

# HEPATOPANKREATOBİLİER

## Karaciğer Sirozu Fibrogenezi

Prof.Dr.Süleyman YALÇIN

İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi Gastroenterolojepatoloji ABD, İSTANBUL

Siroz, bütün zamanların önemli hastalıklarından biridir. Modern bilgi çağı denilen zamanımızda da bu özelliğini korumaktadır. Nitekim günümüzde de o, insan faaliyetlerini kısıtlayan, hayatını kısaltan hastalıkların ilk sıralarında yer almaktadır. Batılı toplumların en sık ölüm sebebi olan koroner damar hastalıkları, ilmi bilgilerin ortaya koyduğu korunma tedbirleri ile gerileme çizgisine kaydırılmış bulunuyor. Halbuki sirotik karaciğer (KC) hastalıklarından ölüm, bilakis süratli bir tempo ile artmaya devam ediyor (10a,20). Misal olarak Batı Toplumları otopsislerinde siroz %2-10 nispetini korumakta, ABD'de aynı hastalık 4. ölüm sebebi, New York şehrinde ise, yaş gruplarına göre 3. hatta 2. sıralarda inmektedir.

Karaciğerin sirotik hastalığı, İskenderiyeli Erasistratos'un, karında sıvı birikimi ile sertleşmiş bir KC'e işaret ettiği, MÖ. 300'lü yıllardan beri malumdur (33). Ancak, sirozun ilmi manada tanınması tarihi oldukça yenidir. Gerçekten sirozun ilmi ölçülerle ele alınabilmesi için 20 asrı aşan, uzun bir cehalet devri idrak edilmiştir. Bu hastalığa has organ sertleşme ve nodülleşmesinin, tümörlü bir KC'deri ayrılabilmesi, XVIII. asrın sonlarına doğru mümkün olmuştur.

Bu hastalığın, orijinal ismi ile beraber mükemmel morfolojik tarifinin 1819'da Laennec tarafından yapıldığı malumdur (33). Sirotik karaciğerin bu makroskopik tanımından sonra ilk mikroskopik tetkikini 1830'da Cruvelhier yapmıştır. O tarihlerden sirozun

milletlerarası bir komite tarafından tarif ve tasnifinin yapıldığı 1956 Pan Amerikan Gastroenteroloji kongresine kadarki 120 senelik devre, sirozun universal değerlerinin tanınma ve tesbit dönemidir. Gerçekten 40 yıl önceki o ilmi toplantıda sirotik olay: parenkim hasarı ve nekrozu ile rejenerasyonu, diffuz fibrosis ve lobuler disorganizasyonu olarak kabul edilmiş (28).

Böylece KC sirozunda; parenkim kaybı, onun yerini mezenkimal bağ dokusunun alması ile lobuler anarşinin ortaya çıkması, bu hastalığın ana karakteri olarak tescil edilmiştir. Hepatik fibrosis KC'de bağ dokusunun artmasını ifade eder. Fibrogenesis ise, aşırı bağ doku teşekkülü için kullanılan bir terimdir (20,35). Siroz patolojisinde son 20 sene içinde en büyük yenilikler, KC'deki fibrogenesis ile ilgili sahada ortaya çıkmış bulunuyor.

Bu yazıda sirotik fibrogenezle alakalı klasik ve son bilgiler ele alınarak değerlendirilecektir.

### A. Karaciğer Yapısı ve Fibroz

İnsan bedeninin en büyük bezi olan KC, başlıca 4 yapı elemanından oluşur: 1. Hepatosit, 2. Damar yatağı, 3. Safra boşaltma sistemi, 4. Bağ dokusu.

Hepatositler, bilindiği gibi KC'in asli parenkim hücreleridir. Erişkin KC'de bu hücreler 250 milyon civarında olup KC hacminin yaklaşık %80'ini işgal eder (1,31). Uç uca veya üst üste tek sıralı trabeküller dizilme gösteren hepatosit kordonlarının iki yanında sinusoid denen KC'in özel damar yatakları bulunur. Hepatik arter ve portal venden gelen kan, portal alandaki arteriol ve venüllerden sinusoidlere akarak lobulus ortasındaki santral veya hepatik venüllere ulaşır. Böylece KC kanı vena hepatica yoluyla KC'i terk ederek v.cava inferior'da genel dolaşıma vasıl

Yazışma Adresi: Prof.Dr.Süleyman YALÇIN  
İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi  
Gastroenterolojepatoloji ABD,  
İSTANBUL

olur. KC'deki sinusoidlerin iç yüzünde makrofajik sistemin elemanları, Kupffer hücreler; ile endotel hücreleri serpiştirilmiştir. Sinusoid duvarında bağ dokusunun özel bir yapı unsuru, Retikülün şebeke bulunmaktadır. Bunun hepatosite bakarı yüzü Disse mesafesi olup burada da Ito veya Liposit denen hücrelere rastlanır.

Safra boşaltım sistemi iki veya üç hepatosit arasında teşeklül eden safra kanaliküllerinde başlamaktadır. Bu sistem lobul periferi denen portal alanlarda, duktuli ve duktus denen özel epitel hücreli kanalcıklar ile devam eder. Bunlar hepatic kanallarla safrayı duktus sistikus aracılığı ile safra kesesine, oradan da koledok yolundan duodenuma akıtır. KC'in bağ dokusu, organı örten Glisson kapsülü ile başlar ve porta hepatisdeki damar, sinir ve safra yollarını sararak organ içine ilerleyip portal mesafelerde sonlanır. Portal mesafeler ise, kesintisiz devam eden parenkim içinde, lumenli üç yapıyı içeren küçük adacıklar halinde serpiştirilmiştir.

Normal KC kesitlerinde bağ dokuyu hepatic arter, portal ven ve safra duktuslarını çeviren, hücreden fakir gevşek bir yapı halinde görürüz. Bağ doku unsuru olarak buralarda, işsi fibroblastlar, damar duvarlarında perisitler ve bazen belirli, fibriler yapı halinde kollajen madde seçilebilir. Buna mukabil parenkim içinde, sinusoid duvarındaki retikülün şebeke, sentral venül duvarlarında fibroblastlardan başka bağ doku temsilcisi yoktur. Bilindiği gibi klasik Hemotoksilen-Eosin boyası dışında bağ doku için çeşitli boya teknikleri vardır. Kemik, kıkırdak ve sinir sistemi dışındaki dokularda bu maksatla en sık kullanılan Masson Trikrom ve Van Giezon boya metodlarıdır. Bağ doku elemanları Masson ile mavi, Van Giezon'la özellikle kollajen parlak kırmızı, adale sarı renkli görünür. Bağ dokunun özel bir yapı şekli olan retikülün lifler ise gümüşlü reaktifler ile ince siyah fibriller halinde ortaya çıkar.

Normu bir KC'de fibroz olayı, üç farklı şekilde gelişebilir (24a,26):

1. Mevcut fibril veya membranların yapısındaki değişimle. Sinusoid duvarlarındaki, gümüşlü reaktiflerle boyanan retikülün lifleri, Masson Trikrom veya Van Giezon'la boyanabilir olması. Retikülün liflerin bu mahiyet değiştirmesi metabolik bir olaydır ve yaşlılık, Diabetes Mellitus veya pasif konjesyonda görülebilir.

2. Parenkim hücre kordonlarının, hücre nekrozu sonucu kaybı ile retikülün liflerinin kollaps zemininde birbirleri ile birleşerek kalınlaşması. Bunlar pasif septum denen bir yapıyı oluşturur.

3. Fibroblastik veya benzer fonksiyonlu hücreler tarafından yeni bağ doku maddesinin oluşturduğu fibrozis. Burada aktif septum söz konusudur ve şu yerleşimleri gösterebilir (22,23,26):

a. intralobular: Fokal parenkim kaybı sonucu, mesela Tbc, sarkoidoz gibi bazı granülomlu hastalıklar,

b. Santral: Ağır konjesyon veya toksik-metabolik etkileşim ile parenkim kaybı sonucu gelişen fibrozis. Budd-Chiari, alkol ve CCU gibi,

c. Periportal: Portal alandaki iltihabi reaksiyonun parenkime taşması sonucu, piece-meal "güve yeniği"de denilen nekroz örneğindeki gibi,

d. Periduktular-portal: Uzamış mekanik kolestaz zemini veya iltihabında ortaya çıkan portal fibrozis örneği.

Yukarıda sözü edilen fibrotik olaylar, sirozdaki fibroz olayından farklıdır. Dört ayrı yerde ve farklı şartlarda gelişen fibrozis, genelde lokal veya zonaldir. Parenkim bütünlüğü bundan etkilenmez. Yani lobül yapısı ve damar mimarisi yerli yerindedir. Ayrıca bu tür fibrozis ilerleyici, progresif de değildir. Halbuki sirozdaki fibrozis hem yaygın, organın tümüne şamil, hem de ilerleyici ve gelişicidir. Dolayısı ile lobül yapısını eninde sonunda bozar. KC içi damar yataklarının ilişkisi ve mimarisi kaybolur. Statik olmayıp ilerleyici karakterinden dolayı, KC parenkim kaybına ve organın işlevlerinin iflasına götürür.

## B. Sirotik Fibroenez

Sirotik vetirenin ayrılmaz ve en sabit unsur olan fibroz olayı hakkındaki bilgilerimiz, iki farklı devreden geçerek üçüncüye ulaşmış bulunuyor:

1. Işık mikroskobu ve doku tekniklerinin emekleme ve gelişme devri: Geçen asrın ortalarından, asrımızın ortalarına kadar uzanan bu geniş periyotta hepatosit hasarının türleri, iltihabi reaksiyon ve fibrozis arasındaki ilişkiler tesbit edilmiştir.

2. Sirotik olayın ve kollajen dokunun yakından tanınma devri: İkinci Dünya Harbi yıllarından 1970'lere kadar süren bu periyotta, bir yandan KC iğne biopsisi ile sirotik olayın gelişmesinin safhaları, diğer taraftan elektron mikroskobu ile ultrastrüktürel patolojiler tanınmıştır. Öte yandan kollajenin şimik yapısının belirlenmesi, yeni bir devrin habercisi olmuştur.

3. Ekstrasellüler Matriks (ECM)'in tanınma devri: İçinde bulunduğumuz son 20 senede araştır-

malar, hücreler arası mesafedeki patolojik değişimlere uzanmıştır. Kollajen doku anlayışı, patolojide yepyeni bir görüş ortaya çıkarmıştır (41). Bu yeni telakki ise sirozun morfoloji, patogenez ve klinik anlaşımında yeni bir çıkır açmaktadır.

Bu yeni anlayışa eğilebilmek için, önce hücreler arası mesafe ve ECM hakkındaki yeni bilgiler, kısaca hatırlanmalıdır.

#### Hücreler Arası Mesafe

Bütün doku ve organlar, hücre ve hücreler arası mesafeden oluşur. Hücre/hücreler arası mesafe, her doku ve organ için muayyen özellikler ifade eder. Bu hususiyetler her iki yapının sayı, hacim ve vasıfları ile ilgilidir. Bu nisbetlerin bozulması halinde patolojik şartlar ortaya çıkar. Mesela KC'de hepatositler, hücrelerin %60'ını, organ hacminin %80'ini teşkil ederken, ekstrasellüler mesafe de organ hacminin %15 kadarını işgal etmektedir (30). Ekstrasellüler mesafede, bağ dokusu mahsülü değişik maddeler bulunur. ECM denen ve çeşitli maddelerden oluşan bu yapı, hücrelerin morfolojileri, birbirleri ve çevreleri ile münasebetlerinin tanziminde hayati role sahiptir. Bu çatı üzerinde, vasküler yatak ile hücreler arasında gelip giden ion ve moleküller bulunmaktadır. ECM'in yapısı, kollajen ve non-kollajen olmak üzere iki grup maddeden oluşmaktadır (5,7,9,11,24,25,30,40).

1. Kollajen tabiatlı proteinler: Bunlar filmler proteinlerdir.
2. Non-kollajen glikokonjüngeler
  - a. Gliko/antinoglikanlar (GAG)
 

kondroitin sülfat	b. Glikoproteinler
elennatan sülfat	fibronektin
tırpanın sülfat	İniltinin
heparin	entaktin
hiyaluronik asid	İndülin
	İnessin
	vitronektin

Evvelce "ground substance", "asid mukopolisakarid"ler olarak isimlendirilen interstisyel mesafedeki yapı elemanlarının çok ve çeşitliliği, gerçekten dikkati çekicidir. Kollajen, bu maddelerin en yaygın ve bol elemanıdır. Total vücut proteinimizin 1/3'ünü kollajen teşkil etmektedir (34,37).

Kollajenin molekül yapısı, ilk olarak 1963'de çözülmüş olup, günümüze kadar 13 farklı moleküler yapıda kollajen ayrılmıştır (10a,25,40). Kollajen mo-

lekülleri, her biri 1000 kadar amino asidden oluşan, uzun üç polipeptid zincirinin birbirleri ile bükümlü, helezoni bir tarzda birleşmesi ile meydana gelirler. Her polipeptid zincirinde, "glisin-X-Y-glisin" şeklindeki moleküler ritim tekrarlanır. Bir başka ifade ile, total amino asidlerin 1/3'ünü glisin oluşturur. Bu moleküler yapının, elektron mikroskopunda kendine has bir görüntüsü vardır.

KC'de, bilinen 13 kollajen türünden beşi bulunmaktadır:

Kollajen tip I: portal alan ve santral venlerde

Kollajen tip III: sinüzoid duvarları, retikülünde

Kollajen tip IV: Disse'de, bazal membrana benzer

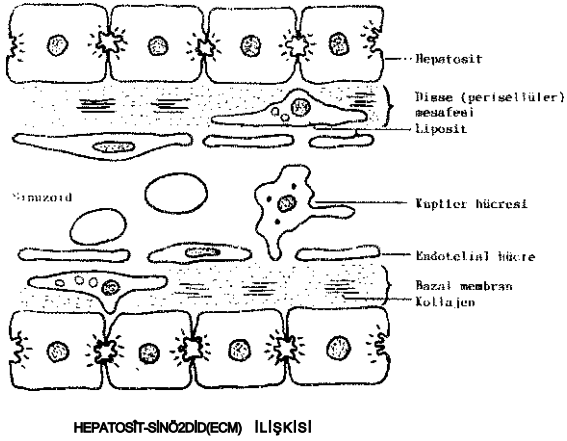
Kollajen tip V: perisellüler bazal membran

Kollajen tip VI: interstisyel portal matriks

KC'deki proteinin %5-10 kadarı, kollajen proteindir ve bunların %70-80'i tip I ve III'e aittir (10a,25,30). Kollajen tip V % 10-15, tip IV ise %7 civarında bulunmuştur. Tip VI'nın mevcudiyeti, %1'den azdır. Kollajenlerin bu tiplerini, bağ doku boyaları ile kabaca ayırabiliriz. Masson Trikrom; tip I kollajeni koyu mavi, tip III'ü soluk mavi boyar. Gümüşlü reaktiflerle tip III siyah, tip I ise kahverengi boyanır (10a, 15).

Hücreler arası mesafede kollajenler, matriksin çatısını yapar. Mesela tip I, III, V ve VI kollajenler fibriller, ince ipsi bir zemin oluşturur. Halbuki tip IV, kafesvari bir çatı yapmaktadır. Non-kollajen maddeler de bu çatı içinde, kısmen kollajene bağlanarak "ground substance" denilen zemini teşkil ederler. GAG ve glikoproteinleri oluşturan bu non-kollajen maddelerin her birinin hücre gelişmesinden, vücut bağışıklığına kadar pek çeşitli işlevleri bulunmaktadır (5,10a,34) (Şekil 1).

ECM'nin elemanları, esasında bağ dokunun asli hücresi olan fibroblastların mühsulüdür. Bununla beraber eritrosit, polimorf nüveli lökosit (PNL) ve lenfosit dışındaki tüm hücrelerin hiç değilse doku kültürlerinde, bu maddeleri imal edebildikleri biliniyor (9,10a,17,30). KC'de kollajen yapabilen en az üç hücre türü biliniyor (10a,17). Portal alan ve santral kanallardaki fibroblastlar; bunlar tip I ve III kollajenden başka, fibronektin ve çeşitli GAG'ları imal eder. Disse mesafesine serpiştirilmiş lipositler; A vitamini ve yağ içeren bu hücreler, belli tenbihlerle fibroblast haline dönebilmektedir. Lipositlerden gelen ve lobun merkezinde de bulunan miyofibroblas-



Şekil E

tların, tip III ve V kollajenini yaptığı tesbit edilmiştir.

Bu hücrelerden başka, KC'de hepatositlerin ve safra epitellerinin (10a,17,23), endotel ve Kupffer hücrelerinin de (2,10a,40) kollajen ve matriksin non-kollajen maddelerini sentez ettiği anlaşılıyor. Hücreler, kendi çevrelerindeki ECM unsurlarının yapımına bizzat iştirak ve müdahale edebilmektedir. Nüve membranından cytoskletona, oradan da ektoskletona kadar uzanan morfolojik münasebetler bunu düşündürüyor.

Kollajen sentezinin hücre içi ve dışı hemen bütün basamakları biliniyor (10a,20,25,37,40). Nüvedeki prokollajen geninde başlayan transkripsiyon (kayıtlama) ile kaba endoplazmik retikulumda (RER) pre-kollajen molekülünün belirmesini, oradan Golgi'ye giderek prokollajen alfa zincirlerine dönüşmesini, üçlü mikrofibriler yapının ortaya çıkması ile molekülün hücre dışına sekrete edilmesini ve nihai olgunlaşmanın da, hücre dışında ekstraselliiler mesafede tamamlandığını biliyoruz. Intraselüller sentez esnasında ortaya çıkan kollajenin, yaklaşık %20'sinin de yıkıldığı hesaplanmış bulunuyor (10a). ECM'nin gerek kollajen, gerek non-kollajen unsurları, devamlı bir yapım ve yıkım vetiresi içindedir. Kollajen molekülleri çok mukavim olduğu için ancak, özel proteinaz kollajenazlarla yıkılabilmektedir (3,10a,39).

### C. Sirozda ECM

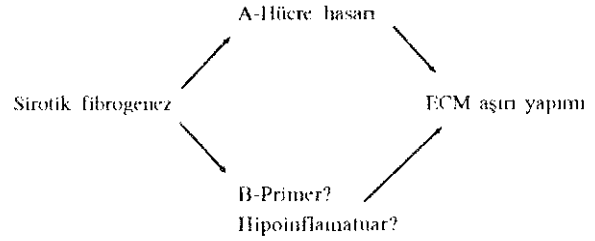
Her hücre, ancak çevresi ile bir bütünlük ve sıhhat hali arz etmektedir. Hücrenin kendisinde veya

çevresindeki değişimler, onun normal işlevlerini derinden etkileyebilir. Nitekim, hemen bütün patolojik olaylar hücre ve hücreler arası sahada tezahür eder. KC sirozunun fibrogenezi de bu hücreler arası mesafede başlamakta, orada gelişmektedir. KC sirozunda fibrojenetik olaylar zinciri, iki farklı histolojik zeminde yürümektedir:

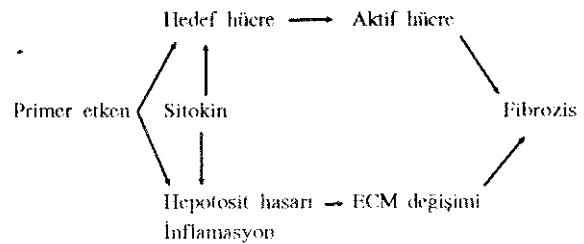
a. KC'de paretikim hücre hasarı ve ona eşlik eden nekroinflamatuvar değişikliklere refaket eden fibrozis,

b. Herhangi bir hepatosit hasarı bulunmayan, iltihabi reaksiyonsuz fibrozis.

Her iki halde de olay, ECM'nin aşırı yapımı ve ekstraselliiler mesafenin genişlemesi ile karakterlenir.



Hücre hasarını Dr.Popper, apoptotik, anoksik ve sitotoksik diye ayırırken ikinci grup, iltihabi reaksiyonları da hipoinflamatuvar diye almaktadır (26). Sirotik olayın sebeplerinden alkol, daha çok toksik; HBV, immünolojik; HCV, sitopatik; PBS, otoimmün; uzamış kolestaz ve konjesyon ise mekanik toksik, anoksik zeminde hücre hasarı yaparak ECM imalini uyarmaktadırlar. Buna mukabil Wilson ve hemokromatozda, aşırı bakır ve demir oturması, bariz bir hücre hasarı ve iltihabi reaksiyona sebep olmadan fibrozisi başlatır. Diğer taraftan konjenital hepatik fibrozda hiçbir görünür sebep ve yardımcı etken olmadan, agresif bağ doku istilası söz konusudur. O halde, sirotik hadisenin tetiğini çeken etken, hücre hasarlı-inflamatuvar veya onsuz, ECM imalini devreye sokmaktadır.



Hepatosit hasarı zemininde ortaya çıkan, iltihabi infiltrattaki bir takımı aracı maddeler —soluble mediatörler— in rolleri belirlenmektedir (10a,12,17,40). Sitokin, onkogen veya morfogjen gibi isimlerle de anılan bu çeşitli maddelerin başlıcaları şunlardır (9-12,10a, 14,16,17,27).

**SİTOKİNLER.****MITOGENLER.**

— Trombositten çıkan büyüme faktörü (PDGF)	TNF
— Büyümeyi tadil eden beta faktörü (TGF beta)	TGF beta
— Tümör nekroz faktörü (TNF <sup>α</sup> )	Pibroblast
— Epidermal büyüme faktörü (EGF)	büyüme faktörü
— Kupffer hücrelerinden çıkan faktör (KCl)F	(FGF)
— Hepatositten çıkan faktör (HDF) İnterlökin 6 (IL 6) İnterferon	

Aralarına sık sık yenileri de eklenen bu liste, daha da karmaşık bir olaylar zincirinin habercisidir. Bu çeşitli maddeler ve farklı görüşlerle izaha çalışılan patolojik ECM teşekkülünün ayrıntılarına girmeden, sadece şematik bir anlatımla olaya değinmek istiyoruz.

Hepatosit hücre hasarı ve inflamasyonun meydana gelmesi, hem KC hücresinden hem de iltihab elemanlarından değişik maddelerin ortaya çıkmasını sağlar. Hepatositin direkt veya indirekt hasarlanması, ya ondan gelen bazı uyarılarla veya doğrudan hepatosit hasarını yapan etkenin tesiri ile, endotel ve Kupffer hücrelerinde bariz bir değişime yol açar. Bu değişimle beraber vücutta alarm işaretleri üzerine, akut faz reaktanları denen önemli bir takımı maddelerin salgılanması başlar (13,15). KC'de lokal cevapla vazodilatasyon ve hasarlanan hücre içeriğinin dışa salınması ortaya çıkar. Hücre içindeki lizozomal enzimler, prostaglandinler ve vazoaktif aminlerin serbestleşmesi ile tali, ikincil cevap fazı başlar. Bu safhada iltihabın kemotaktik maddeleri, araşidonatlar ile birlikte lökotrienlerin imali, makrofajların aktivasyonu sonucu sitokinler ve hormonlar da devreye girer. Bu karmaşık olaylar dizisinde, makrofaj-monosit-endotel ve fibroblastlarla; alarm hormonları olarak bilinen IL 6, TNF alfa, interferon ve glikokortikoidler de etkileşir. Tabii, bu olaylar zincirinde hangi maddenin ne zaman ve ne nisbette devreye girdiğini, riyazi (matematik) kesinlikle ortaya koymak henüz mümkün değildir.

Eldeki kaba bilgilerin ışığında olaylar dizisi şöyle sıralanabilir: Hepatosit hasarının metabolik değişiklikleri, önce Kupffer hücrelerini aktive ederek, onlardan makrofaj hücreleri aktive eden faktör MFAF ve makrofaj hücreleri büyüyen faktör MFGF serbestleştirilir. Aynı zamanda, T lenfositleri de uyarılarak lenfositleri aktive eden faktör LFAF ve LFGF'ler salgılanır (13). Bu mediatörler, lipositlerin miyofibroblast haline dönüşmesini sağlar. Böylece yapımı hızlanmış olur. Sitokin aracılı iltihabi cevap, fibrojeniz modülasyonu yanında başka biyolojik ve morfolojik olaylara da sebep olur. Sitokinler, matriks proteinazlarının da sekresyonunu uyararak, mevcut matriksin tahribi ile onun yenilenmesini hızlandırır (10a,19,27). Hücre çevresindeki normal matriksin değişimi, adeta otokrin tesirle hücrenin fibrojenetik cevabını da etkilemektedir. Bütün bu çeşitli ve karmaşık olayların vardığı sonuç; morfolojik olarak ECM'nin artması, intersellüler mesafenin genişlemesi, kollajenlerin daha geniş alanlara yerleşmeleridir.

ECM yapım-yıkım dengesi, sitotik fibrojeniz devreye girmesi ile bozulmaktadır. ECM'nin çeşitli yapı unsurları, böylece aşırı derecede imal edilmektedir. Histolojik olarak fibrozun yerleşmesinden önce ECM'de ne gibi değişiklikler olur?

ECM'nin çeşitli yapı unsurlarını, monoklonal antikor tetkikleri, immunofloresan ve elektron mikroskopisi ile inceleyebiliyoruz (9,10,34). Bu tür araştırmalar ECM yapısında, önce non kollajen unsurlardaki hareketi gösteriyor. Nitekim sitotik olaylar dizisinin başlangıcı olan piece-meal nekrozlu KC'de, nekroinflamatuvar değişikliklerle beraber bu bölgede, bir glikoprotein olan, tenessin zuhur etmektedir (39). Fibrotik olayın başlangıcında görülen bu madde, fibrozun gelişmesi ile kaybolmaktadır. Fibronektin (7) ve undulin de (22,31), erken devreye giren glikoprotein molekülleridir. Bu müşahadeler, KC'deki hepatosit hasarı ve inflamasyonunun yanında ECM'deki non kollajen unsurlardan, önce glikoprotein ve GAG'ların aşırı yapımını düşündürmektedir. Bunu kollajenlerin yapımı takip eder. Önce kollajen III ve bazal membran kollajeni artar. Bu, adeta kollajen tip I'in oturması için bir kalıp oluşturur. Sonra tip I kollajen artarak, mevcut zemine çöker (10,17). Monoklonal antikor teknikleri, artmış kollajen III ve prokollajen III'ün sadece ekstrasellüler mesafeye değil, bizzat hepatosit ve endotel hücre

İlerin sitoplazmalarına da oturduğunu gösteriyor (32).

Dokudaki hasarla beraber ortaya çıkan iltihabi reaksiyon ve iyileşme ameliyesi, aşırı miktarda ECM proteinlerinin yapımına ve sonunda fibrozun yerleşmesine yol açar. ECM yapımına, bu mesafenin en yakın tabii komşuları; miyofibroblast haline dönüşen liposit, hepatosit ve endotel hücrelerinin iştirak ettiği anlaşılıyor (10a). Fibrotik KC'de total hepatik kollajen 10 kat artmakta ve bunun %80-90\*ının hepatositler tarafından yapıldığı söylenmektedir (9). Bu fibrozdaki ECM yapısında, anormal proteinler yoktur. Muhtevastadaki bazı unsurların nisbetleri değilse de, yeni ve anormal bir ECM'den bahsedilemez (10,10a,24). Kabaca kollajen ve GAG'ların miktarlarında 4-7 kattan fazla bir artış olabilmektedir. Normal şartlardaki KC'de kollajen tip I/III nisbeti 1/1 iken, sirozda 4/1 olmuş, yani kollajen tip I dört kat artmıştır (10a,31).

Bu olayların başlaması ile beraber, hücre/hücreler arası mesafenin mevcut dengeleri bozulmaya başlar. Buna ilave olarak, iltihabi infiltratın salgılatığı proteinazlarla ECM'nin tahribi, aşırı matriks proteinleri imali vb. olaylar, hepatosit fonksiyonlarını menfi olarak etkiler. Perisellüler aşırı matriks oturması, bir yandan hepatositin sinüzoidal membran sathını daraltır, reseptörleri bloke eder. Diğer taraftan, sinüzoid endotel hücresinin hepatositlerin beslenmesini sağlayan "fenestrae"larını da daraltarak, kan-hepatosit metabolik alışverişini tehdit ve tahdit eder (2). Böylece, KC sirozunun hepatosellüler yetmezlik fenomeni devreye girmektedir.

ECM'nin aşırı teşekkül ve Disse mesafelerine oturması, yukarıda sözü edilen değişikliklerle sinüzoid duvarının kapillerleşmesi hadisesidir (24a). Retikülün dönüşmüştür. Bu, aynı zamanda portal hipertansiyonun da başlaması demektir. Sinüzoidlerin kapillerizasyonu, vena santralis'lerin perifibrozisi ile beraber gider. Bir süre sonra da, artan nedbe dokusu ve rejenere nodüller, hepatik venin KC içindeki şubelerine tazyik ederek, portal hipertansiyonun artmasına sebep olur. Böylece KC sirozunun iki temel klinik tezahürünü; hepatosellüler yetmezlik ve portal hipertansiyonun oluş mekanizması yeni bir izah şekline kavuşmaktadır.

#### D. Sorular ve Beklentiler

Bu yeni bilgiler muvacehesinde, bazı sualler cevap beklemektedir: KC'deki sirotik fibrojenesi

başlatan etken nedir? Bunun, non sirotik fibrozdan farkı nedir? Hücre hasan ve iltihabi reaksiyonsuz sirozlarda olay neden ve nasıl başlamaktadır? Bu ve benzeri suallerin, açık ve inandırıcı cevaplarını henüz bilmiyoruz. Genel olarak, kollajen sentezi yapan hücrelerin sirotik olayda devreye girdiğini biliyoruz. Sitokin olarak bilinen bu maddelerden özellikle TGF, PDGF, fibroblast GF, TNF gibi faktörler hadisede rol almaktadır. Buna mukabil, son araştırmalar iki önemli faktörün, gen seviyesinde kollajen yapımını etkilediğini gösteriyor. Bunlardan biri TGF (11,12), diğeri alkolün bir metaboliti olan ased aldehyd'dir (16,21,38). Bu sonuncu toksik maddeye, alkolik fibrojenesin ateşini yakan benzin nazarı ile bakılmaktadır.

Bir başka önemli husus, sirotik fibrojenesi histolojik inceleme dışı, serolojik-bioşimik göstergelerle tesbit ve takip imkanı var mı? sualidir. Kollajen sentezi esnasında açığa çıkan polipeptidlerin, kan ve idrarda tayini ile sirotik olayı teşhis imkanı, 20 sene dir araştırılan bir konudur. Sayısız denecek derecede bu tür araştırma gayretleri, henüz güvenilir bir noktaya ulaşmamıştır. Özellikle KC'deki kollajenlerin en büyük kısmını teşkil eden kollajen I ve IH'ün propeptidleri ile ilgili incelemeler sonuçsuz kalmıştır (10a,40). Birçok defa olduğu gibi, başlangıçtaki ümitli iddialar, sonradan doğmlanmamıştır. Bütün bu araştırmaların vardığı nokta şu olmuştur: Henüz bioşimik göstergeleri ile sirotik fibrojenesi anlamak, onun gidişini ve derecesini değerlendirmek mümkün değildir. Bioşimik parametrelerin tamamı, fibrotik olay hakkında ancak kaba bir fikir verebilir (4,6,18,20,35,40). O kadar ki, bu sonuçlar, bir steatozu alkolik hepatitten bile ayırmada yardımcı olamamaktadır (10a). Bununla beraber, yeni araştırmalar usanmadan devam etmektedir. Fibronektin'in sennim reseptörleri ile yapılan yeni yayınlar, bu parametrelerin değerli olabileceğini iddia ederken (42), Undulin'de ise olumlu sonuç vennemiştir (36).

Kollajen metabolizmasında moleküler biolojiye doğru inmiş bulunan bilgiler, tedavi sahasında ne gibi yenilik ve ümit getiriyor? Kollajen sentezinin hücre içi ve dışı bütün basamaklarını biliyoruz. Bu şemada Colchicin'in intrasellüler, Penisillamin'in ekstrasellüler safhada kollajen yapımını bloke ettiği görüşü, sayısız denemeye fırsat verdi. Fakat bu güne kadarki sonuçlar, beklenen ümidi desteklemekten uzak görünüyor. Son araştırmalar, deney hayvanlarında 4-hidroksilaz enziminin blokajı ile aşırı kolla-

jen imalının durdurulabileceğini gösteriyor (29). Prolil 4-hidroksilaz, kollajenlerde 4-hidroksiprolin teşekkülünü katalize eder. Bunun blokajı, hidroksilasyon olmadan üçlü helozoni peptid birleşimini engeller. HOE 077 isimli bir proinhibitör, sıçanlarda yüz güldürücü sonuçlar vermiştir (8).

Önümüzdeki on senelerin ve XXI. asrın, siroz fibrogenezindeki bilinmeyenleri gün ışığına çıkararak, bu cihanşümul öldürücü hastalığın tedavisine yeni ümitler getirmesi beklenebilir.

## KAYNAKLAR

1. Arias İM, Popper II, Selindiler D, Sliafriiz DA. Tin- Liver. Biology and Paleobiology. Raven 19X2. Seci II.
2. Arias İM. The Biology of hepatic endolcial c'll fenesrae. Prog Liver Dis. Ed. Poppr II-Scliaffner E 1990 IX. 11-26.
3. Arthur MJP. Matrix degradation in tin- liver. Sent Liver Dis 1990; 10/1:47-55.
4. Bayerdörfcr E. Earner?. R, Eliege R, Köpeke W, Mamies OA. Predictive value of serum Procollagen III peptide for the survival of patieul with cirrhosis. J Hepat 1991; 13:298-304.
5. Becker K. Metabolic studies of hepatic connective tissue constituents. Collagen Metabolism in The liver Ed. Popper II-Becker K 1975; 45-47.
6. Benliers R, VanZanlen RAA, Schahn SW. Serial delenniation of type III procollagen amino peptide serum levels in patients with histologically progressive and non-progressive primary biliary cirrhosis. J Hepat 1992; 14:22-29.
7. Dingini G, Ballanlini G. Liver fibrosis and extracellular matrix. J Hepal 1989; 8:115-124.
8. Bickel M. Baaden E, Brocks DG, el al. Beneficial effects on inhibition of prolyl 4-hydroxylase in CCl<sub>4</sub>-Huduced fibrosis of liver in rats. J Hepat 1991; 13 (supl .3): 26-34.
9. Bissel DM, Friedmanii SE, Mailer LI, Roll ES. Connective tissue biology and hepatic fibrosis: Rep conference. Hepalology 1990; 11:488-98.
- 10 Bissel DM. Cell-matrix interaction and hepatic fibrosis. Prog Liver Dis IX 1990; 143-55.
- 10 (a). Bissel D, Roll J. Connective Tissue metabolism and hepatic fibrosis. Ed. Zakim D-Boyer I'D. Hepalology. Saunders 1990; 424-31.
11. Brenner DA Editorial. Hepalology 1991; 14:740-1.
12. Caslilla A, Prieto J. Eansto N. Transforming growth factor Pi and Ot in chronic liver disease: effect of interferon Ct therapy. N Eug J Med 1991; 324:933-40.
13. Diamond B. "Macrophages and Immune Response". The Liver. Biology and Pathobiology. lid. Arias I, Popper II, Selindiler D, Sliafriiz DA. Raven 1982; 525-3.3.
14. Fausto N, Mead JE. Role of protooncognies and transforming growth factor in normal and neoplastic liver growth. ProfLiver Dis IX 1990; 57-71.
15. Eey Gil. Gauldic J. The acute phase response of the liver in inflammation, l.ibid 89-116.
16. Eriedmann SE. Cell source of collagen. Seiiin Liver Dis 1990; 10/1:20-9.
17. Grcssner A M, Bachem MG. Cellular source of non collagenous malrix proteins. Ibid 30-46.
- 18 Hlayasaka A, Koch J, Sclmpes D, Maddrey WC, Hahn EG. The serum concentrations of the aminoterminal polipeptide of procollagen ty]e III in CC14 induced rat liver fibrogenesis. J Hepal 1991;13:328-38.
19. Jackson DU. The interaction of collagen with proteoglycan and glycoprotein in liver fibrosis. Collagen Metabolism in The Liver. Ed. Popper II, Becker K.N.Y. 1975:37-44.
20. Millward-Sadle GII, Halm EG, Wright R. Liver And Biliary Dis. lid. Wright, M-Sadler, Alberli-Karran. Saunders 1985; 838-48.
21. Moshage II, Carini A, Lichen CS. Aeelaldehyda selectivity stimulates collagen production in cultured rat liver fat-staining cells but not in hepatocytes. Hepalology 1990; 12:511-8.
22. Popper II. Scliaffner E. The Liver Structure and Function. McGraw-Hill 1957;255-79.
23. Popper 11M, Ildeiifriend S. Hepatic fibrosis. Am J Med 1970;49:707-721.
24. Popper II. Hepatic fibrosis and collagen metabolism in the liver, hi: lid. Popper II. Becker KNY. Collagen metabolism in the liver. 1975; 1-14.
- 24 (a). Popper II, Kent G. Fibrosis in chronic liver disease Cl i u i u GE 1975; 4/2:315-52.
25. Popper II, Martin GR. Fibrosis of the liver: Role, of the Ecloskeleton. Prog Liver Dis VII 1982; 133-56.
26. Popper II. Cell necrosis in cirrhosis. In: Ed. Boyer JL Binnchi L Fiver Cirrhosis. M T M 1987; 1-9.
27. Pop]II-r II. The relation of mesenchimal cell product to hepatic epditelial systems. Prog Liver Dis IX 1990; 27-38.
28. Report of the board for classification and nomenclature, of cirrhosis of the liver. The Fifth Pan-Am Cong of GE 1956:31:214.
29. Pihlajaniemi T, Myllyla R, Kivirikko KI. Prolyl 4-hydroxylase and ils role, in collagen synthesis. J Hepat 1991; 13 (Sup 3): 2-7.
30. Rojkind M. Extracellular matrix. The Liver. In: Ed. Arias, Pop]XT, Schachter, Shafrit/.. Biology and Pathobiology. Raven 1982; 5.37-548.

31. Rojkind M. Homeostasis of cells and connective tissue matrix in normal and cirrhotic liver. *Liver Cirrhosis*. Ed. Boyer JL, Bianchi E. MTP 1987; 39-53.
32. Sato S, Leo MA, Lichen CS. Ultrastructural localization of type III procollagen in baboon liver, *Am J Path* 1986; 122:212-7.
33. Sciaffner F, Sieratzki JS. The early history of cirrhosis. In: Ed. Boyer JE, Bianchi L. *Liver Cirrhosis*. MTP 1987; 57-72.
34. Schuppan D. Connective tissue metabolism and liver fibrosis. *Semin in Liver Dis* 1990; 10/1:1-10.
35. Schuppan D. Connective tissue polypeptide in serum as parameter to monitor antifibrotic treatment in hepatic fibrogenesis. *J Hepat* 1991; 13 (Supl 3): 517-25.
36. Schuppan D, Zalpur F, Just M, Riecken EO. Increased serum laminin parallels breakdown of the differentiated hepatic extracellular matrix. *Hepatology* 1991; 14 4/2:112 A(257).
37. Stern R. Experimental aspects of hepatic fibrosis. *Prog Liver Dis* VI: 1979; 173-85.
38. Tsukamoto H, Gaal K, French SW. Insight into the pathogenesis of alcoholic liver necrosis and fibrosis: status report. *Hepatology* 1990; 12:597-608.
39. Van Eyken P, Scirot R, Desmet VJ. Expression of the novel extracellular matrix component in normal and diseased human liver. *J Hepatol* 1990; 11:43-52.
40. Van Zanten RAA. Serum parameters of liver fibrosis. Rotterdam 1991.
41. Yalçın S. Kollajen hastalıklarının genel patolojisi. *T Tıp Cem Mc* 1963; 29:539-50.
42. Yamanauchi M, Nakajima H, Ohtsuka M, et al. Detection of fibronectin receptor in sera: Its clinical significance as a hepatic fibrosis. *Hepatology* 1991; 14:244-50.