



**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK VİRAL HEPATİT C HASTALARINDA
SERUM HEPATOSİT BÜYÜME FAKTÖRÜ DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Meltem ARIDURU

UZMANLIK TEZİ

SİVAS

2010



**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK VİRAL HEPATİT C HASTALARINDA
SERUM HEPATOSİT BÜYÜME FAKTÖRÜ DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Meltem ARIDURU

UZMANLIK TEZİ

Yrd. Doç. Dr. Hilmi ATASEVEN

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

SİVAS

2010

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye Prof. Dr. Mehmet ŞENCAN

Üye Yrd. Doç. Dr. Hilmi ATASEVEN

Üye Yrd. Doç. Dr. Serhat İÇAĞASIOĞLU

Bu tez, 10.06.2010 tarih ve 2010/10 sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Mehmet ŞENCAN

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10.02.2010 tarih ve 2002/1-2 sayılı kararı ile yürürlüğe girmiş olan Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi'ne göre yazılmıştır.

Aileme

TEŞEKKÜR

Danışman öğretim üyesi olarak bilgi ve katkıları için Sayın Yrd. Doç. Dr. Hilmi ATASEVEN'e,

Değerli katkıları için Sayın Doç. Dr. Özlem SAYGILI YÖNEM'e,

İstatistik analizdeki katkıları için Sayın Yrd. Doç. Dr. Ziyet ÇINAR'a,

Laboratuvarda serum örneklerini titizlikle sakladıkları ve testi gerçekleştirdikleri için Sayın Prof. Dr. M. Zahir BAKICI ve Sayın Atıf GÜNEY'e,

Çalışmamın her aşamasında bana desteği için Sayın Yrd. Doç. Dr. Serhat İÇAĞASIOĞLU'na,

Ayrıca; uzmanlık eğitimim süresince verdikleri bilgi ve tecrübeler için başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mehmet ŞENCAN olmak üzere bütün değerli hocalarıma içtenlikle teşekkür ederim.

ÖZET

Kronik Viral Hepatit C Hastalarında Serum Hepatosit Büyüme Faktörü Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Dr. Meltem ARIDURU

**Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi
Sivas, 2010**

Hepatosit büyüme faktörü (HGF), ana kaynağı karaciğerdeki stellat hücreler olan çok fonksiyonlu bir sitokindir. HGF, doku büyümesi ve yenilenmesinde, yara iyileşmesinde, tümör progresyonunda önemli rol oynar. Bu çalışmanın amacı; Kronik viral hepatit C (KHC) hastalarında serum HGF düzeylerini ölçmek ve serum HGF düzeyleri ile histolojik karaciğer bulguları ve serumda bulunan hepatit C virüsü ile ilişkili belirteçler arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir. Ayrıca, KHC’de pegileinterferon (PEG-IFN) tedavisinin serum HGF düzeyleri üzerindeki etkisi araştırıldı. Çalışma retrospektif olarak yapıldı. Karaciğer biyopsisi ile KHC tanısı konmuş ve sonrasında PEG-IFN ve ribavirin tedavisi alan hastaların dosyaları tarandı ve çalışmaya 43 KHC hastası ile 28 sağlıklı birey dahil edildi. 43 KHC hastasından tedavi öncesi dönemde, 24 hafta tedavi gören hastaların içerisinde randomize olarak seçilmiş 15 hastadan tedavi sonrası dönemde ve 28 sağlıklı bireyden serum örnekleri elde edildi. Serum örnekleri HGF düzeylerinin ölçümüne kadar -80 °C’de saklandı. Serum HGF düzeyleri enzim ilintili immün test (ELİSA) kiti kullanılarak ölçüldü (pg/ml). HGF, KHC hastalarında anlamlı ölçüde yüksek bulundu. HGF düzeylerinde PEG-IFN sonrasında düşme bulundu. Tüm hastalarda HGF düzeyleri fibrozis evresi ile ilişkili bulundu. Serum HGF seviyelerinin ölçülmesi intrahepatik enflamatuar reaksiyon ve fibrozisin derecesini tahmin etmede faydalı olabilir.

Anahtar kelimeler: Hepatosit büyüme faktörü, kronik hepatit C, pegileinterferon, enzim ilintili immün test (ELISA).

ABSTRACT**Determining the Levels of Serum Hepatocyte Growth Factor in Chronic Viral Hepatitis C Patients****Dr. Meltem ARIDURU****Cumhuriyet University Faculty of Medicine, Thesis of Internal Medicine
Sivas, 2010**

Hepatocyte growth factor (HGF) is a multi-functional cytokine whose major source in the liver are stellate cells. HGF plays an important role in tissue growth and regeneration, wound healing and tumour progression. The purpose of this study is to determine the serum HGF levels and assess the relationship between serum HGF levels and histological findings in the liver and hepatitis C virus related serum markers in chronic hepatitis C (CHC) patients. The effects of pegileinterferon (PEG-IFN) treatment in CHC on the serum HGF levels was also investigated. This was a retrospective study. The history of patients who were diagnosed with a liver biopsy and then treated with PEG-IFN and ribavirine were examined. 43 CHC patients and 28 healthy individuals were included in the study. From the CHC patients, 15 were selected randomly and treated for 24 weeks. Serum samples were taken pre- and post-treatment from patients and healthy controls and stored at -80°C. HGF serum levels were determined using the ELISA kit (pg/ml). HGF was found higher in CHC patients when compared with the control group. A decrease in the HGF levels was observed following the PEG-IFN treatment. A correlation between the HGF levels and the fibrosis stages was observed in all of the patients. Serum HGF levels may be useful in predicting the levels of intrahepatic inflammation and fibrosis.

Key words: Hepatocyte growth factor, chronic hepatitis C, pegileinterferon, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
TABLolar LİSTESİ.....	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hepatit C Virüsünün Yapısı	3
2.2. Prevalans ve Epidemiyoloji.....	3
2.3. Tanı.....	4
2.3.1. Antikor Testi	4
2.3.2. Virolojik Testler.....	5
2.3.3. Genotip tayini	5
2.3.4. Karaciğer Fonksiyon Testi.....	6
2.3.5. Karaciğer Biyopsisi	6
2.3.6. Kronik Hepatit C Histolojisi	6
2.4. Klinik Özellikler ve Doğal Seyir.....	8
2.5. Tedavi.....	9
2.6. Hepatosit Büyüme Faktörü (HGF).....	10
2.6.1. HGF Yapısı, Reseptörü ve Hücre İçi Cevabı	11
2.6.2. Çeşitli Karaciğer Hastalıklarında Serum HGF Seviyeleri	14

2.6.3. HGF Seviyeleri ile Hastalıklar, Hastalık Evreleri ve Hastalığın Prognuzu Arasındaki İlişki.....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1. Çalışmanın şekli	18
3.2. Olgu seçimi.....	18
3.2.1. Serum HGF Düzeylerinin Ölçümü	21
3.3. İstatistiksel Yöntem	22
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇLAR	41
7. KAYNAKLAR	42

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 2.1.** Pro-HGF'den HGF oluşumunun ve HGF'nin c-Met reseptör, intraselüler sinyal yolları aracılığı ile yürütülen biyolojik aktivitelerinin şematik yapısı. 13
- Şekil 4.1.** Normal kontrol ve KHC'de serum HGF seviyelerinin karşılaştırılması. ... 24
- Şekil 4.2.** KHC'li bireylerde tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum HGF seviyelerinin karşılaştırılması. 25
- Şekil 4.3.** Fibrozis evreleri ile serum HGF seviyelerinin karşılaştırılması. 26
- Şekil 4.4.** HAI'ye göre HGF değerlerinin karşılaştırılması. 28

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.1. Kronik hepatitte histopatoloji.....	7
Tablo 2.2. Knodell'e göre Histolojik Aktivite İndeksi.....	7
Tablo 2.3. Knodell'e göre Kronik Hepatit Fibrozis Skoru.....	8
Tablo 2.4. IFN ve RBV tedavisinin kontrendikasyonları.....	10
Tablo 3.1. Çalışmadan çıkarma kriterleri.....	19
Tablo 4.1. KHC hastalarında cinsiyete göre HGF düzeyleri.....	23
Tablo 4.2. Hasta ve sağlıklı bireylerin HGF değerlerinin karşılaştırılması.....	24
Tablo 4.3. KHC'li bireylerin fibrozis skoruna göre tedavi öncesi HGF değerleri... ..	26
Tablo 4.4. Tedavi alan KHC'li hastaların fibrozis skoruna göre tedavi öncesi ve sonrası serum HGF düzeylerinin karşılaştırılması.....	27
Tablo 4.5. KHC'li hastalarda HAI'ye göre tedavi öncesi HGF değerleri.....	28
Tablo 4.6. Tedavi alan KHC'li hastaların HAI'ye göre tedavi öncesi ve sonrası serum HGF düzeylerinin karşılaştırılması.....	29
Tablo 4.7. Tedavi alan 15 KHC'li bireyin tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal değerler, Plt, AFP, HCV RNA ve HGF değerlerinin karşılaştırılması.....	30

SİMGELER ve KISALTMALAR

Alb	Albumin
AFP	Alfa fetoprotein
AH	Akut hepatit
ALP	Alkalem fosfataz
ALT	Alanin transaminaz
AMA	Anti-mitokondrial antikor
ANA	Anti-nükleer antikor
Anti HCV	Hepatit C virus antikor
ASMA	Anti-düz kas antikor
AST	Aspartat transaminaz
cAMP	Siklik AMP
CCl₄	Karbontetraklorür
CRP	C-reaktif protein
ECLIA	Electrochemiluminescence immunoassay
ELISA	Enzyme linked immuno sorbant assay
eNOS	Endotelyal nitrik oksit sentaz
F Skoru	Fibrosis skoru (Fibrozis evresi)
GGT	Glutamil transpeptidaz
HAI	Histolojik aktivite indeksi
HBsAg	Hepatit B virus yüzey antijeni
HCC	Hepatoselüler karsinoma
HCV	Hepatit C virusü
HCV RNA	Hepatit C virus ribonükleik asiti

HELLP	Hemolyse elevated liver enzymes low platelets sendrom
HGF	Hepatocyte growth factor (Hepatosit büyüme faktörü)
HGFA	Hepatocyte growth factor activator (Hepatosit büyüme faktörü aktivatörü)
Ig	İmmünoglobulin
IFN	İnterferon
Kc S	Karaciğer sirozu
KHC	Kronik hepatit C
KVH	Kronik viral hepatit
KH	Kronik hepatit
LKM	Karaciğer böbrek mikrozomal antikor
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
PCR	Polimeraz zincir reaksiyon
PEG-IFN	Pegileinterferon
PI-3 kinaz	Fosfatidil inozitol 4,5-bifosfat 3-kinaz
PLC	Fosfolipaz C
RF	Romatoid Faktör
Plt	Trombosit
Ras-GAP	Ras-GTPaz aktive edici protein
RIBA	Rekombinant immunoblot assay
SLE	Sistemik lupus eritematozus
STAT	Signal transducers and activators of transcription
TGF	Transforming büyüme faktörü
uPA	Urinary plasminogen activator (Ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü)

1. GİRİŞ

Kronik Hepatit C (KHC) enfeksiyonu dünya genelinde yüksek prevalansa sahip olması ve siroz, hepatosellüler karsinom gibi ciddi komplikasyonlara neden olması nedeniyle önemli sağlık problemlerinden biridir (1).

Hepatosit Büyüme Faktörü (HGF), ana kaynağı karaciğerdeki stellat hücreler olan, vücudun çeşitli organlarında üretilen ve çeşitli biyolojik etkilere sahip çok fonksiyonlu, çok sayıda fenotipik etkiye yol açan bir büyüme faktörüdür (2). Aynı zamanda scatter faktör ve hepapoietin A olarak da bilinen HGF (3) yapısal olarak diğer büyüme faktörlerinden farklıdır ve epitelyal, endotelyal, hematopoietik hücreler, nöral hücreler, hepatositler gibi geniş bir hücre grubunda hücre hareket yeteneğini arttırıcı, doku farklılaşmasında ve gelişiminde etkili rolü vardır (4). Bu yüzden tümör invazyonunda, embriyonik gelişimde, anjiogenezde çok önemli rol oynamaktadır (5).

İlk olarak sıçan serumunda bulunan HGF'nin ratlarda hepatosit proliferasyonunu arttırdığı bulunmuş (6) ve HGF fulminan hepatitli hastaların serumlarında belirlenmiştir (7).

KHC veya karaciğer sirozunda (Kc S) ve sıçanlarda kimyasal yolla oluşturulmuş kanserde, HGF'nin akut hepatitin (AH) kronik hepatite (KH) dönüşümüne ve KHC'de hepatokarsinogenezin gelişimine katkıda bulunduğu sonucuna varılmıştır ve yüksek HGF konsantrasyonlarının KH hastalarında Kc S ve hepatosellüler karsinom (HCC) gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (8-11).

Amacımız HCV'ye bağlı kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda serum HGF düzeylerini ölçmek ve hastalığın histolojik fibrozis evresi ile ilişkisini

belirlemektir. Ayrıca, interferon (İFN) gibi antiviral bir ajanla tedavi edilen KHC hastalarında HGF'nin konak faktörleri üzerine etkisini incelemek amacıyla KHC'de İFN tedavisi ile serum HGF düzeyleri arasındaki ilişkiye açıklık getirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatit C Virüsünün Yapısı

Hepatit C virusu (HCV) lipid bir zarf taşıyan ve 50-55 nm çapında, tek sarmallı bir RNA virüsüdür. Altı ana HCV genotipi (1'den 6'ya) ve (1a, 1b, 2a ve 2b gibi) ve yaklaşık 50 tane alt grubu tanımlanmıştır. HCV'nin genetik varyasyonunun klinik önemi vardır. Öncelikle genotip 1 ve 4; 2 ve 3'e göre IFN tedavisine dirençlidir (12).

2.2. Prevalans ve Epidemiyoloji

Hepatit C enfeksiyonu, 1989'da HCV virüsünün tanımlanmasından sonra önemi giderek iyi anlaşılan dünya çapında bir sağlık sorunudur. Önemli ölçüde kronikleşerek ciddi karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler karsinomaya (HCC) yol açmasının yanısıra hastalığın sinsi seyretmesi, klinik belirti vermemesi ve enfekte kişilerin toplumda bir rezervuar oluşturması da onu farklı ve önemli kılmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre HCV enfeksiyonunun prevalansı %2'dir ve 170 milyon insanı etkilemektedir (12). HCV enfeksiyonunun dünyadaki dağılımı farklıdır. Avrupa'da genel prevalans ülkeler arasında değişmekle birlikte %1 olup en yüksek prevalansa sahip olan Mısır'da %22-28'dir (13). Ülkemizde yapılan çeşitli kohort çalışmalarına göre HCV sıklığı % 1-2.4 arasındadır. Kan donörlerinde bu oran %1 civarında iken hemodiyaliz hastalarında %51.6'ya kadar çıkmaktadır (14).

Virüse maruz kalan kişilerde çoğunlukla (%50-80) kronik enfeksiyon gelişir. Ancak kronik inflamasyonun şiddeti ve hastalığın progresyon hızı oldukça değişkendir. İntrahepatik inflamasyon ve karaciğer hücre hasarı kronik HCV enfeksiyonunun belirleyici özellikleridir. hastalarının (KHC) %20-33'u 20-30 yıllık

süre içerisinde siroza ilerlerken geri kalanı ilerleme göstermeyen veya çok yavaş ilerleyen ılımlı kronik hepatit (KH) hastalarıdır (15, 16).

HCV'nin üç ana bulaşma paterni vardır. Enfekte kan veya vücut sıvılarıyla parenteral temas, cinsel temas, enfekte anneden yenidoğana bulaşma (perinatal-vertikal).

Ülkemizde kronik hepatitlerin etyolojisinde HCV'nin rolü son yıllarda giderek artmaktadır. Ökten ve ark.nın yaptığı çalışmaya göre son 10 yılda HCV'nin katkısı % 23'den % 38.1'e çıkmıştır. Benzer şekilde sirozların etyolojisinde HCV'nin katkısı % 25.2'dan % 45.9'a yükselmiştir. Kuşkusuz burada HCV tanı testlerinin geliştirilmesinin önemi büyüktür (17). Ataseven ve ark.nın çalışmasında Anti-HCV sıklığının HCV bulaşını engellemek için alınan tedbirlerle azaldığı bildirilmiştir (18). HCV geçişi ile ilgili risk faktörlerinin incelendiği bir çalışmada Yıldırım ve ark. HCV bulaşında en önemli etkenlerin küçük ve büyük cerrahi girişimler, kan transfüzyonu, birden fazla cinsel partneri olma, sık diş tedavisi ve diş çektirme olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu çalışmada HCV'li hastaların eşlerinde %1.8, çocuklarında ise %1.2 oranında HCV antikoruna rastlanmıştır (19).

2.3. Tanı

2.3.1. Antikor Testi

HCV enfeksiyonunun tanısında kullanılan ilk basamak test, enzim ilintili immün test (ELISA) temelli anti-HCV tayinidir. Bu test, var olan ya da geçirilmiş enfeksiyonu gösterir. ELISA % 99'un üzerinde duyarlı ve spesifiktir. Enfeksiyona maruz kaldıktan sonraki ilk 20-150 gün (ortalama 50 gün) anti-HCV serokonversiyonu için pencere dönemi olarak sayılabilir. HCV IgM tetkiki mevcut değildir (20). Yanlış pozitif testler en sık kan vericileri gibi düşük riskli kişilerde görülmektedir. Yanlış negatif testler de genellikle diyaliz hastaları ve transplantasyon

alıcılarını kapsayan immün bozukluğu olan hastalarda görülmektedir. Kan donör popülasyonunda olduğu gibi yanlış pozitif testten şüphelenildiğinde, rekombinan immünoblot testi (RIBA) HCV antikoru için teyit edici bir testtir (21).

2.3.2. Virolojik Testler

Kronik HCV enfeksiyonun teşhisindeki ikinci adım serumdaki HCV Ribonükleik asit'in (RNA) saptanmasıdır. Virüse maruz kalımdan 7-21 gün sonra virüs saptanmaktadır. Kalitatif RNA testleri viremiyi göstermek için yeterli olmakla birlikte, tedavi planlanan hastalarda ve tedavi takibinde HCV-RNA kantitatif olarak belirlenmelidir. Polimeraz zincir reaksiyon (PCR) ile kalitatif HCV-RNA en duyarlı tekniktir ve bu yöntemle 50 kopya/ml miktarı bile saptanabilmektedir. PCR ile kantitatif HCV-RNA daha az duyarlı olup, 1000 kopya/ml'ye kadar virüs düzeyini tespit edebilmektedir (21,22). Dünya Sağlık Örgütü'nün konsensus toplantısından sonra standart bir uluslararası birim (IU) geliştirilmiştir. Kalitatif HCV-RNA testleri için alt sınır 50 IU/ml olmalıdır. Anti-HCV pozitifliği saptanan kişilerde önce kantitatif testlerin bakılması, negatif bulunması durumunda kalitatif yöntemle de bakılması önerilir (23).

2.3.3. Genotip tayini

HCV teşhisi için HCV genotipi gerekli değildir. Bununla birlikte, Hepatit C enfeksiyonunda tedavi süresi ve tedaviye yanıt olasılığını belirlemek için tedavi öncesi dönemde genotip tayini yapılmalıdır. Saptanmış RNA'sı olmayan hastalarda genotip testi yapılmaz (20). Ülkemizde HCV baskın genotipi 1b (%75,3) olarak bulunmuştur. Genotip 1b'nin yanında, %19,1 oranında 1a, %3,4 oranında 2 , %2,2 oranında ise tip 4 bulunduğu bildirilmiştir (24).

2.3.4. Karaciğer Fonksiyon Testi

Tanıda biyokimyasal yöntemlerle karaciğer hasarının gösterilmesi önemlidir. Serum transaminazlarının yüksek olması genellikle inflamasyon ve fibrozis ile uyumlu olmakla birlikte, normal olması karaciğer hasarının olmadığını göstermez. Tanı için aminotransferazların artmış olması gerekli değildir. KHC'li hastaların %30'u sürekli olarak normal ALT'ye sahiptir (20).

2.3.5. Karaciğer Biyopsisi

Biyopsi, karaciğer patolojilerinin diğer nedenlerinin dışlanması, nekroz ile inflamasyonun derecelendirilmesi ve fibrozisin evrelendirilmesi için gereklidir. Tedavi başlaması ve tedavi süresini belirlenmesi kararını vermede biyopsi yol göstericidir (23).

2.3.6. Kronik Hepatit C Histolojisi

Kronik C hepatitinde izlenen morfolojik bulgular diğer kronik hepatitlerde de görülen genel KH bulguları (elementer lezyonlar) ve KHC'ye özgü bulgular olarak ikiye ayrılabilir. Bu bulgular olgularda değişik derecelerde bulunurlar (25). KH'te izlenen histopatolojik bulgular Tablo 2.1'de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Kronik hepatitte histopatoloji.**Kronik Hepatitlerde Görülen Genel Özellikler (Elementer Lezyonlar)**

Portal infiltrasyon

“İnterface” hepatit (arayüz hepatiti)

Lobül içinde nekro-inflamasyon (fokal nekroz= fokal nekroinflamasyon)

Parankim rejenerasyonu bulguları

Hepatik safra kanalı hasarı (non-destrüktif lenfositik kolanjit)

Fibrozis

Kronik Hepatit C'ye özgü değişiklikler:

* Hepatositlerde makroveziküler steatozis

* Portal alanlarda lenfosit kümeleri ve germinal merkez oluşumu

Kronik hepatitin aktivite derecesi ve evresinin belirlenmesi için geliştirilmiş tüm dünyada en sık kullanılan Knodell ve ark. tarafından tanımlanan ve daha sonra modifiye edilen, karaciğerde izlenen fibrozis dışı nekroinflamasyon bulgularına dayanan Histolojik Aktivite İndeksi (HAI) skorum sistemi ve fibrozis (F) skoru (26), Tablo 2.2 ve Tablo 2.3’de gösterilmiştir.

Tablo 2.2. Knodell’e göre Histolojik Aktivite İndeksi .

Komponent	Skor
Periportal nekroz ve/veya köprüleşme nekrozu	0-10
İntralobuler dejenerasyon ve fokal nekroz	0-4
Portal enflamasyon	0-4

Tablo 2.3. Knodell'e göre Kronik Hepatit Fibrozis Skoru.

Skor	Evre	Tanım
0	Yok	-
1	Hafif	Portal ekspansiyon
2	Orta	Portal-portal septa
3	Ağır	Distorsiyon ile giden köprüleşme
4	Siroz	Siroz

2.4. Klinik Özellikler ve Doğal Seyir

İnkübasyon süresi 2-22 (orta değer 7.5) haftadır. Nadiren AH kliniği bulunur. Fakat retrospektif çalışmalar hastaların %10-20'sinde sarılıkla giden akut enfeksiyon tablosunun olduğunu ortaya koymaktadır. Hepatit C ile karşılaşan hastaların %60-85'inde kronik enfeksiyon gelişir. Bir kez kronik enfeksiyon geliştiğinde kendiliğinden virüs klirensi olması çok nadirdir.

Akut enfeksiyonun başlangıcından sonra en az 6 ay kanda HCV RNA pozitifliğinin devam etmesi, KHC olarak tanımlanır. Olay dekompanse Kc S veya HCC aşamasına gelmemişse, KHC tanısı konulan hastaların yarısından fazlasında tanı, çeşitli nedenlerle yapılan tetkiklerde veya kan bağıışı esnasında konulmaktadır. Yine bunların yarısından çoğu asemptomatik ve ALT düzeyi normaldir (27). ALT düzeyleri yüksek olan hastalarda, ALT düzeyi ile histolojik bulgular arasında korelasyon bulunmamaktadır. Bazı hastalarda halsizlik ve/veya sağ üst kadranda hafif ağrı gibi şikayetler olabilir.

Hastalar bazen kliniğe son dönem karaciğer hastalığının komplikasyonları veya kriyoglobulinemi ve porfiri kutanö tarda gibi karaciğer dışı bulgularla gelebilir.

KHC'ye bağlı mortalite ve morbiditelerin hemen hemen tek nedeni sirozdur. Hastaların ancak %20-30'u 10-20 yıllık bir süreçte siroza ilerlemektedir. Hastalığın

progresyonu ile ilgili birçok faktör üzerinde durulmaktadır. Bunlar; enfeksiyonun süresi, günde 50g /dl'den fazla alkol almak ve erkek cinsiyettir. Genellikle HCV 20 yıl zarfında siroza yol açmaktadır (20, 21).

2.5. Tedavi

KHC'li hastaların tedavisinde 1990'lı yılların başlarında büyük gelişmeler olmuştur. İlk kez 1990 yılında "IFN monoterapisi" ile başlanılan tedavilerden sonra, 1998 yılında "IFN ve ribavirin (RBV) tedavisi" yanıtı daha etkili bulunarak kombinasyon tedavisine geçilmiştir. Son yıllarda "pegileinterferon (PEG-IFN) ve RBV kombinasyon tedavisi" KHC için standart tedavi olarak uygulanmaktadır.

Bu kombinasyon ile 6-12 aylık bir tedavi ile %55'lik kalıcı yanıt alınabilmektedir. PEG-IFN (PEG-IFN-alfa 2a, PEG-IFN-alfa 2b) + RBV tedavisi ile genotip 1 hastalarında %46-%50, genotip 2-3 hastalarında %70-80, genotip 4 hastalarında %69-70 kalıcı cevap sağlanmaktadır. Tedavinin hedefi, tedavi bitiminden 24 hafta sonraki dönemde HCV RNA'nın negatif kaldığı kalıcı viral yanıtıdır (28).

Kalıcı yanıt ihtimali yüksek olan hastalar; genotip 2-3, HCV RNA düzeyi 2 milyon kopya/ml'den az olanlar, fibrozisi olmayan ya da sadece portal bölgede olanlar, kadınlar ve 40 yaşından gençlerdir.

Normal ALT düzeyi olan KHC hastalarının %15'inde belirgin fibrozis olduğu saptanmıştır. Yine normal ALT düzeyi olanlarda PEG-IFN ile kombine RBV tedavileri sonucu yüksek ALT düzeyi olanlarla benzer yanıt oranları olduğu görülmüştür. Bu nedenle normal ALT düzeyli KHC hastalarında tedavi kararı yaş, histolojik aktivite, fibrozis, genotip ve hastanın tedavi istekliliği göz önüne alınarak hasta bazında değerlendirilmelidir (29-31).

IFN ve RBV tedavisinin kontrendikasyonları tablo 2.4’de gösterilmiştir.

Tablo 2.4. IFN ve RBV tedavisinin kontrendikasyonları (21).

Dekompanze siroz
Takipte uyumlu olmayacak hasta
Majör depresyon
Lökosit $<3 \times 10^3 / \text{mm}^3$, trombosit $<60 \times 10^3 / \text{mm}^3$, hemoglobin $<11 \text{g /dL}$
Majör otoimmün hastalık
Tedavi edilmemiş tiroid hastalığı
Belirgin koroner arter hastalığı

Tedavi endikasyonu olan KHC’li hastaların hepsine tedaviyi tolere edebiliyorlar ise 3 ay süre kombinasyon tedavisi verilmelidir. Bu sürede HCV RNA kantitatif olarak ölçülmeli, tedavi öncesi düzeylerine göre 2 logaritma (log) dan az düşme var ise bu hastalarda kalıcı cevap beklenmediğinden tedavi kesilmelidir. Tedavinin 6. ayında HCV RNA’sı pozitif devam eden hastalarda da tedaviyi uzatmanın yarar getirmeyeceği bilindiğinden hastalar cevapsız kabul edilip tedavi kesilmelidir. Tedavi bitiminden 6 ay sonra HCV RNA negatif olan hastalarda kalıcı cevap elde edilir ve bu hastalara bundan sonra bu şekilde gidecekleri gözü ile bakılır (22).

2.6. Hepatosit Büyüme Faktörü (HGF)

Hepatosit Büyüme Faktörü ilk olarak 1984 yılında parsiyel hepatektomi sonrası fare serumunda saptanmıştır. Farelerde primer hepatosit kültürlerinin potent mitojeni olarak saflaştırılmıştır (purifiye edilmiştir). İnsanda HGF, fulminan hepatiti olan hastaların serumlarında belirlenmiştir ve ratlarda hepatosit proliferasyonunu artırdığı bilinmektedir (6, 7, 32).

2.6.1. HGF Yapısı, Reseptörü ve Hücre İçi Cevabı

1985 yılında “scatter factor” ismi verilen, fibroblast kaynaklı bir epitel hücre motilite faktörü tanımlanmıştır ve 1989’da purifiye edilmiştir (33). Daha sonra gerçekleştirilen karakterizasyonu “scatter factor” ün HGF ile aynı olduğunu ortaya çıkarmıştır (34).

İnsan HGF geninin 7. kromozomun 7q21.1 bölgesinde yerleşmiş olduğunu belirlenmiştir (35).

HGF molekülü esas olarak mezodermal kökenli hücrelerden salınır. Serum ve ekstrasellüler matrikste bulunur. HGF, karaciğerde sinüsoidal duvar endotel hücreleri, Kupffer hücreleri ve Ito hücreleri gibi parankimal olmayan hücreler tarafından üretilmektedir (2).

HGF biyolojik olarak inaktif tek zincirli prekürsör form olarak sentezlenir ve salgılanır, aktivasyon için daha sonra serin proteazlar tarafından iki zincirli forma dönüştürülür. HGF’nin aktivasyonundan sorumlu olan ana proteazlar, hepatosit büyüme faktörü aktivatörü (HGFA) ile ürokinaz tipi plazminojen aktivatörüdür (uPA) (36).

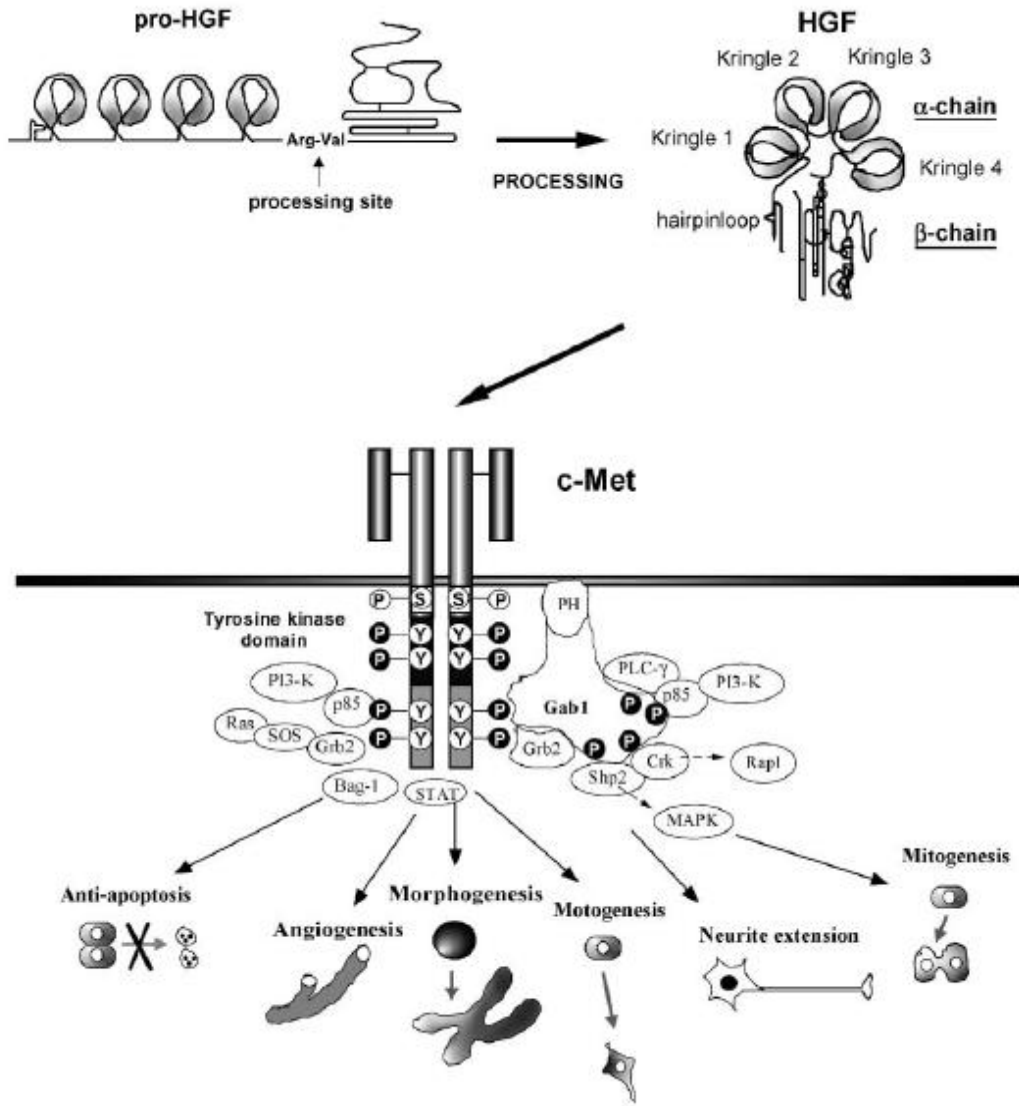
HGFA karaciğerin parankimal hücreleri tarafından inaktif zimojen formunda sentezlenir ve plazmaya salgılanır. Doku hasarlanması durumunda hasarlanmış doku içinde trombin tarafından aktiflenir. Bu aktif HGFA, inaktif HGF’yi aktif formuna dönüştürür. ProHGF ve çift zincirli olgun HGF’nin her ikisi de hücre reseptörüne sıkıca bağlanır. Yalnızca çift zincirli olgun formu reseptör sinyalizasyonunu uyarır (37).

Matur HGF, 69-kDa α zinciri ile 34-kDa β zincirinden oluşan heterodimerik bir moleküldür. Alfa zinciri reseptöre bağlanırken β zinciri reseptörün aktivasyonu ve biyolojik cevabın oluşturulmasından sorumludur (38).

HGF reseptörünün bir c-met protoonkogen ürünü olduğu belirlenmiştir (39). C-met reseptörü başlıca vasküler endotelial hücreler, lenfatik endotelial hücreler, nöral hücreler, hepatositler, hematopoetik hücreler ve perisitleri içine alan çeşitli epitelyal hücrelerde bulunur (40). Bu yüzden, başlangıçta HGF'nin hepatositler için potansiyel bir mitojen olarak tanımlanmasına rağmen kanıtlar; HGF-c-met reseptörleri tarafından başlatılan intraselüler sinyal yollarının çeşitli hücrelerde, mitojenik, hücre motilitesinin artması, morfojenik, akson uzaması, anjiyogenez ve antiapoptotik aktivite gibi birçok biyolojik yanıtla sonuçlandığını göstermiştir (41).

C-met reseptörü, α -zinciri ile β -zincirinden oluşmaktadır. α zinciri hücre dışında bulunurken β -zinciri transmembran yerleşimlidir ve intraselüler bir tirozin kinaz domaini içerir. HGF'nin c-Met reseptörüne bağlanması tirozin kinazın aktivasyonuna neden olur ve bu da kümelenmiş tirozin rezidülerinin fosforilasyonuna neden olur (41). (Şekil 2.1).

Bu tirozin rezidülerinin fosforilasyonu, "fosfatidil inozitol 4,5-bifosfat 3-kinaz (PI-3 kinaz), Grb-2, Gab-1, fosfolipaz c (PLC), Ras-GTPaz aktive edici protein (Ras-GAP), "signal transducers and activators of transcription (STAT3)", Ras, ya da "mitogen-activated protein kinase (MAPK)" gibi hücre içi sinyal moleküllerinin aktive olmasını sağlar (42). (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Pro-HGF'den HGF oluşumunun ve HGF'nin c-Met reseptör, intraselüler sinyal yolları aracılığı ile yürütülen biyolojik aktivitelerinin şematik yapısı - Funakoshi H, Nakamura T (69)'den alınmıştır.

İnsan aortik endotelial hücrelerinde yapılan çalışmalarda HGF'nin DNA sentezini arttırdığı bulunmuştur. HGF'nin hücre çoğalmasını uyardığı ve endotelial hücrelerde antiapoptotik etkiye sahip olduğu (43), endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) aktivitesini uyararak vazodilatasyona yol açtığı öne sürülmüştür (44).

HGF'nin antiapoptotik etki ile karaciğer, böbrek yenilenmesinde (rejenerasyon) ve organogenezde rol oynadığı belirlenmiştir (45).

Bir enjeksiyon çalışmasında ¹²⁵I-işaretili HGF'nin klirensi karaciğerde %70 ve böbrekte %10'un altında olarak bulunmuştur. HGF'nin klirens mekanizması üzerine iki hipotez ortaya atılmıştır: birincisi HGF'nin c-met ile birlikte hücre içine alınması diğeri ise heparan sülfat gibi moleküllere bağlanarak tuzaklanmasıdır. İntravenöz olarak büyük miktarda HGF enjekte edildiğinde karaciğerde c-met seviyeleri düşer ve bu durum hücre içine alım etkinliğinin azalması ile sonuçlanır. Karaciğer hasarı olan vakalarda serum HGF seviyeleri artar, bu artış sadece HGF up-regülasyonuna değil beraberinde karaciğerde HGF klirensinin azalmasına da bağlıdır (46).

2.6.2. Çeşitli Karaciğer Hastalıklarında Serum HGF Seviyeleri

Literatürde, serum HGF seviyelerinin karaciğer hastalıklarının prognozu ile korelasyon gösterdiği yönünde çalışmalar mevcuttur. Akut ve kronik karaciğer hasarlarında serum HGF düzeylerinin tekrarlanan ölçümünün karaciğer disfonksiyonunun önemli bir göstergesi olduğu prognoz ile yakından ilişkili bulunduğu bildirilmiştir. Fulminan karaciğer yetmezliği ya da hepatektomi sonrası artmış serum HGF düzeyinin (>2.0 ng/ml) prognozu kötüleştirilen bir bulgu olduğu bildirilmiştir (47, 48). Benzer şekilde alkolik hepatitli hastaların serum HGF düzeylerinin karaciğer hasarını derecelendirmesinde kullanılan "Child-Pugh-Turcotte Skorlaması"nın parametrelerinden olan bilirubin ve protrombin zamanı ile güçlü korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (49).

AH ve Kc S olan hastalarda hastaneye başvuru öncesi ve sonrasında HGF seviyelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, ölen hastalarda yüksek HGF seviyeleri gözlenmiş, sağ kalan hastalarda daha düşük HGF seviyeleri bulunmuştur. Bunun

yanında alkolik hepatitin prognozu ile serum HGF seviyeleri arasında korelasyon olduğu da bildirilmiştir. Tüm hastalarda serum HGF seviyelerinin yükseldiği ve karaciğer biyopsilerinde hepatosit proliferasyonu ile HGF seviyeleri arasında pozitif korelasyon bulunduğu da bildirilmiştir (50).

Yamagami ve ark.nın çalışmalarında HCV'ye bağlı AH ve KH veya Kc S'de, HCC'de HGF serum seviyeleri incelenmiş ve HGF'nin AH'in KH' e dönüşümüne ve KHC'de hepatokarsinogenezin gelişimine katıldığı bildirilmiştir (8,9).

Marin-Serrano ve ark. KHC'li hastalarda serum HGF düzeylerinin karaciğer histolojik fibrozis evresi ile önemli ölçüde ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır (51). Bir çalışmada KHC'de, fibrozis evresi ve aktivite derecesi ile HGFA ve TGF- β 1'in paralel ekspresyonu nedeniyle HGFA'nın, bir aktivite ve rejeneratif işaretleyici olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (52).

Moriyama ve ark. KHC hastalarında IFN tedavisi sonrası karaciğerde HGF ekspresyon derecesinin düştüğünü ve serum HGF konsantrasyonlarının da tedavi öncesindeki konsantrasyonlara göre daha düşük bulunduğunu bildirmişlerdir (53).

Tıkanma sarılığı olgularında yapılan bir çalışmada serum bilirubin düzeyi ile serum HGF değerinin pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Bu hastalarda HGF'nin atılımının (ekskresyonunun) azaldığı, ekskresyonun azalması nedeniyle serum HGF düzeyi arttığı belirtilmiştir (54).

Bilezikçi ve ark.nın çalışmasında KH, Kc S, HCC'li hastaların karaciğer biyopsilerinde kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla HGF ekspresyonu görülmüş ve hepatoma hücrelerinin de bu büyüme faktörünü eksprese edebileceğini bildirilmiştir. Ayrıca, bu çalışmada serum HGF seviyelerindeki artışın HCC'nin meydana gelişindeki en önemli risk faktörü olduğunu öngörülmüştür (55).

HCC tanısında HGF seviyesinin değerlendirilmesinin klinik açıdan önemli olduğu düşünülmüştür. Yamagami ve ark. serum HGF seviyesinin karaciğerdeki yüksek karsinojenik durumu gösterdiğini bildirmişlerdir. HCC ortaya çıkışının kümülatif insidansı, düşük serum HGF konsantrasyonları olan hastalar ile karşılaştırıldığında, yüksek serum HGF konsantrasyonları olan hastalarda anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur (10).

2.6.3. HGF Seviyeleri ile Hastalıklar, Hastalık Evreleri ve Hastalığın Prognozu Arasındaki İlişki

İnterstisyel ve bakteriyel pnömonisi, inflamatuvar akciğer hastalığı olan hastalarda serum HGF seviyelerinin arttığı (56), pulmoner fibrozisi olan hastaların da serum ve bronkoalveolar lavaj sıvılarında HGF seviyelerinin anlamlı şekilde arttığı bildirilmiştir (57).

Miyokard infarktüsünde serum HGF seviyelerinin artış gösterdiği, miyokard infarktüsünün erken bir belirteci olarak kullanılabilceği öne sürülmüştür (58).

Hipertansif hastalarda serum HGF konsantrasyonları normal bireylere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (59).

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda serum HGF seviyeleri arttığı bulunmuştur (60).

Alzheimer, Parkinson ve Huntington koresi gibi nörodejeneratif hastalıklarda kortekste artmış HGF ekspresyonu belirlenmiştir (61).

Akut pankreatitte Ranson skoru yüksek hastalarda serum HGF düzeylerinin de belirgin olarak arttığı bildirilmiştir (62).

Özafagiyal, gastrik veya kolorektal kanserli hastalarda plazma HGF düzeyinin arttığı, HGF düzeyi ile hastalığın progresyonu arasında korelasyon bulunduğu bildirilmiştir (63).

HCC veya hepatoblastom hastalarında serum HGF düzeyinin artmış olduğu, hepatoblastom hastalarında tedaviye yanıt olarak azaldığı, ayrıca metastaza sahip HCC hastalarında gözlenen yüksek serum HGF düzeylerinin metastazı olmayan hastalardaki düzeylerle karşılaştırıldığı bu çalışmada HCC metastazı ile serum HGF düzeyindeki artışın izlendiği de bildirilmiştir (64).

Erken evredeki akciğer kanseri hastalarında serum HGF düzeyinin bir yüksek risk belirteci olarak faydalı olabileceği bildirilmiştir (65).

HGF'nin metastatik prostat kanserinde önemli belirteç olduğu gösterilmiştir (66).

Primer meme kanserli 82 hastadan alınan tümör örneklerinde, HGF düzeyinin relapssız dönemi ve toplam sağ kalım süresini gösteren en önemli bağımsız faktör olduğu ve lenf nodu tutulumundan daha büyük öneme sahip olduğu saptanmıştır (67).

Multipl myelomalı hastalarda artmış bulunduğu bildirilen serum HGF seviyesinin tedavi cevabına paralel değiştiği belirtilmiştir (68).

Literatürde diabetes mellitus, polimiyozit, dermatomyozit, SLE , akut tübüler nekroz, ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve HELLP sendromu hastalarında serum HGF seviyelerinin artmış bulunduğu, romatoid artrit hastalarındaki sinovial sıvıdaki HGF düzeyinin serum CRP konsantrasyonu ile bağlantılı bulunduğu da bildirilmiştir (69).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Şekli

Yapılan bu çalışma retroprospektif bir çalışmadır. Çalışmamız Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'nın 09.12.2009 tarih 2009-11/05 no'lu kararı ile onaylanmıştır.

3.2. Olgu Seçimi

Bu çalışmaya Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğinde Eylül 2007-Aralık 2009 tarihleri arasında KHC tanısı ile izlenen hastalar alındı. Kontrol grubu sağlıklı kişilerden oluşturuldu.

Çalışmaya karaciğer biyopsi örnekleri ile tanı konan, tedavi edilmemiş 43 KHC hastası (yaş aralığı 29-70; 24 kadın ve 19 erkek), bu hastalardan PEG-IFN ve RBV tedavisi almış 15 hasta ile yaşı ve cinsiyeti eşleşen yirmi sekiz sağlıklı kontrol (16 kadın ve 12 erkek) alındı.

Çalışmadan çıkarılma kriterleri Tablo 3.1'de gösterilmiştir.

Tablo 3.1. Çalışmadan çıkarma kriterleri.

18 yaş altı ve 70 yaş üzeri

HCC

Dekompanse siroz varlığı

Hepatit B yüzey antijeni (HBs Ag) varlığı

Otoimmün (Anti nükleer antikor(ANA),anti-düz kas antikor(ASMA), anti-mitokondrial antikor (AMA), anti karaciğer-böbrek mikrozomal (Anti LKM) antikor, Romatoid faktör (RF) varlığı)

Metabolik nedenlerin (Wilson Hastalığı, α 1-antitripsin eksikliği, Herediter hemokromatozis) varlığı

Pnömoni

Belirgin koroner arter hastalığı

Kronik böbrek yetmezliği

Nörodejeneratif hastalıklar

Malignite

Sistemik hastalık

Gebelik

İnflamatuvar barsak hastalığı

KHC tanısı konmuş ve tedavi için kontrendikasyon bulunmayan PEG-IFN ve RBV tedavisi alan hastaların dosyaları taranarak, tedavi öncesi ve sonrası serum aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), Gama glutamil transpeptidaz (GGT), total bilirubin (T. Bil.) indirekt bilirubin(İ. Bil.), direkt bilirubin (D. Bil.), albumin (alb), tam kan sayımı (CBC), alfa fetoprotein (AFP) ve HCV RNA değerleri elde edildi.

Çalışmanın laboratuvar işlemleri Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nin Biyokimya, Hematoloji, Nükleer Tıp ve Mikrobiyoloji laboratuvarlarında ve histopatolojik değerlendirme Patoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi.

AST, ALT, ALP, GGT, bilirubin ve alb parametrelerinin ölçümü Beckman Coulter Synchron LX20 Clinical Systems marka cihazda, Synchron LX marka kitlerle yapıldı. AST ve ALT düzeyleri Henry yöntemi ile, ALP düzeyi Kinetic rate yöntemi ile, GGT düzeyi Szasz yöntemi ile, T. Bil. düzeyi Jendrassik-Grof yöntemi ile, D. Bil. Ölçümü Diazo yöntemi ile, alb düzeyi Colorimetry/BCP yöntemiyle çalışıldı. CBC tetkiki Beckman Coulter Gen-S Hematology Analyzer marka cihaz ile, impedans yöntemi ve Volume Conductivity Scatter (VCS) teknolojisi ile çalışıldı. AFP, Roche-Hitachi Cobas E601 marka cihaz ile, Electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) yöntemiyle çalışıldı. HCV RNA, Cobas Taqman 48 marka cihazda ve Roche marka kitlerle real time PCR yöntemiyle çalışıldı.

Bir hasta, eğer serumunda HCV antikoru pozitifse ve HCV RNA pozitifse, KHC olarak kabul edildi. Kan ALT seviyeleri 6 aydan daha uzun bir süre anormal, ve trombosit sayımları $130000/\text{mm}^3$ 'ün üstünde olan hastalara KHC tanısı konuldu. Kc S tanısı kriterleri ise 6 aydan daha uzun bir süre anormal kan ALT seviyeleri, $130000/\text{mm}^3$ 'ün altında trombosit sayımı, özafagus varisi varlığı ve abdominal tanı görüntülemelerinde siroz paterni ve splenomegali olarak belirlendi.

Tüm hastalara tedavi öncesi dönemde karaciğer biyopsisi yapıldı ve karaciğer biyopsisinde KHC bulgularının saptanması ile KHC tanısı kesinleştirilen 43 hasta çalışmaya dahil edildi.

HGF değerlerini etkileyecek herhangi bir hastalığı bulunan olgular dışlandıktan sonra çalışmaya alınacak hastaların -80°C 'de saklanan serum örnekleri buzluktan çıkarıldı ve uygun bir şekilde çözüldü.

Aynı hasta grubundan 24 hafta PEG-IFN ve RBV tedavisi almış olan hastaların içerisinde randomize olarak seçilmiş 15 hastadan tedavi sonrası dönemde

elde edilen ve -80 °C’de saklanmış olan serum örnekleri, çalışma günü buzluktan çıkarıldı ve uygun bir şekilde çözüldü.

Çalışılan kitin kapasitesinin sınırlı olması nedeniyle yalnızca 15 hastanın tedavi öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırılabilir.

Kontrol grubu olarak klinik ve laboratuvar olarak herhangi bir patoloji tespit edilmeyen 28 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak alındı. 28 sağlıklı bireyden elde edilen serum örnekleri HGF düzeylerinin ölçümüne kadar -80 °C’de saklandı. Kontrol grubunda da eş zamanlı olarak serum HGF düzeyi çalışıldı.

Karaciğerdeki histolojik bulgular Knodell ve ark. tarafından tanımlanan ve daha sonra modifiye edilen, karaciğerde izlenen fibrozis dışı nekroenflamasyon bulgularına dayanan HAI skora sistemi (grade=derece) ve fibrozis skoru (stage=evre) ile değerlendirildi (Bkz. Tablo.2.2 ve Tablo.2.3).

Karaciğer biyopsilerinde, nekroenflamasyon aktivitenin derecesi ve fibrozis evresi (F) için sayısal bir skor belirlendi (Knodell indeksi). F0: fibrozis yok, F1: hafif, F2: orta, F3:ağır, F4: siroz olarak alındı. HAI dereceleri de dört kategoriye ayrıldı. 1-3: en az, 4-8:hafif, 9-12:orta, 13-18: ağır nekroenflamasyon olarak alındı.

KHC tedavisinde iki tip PEG-IFN kullanıldı. PEG-IFN-alfa 2a ve PEG-IFN-alfa 2b Hastalara PEG-IFN-alfa 2a 180 mcg, PEG-IFN-alfa 2b 100 mcg dozunda ve haftada bir kez olacak şekilde uygulandı.

3.2.1. Serum HGF Düzeylerinin Ölçümü

Çalışmaya katılanlardan HGF için 5 ml venöz kan alındı. Alınan kan örnekleri pıhtılaştıktan sonra 4600 x g’de 10 dakika santrifüj edilerek hücrelerden ayrıştırılıp serum elde edildi. Hemolizli veya lipemik örnekler çalışma için kullanılmadı.

Serum HGF düzeylerinin ölçülebilmesi için KHC hastaları ve kontrol gruplarından alınan serum örnekleri -80°C 'de dondurulmuş şekilde, çalışma gününe kadar saklandı. Tüm bu işlemler esnasında örnekler ışıktan korundu. HGF düzeyleri serumlar çözöldükten sonra 8 saat içinde ölçöldü.

Serum HGF düzeyleri, Human HGF Invitrogen ELISA kiti (California, USA) ve TRITURUS (Italy) cihazı kullanılarak üreticinin talimatlarına göre ölçöldü.

Kullanım öncesi tüm kitler ve serum örnekleri oda ısısına getirildi. 50 μl serum, 50 μl buffer ve 50 μl biotin- anti-HGF ile 2 saat oda ısısında inkube edildi. Solösyon aspire edildikten sonra 4 kez yıkama yapıp 100 μl "streptavidin-HRP working solution" ile oda ısısında 30 dakika inkubasyon yapıldı. Solösyon aspire edildikten sonra 4 kez yıkama yapıp 100 50 μl "stabilized chromogen" ile oda ısısında ve karanlıkta 30 dakika inkubasyon yapıldı. 100 μl "stop solution" eklendikten sonra ölçömler 450 nm optik dansite kullanılarak yapıldı.

HGF düzeyleri standart serum kullanılarak çizilen bir kalibrasyon eğrisinden hesaplandı. Sonuçlar pg/ml olarak değerlendirildi. HGF konsantrasyonları her serum örneği için en az üç kere ölçöldü ve daha sonra yapılacak olan analizlerde, ölçölen en yüksek değer kullanıldı.

3.3. İstatistiksel Yöntem

Çalışmamızın verileri SPSS (versiyon:14.0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, Khi-kare testi, Kruskal-Wallis testi, Mann Whitney U testi kullanıldı. Verilerimiz tablolarda aritmetik ortalama \pm standart sapma şeklinde belirtilip yanılma düzeyi 0.05 olarak alındı. 0.05'den az p değer anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Hasta grubundaki bireylerin 24'ü (%55.8) kadın, 19'u (%44.2)erkek, kontrol grubundaki bireylerin 16'sı (%57.1) kadın, 12'si (%42.9) erkekti. Cinsiyet yönünden gruplar arası farklılık önemsiz bulundu ($\chi^2=0.02$ $p=0.912$ $p>0.05$).

Hasta grubundaki bireylerin yaş ortalaması 52.67 ± 9.87 , kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalaması 52.50 ± 8.81 idi. Yaş yönünden gruplar arası farklılık önemsiz bulundu ($t=0.08$; $p=0.940$ $p>0.05$).

Hasta bireylerde yaş ile HGF arasında ($r=0.09$) istatistiksel olarak anlamsız bir korelasyon bulundu. Normal grupta yaş ile HGF arasında ($r=0.54$) istatistiksel olarak önemli bir korelasyon bulundu.

Hasta bireylerde kadın ve erkeklerin HGF değerleri karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunurken ($p>0.05$), sağlıklı grupta kadın ve erkeklerin HGF düzeyleri arasındaki farklılık önemli bulundu. Erkeklerin HGF düzeyleri daha yüksekti (Tablo 4.1).

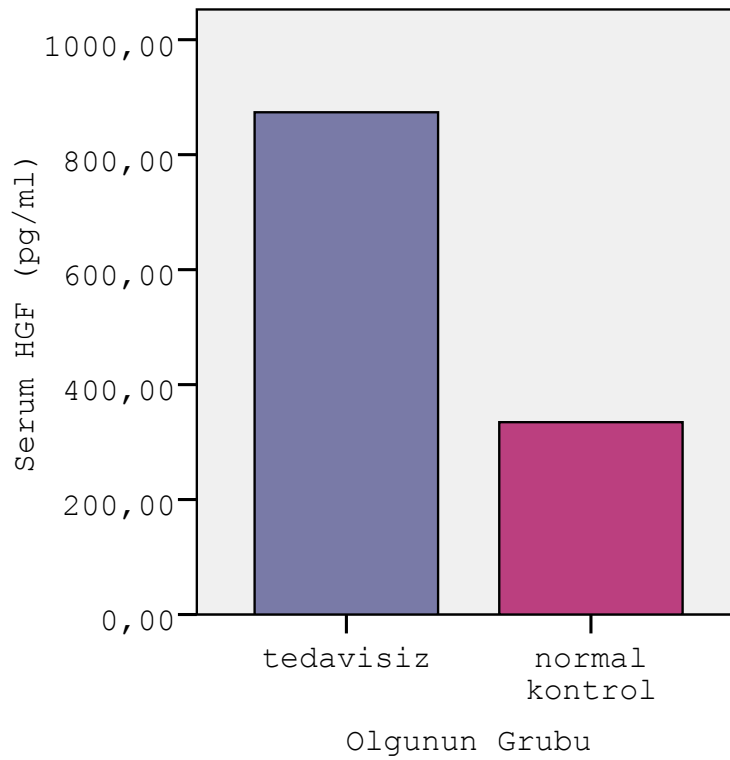
Tablo 4.1. KHC hastalarında cinsiyete göre HGF düzeyleri.

Cinsiyet	n	HGF $\bar{x} \pm s$
Kadın	24	950.66±786.40
Erkek	19	778.84±412.80
Sonuç		$p=0.696$ $p>0.05$

Hasta grubundaki tüm ortalama HGF değerlerinin kontrol grubuna oranla anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu ve gruplar arası farkın istatistiksel olarak önemli olduğu bulundu (Tablo 4.2), (Şekil 4.1).

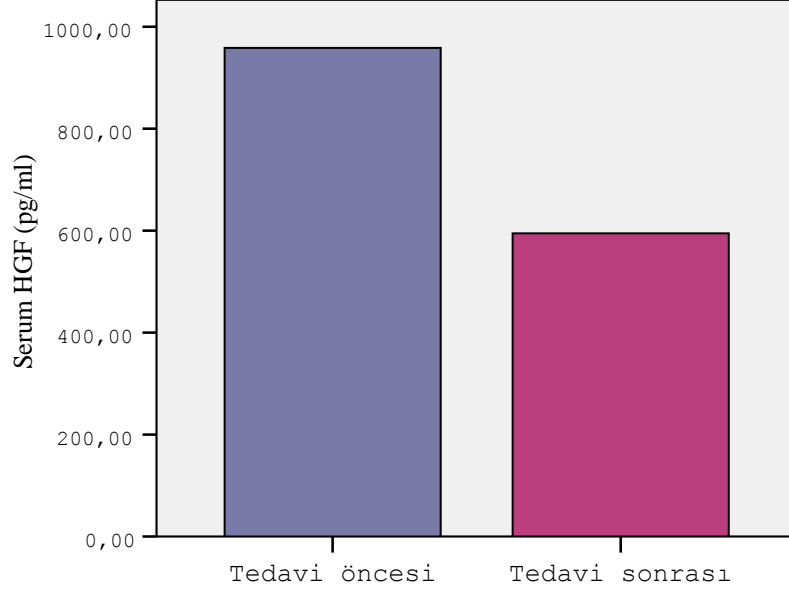
Tablo 4.2. Hasta ve sağlıklı bireylerin HGF değerlerinin karşılaştırılması.

Gruplar	n	HGF (pg/ml)	Sonuç
		$\bar{x} \pm s$	
Hasta	43	873.83±648.06	t =5.14 p=0.001
Kontrol	28	334.60±184.43	p<0.05



Şekil 4.1. Normal kontrol ve KHC'de serum HGF seviyelerinin karşılaştırılması.

Peg-IFN tedavisi alan olgularda HGF konsantrasyonlarının anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü (Şekil 4.2).



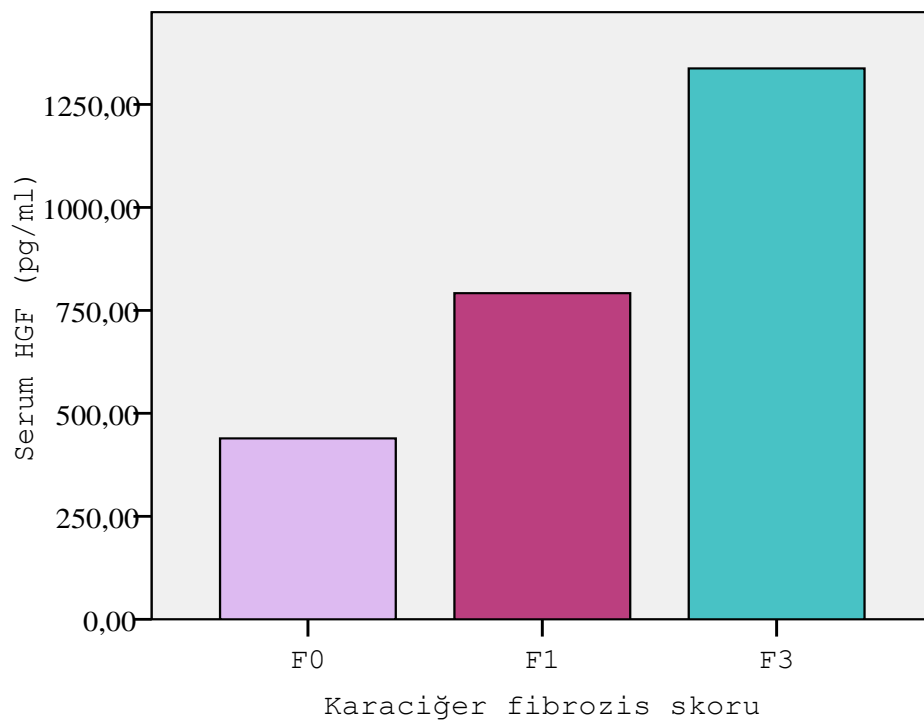
Şekil 4.2. KHC'li bireylerde tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum HGF seviyelerinin karşılaştırılması.

KHC grubunda HGF seviyeleri fibrozis (F) evresi ile yakından ilişkili bulundu ve F evresinin progresyonu ile birlikte HGF seviyeleri de anlamlı bir artış gösterdi (Şekil 4.3).

Fibrozis skoruna göre hastaların tedavi öncesi HGF değerleri karşılaştırıldığında farklılık önemli bulundu ($p < 0.05$). Fibrozis skorları ikişerli olarak karşılaştırıldığında F1'in F0'dan, F3'ün F1'den, F3'ün F1'den daha yüksek HGF seviyeleri ile birliktelik gösterdiği saptandı. (Tablo 4.3), (Şekil 4.3).

Tablo 4.3. KHC'li bireylerin fibrozis skoruna göre tedavi öncesi HGF değerleri.

Fibrozis skoru	n	HGF (pg/ml)
		$\bar{x} \pm s$
Fibrozis yok (F0)	7	439.14±82.08
Hafif (F1)	25	791.60±655.58
Ağır (F3)	11	1337.36±585.57
Sonuç		KW=23.32 p=0.001 p<0.05



Şekil 4.3. Fibrozis evreleri ile serum HGF seviyelerinin karşılaştırılması.

Tedavi alan 15 bireyin karaciğer fibrozis skoruna göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum HGF düzeyleri karşılaştırıldığında, F0 ile F3 olanların serum HGF düzeylerindeki farklılık önemsiz bulunurken ($p>0.05$), F1 evresi olanların tedavi öncesindeki serum HGF ölçümleri tedavi sonrasındaki ölçümlerden yüksekti, aradaki fark önemli bulundu ($p<0.05$). (Tablo 4.4).

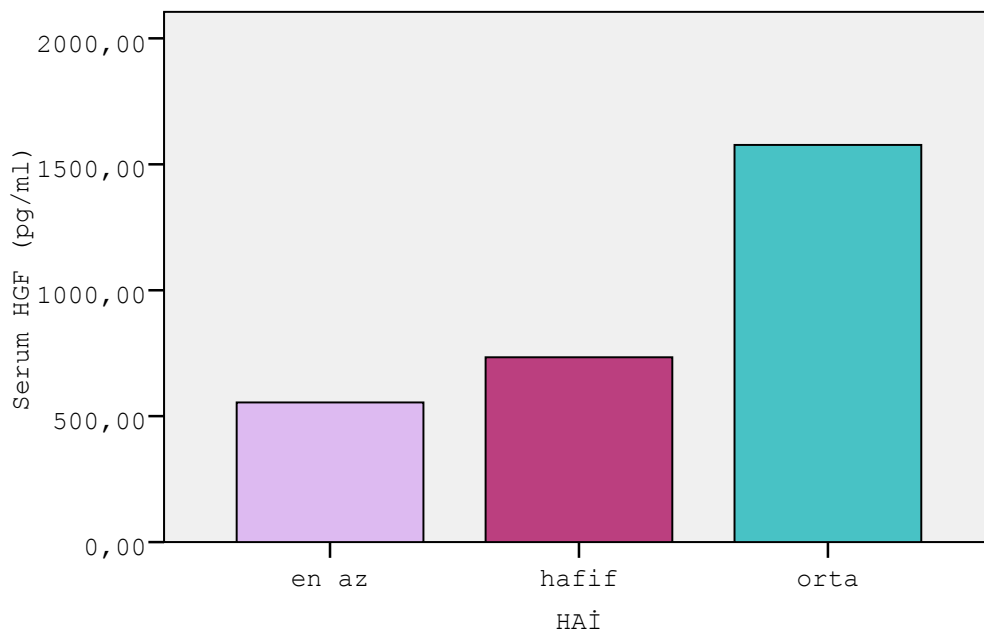
Tablo 4.4. Tedavi alan KHC'li hastaların fibrozis skoruna göre tedavi öncesi ve sonrası serum HGF düzeylerinin karşılaştırılması.

Fibrozis skoru	n	HGF (pg/ml)		Sonuç
		Tedavi öncesi $\bar{x} \pm s$	Tedavi sonrası $\bar{x} \pm s$	
Fibrozis yok (F0)	3	415.66±9.29	322.00±24.98	p=0.109 p>0.05
Hafif (F1)	9	895.11±1091.68	587.55±274.63	p=0.017 p<0.05
Ağır (F3)	3	1327.00±672.99	765.33±97.04	p=0.109 p>0.05

KHC'li bireylerde HAI'ye göre tedavi öncesi serum HGF seviyeleri karşılaştırıldığında; HGF seviyelerinin, inflamasyonun ilerlemesi ile arttığı tespit edildi, farklılık önemli bulundu ($p<0.05$). HAI'ye göre HGF değerleri ikişerli karşılaştırıldığında HAI en az ile HAI hafif arasında fark saptanamazken ($p>0.05$), HAI en az ile orta, HAI hafif ile orta arasındaki fark önemli bulundu. (Tablo 4.5), (Şekil 4.4).

Tablo 4.5. KHC'li hastalarda HAI'ye göre tedavi öncesi HGF değerleri.

HAI	n	HGF (pg/ml)
		$\bar{x} \pm s$
En az	4	554.50±200.78
Hafif	31	733.54±401.30
Orta	8	1577.12±1049.65
Sonuç		KW=8.75 p=0.013 p<0.05

**Şekil 4.4.** HAI'ye göre HGF değerlerinin karşılaştırılması.

Tedavi alan 15 bireyin HAI'ye göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum HGF düzeyleri karşılaştırıldığında, HAI hafif olan hastaların HGF düzeyleri arasındaki farklılık önemli bulunurken ($p<0.05$), HAI orta olanlarda HGF ölçümleri arasındaki farklılık önemsiz bulundu ($p>0.05$). (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Tedavi alan KHC’li hastaların HAI’ye göre tedavi öncesi ve sonrası serum HGF düzeylerinin karşılaştırılması.

HAI	n	HGF (pg/ml)		Sonuç
		Tedavi öncesi $\bar{x} \pm s$	Tedavi sonrası $\bar{x} \pm s$	
Hafif	12	582.66±199.83	499.83±147.35	p=0.003 p<0.05
Orta	3	2097.33±1694.50	850.66±442.15	p=0.180 p>0.05

KHC’li tüm olgularda serum AST, ALT, AFP seviyeleri yüksek olan hastalarda serum HGF seviyelerinin daha yüksek olduğu görüldü. AST, ALT, AFP ile HGF arasında aynı yönlü korelasyon bulundu. Ancak, bulunan bu korelasyon katsayıları istatistiksel olarak önemsizdi ($p>0.05$).

Tedavi alan bireylerin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri karşılaştırıldığında ise AST, ALT, AFP ve HGF yönünden farklılık önemli bulunurken ($p<0.05$), diğerleri ile (Albumin, GGT, trombosit sayısı, HCV RNA) ile HGF arasındaki farklılık önemsiz bulundu ($p>0.05$). (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Tedavi alan 15 KHC'li bireyin tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal değerler, Plt, AFP, HCV RNA ve HGF değerlerinin karşılaştırılması.

Ölçümler	Tedavi öncesi $\bar{x} \pm s$	Tedavi sonrası $\bar{x} \pm s$	Sonuç
AST (IU/ml)	56.06±25.75	36.53±17.51	p=0.001 p<0.05
ALT (IU/ml)	79.26±46.95	35.26±25.46	p=0.005 p<0.05
GGT (IU/ml)	56.92±41.05	46.19±49.71	p=0.148 p>0.05
ALP (IU/ml)	82.06±37.74	74.20±25.12	p=0.615 p>0.05
Alb (g/dL)	3.80±0.60	3.56±0.69	p=0.107 p>0.05
AFP (IU/ml)	4.01±2.96	2.64±2.08	p=0.005 p<0.05
Plt (10 ³ / mm ³)	221928.6±75890.06	187714.3±83885.84	p=0.109 p>0.05
HCV RNA (IU/ml)	5638671±6443957.16	3227171±5752085.64	p=0.075 p>0.05
HGF (pg/ml)	958.46±964.80	594.61±268.64	P=0.002 P<0.05

5. TARTIŞMA

Hepatit C virus enfeksiyonu dünya genelinde yüksek prevalansı ve siroz, HCC, karaciğer transplantasyonunu gerektirebilecek karaciğer yetmezliğine neden olması gibi ciddi komplikasyonları sebebiyle de önemli sağlık problemlerinden biridir. HCV nin en çarpıcı özelliği konağın güçlü humoral ve hücrel immun cevabına rağmen etkilenen kişilerin yaklaşık % 85'inde kronikleşen hastalığa neden olmasıdır (70).

HGF vücudun çeşitli organlarında üretilmekte ve çeşitli biyolojik etkilere sahip çok fonksiyonlu bir faktör olarak tanımlanmaktadır.

Sıçan ve insan HGF'sinin tüm primer yapısının belirlendiği 1989 yılından bu yana rekombinant HGF'lerin kullanıldığı moleküler biyolojik çalışmalar yapılmaktadır (71, 72).

HGF, başlangıçta hepatosit-spesifik mitojen olarak tanımlanmıştır, ancak sonra çeşitli hücre tiplerinde DNA sentezinin potent bir uyarıcısı olduğu gösterilmiştir. HGF, doku yenilenmesi, yara iyileşmesi, normal doku büyümesi, tümör progresyonu, embriyogenez ve tümör invazyonunda yer alan multipotent bir büyüme faktörüdür (41).

Karaciğerde HGF üreten hücreler, muhtemelen Kupffer hücreleri, Ito hücreleri ve sinüzoidal endotelial hücrelerdir. Bu faktör, karaciğer dışında bir çok organda da bulunmaktadır ve karaciğer hasarı sonrasında akciğer, böbrek ve dalakta HGF mRNA artmaktadır. Bu bulgular HGF'nin hepatositler ve diğer organlar üzerine etkisi olan endokrin veya parakrin bir faktör olarak tanınmasına neden olmuştur (73).

HGF'nin etkileri, bir c-met proto-onkogen ürünü olan transmembran tyrozin kinaz reseptörüne bağlanarak onu aktive etmesi sonucunda oluşur. C-met ile HGF

ekspresyonu arasındaki ilişki hepatoselüler karsinogenez, metastaz ve prognozda önemli rol oynayabilir (74).

Çalışmalar, HGF'nin viral hepatitin gelişimi ve kronikleşmesi, KH'in ilerlemesi ve HCC gelişimi ile ilişkisine odaklanmıştır (75, 76). KH'ten Kc S ve HCC gelişen hastalarda serum HGF seviyelerinin arttığı bildirilmiştir (73).

Karaciğer HGF'nin kandan uzaklaştırılmasında temel sorumlu olduğundan, karaciğer hastalıklarında hepatik klirensin azalması ya da HGF üretiminde artış nedeniyle serum HGF düzeyi artma eğilimindedir. Bir hayvan modelli çalışmada, sıçanlarda CCl4 entoksikasyonu ve parsiyel hepatektomi sonrası serum HGF düzeyleri ölçülmüş ve HGF'nin 1-2 saat gibi çok kısa bir süre içinde zirve yaptığı tespit edilmiştir. Bu, karaciğerin HGF klirensinde belirleyici organ olduğunu düşündürmüştür (77).

KHC hastalarında serum HGF konsantrasyonunun sağlıklı kontrollerden anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu bulunmuştur. KHC hastalığı olan kişilerde serum HGF seviyeleri yüksek olanlarda, intrahepatik HGF'nin de yüksek olduğu bulunmuştur (8, 9, 51).

Hioki ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada AH, fulminan hepatit, subakut hepatit, KH, Kc S, HCC hastalarında serum HGF düzeyi sağlıklı gruba göre belirgin derecede yüksek bulunmuştur (78).

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, KHC'li olgularda serum HGF düzeyleri sağlıklı kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.05$).

Birçok çalışmadan, karaciğer hasarının progresyon göstermesi ile HGF'nin karaciğer klirensinin azaldığı bilinmektedir. Ayrıca, molekülün biyolojik olarak inaktif olan tek zincirli formdan biyolojik olarak aktif olan iki zincirli forma dönüştürülmesinden dolayı, karaciğer hasarında seviyeler belirgin şekilde

bozulabileceği ve tek zincirli prekürsör serumdaki baskın form haline gelebileceği belirtilmiştir.

Kanıtların, hepatoselüler disfonksiyonda serum HGF düzeylerinin artışı erken dönemde karaciğerin HGF klirensinde azalma ve uzun dönemde ise karaciğer dokusunun rejenerasyonu için gerekli olan HGF'nin sentezinin artışı ile ilişkili olduğunu bildirmesinden yola çıkıldı. Çalışmamızdaki KHC hastalarında artmış serum HGF düzeylerinin karaciğerde devam etmekte olan hepatosit yıkım-yenilenme sürecini yansıtabileceği düşünüldü.

Yamagami ve ark. çalışmalarında serum HGF seviyelerinin intrahepatik enflamatuar hücre infiltrasyonunun derecesi ve fibrozisin evresi ile ilişkili bulunduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, serum HGF seviyesi yüksek olan hastalarda intrahepatik HGF ekspresyonunun daha yüksek saptandığını belirtmişlerdir (9).

Marin-Serrano ve ark. serum HGF düzeylerinin karaciğer fibrozis evresi ile anlamlı ölçüde bağlantılı olduğunu bildirmişlerdir (51).

Bilezikçi ve ark.nın çalışmasında, kronik viral hepatit (KVH) karaciğer örneklerinde HGF boyanması anlamlı bulunmuş ancak HGF pozitif hücre yoğunluğu ile HAİ arasında ilişki bulunmamıştır. Bu durumun az sayıda KVH hastası üzerinde çalışılmış olmasının bir yansıması olabileceği belirtilmiştir (20 KVH hastası, 13'ü KHC) (55).

Literatürde serum HGF düzeylerinin kronik hepatitte doku aktivasyon indeksi ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (79). Bu nedenle HGF, kronik hepatitte histolojik inflamasyonu ve doku fibrozisini yansıtmaktadır. Serum HGF seviyeleri KH'te, Kc S'de ve HCC'deki düzeyler kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. (9, 73). Yamagami ve ark.nın çalışmalarında serum HGF seviyelerinin

HCV'ye bağlı KH ve Kc S olan hastalarda yüksek karsinojenik durum ile ilişkili bulunduğu bildirilmiştir (9).

HGFA, yaralanma sonrası karaciğerin onarılmasında kuvvetli bir rol oynayan hepatosit büyüme faktörü (HGF)'nn perisellüler bir aktivatörüdür. Ehsan ve ark. HGFA düzeyinin fibrozis evresi ve aktivite derecesi ile önemli ölçüde uyumlu olduğu ve TGF- β 1 düzeyiyle de istatistiksel olarak yüksek oranda anlamlı Şekilde direkt ilişkili bulunduğunu, HCV'ye bağlı KH'te, fibrozis evresi ve aktivite derecesi ile HGFA ve TGF- β 1'in paralel ekspresyonu nedeniyle HGFA'nın bir aktivite ve rejenerasyon işaretleyicisi olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir (52).

Bizim alışmamızda serum HGF düzeylerinin fibrozis evresi ile anlamlı ölçüde bağlantılı olduğu görüldü. HGF düzeyleri karaciğer fibrozis evresinin ilerlemesiyle anlamlı ölçüde artmıştı ($p<0.05$). Tedavi ncesi fibrozis evreleri aralarında karşılaştırıldığında serum HGF düzeyleri ile evreler arasındaki ilişki anlamlı bulundu ($p<0.05$). (Bkz. Tablo 4.3, Şekil 4.3).

KHC olgularında tedavi sonrası HGF düzeyleri F0 ve F3 evrelerinde tedavi öncesi değerlerle kıyaslandığında değişmezken, F1 evreli KHC'lilerde serum HGF düzeyleri tedavi sonrası düşük bulundu ($p<0.05$) (Bkz. Tablo 4.4).

Çalışmamızda serum HGF düzeyleri karaciğerdeki nekroinflamatuvar aktivite ile anlamlı ölçüde bağlantılı bulundu ($p<0.05$) ve yüksek HAI derecelerinde serum HGF düzeyleri de artmış bulundu. Ancak HAI'ye göre HGF değerleri karşılaştırıldığında HAI en az. ile HAI hafif olanların HGF düzeyleri arasında fark bulunmaz iken ($p>0.05$), HAI'si orta olanlarda; HAI'si hafif ve HAI'si en az olan KHC'lilerden daha yüksek serum HGF düzeyleri bulundu (Bkz. Tablo 4.5, Şekil 4.4). Tedavi sonrasında HAI'si hafif olan hastaların HGF düzeylerinde düşme

saptandı ($p<0.05$) ancak, HAI'si orta olanlarda serum HGF düzeyi ile HAI arasında ilişki bulunamadı ($p>0.05$). (Tablo 4.6).

Çalışmamızdaki sonuçlara benzer şekilde, serum HGF düzeyinin KH'te doku aktivasyon indeksi ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (79), bu nedenle serum HGF düzeyinin histolojik inflamasyonu ve doku fibrozisini yansıtabileceği öngörülebilir.

Literatürde, KH'te, Kc S'de ve HCC'deki serum HGF düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir (9, 73). Yamagami ve ark.nın çalışmalarında HGF seviyelerinin bu hastalarda yüksek karsinojenik durum ile de ilişkili bulunduğu bildirilmiştir (9).

Moriyama ve arkadaşları KHC'de PEG-IFN tedavisinin ardından serum HGF konsantrasyonlarının tedavisi öncesi değerlere göre virolojik sonlanımından bağımsız olarak azaldığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada HGF düzeyi ile karaciğerde nekroinflamatuvar yanıt arasında güçlü bir ilişki olduğu vurgulanmıştır (53).

Bizim çalışmamızda da PEG-IFN tedavisi alan KHC hastalarında serum HGF düzeylerinde düşüş izlendi ($p<0,05$). (Bkz. Tablo 4.7, Şekil 4.2).

Çalışmamızda, PEG-IFN tedavisinin antiinflamatuvar etkisinin sonucunda ortaya çıkan nekroinflamatuvar reaksiyondaki azalmaya paralel olarak serum HGF düzeylerinde düşmenin görülmesi, bu düşme nedeninin tedavi periyodu içerisinde PEG-IFN ile inflamatuvar hücre infiltrasyonunun ve HGF üreten mezenkimal hücre sayısının azalmış olabileceği olasılığını ve bu nedenle serum HGF düzeylerinin değerlendirilmesinin, PEG-IFN tedavisi sonrası karaciğer doku değişikliklerinin belirlenmesinde klinik değerinin olabileceğini düşündürdü. Ancak PEG-IFN tedavisinden önceki tek bir zaman noktasında HGF düzeylerinin ölçüldüğü çalışmamızdan PEG-IFN tedavisinin etkililiğine ilişkin sonuçlar çıkarılamaz. HGF

düzeylerinin farklı zamanlardaki ölçümleri PEG-IFN tedavisinin etkinliğini öngörmeye faydalı olabilir. Ayrıca HGF düzeylerinin HCV RNA seviyeleri ile korelasyon göstermemesinden dolayı PEG-IFN tedavisinin öncesindeki HGF düzeylerinden, PEG-IFN tedavisinin etkinliğini öngöremeyiz.

Moriyama ve ark HGF'nin hepatokarsinogeneze katkıda bulunduğu sonucuna varmıştır. Başlangıç IFN tedavisi ile HCV'nin eradike edilemediği hastalarda dahi uzun dönem IFN uygulanmasını takiben HGF konsantrasyonlarında kalıcı bir düşüş gözlemlendiğini bildirmişlerdir (53).

KHC progresif bir hastalıktır ve hastaların çoğunda Kc S veya HCC gelişir. Yamagami ve ark.nın çalışmalarında KHC, Kc S, HCC hastalarında HGF düzeyleri ölçülmüş ve Kc S ile HCC hastalarında HGF düzeylerinin KH hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur (9, 10). Ayrıca, yüksek HGF düzeylerinin KH hastalarında Kc S ve HCC gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (10). Bunun yanında Okubo ve ark. rat karaciğerinde HGF'nin düzensiz hepatosit rejenerasyonuna neden olduğu gözlemine dayanarak kimyasal karsinogen inoküle edilmiş sıçanlarda HGF'nin hepatokarsinogeneze katkıda bulunabileceğini bildirmişlerdir (8).

KHC hastalarında, IFN tedavisi ile düşmüş HGF konsantrasyonlarının Kc S ve HCC oluşma riskini de azaltabileceği öngörülmüştür (10).

Bizim çalışmamızda da tedavi sonrası HGF düzeylerinin azalması durumu, önceki çalışmalar ile uyumlu olarak, KHC hastalarında IFN tedavisinin HCV eradike edilemese bile fibrozis ve karsinogenezin oluşumu/ilerlemesi üzerine olumlu etkisinin olabileceğini düşündürdü.

Serum ALT seviyesi bir intrahepatik aktivite göstergesi olarak değerlendirilmiştir. Fibrozisin progresyonu özellikle ALT seviyeleri normalin üst

sınırının 5 katından daha yüksek olan hastalarda ortaya çıkar. Bunun tersine karaciğer biyopsilerinde nekroinflamasyonu olmayan ya da minimal olan hastalarda 4-5 yıllık bir periyotta fibrozise ilerleme minimal olarak gösterilmiştir (80).

Marin-Serrano ve ark.nın çalışmasında Serum HGF düzeylerinin, AST, ALT, GGT ile anlamlı ölçüde bağlantılı olduğu bildirilmiştir (51).

Yamagami H ve ark.nın çalışmasında KVH grubunda serum ALT seviyeleri yüksek olan hastalarda serum HGF seviyelerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (9). Yine, aynı ekibin yaptığı ve KHC, Kc S ve HCC hastalarının alındığı diğer bir çalışmada ise ALT değerleri daha yüksek olan hastalarda HGF seviyeleri artma eğiliminde olmasına rağmen, HGF düzeyleri ile ALT, AST, ALP ve GGT gibi karaciğer fonksiyon belirteçleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır (10).

Hioki ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada fulminan hepatit hastalarında başlangıç döneminde karaciğer dokusundaki nekrozu yansıtan serum ALT düzeyi artışına HGF seviyesi artışının eşlik etmesi ve ileri dönemde karaciğer rejenerasyonu ile birlikte serum HGF düzeylerinin normale gelmesi karaciğerin HGF klirens ve sentezindeki belirleyici rolüne işaret etmektedir (78).

Bizim çalışmamızda tüm KHC'li hastalarda AST, ALT, AFP ile HGF arasında aynı yönlü korelasyon bulundu. Ancak, bulunan bu korelasyon katsayıları istatistiksel olarak önemsizdi ($p>0.05$).

Yine, çalışmamızda tedavi alan bireylerin AST, ALT değeri ile HGF düzeyleri arasında ilişki görülürken ($p<0.05$), GGT ile ilişkisiz bulundu ($p>0.05$) (Bkz. Tablo 4.7).

Çalışmamızdaki sonuçlara benzer şekilde, Moriyama ve ark. KHC hastalarında tedavi sonrası anlamlı olarak düşmüş serum ALT seviyeleri ile serum HGF düzeylerini bildirmişlerdir. Ancak, tedavi sonrası serum HGF seviyesi ile AST,

ALP, GGT düzeyi gibi diğer karaciğer fonksiyon göstergeleri arasında ilişki bulunmadığını da belirtmişlerdir (53).

Trombosit sayımı da önemli bir risk faktörüdür. Miyazawa ve ark, KVH veya siroz hastalarında trombosit sayımlarının F evresi ile uyumlu olduğunu bildirmiş ve intrahepatik fibrozis göstergesi olarak trombosit sayımını kullanmışlardır (81).

Literatürde, HGF'nin serum seviyesi, yüksek trombosit sayımı olan hastalar ile karşılaştırıldığında, düşük trombosit sayımı olan hastalarda anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur (10).

Moriyama ve ark. KHC hastalarında tedavi sonrası serum HGF seviyesi ile trombosit sayısı arasında ilişki bulunmadığını belirtmişlerdir (53).

Bizim çalışmada tedavi sonrası HGF düzeyi ile Plt arasındaki ilişki önemsizdi ($p>0.05$) (Bkz. Tablo 4.7).

Çalışmamızda tedavi sonrası serum HGF seviyeleri ile albumin arasında ilişki bulunamadı ($p>0.05$) (Bkz. Tablo 4.7).

Yamagami ve ark.nın çalışmasında KHC ve siroz hastalarında HGF'nin karaciğerin karsinojenik durumunu AFP'den daha iyi gösterdiği ileri sürülmüştür ancak serum AFP ve HGF düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanamadığı da belirtilmiştir (10).

Bizim çalışmada da benzer şekilde AFP ile HGF arasında aynı yönlü ilişki korelasyon bulundu, ancak bulunan bu korelasyon katsayısı istatistiksel olarak önemsizdi ($p>0.05$). Tedavi sonrası düştüğü izlenen AFP ile HGF seviyeleri arasında ilişki bulundu ($p<0.05$) (Bkz. Tablo 4.7).

Moriyama ve ark.nın çalışmasında KHC'li hastalarda Serum HGF düzeyleri HCV RNA düzeyi ve HCV genotipleri ile ilişkisiz bulunmuştur (53).

Yamagami ve ark.nın çalışmasında KHC hastalarında serum HGF düzeylerinin HCV RNA düzeylerinden bağımsız bulunduğu bildirilmiştir (9).

Bizim çalışmamızda tedavi sonrası serum HGF düzeylerinin, serum HCV-RNA düzeyleri ile bağlantısı değerlendirildiğinde bir ilişki bulunamadı. HCV RNA yönünden farklılık önemsiz bulundu ($p>0.05$).

Literatürde HGF seviyelerinin yaş, cinsiyet ve gebelik gibi birçok faktör tarafından değiştirildiği bildirilmiştir (69).

Bizim çalışmamızda hasta bireylerde yaş ile HGF arasında ($r=0.09$) bir korelasyon katsayısı bulundu. Ancak bu katsayı istatistiksel olarak önemsizdi ($p>0.05$). Hasta bireylerde cinsiyet ile HGF değerleri arasında ilişki bulunamadı.

Tüm bunlar beraber değerlendirildiğinde, KHC hastalarında HGF seviyesinin değerlendirilmesinin klinik açıdan önemli olduğu düşünmekteyiz.

KHC hastalarında serum HGF seviyeleri ve karaciğerdeki histolojik bulgular arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, serum HGF seviyelerinin intrahepatik fibrozisin ve intrahepatik enflamatuvar hücre infiltrasyonunun derecesi ile bağlantılı olduğunu düşündürmektedir. Ancak HGF'nin bir sitokin olarak intrahepatik fibrozisin derecesi ile ilişkisi yalnızca fizyolojik etkileri ile açıklanamaz. Bu ilişki ile ilgili olarak şu iki olasılık düşünülebilir. HGF'nin hepatotektomi sonrası serum seviyelerindeki artışı takiben hepatosit rejenerasyonunu kolaylaştırdığı bilinmektedir. İlki, nekroza uğramış hepatositin rejenerasyonu sırasında, Kupffer hücreleri ve makrofajlar gibi mezenkimal hücrelerde HGF artışına bağlı olarak yükselen serum HGF seviyeleri olasılığı iken, diğer olasılık ise, fibroblastların HGF üretiminde rolü olduğundan, intrahepatik liflerin miktarındaki artıştan dolayı HGF seviyelerinin artışa geçmiş olabileceğidir.

KVH olgularında özellikle ileri dönemde belirli peryodlarda serum HGF tetkikinun HCC izleminde kullanılabileceği öne sürülmüştür (73).

KVH'lerde tedavi yanıtı ve en korkulan komplikasyon olan HCC gelişiminin takibi, viral yük analizi, görüntüleme metodları, AFP takibi ve gereğinde karaciğer biyopsisi ile yapılmaktadır. Bizim çalışmamızda hastalarda tanı anında HGF düzeyleri ile karaciğer fibrozis skoru arasında ilişki bulunması KHC olgularımızda tedavi sonrası serum HGF düzeylerinde anlamlı düşme izlenmesi, HGF düzeyinin KHC hastalarında tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde noninvaziv bir test olarak kullanılabileceğini düşündürdü. Benzer şekilde, mevcut bulgularımızın daha geniş olgu serileri ile desteklenmesi halinde gelecekte KVH olgularında antiviral tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde invaziv bir işlem olan karaciğer biyopsisi yerine serum HGF düzeyi tayininin yardımcı olacağı düşünüldü.

Sonuç olarak çalışmamızda serum HGF düzeyleri KHC hastalarında sağlıklı kontrollere göre artmış olarak bulunmuştur. Serum HGF düzeyleri intrahepatik fibrozis evresi ile ilişkili idi ve bu durumun karaciğer onarım aktivitesini yansıttığı düşünülebilir. HGFnin bir aktivite ve rejeneratif işaretleyici olarak kullanılabilirliği için gelecekte daha fazla sayıda hasta ile çalışmalara gereksinim vardır.

6. SONUÇLAR

Cumhuriyet Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğinde 2007-2009 yılları arasında KHC tanısı ile izlenen hastaların serum HGF düzeyleri, sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldı.

Bulgular:

- KHC hastalarında serum HGF düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ($p<0.05$).
- Tedavi alan KHC'li hastalarda tedavi sonrası HGF değerleri anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$).
- Tüm hastalarda AST, ALT ile HGF arasında aynı yönlü korelasyon bulundu. Bulunan bu korelasyon katsayıları istatistiksel olarak önemsizdi ($p>0.05$).
- Tedavi sonrası AST, ALT düzeyleri serum HGF düzeyleri ile ilişkili idi ($p<0.05$).
- Tüm hastalarda AFP ile HGF arasında aynı yönlü korelasyon bulundu. Bulunan bu korelasyon katsayıları istatistiksel olarak önemsizdi ($p>0.05$).
- Tedavi sonrası serum HGF düzeyi ile AFP arasında ilişki bulundu ($p<0.05$).
- Hastaların tedavi öncesi ve sonrası HGF değerleri ile fibrozis evreleri ilişkili bulundu ($p<0.05$).
- HAİ derecesi ile tedavi öncesi serum HGF düzeyleri arasında tedavi öncesinde ilişki bulundu ($p<0.05$).
- Tedavi sonrası kontrol grubu ile kıyaslandığında 15 hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası HGF değerleri ile HAİ arasında, Plt sayısı, HCV RNA ve Alb, GGT seviyeleri arasında ilişki bulunmadı ($p>0.05$).

7. KAYNAKLAR

1. Davis GL, Albright JE, Cook SF, Rosenberg DM. Projecting future complications of chronic hepatitis C in the United States. *Liver Transplant*, 9:331-8, 2003.
2. Nakamura T. Structure and function of hepatocyte growth factor. *Prog Growth Factor Res*, 3:67-86, 1991.
3. Matsumoto K, Nakamura T. In: Goldberg ID, Rosen EM. *Hepatocyte growth factor - scatter factor and c-Met receptor*. Birkhauser: Basel, Switzerland, 225-249, 1993.
4. Tsubouchi H. Hepatocyte growth factor for liver disease. *Hepatology*, 30:333-4, 1999.
5. Jiang WG, Martin TA, Parr C, Davies G, Matsumoto K, Nakamura T. Hepatocyte growth factor, its receptor, and their potential value in cancer therapies. *Crit Rev Oncol Hematol.*, 53: 35-69, 2005.
6. Nakamura T, Nawa K, Ichihara A. Partial purification and characterization of hepatocyte growth factor from serum of hepatectomized rats. *Biochem Biophys Res Commun.*, 122:1450-9, 1984.
7. Gohda E, Tsubouchi H, Nakayama H, Hirano S, Sakiyama O, Takahashi K, et al. Purification and partial characterization of hepatocyte growth factor from plasma of patient with fulminant hepatic failure. *J Clin Invest.* 81(2):414-9, Feb 1988.
8. Okubo H, Moriyama M, Tanaka N, Arakawa Y. Detection of serum and intrahepatic hepatocyte growth factor during DEN-induced carcinogenesis in the rat. *Hepatol Res.*, 24:385-394, 2002.

9. Yamagami H, Moriyama M, Tanaka N, Arakawa Y. Detection of serum and intrahepatic human hepatocyte growth factor in patients with type C liver diseases. *Intervirology*, 44:36–42, 2001.
10. Yamagami H, Moriyama M, Matsumura H, Aoki H, Shimizu T, Saito T, ve ark. Serum concentrations of human hepatocyte growth factor is a useful indicator for predicting the occurrence of hepatocellular carcinomas in C-viral chronic liver diseases. *Cancer*, 95:824–834, 2002.
11. Okayama S, Moriyama M, Matsumura H, Aoki H, Shimizu T, Kaneko M, ve ark. Evaluation, during interferon therapy for chronic hepatitis C, of serum levels of human hepatocyte growth factor and their clinical significance. *Hepatology*, 36:346A. 2002.
12. Thomson BJ, Finch RG. Hepatitis C virus infection. *Clin Microbiol Infect*, 11: 86-94, 2005.
13. Sy T, Jamal MM. Epidemiyology of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci.*, 3 (2): 41-6, 2006.
14. Tözün N. HCV Enfeksiyonunun Türkiye Açısından Önemi. *Epidemiyoloji ve projeler. Hepatit C Güncelleme Toplantısı, İstanbul, 1-4, Ocak 2008.*
15. Ghany MG, Kleiner DE, Alter H, ve ark. Progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 124: 97–104. 2003.
16. Poynard T, Ratzu V, Charlotte F, Goodman Z, McHutchison J, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*, 34: 730–9. 2001.
17. Ökten A. Türkiye'de Kronik Hepatit, Siroz ve Hepatosellüler Karsinoma Etiyolojisi. *Güncel Gastroenteroloji*, 7 (3): 187-91. 2003.

18. Ataseven H, Demir M, Yıldırım R, Dursun H, Albayrak F, Baştopçu A. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kan Merkezine Başvuran Kan Vericilerinde HbsAg Anti-HCV ve Anti-HIV pozitifliği. *Journal of Internal Medicine*, 4(1): 4-9, 2009.
19. Yıldırım B, Tahan V, Ozaras R, Aytekin H, Mert A, Tabak F, ve ark. Hepatitis C virus risk factors in the Turkish community. *Dig Dis Sci.*, 50;12:2352-5, 2005.
20. Akarca US. Viral Hepatitler. *Current Gastroenteroloji Tanı ve Tedavi*. Çev ed; Bülent Sivri, Ömür Gönen. 2. baskı: 546-62, 2007.
21. Dinçer D. Kronik Viral Hepatitler. *Mayo Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji*. Çeviri ed; Ahmet Danalıoğlu, Fatih Beşışık. 1. baskı:317-26, 2005.
22. Hepatit C enfeksiyonunda Tanı ve Tedavi. *Viral Hepatitle Savaşım Derneği. II. Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi*, 21-32, Antalya, Kasım 2007.
23. Tabak F, Balık İ (editörler), *Viral Hepatit 2009*. 1.baskı, İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, 363-73, 2009.
24. Abacioglu YH, Davidson F, Tuncer S, ve ark. The distribution of hepatitis C virus genotypes in Turkish patients. *J Viral Hepat.*, 2(6); 297-301, 1995.
25. Yılmaz F. Kronik C hepatiti histolojisi; En iyi skorlama sistemi hangisi?. *Hepatit C Güncelleme Toplantısı*, İstanbul, 61-4, Ocak 2008.
26. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, ve ark. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol.*, 22:696-9, 1995.

27. Mert A, Şentürk H, Tabak F, Otağ F, Erdoğan M, Bilir M ve ark. Anti-HCV (+) liği saptanan kan donörlerinin değerlendirilmesi. II. Ulusal Hepatoloji Kongresi, Kongre kitabı, s14 (P54), Ankara, 5-7 Haziran 1997.
28. Demirtürk L. Kronik C hepatiti tedavisi, standartlar nelerdir? Hepatit C Güncelleme Toplantısı, 101-4, İstanbul, Ocak 2008.
29. Dienstag JL, McHutchison JG. American Gastroenterological Association technical review on the management of hepatitis C. *Gastroenterology*, 130:231-64, 2006.
30. Jacobson IM, Ahmed F, Russo MW, Lebovics E, Dieterich DT, Esposito SP, ve ark. Interferon alfa-2b and RBV for patients with chronic hepatitis C and normal ALT. *Am J Gastroenterol.*, 99 (9) : 1700-5, 2004.
31. Pradat P, Alberti A, Poynard T, Esteban JI, Weiland O, Marcellin P, ve ark. Predictive value of ALT levels for histological findings in chronic hepatitis C: a European collaborative study. *Hepatology*, 36:973-7, 2002.
32. Nakamura T, Teramoto H, Ichihara A. Purification and characterization of a growth factor from rat platelets for mature parenchymal hepatocytes in primary cultures. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 83:6489-93, 1986.
33. Gherardi E, Gray J, Stoker M, Perryman M, Furlong R. Purification of scatter factor, a fibroblast-derived basic protein that modulates epithelial interactions and movement. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 86:5844-8, 1989.
34. Furlong RA, Takehara T, Taylor WG, Nakamura T, Rubin JS. Comparison of biological and immunochemical properties indicates that scatter factor and hepatocyte growth factor are indistinguishable. *J Cell Sci*, 100:173-7, 1991.
35. Hepatocyte Growth Factor. Available from: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/142409> (7/5/2010)

36. Miyazawa K, Shimomura T, Kitamura A, Kondo J, Morimoto Y, Kitamura N. Molecular cloning and sequence analysis of the cDNA for a human serine protease responsible for activation of hepatocyte growth factor. Structural similarity of the protease precursor to blood coagulation factor XII. *J Biol Chem.*, 268:10024– 8, 1993.
37. Kirchhofer D, Lipari MT, Santell L, Billeci KL, Maun HR, Sandoval W, ve ark. Utilizing the activation mechanism of serine proteases to engineer hepatocyte growth factor into a Met antagonist. *PNAS*, 104: 5306-11, 2007.
38. Nakamura T, Nishizawa T, Hagiya M, Seki T, Shimonishi M, Sugimura A, ve ark. Molecular cloning and expression of human hepatocyte growth factor. *Nature*, 342:440– 3, 1989.
39. Bottaro DP, Rubin JS, Faletto DL, Chan AM, Kmiecik TE, Vande Woude GF, ve ark. Identification of the hepatocyte growth factor receptor as the c-met proto-oncogene product. *Science*, 251:802– 4, 1991.
40. You W-K and McDonald DM. The hepatocyte growth factor/c-Met signaling pathway as a therapeutic target to inhibit angiogenesis. *BMB reports*, 41(12): 833-9, 2008.
41. Nohuchi O, Enomoto N, Ikeda T, Kobayashi F, Marumo F, Sato C. Gene expressions of c-met and hepatocyte growth factor in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.*, 24:286–292, 1996.
42. Ponzetto C, Bardelli A, Zhen Z, Maina F, Dalla Zonca P, Giordano S, ve ark. A multifunctional docking site mediates signaling and transformation by the hepatocyte growth factor/scatter factor receptor family. *Cell*, 77:261–71, 1994.

43. Nakagami H, Morishita R, Yamamoto K, Taniyama Y, Aoki M, Matsumoto K, ve ark. Mitogenic and antiapoptotic actions of hepatocyte growth factor through ERK, STAT3, and Akt in endothelial cells. *Hypertension*, 37: 581-6, 2001.
44. Makondo K, Kimura K, Kitamura N, Kitamura T, Yamaji D, Jung BD, ve ark. Hepatocyte growth factor activates endothelial nitric oxide synthase by Ca²⁺ and phosphoinositide 3 kinase/Aktdependent phosphorylation in aortic endothelial cells. *Biochem. J.*, 374: 63-9, 2003.
45. Matsumoto K and Nakamura T. Emerging multipotent aspects of hepatocyte growth factor. *J. Biochem*, 119: 591-600, 1996.
46. Appasamy R, Tanabe M, Murase N, Zarnegar R, Vanthiel DH, Ventkataramanan R, ve ark. Hepatocyte growth factor, blood clearance, organ uptake and biliary excretion in normal and partially hepatectomized rats. *Lab Invest*, 68: 270– 6, 1993.
47. Ueno S, Tanabe G, Kawaida K, Hamanoue M, Mitsue S, Ogura Y, ve ark. Serum hepatocyte growth factor (HGF) levels predict the outcome in hepatectomized patients with postoperative hyperbilirubinemia. *J Internal Hepatol Commun.*, 6: 294-9, 1997.
48. Chijiwa K, Saiki S, Tanaka M. Serum interleukin-6 and hepatocyte growth factor levels in patient after hepatectomy. *Hepatogastroenterology.*, 49: 467-71, 2002.
49. Taieb J, Delarche C, Paradis V, Mathurin P, Grenier A, Crestani B, ve ark. Polymorphonuclear neutrophils are a source of hepatocyte growth factor in patients with severe alcoholic hepatitis. *J Hepatology.*, 36: 342-8, 2002.

50. Hillan KJ, Logan MC, Ferrier RK, Bird GL, Bennett GL, McKay IC, ve ark. Hepatocyte proliferation and serum hepatocyte growth factor levels in patients with alcoholic hepatitis. *J Hepatol.*, 24:385–90, 1996.
51. Marin-Serrano E, Giron-Gonzalez J, Tejada-Cabrera M, Rodriguez-Ramos C, Díaz-García E, Martín-Herrera L, ve ark. Serum concentration of hepatocyte growth factor is related to histological fibrosis stage in patients with hepatitis C virus chronic liver disease. *Journal of Hepatology*, Volume 44, Page S163, April 2006.
52. Ehsan N, Maher D, Samaka R, Aiad H. The prognostic significance of hepatocyte growth factor activator in liver biopsies of Egyptian patients with HCV-related chronic hepatitis, 20th Conference of the APASL, Beijing, Presentation No: FP-26 SA00587, 26 March 2010.
53. Moriyama M, Matsumura H, Watanabe A, Oshiro S, Aoki H, Shimizu T, ve ark. Evaluation of serum concentrations of human hepatocyte growth factor during interferon therapy for chronic hepatitis C. *Intervirology*, 48:223-9, 2005.
54. Hu RH, Lee PH, Yu SC, Ho MC. Profile of hepatocyte growth factor in patients with obstructive jaundice. *Hepatogastroenterology*, 50:1987-1990, 2003.
55. Bilezikci B, Haberal AN, Demirhan B. Hepatocyte growth factor in patients with three different stages of chronic liver disease including hepatocellular carcinoma, cirrhosis and chronic hepatitis: an immunohistochemical study. *Can J Gastroenterol.*, 15:159–165, 2001.

56. Maeda J, Ueki N, Hada T, Higashino K. Elevated serum hepatocyte growth factor/scatter factor levels in inflammatory lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.*, 152: 1587– 91, 1995.
57. Yamanouchi H, Fujita J, Yoshinouchi T, Hojo S, Kamei T, Yamadori I, ve ark. Measurement of hepatocyte growth factor in serum and bronchoalveolar lavage fluid in patients with pulmonary fibrosis. *Respir Med.*, 92:273– 8, 1998.
58. Sato T, Yoshinouchi T, Sugimoto T, Sakamoto T, Fujieda H, Sato H, ve ark. Significance of hepatocyte growth factor measurement in patients with acute myocardial infarction. *J Cardiol.*, 32:77 –82, 1998.
59. Morishita R, Moriguchi A, Higaki J, Ogihara T. Hepatocyte growth factor (HGF) as a potential index of severity of hypertension. *Hypertens Res.*, 22:161–7, 1999.
60. Sugimura K, Kim T, Goto T, Kasai S, Takemoto Y, Matsuda J, ve ark. Serum hepatocyte growth factor levels in patients with chronic renal failure. *Nephron*, 70:324– 8, 1995.
61. Yamada T, Yoshiyama Y, Tsuboi Y, Shimomura T. Astroglial expression of hepatocyte growth factor and hepatocyte growth factor activator in human brain tissues. *Brain Res.*, 762:251– 5, 1997.
62. Ueda T, Takeyama Y, Toyokawa A, Kishida S, Yamamoto Y, Saitoh Y. Significant elevation of serum human hepatocyte growth factor levels in patients with acute pancreatitis. *Pancreas*, 12:76 – 83, 1996.
63. Tahara E, Kuniyasu H, Nakayama H, Yasui W, Yokozaki H. Metastasis related genes and malignancy in human esophageal, gastric and colorectal cancers. *Gan To Kagaku Ryoho*, 20:326– 31, 1993.

64. Junbo H, Li Q, Zaide W, Yunde H. Increased level of serum hepatocyte growth factor/scatter factor in liver cancer is associated with tumor metastasis. *In Vivo*, 13:177–80, 1999.
65. Takanami I, Tanana F, Hashizume T, Kikuchi K, Yamamoto Y, Yamamoto T, ve ark. Hepatocyte growth factor and c-Met/hepatocyte growth factor receptor in pulmonary adenocarcinomas: an evaluation of their expression as prognostic markers. *Oncology*, 53:392–7, 1996.
66. Naughton M, Picus J, Zhu X, Catalona WJ, Vollmer RT, Humphrey PA. Scatter factor-hepatocyte growth factor elevation in the serum of patients with prostate cancer. *J Urol.*,165:1325-138, 2001.
67. Yamashita J, Ogawa M, Yamashita S, Nomura K, Kuramoto M, Saishoji T, ve ark. Immunoreactive hepatocyte growth factor is a strong and independent predictor of recurrence and survival in human breast cancer. *Cancer Res.*, 54:1630– 3, 1994.
68. Iwasaki T, Hamano T, Ogata A, Hashimoto N, Kitano M, Kakishita E. Clinical significance of vascular endothelial growth factor and hepatocyte growth factor in multiple myeloma. *Br J Haematol.*, 116:796-802, 2002.
69. Funakoshi H, Nakamura T. Hepatocyte growth factor: from diagnosis to clinical applications. *Clinica Chimica Acta*, 327: 1-23, 2003.
70. Davis GL, Albright JE, Cook SF, Rosenberg DM. Projecting future complications of chronic hepatitis C in the United States. *Liver Transplant*, 9:331-338, 2003.
71. Nakamura T, Nishizawa T, Hagiya M, Seki T, Shimonishi M, Sugimura A, ve ark. Molecular cloning and expression of human hepatocyte growth factor. *Nature*, 342:440–3, 1989.

72. Tashiro K, Hagiya M, Nishizawa T, Seki T, Shimonishi M, Shimizu S, et al. Deduced primary structure of rat hepatocyte growth factor and expression of the mRNA in rat tissues. *Proc Natl Acad Sci USA*, 87:3200–4, 1990.
73. Shiota G, Okano JI, Kawasaki H, Kawamoto T, Nakamura T. Serum hepatocyte growth factor levels in liver diseases: Clinical implications. *Hepatology*, 21:106-12, 1995.
74. Selden C, Farnaud S, Ding SF, Habib N, Foster C, Hodgson HJF. Expression of hepatocyte growth factor mRNA, and c-met mRNA (hepatocyte growth factor receptor) in human liver tumours. *J Hepatol.*, 21:227-34, 1994
75. Shiota G, Rhoads DB, Wang TC, Nakamura T, Schmidt EV. Hepatocyte growth factor inhibits growth of hepatocellular carcinoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 89:373–7, 1992.
76. Lindroos P, Tsai WH, Zarnegar R, Michalopoulos GK. Plasma levels of HGF in rats treated with tumor promoters. *Carcinogenesis*, 13:139–141, 1992.
77. Lindroos PM, Zarnegar R, Michalopoulos GK. Hepatic growth factor (hepatopoietin A) rapidly increases in plasma before DNA synthesis and liver regeneration stimulated by partial hepatectomy and carbon tetrachloride administration. *Hepatology*, 13:743-750, 1991.
78. Hioki O, Watanabe A, Minemura M, Tsuchida T. Clinical significance of serum hepatocyte growth factor levels in liver diseases. *Journal of Medicine* , 24:35-46, 1993.
79. Shiota G, Okano J, Umeki K, Kawasaki H, Kawamoto T, Nakamura T. Serum hepatocyte growth factor in acute hepatic failure in comparison with acute hepatitis. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol.*, 85:157–62, 1994.

80. Hui CK, Belaye T, Montegrando K, Wright TL. A comparison in the progression of liver fibrosis in chronic hepatitis C between persistently normal and elevated transaminase. *J Hepatol.*, 38: 511-7, 2003.
81. Miyazawa K, Shimomura T, Kitamura N. Activation of hepatocyte growth factor in the injured tissues is mediated by hepatocyte growth factor. *J Biol Chem.*, 271:3615–8, 1996.