde sentezlenir. Kupffer hücreleri için orta düzeyli ve değişken ekspresyon rapor edilmiştir.(11-12) VEGF üretiminin; oksijen, steroid hormonlar, reaktif oksijen metabolitleri ve protein kinaz C agonistleri gibi çeşitli maddeler tarafından yukarı doğru regüle edildikleri bilinmektedir.

Serum VEGF düzeyi AH'li hastalarda ALT ve AST düzeyleri ile eş zamanlı değiştiği, akut hepatosellüler hasarın kan akımına belirgin VEGF salınmasına neden olduğu tersine KH ve KCS gibi kronik karaciğer hastalığında serum VEGF düzeylerinin azaldığı ve hastalığın ciddiyeti ile VEGF düzeylerinin ilişkili olabileceği iddia edilmektedir.(8)

Çalışmamızda yer alan toplam 126 hastanın; 32 tanesi KCS, 10 tanesi AH, 72 tanesi KH, 12 tanesi HS grubundaydı. VEGF ortalaması  $111.23\text{pg/ml} \pm 116.17$ , 28

kişiden oluşan sağlıklı grubun VEGF ortalaması  $79.37\text{pg/ml} \pm 52.74$  olarak saptanmış olup ( $p=0.029$ ) iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilmiştir.

Akiyoshi ve arkadaşlarının çeşitli karaciğer hastalığı bulunan hastalarda dolaşımdaki VEGF düzeylerini araştırdıkları çalışmada; AH'li 21 hasta, KH'li 40 hasta, KCS'li 34 hasta, FKY'li 16 hasta, primer bilyer sirozlu (PBS) 10 hasta, otoimmün hepatitli (OH) 12 hasta ve sağlıklı 120 kişiyi kapsıyordu. Serum VEGF ortalama değerleri AH, KH, KCS, FKY, OH, PBS'li hastalarda ve kontrollerde sırasıyla 172.7, 58.0, 44.1, 37.3, 49.7, 74.9, ve  $65.0\text{pg/ml}$  idi. AH'li hastalar kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek serum VEGF düzeylerine sahiptiler. KCS'li hastalar kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük serum VEGF düzeylerine sahiptiler. Akiyoshi ve arkadaşları serum VEGF düzeylerinin hepatosit rejenerasyon derecesi ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir.(8) Karaciğer büyümesi de anjiyogeneze bağlıdır, anjiyogenez azaldığında, büyüme ve onarım da önemli ölçüde azalır. Karaciğer sirozlu insan deneklerde karaciğer rejenerasyonunun bozulduğu gösterilmiştir.

VEGF hepatitlerde inflamatuvar değişikliklerle korele olarak kapiller geçirgenlik, hepatosit rejenerasyonu ve yeni damar oluşumunu arttırmaktadır. AH'de lokal hasar sonrası IL-1, IL-6, IL-11 ve TNF $\alpha$  (154) gibi sitokinlerin salınımında artışı da içeren akut faz yanıtı ile karakterize cevap oluştururlar. Artmış glukokortikoid sekresyonu ve plazma protein düzeylerindeki değişiklikler, esas olarak karaciğerde üretilen akut faz proteinlerinin artışı, aşikar sistemik reaksiyonlara, ateş gibi, neden olabilir.(155) VEGF, kapiller geçirgenliği güçlü uyarması ile histaminin etkisini 50000 kez daha artırır.(93) VEGF belki de damarlar ve hücrelerden bu proteinlerin salınımını artırarak akut inflamatuvar değişikliklerde anahtar rol oynayabilir. Ortalama serum VEGF düzeyleri AH'li hastalardaki dolaşımdaki VEGF yükselmeleriyle doğrulanan akut faz proteini ile ilgili olabilir.(8) Çalışmamızda AH'li hasta grubunda KCS ( $p<0.001$ ), KH ( $p<0.05$ ) ve kontrol gruplarına ( $p<0.001$ ) göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek serum VEGF düzeyleri saptanmıştır. AH'li hasta grubunda saptadığımız yükseklik yapılmış çalışmalarla benzerdi ve bizde esas olarak karaciğerde üretilen akut faz proteinlerinin artışının bu yüksekliğe neden olabileceğini düşünüyoruz.

Makhlouf ve arkadaşlarının 76 erkek ve 14 kadın hastadan oluşan 90 kişinin dört gruba ayrıldığı çalışmalarında.(20 kişilik kontrol grubu, 20 hastalık KH grubu, 30

hastalık KCS grubu ve 20 hastalık HCC grubundan oluşuyordu.) KH ve KCS gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek VEGF düzeyleri saptanmıştır. KH, KCS, HCC'li hastalarda dolaşımdaki VEGF düzeylerinin, kontrollerdeki düzeylerden istatistiksel olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir. KCS ile HCC arasında ise HCC grubunda istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır. VEGF ile hepatik disfonksiyon arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptanmıştır.(156) Diğer yandan Shimoda ve arkadaşlarının(157) çalışmasında HS, kronik C hepatiti ve HCC arasında VEGF üretiminde belirgin farklılık bulunmamıştır. VEGF mRNA belirlenen üç türdeki karaciğer numunelerinin tamamında, VEGF mRNA karaciğer dokusunda tek tip olarak belirlenmiş olup, ekspresyonun düzeyi muhtemelen virüs infeksiyonu veya inflamasyonun şiddetiyle alakalıdır.

Çalışmamızda HS grubu ile KH, KCS ve kontrol grupları arasında ( $p<0.05$ ) anlamlı bir fark saptanmıştır. Bu farkı saptamamızla beraber bu değeri karşılaştırabileceğimiz geniş çapta bir çalışma bulamadığımız için farklılığın HS neden olan ve/veya eşlik eden hastalıklara bağlı olabileceğini düşündük. Ayrıca farklılıkta HS grubunda tanıyı görüntüleme yöntemi (US) ile koyduğumuz için histolojisini (steatohepatit?) bilememizin de rolünün olabileceğini düşündük.

Anjiyogenez, yeni damar oluşumu, HCV ilişkili karaciğer hasarında önemli bir patolojik rol oynadığı gösterilmiştir. Salcedo ve arkadaşları tarafından kronik HCV'li hastalarda yükselmiş anjiyogenez markerleri ve bunların tedavi ile değişimini incelendi. 36 hastanın serum VEGF, angiopoietin-2 (Ang-2) ve soluble TIE-2 (sTie-2) düzeyleri, antiviral kombinasyon tedavisi, pegylated IFN $\alpha$ -2b ve ribavirin, öncesi ve sonrası 15 sağlıklı hasta ile karşılaştırılarak değerlendirildi. Kronik HCV'li hastalarda tedavi öncesi VEGF ve Ang-2 düzeyleri yüksekti. Tedavi sonrası iki faktör azalırken, sTie-2 düzeyi arttı. Bu çalışma ile bu faktörlerin düzeylerinin kronik HCV'li hastaların tedavi yanıtı ve hastalık progresyonunu göstermede noninvazif bir metod olarak yararlı olduğu gösterildi.(158)

Serum vasküler büyüme faktörleri, VEGF ve bFGF gibi, sirotik hastalarda yüksek bulunduğu çalışmalar(9,159,160) olmakla beraber düşük bulunduğu çalışmalarda(8,136) vardır. KCS'de ki dolaşımdaki düzeyleri hakkında yeterli bilgi mevcut değildir. Çalışmamızda KCS grubu ile AH grubu ( $p<0.001$ ) ve HS grubu



( $p < 0.05$ ) arasında anlamlı bir fark saptanmış olup KCS grubu ile ( $p > 0.05$ ) KH ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. El-Assal ve arkadaşları VEGF üretiminin tümör olmayan sirotik karaciğer dokusunda sirotik olmayan karaciğere göre belirgin olarak daha fazla olduğunu ortaya koymuştur.(9) Bununla birlikte VEGF düzeyleri AH, KH, OH ve PBS hastalardan belirgin olarak düşüktür. Bu azalma Child-Pugh sınıflamasına göre yapılan histolojik progresyona bağlı olabilir. Bu hastalarda ki düşük serum VEGF düzeyleri karaciğer disfonksiyonu derecesi ve hepatosit rejenerasyon evresi ile ilişkili olabileceği Akiyoshi ve arkadaşları tarafından da gösterilmiştir.(8) Sirotik karaciğer hücrelerinde azalmış kan akımı oksijen basıncı ve bFGF, TGF $\beta$ , gibi diğer faktörlerle VEGF üretimini güçlü olarak uyarır. VEGF, karşılık olarak, sinüzoidal endotelial hücreleri, hepatositleri, intrahepatik arterlerler ve damarların vasküler endotelial hücrelerinin mitozunu azaltabilir. Bu şekilde, antisirotik bir faktör olarak değerlendirilebilir.(161,162)

Çalışmamızda KH'li hasta grubu ile HS ve AH ( $p < 0.05$ ) arasında anlamlı bir fark saptanmıştır. Ancak KH ile KCS ve kontrol grubu arasında ( $p > 0.05$ ) anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışmamızda KH grubu için histolojik inceleme yapılmadığı için histoloji ile VEGF arasında korelasyon olup olmadığı konusunda değerlendirme yapılamamıştır. Kronik karaciğer hastalığında serum VEGF konsantrasyonu ile karaciğer disfonksiyonunun derecesi arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmada Desideri ve arkadaşları(163) ile KCS'li 74 hasta ve KH'li 77 hastanın serum VEGF konsantrasyonları değerlendirilmiştir. KH'li hastalar viral işaretleyicileri içeren biyokimyasal ve histolojik muayenelerden sonra gruplara bölündü: grupA (grade skor aralığı 1-6) 36 hastadan, grupB (grade skor aralığı 7-12) 27 hastadan, grupC (grade skor aralığı 13-18) 14 hastadan oluşuyordu. KCS'li 74 hasta Child-Pugh sınıflamasına göre üç gruba bölündü: A (n=19), B (n=36), C (n=19). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında KH'li hastalarda serum VEGF konsantrasyonları düşük saptandı. Sirotik hastalarda serum VEGF düzeyleri hastalığın progresyonuna, Child-Pugh sınıflamasına, bağlı olarak düşük saptandı. VEGF düzeyleri sirotik hastalarda KH'li hastalara göre daha düşük bulundu. Bizim çalışmamızda Child-Pugh sınıflaması yapılmadığı için, VEGF düzeyleri ile Child-Pugh sınıflaması arasında korelasyon olup olmadığı konusunda değerlendirme yapılamamıştır. Sonuç olarak, bu çalışma önceki verilere bağlı olarak genelleştirilirse sirotik hastalarda Child-Pugh sınıflamasına ve KH'li hastalarda

histolojik bulguların ciddiyetine göre serum VEGF düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir.(8) VEGF düzeyleri hepatosit fonksiyonunu ve/veya hasarının kan biyokimyasal indeksleri ile ilişkili değildir. Bu yüzden hepatik VEGF salınımı ve/veya üretimi kronik karaciğer hastalıklarında anormaldir ve ilerlemiş karaciğer disfonksiyonu ile azalır. Bu çalışma serum VEGF konsantrasyonunun ölçümünün karaciğer fonksiyonunun diğer işaretleyicileri ile beraber kronik karaciğer hastalığının prognozunu tayininde kullanışlı olabileceğini desteklemiştir.(136)

Genesca ve arkadaşlarının çalışmalarında KCS'li 66 hasta ile 15 sağlıklı kişide, (Child-Pugh sınıflamasına göre 22 hasta sınıf A, 26 hasta sınıf B ve 18 hastada sınıf C) Akiyoshi ve arkadaşlarına benzer olarak serum VEGF düzeylerini sirozlu hastalarda ( $160\pm 18\text{pg/ml}$ ) kontrol grubuna ( $253\pm 59\text{pg/ml}$ ) ( $p<0.05$ ) göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Bununla birlikte karaciğer disfonksiyonunun derecesi, Child-Pugh sınıfı, ile serum VEGF düzeyleri arasında ilişki bulunmamıştır. Özefagus varisi bulunmayan KCS'li hastalarda daha yüksek serum VEGF düzeyleri saptanmıştır. Hastaların serum VEGF düzeyleri ile trombosit sayıları arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. Bizde çalışmamızda serum VEGF düzeyleri ile trombosit sayıları arasında pozitif korelasyon saptadık. Özefagus varisi bulunan ve düşük trombosit sayısına sahip sirotik hastalarda düşük serum VEGF düzeylerinin varlığı portal hipertansiyon ve VEGF üretiminde ki azalma arasındaki ilişkiyi destekleyebilir.(164) Düşük trombosit sayısı portal hipertansiyonlu sirotik hastalarda sık bir bulgudur ve bu hasta grubunda düşük serum VEGF düzeylerinde olası nedenidir.

Çalışmamızda serum VEGF konsantrasyonları ile trombosit sayıları arasındaki ilişki yanında ALT, AST, bilirubin düzeyleri, hemoglobin, hematokrit, WBC, LDH arasında pozitif korelasyon mevcuttu ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı.

Assy ve arkadaşlarının VEGF düzeyleri ve KCS'nin şiddeti arasında bir ilişki olup olmadığını ve portal hipertansiyonun, serum VEGF proteininin üretimini etkileyip etkilemediğini belirlemek amacı ile yaptıkları çalışmada; Tamamı klinik, histolojik ve radyolojik bulgularla teşhis edilen HCV'ye bağlı KCS, HBV'ye bağlı KCS ve kriptojenik KCS (Child Pugh sınıf A: 24, B:19, C: 12) 53 kişi, hasta popülasyonunu oluşturmuştur. 6 sağlıklı kişi ve 6 AH'li hasta kontrol olarak kullanılmıştır. Tüm sirotik hastalardaki ortalama serum VEGF düzeyleri, sırasıyla sağlıklı kontrollerden ( $360\text{ng/L}$

±217) ve AH'lerden (1123ng/L±1261) oldukça düşüktür. Farklı Child-Pugh sınıfları arasındaki ortalama serum VEGF düzeylerinde önemli bir fark tespit edilmemiştir. Serum VEGF ve portal hipertansiyonun iki hassas parametresi olan portal kan akışı hızı ve dalak büyüklüğü arasında önemli bir ilişki tespit edilmiştir. Sonuç olarak KCS olan hastalarda dolaşımdaki VEGF düzeyi; kronik karaciğer hastalığının ilerlemesinin bir göstergesi olarak kullanılsa bile serum VEGF düzeylerinin KCS olan hastalarda düştüğünü ve hastalığın şiddetiyle alakalı olmadığını, yüksek portal hipertansiyon veya düşük hepatik rejeneratif faaliyeti yahut da her ikisini birden yansıtabilir olarak yorumlanmıştır. Hastalarda serum VEGF'nin düşük olması, anjiyogenez inhibitörlerinin faaliyetlerin artmasıyla ilişkilendirilebilir.(165) KCS'de akut faz proteinleri yukarı regüle edilmektedir.(166) VEGF, akut inflamatuvar değişikliklere katkısı olma ihtimali bulunan kapiller permeabiliteyi teşvik etmektedir.(81) Ancak yüksek transaminazlı bazı hastalarda nekroinflamatuvar değişiklikler gözlenmesine rağmen serum VEGF düzeyleri düşük kalmıştır.(167)

Chow ve arkadaşları çalışmalarında(168) VEGF ekspresyonunun biyokimyasal karaciğer profiliyle ve sirozun aşamasıyla ilişkisi olmadığını göstermişlerdir. VEGF ile IGF-1 arasında korelasyon bulunmamıştır. Bu çalışmada serum VEGF ekspresyonunun in-vivo olarak sirozdaki düşük proliferasyonu işaret edebileceğini öne sürmüşlerdir.

Sonuç olarak çalışmamızda AH'li hastalarda yapılan çalışmalarda bildirilen sonuçlara benzer olarak yüksek serum VEGF düzeyleri saptanmıştır. KCS ve KH'li hastalarda serum VEGF düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı fark saptanmamıştır. AH'li hasta grubunda KH ve KCS grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde farklılık saptandı. Biz bu yüksekliğin akut karaciğer hasarında ki yüksek rejenerasyona bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

## VI. ÖZET

Hepatik parenkimal hücrelerin büyümesindeki aracılık rolü oynaması ve bunun sonucunda da karaciğer hastalığının şiddetini yansıtmada konusunda önemli bir anjiyogenik faktör olarak serum VEGF dolaşım düzeylerinin potansiyel bir prognostik belirti olarak kullanılıp kullanılmayacağı sorularına yol açar.

Çalışmamıza çeşitli etyolojilerde karaciğer hastalığına sahip toplam 126 hasta aldık. Bu hastaları dört gruba ayırdık; AH, HS, KH, KCS. Karaciğer fonksiyonunun diğer işaretleyicileri ile beraber karaciğer hastalığının değerlendirilmesinde VEGF düzeylerinin klinik önemini araştırdık.

Bizim çalışmamızda da AH'li hastalarda yapılan çalışmalarda bildirilen sonuçlara benzer olarak yüksek serum VEGF düzeyleri saptanmıştır.

HS'li hasta grubunda saptadığımız yüksek serum VEGF düzeylerini karşılaştırabileceğimiz geniş çapta bir çalışma bulamadığımız için farklılığın HS neden olan ve/veya eşlik eden hastalıklara bağlı olabileceğini düşündük. HS'li hastalarda serum VEGF üretimi üzerine yapılacak araştırmalarla sonuçlar değerlendirilebilir.

AH'de varılan görüş birliğinin aksine KH ve KCS'de bildirilen serum VEGF düzeylerinde bazı tutarsızlıklar vardır. Hem doku ekspresyonu hem de dolaşım düzeylerinin yüksek bulunduğu çalışmalar olmakla beraber düşük bulunduğu çalışmalarda vardır. Bu dolaşım düzeyinin, sirotik karaciğerdeki Child-Pugh sınıflandırmasıyla yakından alakalı olduğu iddia edilmektedir. Bizim çalışmamızda KCS ve KH'li hastalarda serum VEGF düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı fark saptanmamıştır.

Yapılan çalışmalarda VEGF'nin, HCC gelişimi ve metastazları, hepatik metastaz yüksek riskiyle korelasyonu ve gastrointestinal kanserdeki kötü prognoz ile yakından ilgili olduğu doğrulanmıştır. Bunun ekspresyonunu bastırmak amacıyla, deney tüpünde ve hayvan modellerde VEGF antikorları veya diğer ilaçlar kullanılarak, HCC hücreleri ve metastazı engellenmeye çalışılmıştır. Antitümör araştırmaları ve bunun KCS sürecindeki önemi hakkında daha çok çalışma yapılması gerekmektedir.

Hepatosit hasarında VEGF salgılanmasının düzenlenme mekanizması ve karaciğer hastalıklarında sinüzoidal endotel hücrelerince VEGF üretiminin rolü üzerine ileri araştırmalar gerekmektedir.

## VII. KAYNAKLAR

- 1)Pinedo HM et al. Translational Research: The role of VEGF in tumorangiogenesis. The oncologist 2000;5:1-2
- 2)Goodsell DS. The molecular perspective: VEGF and angiogenesis. Stem Cells. 2003; 21:118-119
- 3)Lawrence WT, Diegelmann RF. Growth factors in wound healing. Clin Dermatol. 1994;12:157-169
- 4)Brooks PC. Role of integrins in angiogenesis. Eur J Cancer. 1996;32A:2423-2429
- 5)Thomas KA. Vascular endothelial growth factor, a potent and selective angiogenic agent. J Biol Chem 1996; 271: 603-6.
- 6)Yamaguchi R et al. Expression of vascular endothelial growth factor in human hepatocellular carcinoma. Hepatology 1998;28:68-77
- 7)Nanashima A et al. Significance of angiogenic factors in liver metastatic tumors originating from colorectal cancers. Dig Dis Sci 1998;43:2634-2640
- 8)Akiyoshi F et al. Serum vascular endothelial growth factor levels in various liver diseases. Dig Dis Sci 1998; 43:1258-1265
- 9)El-Assal ON et al. Clinical significance of microvessel density and vascular endothelial growth factor expression in hepatocellular carcinoma ad surrounding liver: possible involvement of vascular endothelial growth factor in the angiogenesis of cirrhotic liver. Hepatology 1998;27:1554-1562
- 10)Jinno K et al. Circulating vascular endothelial growth factor(VEGF) is a possible tumor marker for metastasis in human hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol 1998;33:376-382
- 11)Yamane A et al. A new communication system between hepatocytes and sinusoidal endothelial cells in liver through vascular endothelial growth factor and Flt tyrosine kinase receptor family (Flt-1 and KDR/Flk-1). Oncogene 1994;9:2683-2690
- 12)Monacci W et al. Expression of vascular permeability/vascular endothelial growth factor in normal rat tissues. Am j Physiol. 1993;264:995-1002
- 13)Bissel DM, Maher JJ. Hepatik fibrosis and cirrhosis. Zakim D, Boyer TD (Ed.) A Textbook of Liver Disease. Philadelphia: W.B.Sounders Company. 1996; 506
- 14)Tulunay Ö. Kronik viral hepatit patolojisi. Kılıçturgay K, Badur S (Ed.) Viral Hepatit 2001.İstanbul 2001; 317
- 15)Bissell DM, Roll J. Connective tissue metabolism and hepatic fibrosis. Zakim D, Boyer TD (Ed.) Hepatology: A Textbook of Liver Disease. Philadelphia: W.B. Saunders. 1990; 454
- 16)Sherlock S, Dooley J. Anatomy and Function. In: Sherlock S, Dooley J, eds. Diseases of the Liver and Biliary System 10th edition. Oxford: Blackwell Science Ltd, 1997:1-15
- 17)Ökten A. Karaciğerin Fonksiyonel Anatomisi. Ökten A, editörler. Gastroenterohepatoloji İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. 2001:311-314
- 18)Mahoney FJ. Update on diagnosis, management nad prevention of hepatitis B infection. Clinical Microbiology Reviews 1999; 12(2):351-366
- 19)Chisari F and Cerrari C. Hepatitis B virus immunopathogenesis. Annu Rev Immunol 1995; 13:29-60
- 20)Chisari F. Cytotoxic T cells and viral hepatitis. J Clin Investig 1997; 99:1472-77

- 21)Şentürk H. Kronik Hepatitler. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hepatoloji Bilim Dalı İç Hastalıkları Ders Kitabı II Hepatoloji İstanbul.1996:68-93
- 22)O'Grady JO, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. Lancet 1993;342: 273-275
- 23)Riordan SM, Williams R. Cause and prognosis in acute liver failure. Liver Transpl Surg 1999;5: 86-89
- 24)Williams R. Treatment of fulminant hepatitis. In Zuckerman A.T, Thomas HC. eds: Viral Hepatitis. London, Churchill Livingstone 1998; 477-488
- 25)Sterling RK, Shiftman ML. Fulminant hepatic failure. In Brant LJ. cd: Clinical Practice of Gastroenterology. Philadelphia, Current Medicine Tnc 1999; 1010-1018
- 26)Sherlock S, Dooley J. Chronic hepatitis. In: Sherlock S, Dooley J. eds. Diseases of the Liver and Biliary System 10th edition. Oxford: Blackwell Science Ltd, 1997:303-330
- 27)Çakaloğlu Y. Kronik hepatit. Ökten A(editör). Gastroenterohepatoloji İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. İstanbul:2001; 387-399
- 28)Rizzetto M, Smedile A. Viral Hepatitis: Hepatitis D. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC. , eds. Schiff's Disease of Liver volume 1,8th ed. Philadelphia-New York: Lippincott-Raven Publishers, 1999: 837-847
- 29)Sonsuz A. Kronik Hepatit B ve Delta. Göksoy E, Şentürk H eds. Hepatobilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Sempozyumu Dizisi Ocak 2002. İstanbul:2002:67-77
- 30)Diehl A.M.: Nonalcoholic Steatohepatitis. Seminars in Liver Disease 1999;19(2):221-229.
- 31)Matteoni C.A, Younossi Z.M, Gramlich T,Boparai N, Liu Y.C, McCullough A.J: Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Spectrum of Clinical and Pathological Severity. Gastroenterol.1999;116:1413-1419
- 32)Caldwell S.H, Oelsner D.H, Iezzoni J.C,Hespenheide E.E, Battle E.H, Driscoll C.J.: Crptogenic Cirrhosis: Clinical Characerisation and Risk Factors for Underlying Disease.Hepatology1999; 29 (3):664-669.
- 33)Gressner AM. Schuppan D. Cellular sources of noncollagenous matrix proteins: Role of fat storing cells in fibrogenesis. Semin Liver Dis. 1990;10-30
- 34)Cassiman D et al. Hepatic stellate cell/ myofibroblast subpopulations in fibrotic human and rat livers. J Hepatol 2002;36:200-209
- 35)Tsukamoto H. Redox regulation of cytokine expression in Kupffer cells. Antioxid Redox Signal 2002;4:741-748
- 36)Bataller R et al. NADPH oxidase signal transduces angiotensin II in hepatic stellate cells and is critical in hepatic fibrosis. J Clin Invest 2003;112:1383-1394
- 37)Canbay et al. Apoptotic body engulfment by a human stellate cell line is profibrogenic. Lab Invest 2003;83:655-663
- 38)Canbay et al. Fas enhances fibrogenesis in the bile duct ligated mouse: a link between apoptosis and fibrosis. Gastroenterology 2002;123:1323-1330
- 39)Maher JJ, McGuire RF. Extracellular matrix gene expression increases preferentially in rat lipocytes and sinusoidal endothelial cells during hepatic fibrosis in vivo. J Clin Invest 1990;86:1641
- 40)Sims DE. The pericyte – a review. Tiss Cell 1986;18:153
- 41)Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. J Biol Chem 2000;275:2247-2250

- 42)Corpechot C et al. Hypoxia-induced VEGF and collagen I expressions are associated with angiogenesis and fibrogenesis in experimental cirrhosis. *Hepatology* 2002;35:1010-1021
- 43)Rockey D Vascular mediators in the injured liver. *Hepatology* 2003;37:4-12
- 44)Forbes SJ et al. A significant proportion of myofibroblasts are of bone marrow origin in human liver fibrosis. *Gastroenterology* 2004;126:955-963
- 45)Kinnman N et al. The myofibroblastic conversion of peribiliary fibrogenic cells distinct from hepatic stellate cells is stimulated by platelet-derived growth factor during liver fibrogenesis. *Lab Invest* 2003;83:163-173
- 46)Magness ST et al. A dual reporter gene transgenic mouse demonstrates heterogeneity in hepatic fibrogenic cell populations. *Hepatology* 2004; 40:1151-1159
- 47)Olaso E et al. Proangiogenic role of tumor-activated hepatic stellate cells in experimental melanoma metastasis. *Hepatology* 2003;37: 674-685
- 48)LeCouter J et al. Angiogenesis-independent endothelial protection of liver: role of VEGFR-1 *Science* 2003;299:890-893
- 49)Marra F. Chemokines in liver inflammation and fibrosis. *Front Biosci* 2002;7:1899-1914
- 50)Yoshiji H et al. Vascular endothelial growth factor and receptor interaction is a prerequisite for murine hepatic fibrogenesis. *Gut* 2003;52:1347-1354
- 51)Schwabe RF et al. Human hepatic stellate cells Express CCR5 and RANTES to induce proliferation and migration. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;285:649-658
- 52)Bataller R et al. Hepatitis C virus core and nonstructural proteins induce fibrogenic effects in hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 2004;126:529-540
- 53)Kobayashi S et al. Apoptosis of T cells in the hepatic fibrotic tissue of the rat: a possible inducing role of hepatic myofibroblast like cells. *Cell Tissue Res* 2003;311:353-364
- 54)Shi Z et al. Strain-specific differences in mouse hepatic wound healing are mediated by divergent T helper cytokine responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:10663-10668
- 55)Hillebrant S et al. Genome-wide analysis of hepatic fibrosis in inbred mice identifies the susceptibility locus *Hfib1* on chromosome 15. *Gastroenterology* 2002;123:2041-2051
- 56)Safadi R et al. Immune stimulation of hepatic fibrogenesis by CD8 cells and attenuation by transgenic interleukin 10 from hepatocytes. *Gastroenterology* 2004;127:870-882
- 57)Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem* 2000;275:2247-2250
- 58)Mann DA and Smart DE. Transcriptional regulation of hepatic stellate cell activation. *Gut* 2002;50:891-896
- 59)Hellemans K et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-beta signaling contributes to enhanced proliferation of hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 2003;124:184-201
- 60)Hellemans K et al. Differential modulation of rat hepatic stellate phenotype by natural and synthetic retinoids. *Hepatology* 2004;39:97-108
- 61)Paik YH et al. Toll-like receptor 4 mediates inflammatory signaling by bacterial lipopolysaccharide in human hepatic stellate cells. *Hepatology* 2003;37:1043-1055

- 62) Mann DA and Smart DE. Transcriptional regulation of hepatic stellate cell activation. *Gut* 2002;50:891-896
- 63) Kalinichenko W et al. Foxf1+/- mice exhibit defective stellate cell activation and abnormal liver regeneration following CCl4 injury. *Hepatology* 2003;37:107-117
- 64) Pinzani M and Marra F. Cytokine receptors and signaling in hepatic stellate cells. *Semin Liver Dis* 2001;21:397-416
- 65) Yang C et al. Liver fibrosis: insights into migration of hepatic stellate cells in response to extracellular matrix and growth factors. *Gastroenterology* 2003;124:147-159
- 66) Bonis PA et al. Is liver fibrosis reversible? *N Engl J Med* 2001;344:452-454
- 67) Desmet VJ and Roskams T. Cirrhosis reversal: a duel between dogma and myth. *J Hepatol* 2004;40:860-867
- 68) Poynard T et al. Impact of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;122:1303-1313
- 69) Murphy FR 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
- 70) Wanless IR et al. Regression of human cirrhosis. Morphologic features and the genesis of incomplete septal cirrhosis. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1599-1607
- 71) Issa R et al. Spontaneous recovery from micronodular cirrhosis. Evidence for incomplete resolution associated with matrix cross-linking. *Gastroenterology* 2004;126:1795-1808
- 72) Rajkumar SV et al. Review of Angiogenesis and Anti-Angiogenic therapy in Hematologic Malignancies. *J of Hematotherapy & Stem Cell Research* 2002;11:33-47
- 73) Tamanini C. De Ambrogi M. Angiogenesis in developing follicle and corpus luteum. *Reprod Domest Anim* 2004;39:206-216
- 74) Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation And Atherosclerosis. *Circ* 2002; 105: 1135-1143.
- 75) Timar J, Döme B, Fazekas K, et al. Angiogenesis-Dependent Disorders And Angiogenesis Therapy. *Path Onco Resea* 2001;2:85-94.
- 76) Bergers G and Benjamin LE. Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat Rev Cancer* 2003;3:401-410
- 77) Matsui K, Yoshioka T, Murakami Y, et al. Serum Concentrations Of Vascular Endothelial Growth Factor And Monocyte-Colony Stimulating Factor In Peripheral Arterial Disease. *Circ J* 2003; 67: 660-662.
- 78) Ribatti D, Vacca A; Presta M.. The Discovery Of Angiogenic Faktors: A Historical Review. *Gen Pharma* 2002; 35: 227-231
- 79) Grosman J, Grosman W. Angiogenesis. *Rev In Card Med* 2002, Vol 3: 138-144.
- 80) Veikkola T et al. VEGFs, receptors and angiogenesis. *SeminCancer Biol* 1999;9:211-220
- 81) Neufeld G et al. Vascular endothelial growth factor(VEGF) and its receptors. *FASEB J* 1999;13:9-22
- 82) Ferrara N. Vascular endothelial growth factor and the regulation of angiogenesis. *Recent Prog Horm Res* 2000;55:15-35
- 83) Webb NJ et al. Vascular endothelial growth factor(VEGF) is released from platelets during clotting: Implications for measurement of circulating VEGF levels in clinical disease. *Clin Sci* 1998;94:395-404



- 84)**Gunsilis E et al. Thrombocytes are the major source for soluble vascular endothelial growth factor in peripheral blood. *Oncology* 2000;58:169-174
- 85)**Folkman J. Angiogenesis in Harrison's Principles of Internal Medicine Ed. Braunwald E, Fauci SA, Kasper LD, Hauser LS, Longo LD, Jameson JL. USA 2001;517-727
- 86)**Rosen L. Antiangiogenic Strategies and Agents in Clinical Trials. *The Oncologist* 2000;5:20-27
- 87)**Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in the regulation of angiogenesis. *Kidney Int* 1999;56:794-814
- 88)**Yancopoulos GD et al. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature* 2000;407:242-248
- 89)**Bikfalvi A. Recent developments in the inhibition of angiogenesis: examples from studies on platelet factor-4 and the VEGF/VEGFR system. *Biochemical Pharmacology* 2004;68:1017-1021
- 90)**Wei M et al. Localization of the human vascular endothelial growth factor gene, at chromosome 6p12. *Hum. Genet.* 1996;97:794-797
- 91)**Mattei MG et al. Assignment of vascular endothelial growth factor (VEGF) and placenta growth factor(PIGF) genes to human chromosome 6p12 and 14q24-q31 regions, respectively. *Genomics* 1996;32:168-169
- 92)**Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971;285:1182-1186
- 93)**Senger DR et al. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983;219:983-985
- 94)**Ferrara N. Et al. Role of VEGF in regulation of physiological angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001;280:1358-1366
- 95)**Ferrara N. Vascular Endothelial Growth Factor As A Target For Anticancer Therapy. *The Onco* 2004; 9 (suppl 1):2-10.
- 96)**Wartiovaara U et al. A peripheral blood platelets Express VEGF-C and VEGf which are released during activation. *Thromb Haemost* 1998;80:171-175
- 97)**Kitadai Y et al. Significance of vessel count and vascular endothelial growth factor in human esophageal carcinomas. *Clin Cancer Res* 1998;4:2195-2200
- 98)**Ferrara N et al. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003;9:669-676
- 99)**Zachary I et al. Signalling transduction mechanisms mediating biological actions of the vascular endothelial growth factor family. *Cardiovasc Res* 2001;49:568-581
- 100)**Ferrara N et al. Role of VEGF in regulation of physiological angiogenesis. *Am J Physiol* 2001;280:1358-1366
- 101)**Ferrara N and Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 1997;18:4-25
- 102)**Clauss M. Molecular biology of the VEGF and the VEGF receptor family. *Semin Thromb Hemost* 2000;26;561-569
- 103)**Nalbandian A et al. Expression of Vascular Endothelial Growth Factor receptors during male germ cell differentiation in the mouse. *Biol Reprod* 2003;69:985-994
- 104)**Wollenhaupt K et al. Expression of epidermal growth factor receptor(EGF-R), vascular endothelial growth factor receptor(VEGF-R) and fibroblast growth factor receptor(FGF-R) systems in porcine oviduct and endometrium during the time of implantation. *Reprod Dev* 2004;50:269-278

- 105)**Dvorak HF et al. Vascular permeability factor/ vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *J Clin Oncol* 2002;20:4368-4380
- 106)**Stacker SA et al. VEGF-D promotes the metastatic spread of tumor cells via the lymphatics. *Nat Med* 2001;7:186-191
- 107)**Kliche S et al. VEGF receptor signaling and endothelial function. *JUBMB Life* 2001;52:61-66
- 108)**Toi M et al. Significance of vascular endothelial growth factor(VEGF)/ soluble VEGF receptor-1 relationship in breast cancer. *Int J Cancer* 2002;98:51-62
- 109)**Hornig C et al. Release and complex formation of soluble VEGFR-1 from endothelial cells and biological fluids. *Lab Invest* 2000;80:443-454
- 110)**Hornig C et al. Soluble VEGF receptors. *Angiogenesis* 1999;3:33-39
- 111)**Shibuya M. Structure and dual function of vascular endothelial growth factor receptor-1(Flt-1). *Int J Biochem Cell Biol* 2001;33:409-420
- 112)**Carmeliet P et al. Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele. *Nature* 1996;380:435-439
- 113)**Dvorak HF et al. Vascular permeability factor/ vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability and angiogenesis. *Am J Pathol* 1995;146:1029-1039
- 114)**Berman B et al. Glypican-1 is a VEGF-165 binding proteoglycan that acts as an extracellular chaperone for VEGF-165. *J Biol Chem* 1999;274:10816-10822
- 115)**Pepper MS et al. Vascular permeability factor(VEGF) induces plasminogen activators and plasminogen inhibitor-1 in microvascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;16:902-906
- 116)**Kimura H et al. Hypoxia response element of the human vascular endothelial growth factor gene mediates transcriptional regulation by nitric oxide: control of hypoxia-inducible factor-1 activity by nitric oxide. *Blood* 2000;95:189-197
- 117)**Forsythe JA et al. Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia inducible factor-1. *Mol Cell Biol* 1996;16:4604-4613
- 118)**Rak J et al. Mutant trans oncogenes upregulate VEGF/VPF expression: implications for induction and inhibition of tumor angiogenesis. *Cancer Res* 1995;55:4575-4580
- 119)**Ku D et al. Vascular endothelial growth factor induces EDRF-dependent relaxation in coronary arteries. *Am J Physiol* 1993;265:586-592
- 120)**Wheeler-Jones C et al. Vascular endothelial growth factor stimulates prostacyclin production and activation of cytosolic phospholipase A2 in endothelial cells via p42/p44 mitogen-activated protein kinase. *FEBS Lett.* 1997;420:28-32
- 121)**Fons P, Herault JP, Tuyaret J, et al. VEGF-R2 and Neuropilin-1 Are Involved In VEGF-A-Induced Differentiation of Human Bone Marrow Progenitor Cells. *J of Cell Phy* 2004; 200: 351-359.
- 122)**Kumar H et al. Preoperative serum vascular endothelial growth factor can predict stage in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 1998;4:1279-88
- 123)**Binet J, Augier A, Dighiero G, et al. A New Prognostic Classification of Chronic Lymphocytic Leukemia Derived From A Multivariate Survival Analysis. *Cancer* 1981:198-206. (abstract)
- 124)**Molica S. Progression And Survival Studies in Early Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood* 1991;8:895-899.

- 125)**Li XM et al. Significance of vascular endothelial growth factor mRNA expression in invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 1998;17:13-17
- 126)**Mochida S et al. The mechanisms of hepatic sinusoidal endothelial cell regeneration: a possible communication system associated with vascular endothelial growth factor in liver cells. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:1-5
- 127)**Zhao J et al. Vascular endothelial growth factor expression in serum of patients with hepatocellular carcinoma *Chin Med J* 2003;116:772-6
- 128)**Suzuki K et al. Expression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 1996;56:3004-3009
- 129)**Chow NH et al. Expression of vascular endothelial growth factor in normal liver and hepatocellular carcinoma: an immunohistochemical study. *Hum Pathol* 1997;28:698-703
- 130)**Mise M et al. Clinical significance of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor gene expression in liver tumor. *Hepatology* 1996;23:455-464
- 131)**Yoshiji H et al. Vascular endothelial growth factor tightly regulates in vivo development of murine hepatocellular carcinoma cells. *Hepatology* 1998;28:1489-96
- 132)**Tokunaga T et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) mRNA isoform expression pattern is correlated with liver metastasis and poor prognosis in colon cancer. *Br J Cancer* 1998;77:998-1002
- 133)**Ohmori S et al. High expression of CD34-positive sinusoidal endothelial cells is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with HCV-associated chronic liver diseases. *Hum Pathol* 2001;32:1363-70
- 134)**Tsuri et al. Dual role of vascular endothelial growth factor in hepatic reperfusion injury. *Transplantation*. 2005;79(9):1110-5
- 135)**Hurwitz H et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N. Engl J Med* 2004;350:2406-8
- 136)**Risau W. Mechanisms of angiogenesis. *Nature* 1997;386:671-4
- 137)**Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other diseases. *Nature Med* 1995; 1:27-31
- 138)**Genesca et al. Vascular Endothelial Growth Factor Levels In Liver Cirrhosis. Letter to the editor. *Digestive Diseases and Sciences* 1999;44:1261-2
- 139)**Drixler TA et al. Liver regeneration is an angiogenesis-associated phenomenon. *Ann Surg* 2002;236:703-711
- 140)**van der Bilt JD and Borel Rinkes IH. Surgery and angiogenesis. *Biochim biophys Acta* 2004;1654:95-104
- 141)**Taniguchi E et al. Expression and role of vascular endothelial growth factor in liver regeneration after partial hepatectomy in rats. *J Histochem Cytochem* 2001;49:121-130
- 142)**Namisaki T et al. Salvage effect of the vascular endothelial growth factor on chemically induced acute severe liver injury in rats. *J Hepatol* 2006;44:568-75
- 143)**Reynaert H et al. Vascular endothelial growth factor and liver regeneration. *J Hepatol* 2001;34:759-61
- 144)**Assy N et al. Effect of vascular endothelial growth factor on hepatic regenerative activity following partial hepatectomy in rats. *J Hepatol* 1999;30:911-15
- 145)**Poo JL et al. Chronic blockade of endothelin receptors in cirrhotic rats: hepatic and hemodynamic effects. *Gastroenterology* 1999;116:161-67

- 146)**Yang Z et al. Immunohistochemical analysis of growth factor expression and localization in gastric coronary vein of cirrhotic patients. *J Tongji Med Univ* 1996;16:229-233
- 147)**Kraft A et al. Vascular endothelial growth factor in the sera and effusions of patients with malignant and non-malignant disease. *Cancer* 1999;85:178-187
- 148)**Sherlock S, Dooley J. Hepatocellular failure In: *Diseases of the liver and Biliary System* 11th ed. Oxford: Blackwell science 2002: 81-92
- 149)**Foutch PG et al. Cutaneous vascular spiders in cirrhotic patients: correlation with hemorrhage from esophageal varices. *Am J Gastroenterol* 1988;83:723-26
- 150)**Chung et al. Spider angiomas in patients with liver cirrhosis: Role of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor. *World J Gastroenterol* 2003;9:2832-2835
- 151)**Li CP et al. Spider angiomas with liver cirrhosis: Role of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor *WJG* 2003;9:2832-35
- 152)**Salgado R et al. Platelet number and interleukin-6 correlate with VEGF but not with bFGF serum levels of advanced cancer patients. *Br J Cancer* 1999;80:892-97
- 153)**Gu JW et al. Moderate levels of ethanol induce expression of vascular endothelial growth factor and stimulate angiogenesis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;281:365-72
- 154)**Andus T et al. Effects of cytokines on the liver. *Hepatology* 1991;13:364-75
- 155)**Wenger RH et al. Hypoxia, a novel inducer of acute-phase gene expression in a human hepatoma cell line. *J Biol Chem* 1995;270:27865-70
- 156)**Makhlouf MM et al. Vascular endothelial growth factor level in chronic liver diseases. *J Egypt Soc Parasitol.* 2002;32:907-21
- 157)**Shimoda K et al. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor mRNA expression in patients with chronic hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol* 1999;14:353-59
- 158)**Salcedo X et al. The potential of angiogenesis soluble markers in Chronic Hepatitis C. *Hepatology* 2005;42:696-701
- 159)**Rosmorduc O et al. Hepatocellular hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis in experimental biliary cirrhosis. *Am J Pathol* 1999;155:1065-1073
- 160)**Napoli J et al. Sequential increases in the intrahepatic expression of epidermal growth factor, basic fibroblast growth factor, and transforming growth factor beta in a bile duct ligated rat model of cirrhosis. *Hepatology* 1997;26:624-633
- 161)**Gressner AM, Bachem MG: Molecular mechanisms of liver fibrogenesis- a homage to the role of activated fat-storing cells. *Digestion* 1995;56:335-346
- 162)**Grone H et al. Expression of vascular endothelial growth factor in renal vascular disease and renal allograft. *J Pathol* 1995;177:259-267
- 163)**Desideri G and Feri C. Circulating vascular endothelial growth factor levels are decreased in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis depending on the degree of hepatic damage. *Clinical Science* (2000);99:159-160
- 164)**Banks RE et al. Release of the angiogenic cytokine vascular endothelial growth factor (VEGF) from platelets-significance for VEGF measurements and cancer biology. *Br J Cancer* 1998;77:956-964
- 165)**Raymond E. Tumor angiogenesis inhibitors: media and scientific aspects. *Pres Med* 1998;27:1221-1224

- 166)Moshage H. Cytokines and the hepatic acute phase response. J pathol 1997;181:257-266
- 167)Assy N et al. Clinical implication of VEGF serum levels in cirrhotic patients with or without portal hypertension. WJG 1999;5:296-300
- 168)Chow NH et al. Expression of vascular endothelial growth factor in normal liver and hepatocellular carcinoma: an immunohistochemical study. Hum Pathol 1997;28:698-703

## **EKLER**

### **ŞEKİL DİZİNİ**

- Şekil 1; Karaciğer histolojisi
- Şekil 2; AH ve KH histopatolojisi
- Şekil 3; Vaskülogenez
- Şekil 4; VEGF Reseptörleri

### **TABLO DİZİNİ**

- Tablo 1; Anjiyogenetik Faktörler
- Tablo 2; Biyokimyasal parametreler
- Tablo 3; Parametreleri değerleri

### **GRAFİK DİZİNİ**

- Grafik 1; Akut HAV İnfeksiyonu
- Grafik 2; Akut HBV İnfeksiyonu
- Grafik 3; Akut HCV İnfeksiyonu
- Grafik 4; Hastalık var/yok yaş ortalaması
- Grafik 5; Gruplara göre cinsiyet dağılımı
- Grafik 6; Kronik Hepatitlilerin etyolojik dağılımı
- Grafik 7; Karaciğer sirozlu hastaların etyolojik dağılımı
- Grafik 8; Grup VEGF Ortalamaları
- Grafik 9; Cinsiyet VEGF Ortalaması
- Grafik 10; Grup-Cinsiyet VEGF Ortalamaları