

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KOMPANSE VE DEKOMPANSE KARACİĞER SİROZLU
HASTALARDA SERUM PROLİDAZ, ÜROTENSİN-2 VE
NESFATİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Ferzan AYDIN

DANIŞMAN
Prof. Dr. Necati YENİCE

ŞANLIURFA

2015

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KOMPANSE VE DEKOMPANSE KARACİĞER SİROZLU
HASTALARDA SERUM PROLİDAZ, ÜROTENSİN-2 VE
NESFATİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ferzan AYDIN

DANIŞMAN

Prof. Dr. Necati YENİCE

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Kurulu (HÜBAK) tarafından 14091 Proje numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde ve tez hazırlamamda desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Necati YENİCE'e

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları kliniğindeki uzmanlık eğitimim süresince eğitimimde büyük emeği geçen, her türlü konuda desteğini eksik etmeyen, tecrübe ve deneyimlerinden çok şey kazandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Tefvik SABUNCU, Doç. Dr. Ahmet UYANIKOĞLU, Doç. Dr. Turgay ULAŞ, Doç. Dr. Timuçin AYDOĞAN, Doç. Dr. Fatih KURNAZ, Doç. Dr. M. Ali EREN, Doç. Dr. Hakan BÜYÜKHATİPOĞLU, Yrd. Doç. Dr. M.Nuri TURAN ve Yrd. Doç. Dr. Emel Yiğit KARAKAŞ'a

Tez çalışmalarımındaki katkılarından dolayı Prof. Dr. Nurten AKSOY, Doç. Dr. Ahmet UYANIKOĞLU, Doç. Dr. Turgay ULAŞ, Yrd. Doç. Dr. Hatice SEZEN ve laboratuvar çalışmaları esnasında desteklerini esirgemeyen tüm Biyokimya Anabilim Dalı çalışanlarına

Rotasyon yaptığım süreçte eğitimimde her türlü desteği esirgemeyen başta Prof. Dr. Recep DEMİRBAĞ ve Doç. Dr. Yusuf SEZEN olmak üzere Kardiyoloji, Göğüs Hastalıkları, Enfeksiyon Hastalıkları ve Radyoloji Anabilim dalındaki hocalarıma teşekkür ederim.

Ayrıca tüm sıkıntıları, yorgunlukları, stresi birlikte aştığımız değerli asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Son olarak asistanlık eğitimim boyunca her türlü destek ve katkılarını esirgemeyen değerli eşime, anneme, babama, kızım ve oğluma sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Ferzan AYDIN

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
ŞEKİLLER DİZİNİ	IV
GRAFİKLER DİZİNİ	V
TABLolar DİZİNİ	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET	IX
ABSTRACT	XI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Karaciğer Sirozu	2
2.1.1 Tanım	2
2.1.2 Etiyoloji	2
2.1.3 Sınıflama	3
2.1.3.1 Morfolojik	3
2.1.3.2 Fonksiyonel	4
2.1.3.3 Klinik Evresine Göre	4
2.1.3.4 Etiyolojik	4
2.1.4 Patogenez	5
2.1.4.1 Karaciğer Zedelenmesi ve Rejenerasyon	5
2.1.4.2 Fibrozis / Fibrojeniz	6
2.1.4.3 Vasküler Değişiklikler / Yeniden Yapılanma	8
2.1.4.4 Siroz / Fibrozis Regresyonu	9
2.1.5 Klinik Bulgular	10
2.1.6 Semptomlar	10
2.1.7 Fizik Bulgular	12
2.1.8 Tanı	13
2.1.9 Prognoz	15
2.1.10 Komplikasyonlar	16
2.2 Prolidaz	17

2.2.1 Tanım	17
2.2.2 Prolidazın Yapısı	17
2.2.3 Prolidazın İzoenzimleri	18
2.2.4 Prolidaz İnhibitörleri ve Aktivatörleri	19
2.2.5 Prolidazın Kollajen Yapım ve Yıkımındaki Önemi	19
2.2.6 Prolin Ve Hidroksiprolin	21
2.2.7 Prolidaz Eksikliği Hastalığı	21
2.2.8 Prolidaz Eksikliğinin Tanı ve Tedavisi	22
2.2.9 Diğer Hastalıklarda Prolidaz	22
2.3 Ürotensin II Peptidi ve Fonksiyonu	22
2.3.1 Kardiyovasküler Sistemdeki Rolü	23
2.3.2 Renal Sistem Sisteki Rolü	24
2.3.3 Pulmoner Hipertansiyon	24
2.3.4 Diğer Etkileri	24
2.4 Nesfatin-1	25
2.4.1 Nesfatin 1'in Periferel Dokulardan Salınımı ve Biyolojik Etkileri	26
2.4.1.1 Adipoz Dokudan Salınımı	26
2.4.1.2 Pankreas Ekspresyonu ve İnsülin Salınımı	27
2.4.1.3 Diğer Dokular	27
3. MATERYAL VE METOD	28
4. BULGULAR	29
4.1 Demografik Özellikler	29
4.2 Prolidaz Sonuçları	32
4.3 Ürotensin 2 Sonuçları	32
4.4 Nesfatin Sonuçları	33
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	35
KAYNAKLAR	39

ŒEKİLLER DİZİN

SAYFA NO

Œekil-1: Kollajen Yıkımında Prolidaz ve Prolidazın Yeri

20

Œekil-2: Nesfatin Yapısı

25



- Grafik-1:** Kompanse siroz, dekompanse siroz ve kontrol grubu arasında serum prolidaz düzeylerinin ortalama, standart sapma ve dağılımları (IU/L) 32
- Grafik-2:** Kompanse siroz, dekompanse siroz ve kontrol grubu arasında serum ürotensin 2 düzeylerinin ortalama, standart sapma ve dağılımları (ng/ml) 33
- Grafik-3:** Kompanse siroz, dekompanse siroz ve kontrol grubu arasında serum nesfatin düzeylerinin ortalama, standart sapma ve dağılımları (ng/ml) 34

TABLolar DİZİNİ

SAYFA NO

Tablo-1: Modifiye Child-Turcotte-Pugh Skoru	15
Tablo-2: İnsan Prolidaz I ve Prolidaz II İzoenzimlerinin Doku Dağılımları (%)	18
Tablo-3: Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri	29
Tablo-4: Hastaların Siroz Etiyolojisinde Rol Alan Nedenler	30
Tablo-5: Hasta ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Sonuçları	30
Tablo-6: Hastaların Laboratuvar Sonuçları	31



KISALTMALAR

KC	: Karaciğer
ESM	: Ekstraselüler Matriks
HSH	: Hepatik Stellat Hücreler
MMP	: Matriks Metalloproteinazlar
TIMP	: Tissue İnhibitor Matriks Metalloproteinaz
TLR9	: Toll Like Receptor 9
PDGF	: Platelet Derived Growth Factor
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
EGF	: Epidermal Growth Faktör
ET-1	: Endotelin-1
TGF-P	: Transforming Growth Factor P
NO	: Nitrik Oksit
BM	: Bazal Membran
HIF-1	: Hipoxia Inducible Transcription Factor 1
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
HGF	: Hepatocyte Growth Factor
PEL	: Parankimal Ekstinksiyon Lezyonu
PE	: Parankimal Ekstinksiyon
PHT	: Portal Hipertansiyon
PBS	: Primer Biliyer Siroz
HCV	: Hepatit C Virüs
GGT	: Gama Glutamil Transpeptidaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
US	: Ultrasonografi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MR	: Manyetik Rezonans
MELD	: Model for End-Stage Liver Disease
INR	: International Normalized Ratio

DMELD	: MELD skorunun zaman içinde değişmesi
EC	: Enzyme Commission
Mn⁺²	: manganez
Cd⁺²	: Kadmium
Ag⁺¹	: Gümüş
Hg⁺²	: Cıva
Pb⁺²	: Kurşun
Pt⁺⁴	: Platinum
U-II	: Ürotensin 2
mRNA	: Messenger RNA
NUCB2	: Nucleobindin-2
MKH	: Melanin Konsatre edici Hormon
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
TBİL	: Total Bilirubin
DBİL	: Direkt Bilirubin
Na	: Sodyum
K	: Potasyum
Ca	: Kalsium

ÖZET

Kompanse Ve Dekompanse Karaciğer Sirozlu Hastalarda Serum Prolidaz, Ürotensin-2 Ve Nesfatin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Dr. Ferzan AYDIN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

AMAÇ: Bu çalışmada kompanse ve dekompanse siroz hastalarında serum prolidaz, ürotensin 2 ve nesfatin düzeyini ölçmek, sonuçları sağlıklı bireylerle karşılaştırmak ve bunların siroz hastalarında tanı ve takipte bir markır olarak kullanılabilirliğini araştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışmaya Harran Üniversitesi Araştırma Uygulama Hastanesi'nin iç hastalıkları kliniği ve gastroenteroloji kliniğine başvuran, poliklinikte takipli ve yatarak tedavi gören 97 siroz hastası alındı. Hastalar klinik evreye göre kompanse ve dekompanse olarak 2 gruba ayrıldı. 43 kompanse karaciğer sirozu olan hasta grup 1; 54 dekompanse siroz hastası grup 2 olarak alındı. Hastaneye herhangi bir sebeple başvuran 51 sağlıklı kontrol grubu grup 3 olarak alındı. Bu çalışma için etik kurul onayı alındı. Çalışmaya karaciğer biyopsisi ve/veya klinik ve laboratuvar olarak biyokimya ve ultrasonografik değerlendirmeye dayanan bulgular sonucu karaciğer sirozu tanısı almış olan hastalar alındı. Özofagus varis kanaması, asit, hepatik ensefalopati gelişen hastalar dekompanse siroz kabul edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalardan cinsiyet, yaş, hipertansiyon, diyabet, iskemik kalp hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, obezite açısından detaylı anamnez alındı. Hastaların ve sağlıklı gönüllülerin fizik muayeneleri yapıldı. Hasta ve kontrol gruplarından 1 tüp kan alınarak -85 derecede saklandı. Markırlar elisa yöntemi kullanılarak çalışılmıştır.

BULGULAR: Çalışmaya 97 siroz ve 51 sağlıklı kontrol hastası alındı. Hastaların 43'ü kompanse (%44,3), 54'ü dekompanse (%55,7) idi. Tüm siroz hastalarının yaş ortalaması $53,98 \pm 15,67$ (19-89) yıl, kompanse siroz grubunda $50,74 \pm 15,94$ (19-85) yıl, dekompanse siroz grubunda $56,56 \pm 15,10$ (19-89) yıl, kontrol grubunda ise $44,75 \pm 11,46$ (18-72) yıl idi. Kompanse siroz hastalarının 29'u erkek (%67,4), 14'ü kadın (%32,6), dekompanse siroz hastalarının 28'i erkek (%51,8), 26'sı kadın (%48,2) kontrol grubunda ise hastaların 18'i erkek (%35,2) 33'ü kadın

(%64,8) idi. Serum prolidaz düzeyi tüm siroz hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,001$). Dekompanse siroz hastalarında serum prolidaz düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük ($p<0,001$) iken kompanse siroz grubunda kontrol grubuna göre fark saptanmadı. Ürotensin 2 düzeyi kompanse siroz hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0,001$). Dekompanse siroz ve tüm siroz hastalarında kontrol grubuna göre fark saptanmadı ($p>0,05$). Nesfatin 2 düzeyi tüm siroz hastalarında ve dekompanse siroz hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$). Kompanse siroz hastalarında ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

SONUÇLAR: Bu çalışma sonucunda serum prolidaz düzeyinin dekompanse siroz hastalarında tanı ve takipte bir markır olarak kullanılabilceği düşünölmüştür. Güçlü bir vazokontriktör olan ürotensin 2'nin kompanse siroz hastalarında düşük bulunması ürotensin 2'nin siroz patogenezinde rolü olabileceğini düşöndürmüştür. Ürotensin 2'nin siroz patogenezindeki rolü ve bir markır olarak kullanımını açısından daha ileri çalışmaları yapılabilir. Nesfatin düzeyinin tüm siroz hastalarında ve dekompanse siroz hastalarında yüksek bulunması özellikle dekompanse siroz döneminde görölen iştahsızlık ve kaşekside rol alabileceğini ve bir markır olarak kullanılabilceğini düşöndürmüştür.

ANAHTAR KELİMELER: siroz, prolidaz, ürotensin 2, nesfatin

ABSTRACT

Evaluation of Serum Prolidase, Urotensin-II and Nesfatin Levels in Patients with Compensated and Decompensated Liver Cirrhosis

Ferzan AYDIN MD,
Specialty Thesis, Department of Internal Medicine

PURPOSE: This study aimed to measure the serum Prolidase, Urotensin-II and Nesfatin levels in patients with compensated and decompensated liver cirrhosis, compare the results with healthy individuals, and investigate their usability as a marker in the diagnosis and follow-up of patients with cirrhosis.

MATERIAL AND METHOD: Ninety-seven patients with cirrhosis, who admitted to Harran University Research and Application Hospital and hospitalized and followed-up in the Internal Medicine and Gastroenterology Clinic, were included in this study. Patients were divided into 2 groups as decompensated and compensated according to their clinical stages. Of the patients, 43 patients with compensated liver cirrhosis were included in the Group 1, and 54 patients with decompensated cirrhosis were included in the Group 2. And, 51 subjects, who admitted to the hospital for any other reason, were included in the Group 3 as the healthy control group. The study was approved by the ethics committee. Patients diagnosed with liver cirrhosis based on liver biopsy and/or biochemical and ultrasonographic findings obtained clinically in laboratory settings were included in the study. The patients who developed esophageal varicose bleeding, acid, hepatic encephalopathy were included in the decompensated cirrhosis group. Detailed medical history of the patients included in the study was obtained in terms of gender, age, hypertension, diabetes, ischemic heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, and obesity. Patients and healthy volunteers were examined physically. One tube of blood was taken from each individuals in the patient and control groups and kept at -85 degrees Celsius. Markers were studied using the Elisa method.

RESULTS: A total of 97 patients with cirrhosis and 51 healthy control patients were

included in the study. Of the patients, 43 were compensated (44,3%), and 54 were decompensated (55,7%). The average age of all patients with cirrhosis was $53,98 \pm 15,67$ (19-89), the average age in the compensated cirrhosis group was $50,74 \pm 15,94$ (19-85), it was $56,56 \pm 15,10$ (19-89) in the decompensated cirrhosis group, and the average age in the control group was $44,75 \pm 11,46$ (18-72). Of the patients with compensated cirrhosis, 29 were male (67,4%) and 14 were female (32,6%), 28 of the patients with decompensated cirrhosis were male (51,8%) and 26 were female (48,2%), and of the patients in the control group, 18 were male (35,2%) and 33 were female (64,8%). The level of serum prolidase was significantly lower in all patients with cirrhosis compared to the control group ($p < 0,001$). Although the serum prolidase level was significantly lower in patients with decompensated cirrhosis compared to the control group ($p < 0,001$), there was no significant difference in the compensated cirrhosis group compared to the control group ($p > 0,05$). The level of Urotensin-II was found to be statistically significantly lower in patients with compensated cirrhosis ($p < 0,001$). And no significant difference was found in all patients and patients with decompensated cirrhosis compared to the control group ($p > 0,05$). The level of Nesfatin was found to be statistically significantly higher in all patients and patients with decompensated cirrhosis ($p < 0,001$). There was no statistically significant difference in patients with compensated cirrhosis ($p > 0,05$).

CONCLUSIONS: As a result of this study, it is thought that the serum prolidase level can be used as a marker in diagnosis and follow-up of patients with decompensated cirrhosis. The level of Urotensin-II, which is a powerful vasoconstrictor, were found to be lower in patients with compensated cirrhosis, indicating that Urotensin-II may play a role in the pathogenesis of cirrhosis. Further studies can be conducted on the role of Urotensin-II in the pathogenesis of cirrhosis and on its use as a marker. The higher level of Nesfatin found in all patients with cirrhosis and patients with decompensated cirrhosis suggests that it may have a role in anorexia and cachexia seen in the decompensated cirrhosis period in particular, and can be used as a marker.

KEYWORDS: cirrhosis Prolidase, Urotensin-II, Nesfatin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer sirozu birçok kronik karaciğer hastalığının ulaştığı nihai evreyi temsil eden bir hastalıktır. Hastalığın başlangıcında etiyolojik nedene bağlı olarak gelişen bir hepatoselüler hasar ve buna eşlik eden iltihabi infiltrasyon söz konusudur. Uzun süre devam eden iltihabi infiltrasyon karaciğerde aşırı bağ dokusu birikimi olarak ifade edebileceğimiz fibrozise neden olmakta, gelişen fibrozis karaciğerin normal yapısı ile mikrovasküler ilişkilerini bozmakta ve devam eden bu süreç neticesinde karaciğer sirozu gelişmektedir. Bu yapısal değişiklikler presinüzoidal alan, sinüzoidler düzeyi ve postsinüzoidal alanda (santral ven) farklı morfolojik oluşumlarla temsil edilir (1). Prolidaz kollajen metabolizmasında rol alan bir enzimdir. Birçok dokudaki atrofi ve fibrozis gibi kronik değişikliklerden sorumlu tutulmuştur. Ürotensin-2 ve bir adipokinin olan nesfatin ise kronik inflamasyonla seyreden hastalıklarda yüksek olarak bulunmuştur. Kronik karaciğer hastalıklarının son evresi olan siroz hastalığı irreversibl fibrozis ile seyrederek ve bu hastalık aynı zamanda kronik inflamatuvar süreçlerden ayrıca sorumludur. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda serum prolidaz enzim aktivitesi, ürotensin 2 ve adipokininler alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı gibi kronik karaciğer hastalıklarında çalışılmış ve düzeyleri yüksek olarak bulunmuştur (2-4). Bizde bu çalışmamızda serum prolidaz, ürotensin-2 ve nesfatin düzeylerini kompanse, dekompanse karaciğer sirozlu hastalarında incelemeyi amaçladık. Ayrıca bu markırların non invaziv siroz hastalarında erken teşhiste ve takipte bir markır olup olamayacağını göstermeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Karaciğer Sirozu

Karaciğer sirozu, dünyanın pek çok bölgesinde olduğu gibi ülkemizde de en önemli ölüm nedenlerinden birisidir. Sirozun nedenleri sosyoekonomik ve kültür farklılıklarına göre değişiklikler göstermektedir. Uzakdoğu, Ortadoğu ve bu kuşakta yer alan ülkemizde başlıca neden viral hepatitler iken batı ülkelerinde en önemli neden alkol kullanımıdır (5).

2.1.1 Tanım

Karaciğer sirozu, karaciğer yapısında; diffuz olarak hepatosellüler nekroz, rejenerasyon, nodüler oluşum, bozulmuş intrahepatik dolaşım ve artmış fibrozisi ile karakterize, kronik bir hastalıktır (6). Günümüze kadar fibrozisin irreversibl olduğu bilinmekte iken, yeni yapılan çalışmalara göre KC fibrozisinin reversible olabileceğine ait veriler mevcuttur (7).

2.1.2 Etiyoloji

Ülkemizde en önemli sebep kronik viral hepatit B ve C olup, alkolik ve biliyer hastalıklar da onu izlemektedir. Bunların dışında kalıtsal metabolik hastalıklar, hepatik venöz çıkış tıkanıklığı da siroz sebebidir. Günümüz koşullarında yapılan tüm klinik ve laboratuvar araştırmalarına rağmen bir grup hastada sebep ortaya konamamakta ve bu hastalar idiyopatik veya kriptojenik siroz olarak tanımlanmaktadır. Etiyolojide;1- Kronik viral hepatitler (B, C, D), 2- Otoimmün hepatitler, 3- Alkol, 4- Biliyer hastalıklar: Primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit ve sekonder biliyer siroz, 5- Kalıtsal metabolik hastalıklar: Hemokromatozis, wilson hastalığı, alfa-1 antitripsin eksikliği, kistik fibrozis, glikojen depo hastalıkları, galaktozemi, Herediter tirozinemi, herediter fruktoz intolerans, herediter hemorajik telenjiektazi, porfiriya, abetalipoproteinemi ve byler's hastalığı, 6-İlaç ve toksinler: Metotreksat, amiodaron, 7-Venöz obstrüksiyonu: Budd-chiari sendromu ve venooklüzif hastalık, 8-Kalp yetmezliği: Kronik sağ kalp yetmezliği, triküspit

yetmezliği, 9-İntestinal by-pass cerrahisi: Jejunoileal by-pass, gastroplasti, 10-Diğer sebepler: sifilis, sarkoidoz, viral hepatit G, şistozomiazis, diabetes mellitus, mikotoksinler, malnutrisyon, obezite, 11-Kriptojenik (idiyopatik): Etiyolojisi bilinmeyen heterojen bir gruptur. Bu hastaların önemli bir kısmı post hepatik ve otoimmün gruba girmektedir. Bir kısmından ise nonalkolik hepatosteatoz sorumlu olabilir (8).

Batı ülkelerinde karaciğer sirozuna yol açan en önemli neden alkol iken, ülkemizde ise başlıca neden viral hepatitlerdir (5).

2.1.3 Sınıflama

Karaciğer sirozu morfolojik özelliklerine, fonksiyonel durumuna, klinik evresine ve etiyojisine göre sınıflandırılır. Günümüzde klinik uygulamalarda etiyojik ve klinik evreye göre sınıflama daha çok kullanılmaktadır.

2.1.3.1 Morfolojik

Karaciğer sirozu karaciğerin makroskopik görünümüne ve oluşan nodüllerin özelliklerine göre; makronodüler, mikronodüler ve mikst olmak üzere üç morfolojik tip olarak tanımlanmaktadır.

Bu morfolojik tiplerin özellikleri ise şöyledir.

1-Makronodüler siroz: Değişik çaptaki nodül ve septalarla karakterize olup, bazı nodüllerin çap 5 cm'ye ulaşabilmektedir. Septumlar genellikle kalındır. Postnekrotik siroz (kronik viral hepatitlere bağlı) bu gruba girer.

2-Mikronodüler siroz: Bir cm'den küçük, eşit çaptaki ufak nodüllerin arasında muntazam görünümlü, ince septumlar ile karakterizedir. Alkolik siroz bu gruba girmektedir.

3-Mikstnodüler siroz: Sirotik karaciğerlerin büyük kısmı bu gruba girer, makro ve mikronodüler tipin özellikleri beraber gözlenir.

2.1.3.2 Fonksiyonel

1-Aktif 2-İnaktif

2.1.3.3 Klinik Evresine Göre

1-Kompanse 2-Dekompanse

2.1.3.4 Etiyolojik

1-Viral hepatitler

2-Alkol

3-Metabolik hastalıklar: Hemokromatoz, Wilson hastalığı, Alfa-1 Antitripsin eksikliği, Tip4 Glikojenozis, Galaktozemi, Konjenital tirozinozis, Nonalkolik steatohepatit, Kistik fibrozis, Porfiriler, A hipervitaminozu ve intestinal by-pass.

4-Uzamış kolestaz

5-Hepatik venöz akım obstrüksiyonu: Venooklusif hastalık, Budd-Chiari sendromu ve konstriktif perikardit.

6-Bozulmuş immünite (otoimmün hepatit)

7-Toksinler (Metotreksat, amiodaron)

8-Hindistan çocukluk çağı sirozu

9-Olası nedenler: Malnutrisyon, infeksiyon, yenidoğan sifilizi, tüberküloz (Tbc), brusella ve sarkoidoz

10-Kriptojenik siroz: Etiyolojisi bilinmeyen heterojen bir gruptur. İngiltere’de sıklığı % 5-10 oranındadır. Laboratuar olanaklarındaki iyileşmeye bağlı olarak, bu hastaların önemli bir kısmı posthepatik ve otoimmün gruba girmiştir. Bir kısmından ise nonalkolik hepatosteatoz sorumlu olabilir (8).

Batı ülkelerinde karaciğer sirozuna yol açan en önemli neden alkol iken, ortadoğu ve bu kuşakta yer alan ülkemizde ise başlıca neden viral hepatitlerdir (5).

2.1.4 Patogenez

Karaciğer sirozu, birçok hastalığın sebep olduğu karaciğer parankiminde dejenerasyon, rejenerasyon ve fibrozis ile karakterize kronik bir süreçtir.

Siroz patogenezi 4 ana başlıkta ele alınabilir;

1.Karaciğer zedelenmesi ve rejenerasyon

2.Fibrozis / Fibrojeniz

3.Vasküler değişiklikler / yeniden yapılanma

4.Siroz / Fibrozis regresyonu

2.1.4.1 Karaciğer Zedelenmesi ve Rejenerasyon

Karaciğer zedelenmesi, enfeksiyöz ajanlar, immünolojik faktörler, ilaç ve toksik maddeler, metabolik bozukluklar, dolaşım bozuklukları, genetik ve çevresel faktörler gibi nedenlerle meydana gelebilir. Zedelenmenin erken döneminde hepatositlerde balonlaşma dejenerasyonu, steatoz ve Mallory-Denk cisimcikleri gibi morfolojik değişiklikler görülürken, etkenin devamlılığı durumunda apoptozis yada nekroz ile hücre ölümü gerçekleşmektedir (9).

Zedelenme sonrası tamir, rejenerasyon ve / veya fibrozis ile gerçekleşir. Rejenerasyon; iki farklı mekanizma ile oluşur.

1. Matür hepatosit ve kolanjiosit proliferasyonu

2. Kök hücre / Hepatosit progenitör hücre proliferasyonu

Masif kayıpların olmadığı, hafif-orta düzeydeki hücre ölümlerinde ve parsiyel hepatektomi sonrası karaciğer parankiminin kaybı durumunda esas devreye giren matür hepatositlerin ve kolanjiositlerin çoğalmasıyla oluşan rejenerasyondur. Her bir hepatosit en az 69 replikasyon geçirebildiği için, yaygın hücre kaybı da olsa akut hasarda kök hücre/progenitör hücreye gereksinim yoktur. Masif hücre kayıplarında, toksik hasarda ve hepatosit yaşlanmasına neden olan kronik hasarlarda ise periportal bölgedeki progenitör/kök hücre proliferasyonu uyarılır. Kronik hepatitlerde progenitör hücre aktivasyonu, inflamasyonun derecesi, fibrozis düzeyi ve hastalığın evresi ile korelasyon göstermektedir (10).

2.1.4.2 Fibrozis / Fibrojeniz

Fibrozis, tekrarlayan zedelenmelere bağlı karaciğerin “yara iyileşme” cevabı olarak görülebilir. Akut karaciğer hasarında, hücresel komponent rejenerasyon olup, fibrozis gerileyerek karaciğer normal yapısına dönebilir. Eğer karaciğer zedelenmesi kalıcı olursa, rejenerasyon ile doku kaybı yerine konulamaz ve çok daha geniş ekstrasellüler matriks depozisyonu ile skar formasyonu gelişir (9).

Fibrojeniz: ekstrasellüler matriks (ESM) artışı ve farklılaşması ile mikrovasküler yeni yapılanma sonucu parankim değişikliklerini içine alan bir süreçtir. Sirozda ESM kompozisyonu, etyoloji ne olursa olsun benzer olmaktadır. Skar dokusu, Tip I ve III (fibriler) kollajenler, proteoglikanlar ve glikoproteinlerden oluşur. Normalde ESM, karaciğer dokusunun %3'ten azını oluştururken sirotik KC'de ise %25-40'a ulaşabilir (9).

Karaciğer lobülünde hepatositler, santral ven etrafında ışnsal dizilim gösteren kordonlar yapar. Hepatositler arasında fenestralı endotel ile dşeli kapiller benzeri yapılar olan sinüzoidler bulunur. Endotel ile hepatositler arasındaki boşluğa “Disse Aralığı” adı verilir. Disse aralığında bulunan hepatik stellat hücreler (HSH) ise yağ depolayan ve A vitamini metabolizmasında yer alan modifiye fibroblastlar olup, ESM sentezinden sorumludur. Disse aralığında bulunan ESM karaciğerin “retiküler çatı”sını oluşturur (9).

Normal KC'de Tip I ve Tip III kollajen portal alan, perivenüler alan ve Disse aralığında; Tip IV ve Tip VI kollajen ise Disse aralığında bulunur. Sirotik KC'de ise özellikle Tip I olmak üzere, Tip I ve Tip III kollajen birikimi portal alanlar yanısıra lobül içinde sinüzoidlerin duvarı, Disse aralığı ve septalarda birikir. Total kollajen miktarı 3-10 kat artar (11). Tip-I kollajen ile Tip-III' ün birbirlerine olan oranları değişir. Normal karaciğerde Tip-I/Tip-III oranı 1:1 iken sirozda bu oran 4:1 olur (12). Disse aralığında Tip I ve III kollajen yanısıra, laminin ve fibronektinden oluşan bazal membran benzeri madde birikimi görülür. Bu birikim, hem Tip I kollajen birikimi için zemin hazırlar hem de hepatosit ile sinüzoid arasındaki madde geçişini engeller (13). Bazal membran benzeri madde birikimi ile sinüzoidal endotelde fenestrasyon kaybı “kapillarizasyon” olarak adlandırılır.

ESM yapım ve yıkımı matriks metalloproteinazlar (MMP), bu enzimlerin inhibitörlerini (TIMP) içeren kompleks bir süreçtir. Metalloproteinazlar, interstisyel kollajenaz, nötrofil kollajenaz, jelatinaz/Tip 4 kollajenaz, Stromelizin den oluşan geniş bir proteaz ailesi olup ESM'in degradasyonundan sorumludur. HSH'ler aktivasyonunun erken fazında MMPları ortama salarak ESM degradasyonunu sağlarken; tamamen aktive olduklarında TIMP-1 ve TIMP- 2 salınımı ve HSH sentezinin artmasıyla interstisyel kollajen depolanmasında artışa yol açar (9,14).

Fibrosis birikiminde rol oynayan hücreler hepatik myofibroblastlar olup, farklı hücresel kaynaklardan köken alabilirler; Hepatik stellat hücre aktivasyonu, Portal myofibroblastların aktivasyonu, kemik iliği kökenli mezenkimal kök hücreler, hepatosit ve / veya kolanjiositlerin mezenkimal geçişi köken alabilir (15). Bunlardan en önemli olanı hepatik stellat hücrelerdir. HSH'ler; Retinoid depolanması ve homeostazisi, MMP ve TIMP üretimi ile ESM yeniden yapılanması, büyüme hormonları ve sitokinlerin üretimi ve sinüzoidal lümenlerin kontraksiyon ve dilatasyonundan sorumludur (9).

HSH aktivasyonunda büyük oranda Kuppfer hücreleri ve inflamatuvar hücrelerden salınan sitokinler rol oynar. ESM değişimi, reaktif oksijen radikalleri, sinüzoidal endotel hücrelerinden salınan fibronektin ve zedelenen hepatositlerden salınan lipid peroksidasyon ürünleri parakrin etki ile HSH aktivasyonuna neden olmaktadır. Hepatosit apoptozis ve nekrozu sonucu ortaya çıkan hepatosit DNAsı HSH üzerindeki TLR9'a bağlanarak HSH migrasyonunu uyarır. Sonuçta normalde retinoid depo hücresi olan stellat hücreler “aktivasyon” sürecine girerek myofibroblasta dönüşürler ve proliferasyon (PDGF, TNF-alfa, EGF), kontraktilite artışı (ET-1), kemotaksis ve

fibrogenezde (TGF-P) rol oynarlar (15). HSH'ler fibrozisi yalnızca hücre sayısını artırarak değil, hücre başına düşen ESM üretimini de artırarak düzenlemektedirler.

Normal karaciğerde endotelin-1 (ET-1) ve nitrik oksit (NO) dengededir. Kontraktiliteyi en çok uyaran endotelin olup NO buna ters etkilidir. Aktive stellat hücreler, bu dengeyi ET-1 lehine değiştirdiği için, hem sinüzoidleri, hem de kollajenize fibröz septalarda bol miktarda bulduklarından genel olarak sirotik karaciğeri kontrakte ederek portal akımı engellemektedir (13).

2.1.4.3 Vasküler Değişiklikler / Yeniden Yapılanma

Vasküler organizasyonda bozulma, fibrozis/sirozun yalnızca bir sonucu değil, patogenezde rol alan önemli bir faktördür. Endotel geçirgenliğinin azalma, trombozlara bağlı vasküler yatak kaybı ve büyük damarlarda ve sinüzoidal seviyede kan akımında reorganizasyonda değişiklikler gelişmektedir (9).

Normal KC'de sinüzoidal bazal membran (BM) yoktur ve endotelde hücre yüzeyinin %2-3'lük alanını kaplayan 100 nm'lik fenestrasyonlar bulunur. Kronik hasarda, Disse aralığında ESM birikimi ve BM oluşumu endotel geçirgenliğini azaltarak, hepatosit perfüzyonunda azalmaya yol açar.

HSH aktivasyonu sonucu sinüzoidal akım direncinde artış, porto-santral köprüleşme fibrozisi sonucu portal akım ile santral ven arasındaki direkt şantlar gelişmesi, parankim perfüzyonunu engeller ve hepatositlerde iskemik hasara yol açar (9).

Anjiogenez; Fibrotik septa oluşumu, sinüzoidal kapillarizasyon ve Disse aralığında ESM birikimi sonucu parankim hücrelerinde gelişen hipoksi HIF-1 (hipoxia inducible transcription factor 1) salınımını uyarır ve anjiogenez tetiklenir. Bu süreçte salınan VEGF, NO, PDGF ve HGF gibi medyatörler de anjiogenezin gelişiminde önemli rol oynar (16). Köprüleşme fibrozisi ile birlikte, portal alanlarda neoanjiogenez portohepatik şantlara, fibröz septalardaki neoanjiogenez ise portal-santral şantlara yol açar. Portal ven ve hepatik arter aracılığı ile KC'e giren kan düşük dirençli yüksek akımlı (hızlı) kanallarla nodüllere uğramadan geçer. Sonuçta yüksek akımlı arteriyel sistemin, portal venöz sisteme yansması portal hipertansiyona yol açar. Zaman içinde

sirotik süreç ilerledikçe, hepatik ven obliterasyonu arttıkça kanın büyük kısmı parankimi yoksun bırakarak bu hızlı kanallardan geçerek akar. Sonuçta sirotik nodüllerdeki sinüzoidler normal yapısını korusa da yeterince perfüze olmazlar (9).

Parankimal Ekstinksiyon; Sirozun gelişim sürecindeki en önemli özellik “parankimal ekstinksiyon” olarak bilinen parankim kayıp lezyonlarıdır. Parankim kaybının nedeni ise karaciğer kan akımında ortaya çıkan, “konjestif hepatopati” olarak tanımlanan vasküler perfüzyon bozukluğudur. Konjestif hepatopati, genellikle hepatik venlerin tıkanması ile başlar, arterial akımın artışıyla daha da şiddetlenir. Karaciğerde meydana gelen içe akım ile dışa akım arasındaki dengesizliğin neden olduğu sinüzoidal konjesyonun siroz gelişiminin esas nedeni olduğu ileri sürülmektedir. Nekroinflamatuvar hasara bağlı oluşan küçük hepatik venlerde ve sinüzoidlerdeki obliterasyon başlangıçta komşu alandaki sinüzoidal dilatasyonla tolere edilebilir ancak zamanla pek çok hepatik ven tıkanır, kollateral drenaj yetersiz kalır ve konjestif hasar atrofiye ve hepatosit apoptozisine ilerler. Parankim kaybı sonucu, fibröz septa gelişir ve parankimal ekstinksiyon lezyonu (PEL) oluşur (17).

Parankimal ekstinksiyon (PE), yani ardışık hepatositlerin kaybı, hepatik ven artığıyla komşu portal alanların birbirine yaklaşmasına yol açar. PE, portal ven ve hepatik ven obstrüksiyonu aynı doku alanında ise gerçekleşir. Tek bir PE lezyonu (PEL) bir hepatik vene yakınlaşmış bir portal alanı tanımlar. PEL asinusun sınırlı bir alanını etkileyebileceği gibi, tüm lobu tutabilir. PEL boyutu oblitere olan hepatik ven boyutu ile doğrudan ilişkilidir (9). PEL birikmesi ile PEL agregatları oluşur ve sonuçta histolojik olarak siroz farkedilebilir düzeye ulaşır. PEL agregasyonu mekanizması ve hepatik ven obstrüksiyonuna bağlı oluşan hemodinamik değişiklikler siroz patogenezinde merkezi oluşturur (17).

2.1.4.4 Siroz / Fibrozis Regresyonu

Regresyon, oluşan fibröz dokunun ortadan kaldırılması ve hepatosit proliferasyonu ile yeniden organizasyonunu kapsayan bir süreçtir. Siroz uzun yıllardır geri dönüşümsüz olarak bilinirken, son yıllarda insanlarda ve bazı hayvan deneylerinde etyolojiye yönelik tedavi ile fibroziste geri dönüşümün olabileceği gösterilmiştir (14, 18, 19).

Hepatik myofibroblastların apoptozise uğraması, MMP / TIMP dengesinin değişmesi ve doku makrofajları fibrozis rezolüsyonunda kritik rol oynar (14).

Hepatositlerden ve çevredeki inflamatuvar hücrelerden salınan pek çok sinyal molekülü myofibroblast apoptozisinin regülasyonunda rol oynar. Ayrıca aktive myofibroblast ile Tipi kollajenin etkileşimi de pozitif feedback ile myofibroblast yaşam süresini ve fibrogenik aktiviteyi artırır. Yalnızca hepatik myofibroblastların kaybı fibrozisin rezolüsyonu için yeterli değildir. TIMP düzeyinin artmasını sağlayan hepatik myofibroblastların apoptozis ile sayısı azaldıkça, MMP/TIMP dengesi ESM yıkımını sağlayan MMP tarafına kayar ve ESM yıkımı gerçekleşir (14).

Hepatik fibrozis birbiriyle devamlılık gösteren 4 kategoride incelenebilir; 1) Sinüzoidal fibrozis 2) Septal fibrozis 3) Fibröz adezyonlar 4) Geniş ekstinksiyon alanları. Bu kategorilerde herhangi aşamada regresyon gelişebilir (19).

2.1.5 Klinik Bulgular

Karaciğer sirozu her yaşta görülebilen bir hastalıktır ve siroz geliştikten sonra etiyoloji ne olursa olsun sirozu klinik ve histolojik olarak birbirinden ayırmak zordur. Etiyolojiye özgü bulgular dışında, karaciğer sirozunun kliniği başlıca iki duruma; hepatosellüler yetmezlik ve portal hipertansiyona (PHT) bağlıdır. Kompanse ve dekompanse olarak iki klinik evresi vardır. Bulgular evrelere göre farklılık gösterir. Hastaların yaklaşık yarısı asit ve sarılık ortaya çıktıktan sonra (dekompanse evre) hekime müracaat eder, geri kalan hastalar ise nonspesifik yakınmalar ile veya tesadüfen yapılan rutin muayeneler esnasında tanınır (20).

2.1.6 Semptomlar

Halsizlik, yorgunluk, hafif ve sebebi belli olmayan ateş, iştahsızlık, bulantı, spontan burun veya diş eti kanaması, ciltte ekimozlar, kaşıntı, dispne, libido azalması, kas krampları, empotans, kılırlarda azalma ve dağılımında bozukluk, memelerde büyüme (erkeklerde), menstrüasyon değişiklikleri ve ödem görülebilir. Hastalarda gelişen portal hipertansiyona bağlı olarak GİS kanamaları siktir. Bu kanamalar başta özefagus varis kanamaları olmak üzere, duodenal ve gastrik

ülser, vasküler ektazi, portal hipertansif gastropati, portal koagulopati ve hemobilyaya bağlı olabilmektedir (21).

Yorgunluk, halsizlik, güçsüzlük: Siroz hastalarında çok sık görülür ve hastaların yarısında dikkati çekecek derecededir. Genellikle hissedilen yorgunluk, halsizlik gün boyunca giderek artar (Depresyonda ise sabah olan yorgunluk, gün içinde giderek azalır).

Bulanti ve kusma: Sirozlu birçok vakada görülebilir. Bulanti akut hepatitli hastaların prodromal döneminde dikkat çekicidir, kusma ise özellikle obstrüktif biliyer hastalıklarla ilişkilidir. Aşırı parasetamol alımı takibinde bulanti ve kusma sık görülür (22).

Kas kramplar: Ağrılı, istemsiz adele kasılmaları vardır. Sıklıkla bacak ve ayaklarda istirahatte gece oluşur ve asimetrik özellik taşır. Kas kramplarının asit varlığıyla düşük ortalama kan basıncıyla ve plazma renin aktivitesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (20).

Protein Enerji Malnütrisyonu: Kompanse sirozlu hastaların %20'sinde dekompanse hastaların %60'ında protein kalori malnutrisyonu oluşur. Oral alım azlığı buna katkıda bulunmaktadır. Nutrisyon durumu prognozla ilişkilidir. Sirozlu hastalarda kilo artışının en sık sebebi vücutta sıvı birikimidir (23).

İştahsızlık: Sık görülen bir semptomdur. Özellikle sarılığı olan hastalarda daha belirgin olmaktadır. İştahsızlık bazen kas ve adipoz dokuda azalma ve malnutrisyon bulguları ile birlikte ciddi derecede olabilir. Ancak vücutta sıvı birikimi (asit, ödem) varsa kilo kaybı tam değerlendirilemeyebilir (21).

Ateş: Genellikle asit infeksiyonları ile birlikte. Ancak alkolik sirozda yaklaşık %40, postnekrotik sirozda %10 oranında sebepsiz ateş görülebilir (21).

Dispne: Asitle birlikte plevral sıvı varsa dispne görülür. Hipoksemi hepatopulmoner sendroma veya sağ kalp yetmezliğine bağlı gelişebilir.

İmpotans ve seksüel disfonksiyon: Erkek alkolik siroz olgularının yaklaşık %70'inde, non-alkolik sirozluların da %25'inde impotans vardır. Feminizasyon ve hipogonadizm karaciğer yetmezliğinin derecesiyle korelasyon gösterir. Seksüel fonksiyonlar halsizlik ve depresyondan da etkilenir. Alkolik olgularda impotans, nonalkolik sirozlulardan daha şiddetli özelliğindedir.

Kadınlarda ise seksüel davranışlar çok değişkindir. Kadın hastalarda koitus ve cinsel istekte azalma, orgazm yokluğu ve dispareni vardır (20).

Portal hipertansiyona bağlı olarak özefagus varis kanamaları başta olmak üzere duodenal ve gastrik ülser, vasküler ektazi, portal hipertansif gastropati, portal kolopati ve hemobiliya gibi gastrointestinal sistem (GİS)kanamaları gelişebilir (20).

2.1.7 Fizik Bulgular

En sık rastlanılan bulgular şunlardır: Dudak çevresinde çatlak, dilde atrofi, solukluk, ikter, parotis büyüklüğü, temporal atrofi, ekstremitelerde adele atrofisi, spider anjioma, palmar eritem, testislerde küçülme, erkeklerde jinekomasti, tenar ve hipotenar atrofi, beyaz tırnak, dupuytren kontraktürü, çomak parmak, siyanoz, ödem, asit, pigmentasyon, splenomegali ve hipotansiyondur.

Spider anjiom: En sık olarak vena cava superiorun dağılım bölgesinde (yüz, eller, kollar, parmaklar, toraks) görülür. Santral bir arteriyolden çevreye dağılan çok sayıda küçük damar bir örümceğin bacaklarına benzer görüntü oluşturur. Büyüklükleri 1 mm ile 10 mm arasındadır, büyük olanlarda pulsasyon görülebilir. Arteriolun ortasına basmakla kaybolurlar. Hepatoselüler yetmezliğe bağlı olarak oluşan hormonal değişikliklerden östrojen metabolizmasındaki değişiklikler nedeniyle oluşur.

Palmar eritem: Avuç içinde tenar ve hipotenar kenarlarda, parmak pulpasında ve parmağın dorsal bölgesine kadar çepeçevre kızarıklık vardır. Avuç içinin ortası genellikle normaldir. Ayak tabanında da benzer kızarıklıklar olabilir. Palmar eritemin de östrojen metabolizmasındaki bozukluklara bağlı olduğu düşünülmektedir.

Beyaz tırnak: Tırnak yatağında normal pembe renk kaybolmuş ve yerini beyaz opasiteye bırakmıştır. Tırnak ucunda küçük pembe bir hat kalmıştır. Tırnak lanulası da kaybolabilir.

Çomak parmak: Genellikle hafif derecede çomaklama vardır. Hipertrofik osteoartropati ile ilişkilidir ve oksijen desatürasyonuna bağlıdır.

Dupuytren kontraktürü: Alkolik sirozla ilgili olan bir bulgudur. Palmar fasianın kalınlaşması ve kısalmasına bağlı olarak parmaklarda fleksiyon deformitesi meydana gelir.

Parotis büyümesi: Özellikle alkolik siroz olgularında görülür. Sıklıkla gözden kaçan ancak belirgin olgularda karakteristik bir yüz görünümü vardır. Parotislerde ağrı ve hassasiyet yoktur.

Pigmentasyon ve vitiligo: PBS ve diğer kolestatik orjinli sirozlarda, hemokromatoz ve porfiria kutanea tarda olgularında melanin pigmentinde diffüz artış olabilir. Pigmentasyonun aksine PBS'lu olgularda vitiligo da görülebilir.

Jinekomasti: Areola altındaki glandüler dokuda büyüme, areolada genişleme ve pigmentasyon vardır.

Testiküler atrofi: Vücut kıllarında azalma ve diğer feminizasyon bulgularıyla birlikte. Özellikle alkolik siroz ve hemokromatozis olgularında daha belirgindir.

Kanama ve morarma: Karaciğer fonksiyonlarındaki bozulmanın derecesine bağlı olarak spontan diş eti, burun kanaması, vücut ve ekstremitelerde ciltte morarmalar olabilir.

Glikoz intoleransı: Sirozlu hastaların %80'inde glikoz intoleransı vardır ama bunların %10-20'si gerçek diabetidir (24).

Peptik ülser: Sirozlu olgularda peptik ülser %11 oranında saptanmıştır.

Glomerülonefrit: Sirozu C hepatitine bağlı olanlarda kriyoglobulinemi ve membranoproliferatif glomerülonefrit gelişebilir (25).

2.1.8 Tanı

Siroz hastaları birçok klinikle karşımıza gelebilir. Bazı hastalar rutin fizik muayene esnasında tesadüfen tespit edilebilir. Bazı hastalarda hiçbir klinik yansıma olmayabilir. Eski otopsi serilerinde olguların %30'unda siroz tanısı konulduğu bildirilmektedir (26).

Hastanın hikayesi, fizik muayene bulguları tanı ve ayırıcı tanı için önemlidir. Altta yatan olası sebepleri saptamak, seyrini ve komplikasyonları öğrenmek için hastanın çok iyi sorgulanması, sistemik muayenesinin yapılması gereklidir. Hafif ateş, vasküler spider, palmar eritem, açıklanamayan epistaksis ve ayak bileği ödemi durumunda hastalık akla gelmelidir. Karaciğerin

başlangıçta sert olarak ele gelmesi ve splenomegali önemli tanısal bulgularıdır. Biyokimyasal ve görüntüleme yöntemlerine ek olarak gerekirse karaciğer biyopsisi ile tanı doğrulanmalıdır.

En sık laboratuvar bulgusu hafif transaminaz ve gama glutamil transpeptidaz (GGT) yüksekliğidir. Transaminaz değerlerinde aktif dönemde daha belirgin olmak üzere özellikle AST'de yükselme görülür. Sarılık, ensefalopati, asit, düşük serum albumini ve K vitamini ile düzelmeyen protrombin eksikliği karaciğer yetmezliği sonucunda meydana gelebilir.

Genellikle normokrom normositer anemi ve kanamalar geliştikten sonra da hipokrom mikrositer anemi görülür. Hipersplenizme bağlı olarak lökopeni ve trombositopeni ortaya çıkabilir (27). Purpura ve epistaksis düşük trombosit sayısı ve azalmış protrombin düzeylerine bağlı olarak oluşabilir.

Splenomegali ve özefagus varisleri portal hipertansiyon sonucunda gelişir. Endoskopide varis ve portal hipertansif gastropati gibi PHT bulgular saptanabilir (28). Bilirubin biliyer siroz dışında genellikle normaldir, yükselmesi dekompanse siroz geliştiğini yada bir komplikasyon olduğunu gösterir. Dekompanse siroz hastalar, genellikle asit ve sarılık ile başvururlar. Her yıl kompanse hastaların %10'u dekompanse hale geçer (29).

Ultrasonografi (US); karaciğer sağ lobun küçülmesi, sol lob ve kaudal lobda büyüme kapsüldeki retraksiyona bağlı irregüler kontür değişikliği, parankimal homojen yapının kaba granüler hale gelmesi gibi anatomik değişiklikler görülebilir. İlerlemiş hastalıkta karaciğer küçük, multinodulerdir, asit ve splenomegali saptanabilir. Doppler US'de portal dolaşım azalabilir (26).

Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans (MR); erken dönemde morfolojik değişiklikleri yansıtamayabilir. Ancak karaciğerdeki nodüler lezyonları, loblardaki atrofik ve hipertrofik değişiklikleri saptar ve ilerlemiş dönemde varisleri belirler (26). Karaciğer biyopsisi en kesin tanı kriteridir (26). Ancak özellikle dekompanse dönemde portal hipertansiyona bağlı belirtilerin bulunması karaciğer biyopsisi gereğini azaltır. Karaciğer biyopsisi genellikle US rehberliğinde veya perkütan, transjugular, laparoskopik veya intraoperatif olarak alınır.

2.1.9 Prognoz

Prognoz; etiyoloji, klinik (hastalığın tanı konulduğu andaki karaciğer hücre yetmezliği ve komplikasyonların varlığı), laboratuvar bulguları, histolojik lezyonun şiddeti ve tedavi olanaklarına bağlıdır. Genel olarak dekompanse sirozda tanı konulduktan sonra 3 yıl sağkalım %15 ve 5 yıllık sağkalım %7 ile %10 civarındadır.

Kompanse sirozlu hastaların dekompanse oranı yıllık %10 civarındadır (23). Hastalarda prognozu belirlemede kullanılan en önemli objektif parametre Child-Pugh sınıflamasıdır. Child-Pugh evresi hastanın prognozu ile korelasyon gösterir ve klinik olarak çok sık kullanılır (Tablo 1). Child-Pugh sınıflamasına göre siroz hastaları grup A, B, C olmak üzere 3 evreye ayrılır. Her olgu için parametrelerinin puanlarının toplanması ile elde edilen toplam puan 5-6 ise Child A, 7-9 ise Child B ve 10-15 arasında ise Child C olarak yorumlanır.

Tablo-1: Modifiye Child-Turcotte-Pugh Skoru

Puanlar	1	2	3
Ensefalopati	Yok	1-2	3-4
Asit	Yok	Hafif	Orta
Bilirubin (mg/dl) *	1-2	2-3	>3
Albumin (gr/dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
PT uzaması (saniye)	1-4	4-6	>6

Grup A=5-6 puan; Grup B=7-9 puan; Grup C=10-15 puan
(*) Primer biliyer siroz/Primer sklerozan kolanjitteki bilirubin düzeylerindeki düzeltme: < 4 mg/dl (1 puan), 4-10 mg/dl (2 puan), >10 mg/dl (3 puan)

Child-Pugh sınıflaması nakil hastalarının değerlendirilmesinde vazgeçilmez bir sınıflandırma olmasına rağmen listedeki hastaların sıralanmasında zayıf kalmaktadır (24). Bu nedenle birkaç parametrenin değerlerinin logaritmik transformasyonu ile oluşan MELD (Model for End-Stage Liver Disease) skorlar kullanılmaktadır (24). MELD skoru; hastanın INR (nternational normalized), bilirubin ve kreatinin değerlerinin logaritmik formül ile hesaplanması ile ortaya çıkan değerdir. MELD skor: $9.57 \times \log (\text{kreatinin mg/dl}) + 3.78 \times \log (\text{bilirubin mg/dl}) + 11.2 \times \log (\text{INR}) + 6.43$ formülü ile hesaplanmaktadır (25).

Karaciğer nakli, dekompanse karaciğer sirozuna sahip hastalar için tek kesin tedavi olmasına rağmen karaciğer nakli için sırada bekleyen hasta sayısı potansiyel karaciğer donörlerinin sayısının çok üstündedir. Bunun sonucu olarak, bekleme listesindeyken veya zamanla hastalığın ilerlemesinden dolayı listeden çıkarıldığı için ölen hasta sayısının artmasından dolayı MELD modelini kullanan ülke sayısı gittikçe artmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde birden fazla merkezde yapılan araştırmalar, MELD skora göre 3 aylık yaşam süresi tahmini yapılması konusunda Child-Pugh skora göre sisteminden daha doğru sonuçlar verdiğini ortaya koymuştur (25).

MELD kullanımının, prognoz tahmini açısından Child-Pugh sisteminden daha iyi bir tahmin ortaya koyduğu görülmüştür (26). MELD'in kullanımı, önemli cerrahi işlemler geçiren sirozlu hastalar için yararlıdır (27). Süreç içerisinde ortaya çıkan sirozla bağlantılı komplikasyonların prognostik bir tahmin belirleyici olarak kullanılmasının yanı sıra, MELD skorunun zaman içerisinde değişmesinin (DMELD) bir sefere mahsus elde edilen MELD skoruna oranla karaciğer nakli bekleyen siroz hastaları için daha doğru hayatta kalma tahmini yapılmasını sağladığını gösteren araştırmalar da mevcuttur (28).

Donörlerden elde edilen organlar hastalara paylaştırılırken nakilde en yüksek yarar sağlama göz önünde bulundurulmalıdır. Listede olan hastalardan nakil ameliyatı ile elde edilen risk ile MELD skoruna göre listede beklemesi arasında risk farkı aynı veya ameliyatta daha fazla ise hasta listede beklemeye devam etmelidir. MELD skoru 15'in altında olan hastalarda nakil ile elde edilen mortalite riski listede bekleme ile elde edilen mortalite riskinden yüksek olması nedeni ile düşük MELD skorlu hastalarda donör havuzunun kullanılması doğru bir yaklaşım değildir. Ayrıca MELD skoru yüksek olan (>30) hastalarda nakil sonrası mortalite oranlarının biraz daha yüksek olduğu da bilinmektedir (29).

2.1.10 Komplikasyonlar

Siroz komplikasyonlarının oluşması hastalığın dekompanse safhaya geçtiğini gösterir. Komplikasyon gözlemlendiği zaman komplikasyonlara sekonder yüksek morbidite ve mortalite oluşur. Bunların çoğu portal hipertansiyona bağlı olarak meydana gelir (30).

Karaciğer sirozunda görülen komplikasyonlar:

- 1- Özofagus varis kanamaları
- 2- Asit
- 3- Spontan assit enfeksiyonları
- 4- Hepatik ensefalopati
- 5- Hepatoselüler karsinoma
- 6- Hepatorenal sendrom
- 7- Hepatopulmoner sendrom
- 8- Hipersplenizm ve hematolojik bozukluklar
- 9- Enfeksiyonlar
- 10- Endokrin sistem: Hipoglisemi, feminizasyon, hipogonadizm
- 11- Gastrointestinal sistem (peptik ülser, safra taşları)

2.2 Prolidaz

2.2.1 Tanım

Prolidaz birçok memeli dokusunda ve mikroorganizmalarda dağılım gösteren, sitoplazmik, hidrolazlar sınıfına ait bir enzimdir. Hidrolazlar çeşitli bağların hidrolizini kataliz ederler. Prolidaz enzimi karboksil terminal pozisyonundaki prolin veya hidroksiprolin içeren dipeptitlerin hidrolizini katalizler. Uluslararası sınıflandırmaya göre; EC 3.4.13.9 sınıfında yer alır. (30).

2.2.2 Prolidazın Yapısı

Prolidaz glikoprotein yapısındadır ve ağırlık olarak %5 karbonhidrat içermektedir (31). Mn^{+2} prolidaz enzimi aktivitesini 5-10 kat arttırmaktadır. Mn^{+2} 'a ek olarak enzimin maksimum aktivitesi için aktif merkezinde arjinin ve anyonik aminoasit artıklarının olması gerekir (32). Proteazlar hep monomer yapıda olmasına rağmen prolidaz dimer yapı gösterir ve ancak bu şekilde katalitik aktivite gösterir. Doğal enzim için optimum Ph:7,6-7,8'dir ve izoelektronik nokta pH:4,4-4,5 olarak saptanmış olup bu değer yapıdaki asidik aminoasitlerin varlığını belirtmektedir (32).

2.2.3 Prolidazın İzoenzimleri

Dietiaminoetil selüloz dizi kromatografisi (DEAE) ile kültürlü deri fibroblast kültürlerinden ve normal insan eritrositlerinden ayrıştırılan prolidazın 2 formunun olduğu görülmüştür. Bunlar prolidaz I ve prolidaz II olarak isimlendirilmiştir. Bu iki izoenzim substrat spesifitesi ile bazı kimyasal özellikler bakımından farklılıklar gösterirler (33).

Prolidaz I'in molekül ağırlığı 112 kDa olup ve birbirini tamamlayan eşit molekül ağırlığında 2 subüniteden oluşur (56kDa) ve tüm insan dokularında bulunur. İminodipeptitlerin tamamıyla reaksiyona girmesine rağmen gly-pro dipeptitini tercih eder. Prolidaz II 'nin ise molekül ağırlığının 185 kDa'dur ve birbirine eş iki subüniteden (95 kDa) oluşmuştur. Prolidaz II'nin glisin-prolin dipeptidine karşı düşük bir aktivite gösterirken en yüksek aktiviteyi metionil-prolin dipeptidine karşı gösterdiği saptanmıştır. Prolidaz II plazmada bulunmamaktadır (34). Cosson ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda prolidaz I ve prolidaz II'yi kromatografik olarak ayırdıktan sonra izoenzimlerin farklı doku dağılımları gösterdiklerini bulmuşlardır (Tablo 2)(35).

Tablo-2: İnsan Prolidaz I ve Prolidaz II İzoenzimlerinin Doku Dağılımları (%)

	Prolidaz I	Prolidaz II
Karaciğer	53	47
Böbrek	62	38
ileum	3	47
Jejunum	53	47
Duadenum	42	58
Pankreas	22	78
Mide	42	58
Dalak	52	48
Beyin	36	64
Beyincik	44	56
Kalp	37	63
İskelet kası	34	66
Eritrositler	51	49

2.2.4 Prolidaz İnhibitörleri ve Aktivatörleri

Enzimin aktivasyonu için gerekli olan Mn^{+2} iyonu yerine başka metal iyonlarının ilavesi ile inhibisyon olduğu yapılan çalışmalarda gözlenmiştir. Bu çalışmalar domuz böbreği prolidazı üzerinde 1957 yılında yapılmıştır. Fe^{+2} , Co^{+2} , Ni^{+2} , Cu^{+2} , Zn^{+2} , Cd^{+2} , Ag^{+1} , Hg^{+2} , Pb^{+2} ve Pt^{+4} iyonlarının prolidazı inhibe ettiği bulunmuştur. Ortalama 0,001-0,0004 M aralığındaki konsantrasyonlarda glutatyon kullanıldığında optimal stabilizasyon ve aktivite sağlandığı ancak glutatyonun yüksek konsantrasyonunun inhibisyona sebep olduğu bulunmuştur. Aynı araştırmacılar iyodoasetamin ve p-kloromerküri benzoatın da enzimi inhibe ettiğine değinmişlerdir (36).

1988 yılında ise yapılan bir çalışmaya göre Mn^{+2} ve Fe^{+2} metal iyonlarının enzim aktivitesine önemli bir etkisi olmadığı bulunmuştur. Bundan başka Co'nin Leu-Pro dışındaki substratlara karşı prolidazı inhibe eder. Cu^{+2} , Hg^{+2} , Cd^{+2} , Zn^{+2} , Pb^{+2} iyonlarının da enzimi önemli derecede inhibe ettiği gözlenmiştir (37).

Kollajen yapısında yaklaşık her beş aminoasitten biri prolin veya hidroksiprolin olan kollajen, önemli bir destek proteindir. Kemik, diş, tendon, deri, damarlar gibi birçok dokuda yer almaktadır ve total vücut kollajeninin yaklaşık yarısı kemikte bulunmaktadır. Kemik yıkımı sürecinde osteoidler tarafından kollajen üretimi söz konusudur. Öte yandan kemik yapımı osteoblastlar tarafından tip I kollajen ve osteoidin ekstrasellüler formunu oluşturan diğer proteinlerin salgılanması ile başlatılır. Tip I kollajenin sentezindeki ilk basamak kollajenin alfa-1 ve alfa-2 zincirlerinin sentezinden sonra, kollajen zincirdeki pek çok prolin ve lizin kalıntısı hidroksillenerek hidroksiprolin ve hidroksilizin haline dönüşürler (38).

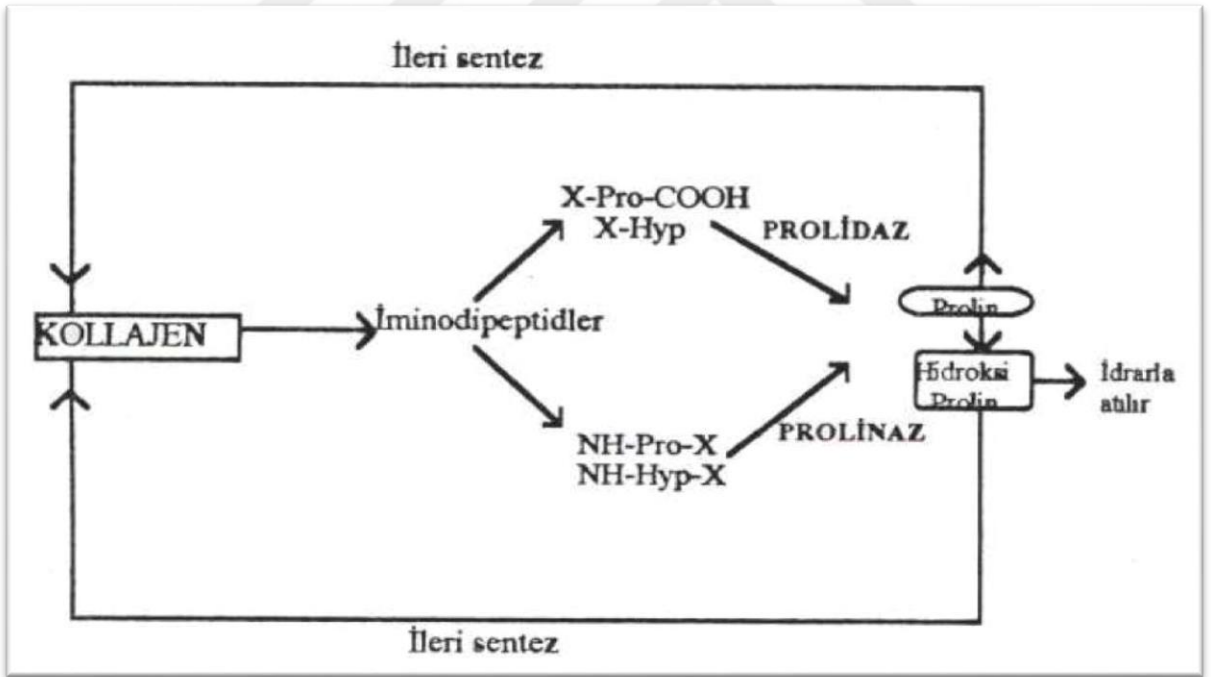
2.2.5 Prolidazın Kollajen Yapım ve Yıkımındaki Önemi

Interstisyel kollajenaz enziminin kollajen molekülünün amino ucuna yakın bir yüzeyine bağlanmasıyla kollajen yıkımı başlar. Kollajen molekülüne etkili enzim orjinal kollajen molekülünün üçlü sarmal yapıdaki %25 ve %75 kadarını taşıyan iki adet sarmal yapıda molekül açığa çıkarmaktadır. Sarmal yapıları dayanıklı olmayan bu küçük moleküllerin vücutta

parçalanması ile elde edilen polipeptitler, proteazlar tarafından daha küçük petitler veya serbest aminoasitlere yıkılmaktadır.

Prolidazın bütün bu biyolojik fonksiyonunun prolin döngüsüyle beraber kollajen dejenerasyon ürünleri ve diğer Xaa-Prolin dipeptidlerin metabolizması olduğu düşünülmektedir. Prolidaz C-terminalinde prolin veya hidroksiprolin bulunan dipeptidleri hücre içinde hidroliz eder. Prolin yeniden döngüye katılır ve yeni protein sentezinde kullanılırken hidroksiprolin idrarla atılmaktadır (39).

Kollajen dokudaki aminoasitlerin yaklaşık %25'ini prolin ve hidroksiprolin oluşturduğundan, prolidaz kollajen yıkımında önemli rol oynamaktadır. Kemik, tendon ve destekleyici membran dokularını ana bileşeni olan kollejen prolinin yapısal özelliklerine belirgin bir şekilde ilişkilidir. Prolidaz hücre içi protein yıkımının son basamağında, özellikle yüksek miktarda prolin içeren prekollajenin yıkımı aşamasında ve prolinin kollajen yapımı döngüsüne yeniden katılımında rol oynamaktadır (40). Kollajen yıkımında prolidaz ve prolinazın yeri aşağıdaki şekilde görülmektedir (Şekil 1)(40).



Şekil-1: Kollajen Yıkımında Prolidaz ve Prolidazın Yeri

2.2.6 Prolin ve Hidroksiprolin

Prolin ve hidroksiprolin prolidino halkasındaki azot atomuna bir hidrojen atomunun girmesi ile oluşmaktadır. Bunlar genelde iminoasit ismiyle adlandırılır. L-prolin aminoasitlerin hücre dışı havuzunun temel bileşenidir. Bunu sadece glutamin ve alanin aminoasitleri takip eder. Hidroksiprolin öncelikle vücut sıvılarında oligopeptitlerde bulunmaktadır. İnsanlarda hidroksiprolinin yapısı 4-hidroksi-L-prolin şeklindedir ve vücut sıvılarında daha az bulunur. Protein yapısında bulunan hidroksiprolin peptide bağlı prolinin hidroksillenmesi ile oluşmaktadır (32).

Prolin ve hidroksiprolin, kollajen yapısında yer alan en önemli aminoasitlerdir. Prolin türevleri olan 3-hidroksiprolin ve 4-hidroksiprolin karışık fonksiyonlu oksijenazlar kullanılarak polipeptit zincirinde bulunan prolin kalıntılarından elde edilmektedir (41).

2.2.7 Prolidaz Eksikliği Hastalığı

Prolidaz eksikliği ilk olarak 1968 yılında tanımlanmış olup, nadir görülen otozomal resesif metabolik bir bozukluktur (42). Prolidaz eksikliğinin insidansı 1 milyon doğumda 1-2'dir (43). Hastaların en önemli klinik belirtileri kronik bacak ülseri, splenomegali, mental retardasyon olup fazla miktarda iminodipeptidüri görülmektedir (42). Ayrıca sinüzit, otitis media yanı sıra anemi ve gama globulinlerin artması gibi hematolojik bozukluklara da rastlanmaktadır (44). Prolidaz eksikliğinde günlük 1-6 gr kadar prolinin dipeptid şeklinde kaybı olmaktadır. Enzim eksikliğinde diğer aminoasitlerin günlük kayda değer bir kaybı görülmemektedir (44). Bu sayılan belirtiler homozigotlarda görülürken, hastalık resesif olduğundan heterozigotlarda klinik anormallikler ve iminodipeptidüri de görülmemektedir. Bu kişilerde prolidaz seviyesi kontrollere göre yaklaşık % 50 daha düşük saptanmıştır (43).

2.2.8 Prolidaz Eksikliğinin Tanı ve Tedavisi

Tanı eritrosit, lökosit ve deri fibroblast kültüründe prolidaz aktivite ölçümü ile yapılabilmektedir. Ayrıca hastanın idrar ile atılan iminodipeptidlerin ölçümü de tanı da kullanılmaktadır (45).

Prolidaz eksikliği için etkin bir tedavi henüz tanımlanmamıştır. Prolinin diyetle ilavesi cilt belirtilerinde iyileşmeye sebep olmazken, Mn^{+2} ve askorbik asitin (C vitamini) diyetle ilavesi ise hem cilt lezyonlarında iyileşmeye, hem de iminodipeptidüri' de azalmaya sebep olmaktadır. Prolidaz aktivitesi içeren normal eritrositlerin hastalara transfüzyonu endojen prolidaz aktivitesini artırmakta, ancak cilt lezyonu ve imidodipeptidüriye etkisi olmamaktadır. Lezyonların tedavisinde cilt aşılı da başarısız olmuştur fakat topikal günlük L-prolin ve glisin uygulaması ayak ülserlerinde etkili olmuştur (43).

2.2.9 Diğer Hastalıklarda Prolidaz

Kollagen yıkımının son basamağı prolidaz aracılığı ile olmaktadır. Prolidaz kollagen sentezi ve hücre gelişiminde görevli prolinin dönüşümünde önemli rol almaktadır. Diyabetiklerde serum prolidaz aktivitesinin oldukça düşük olduğu saptanmıştır (46). Yapılan bir çalışma siroz hastalarında, serum prolidaz seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunduğunu ve kollagen döngüsünün insan karaciğerinde sirozun gelişimiyle değiştirdiğini ve prolidaz aktivitesinin bu dejeneratif karaciğer hastalığında kollagen metabolizmasının bozukluklarını yansıtabileceğini ortaya koymuştur (47). Kronik etanol ve selenyum verilen sıçanların karaciğerlerinde prolidaz I aktivitesi kontrollere oranla artmış bulunmuştur (47). Prolidaz aktivitesi birçok dokuda ve amniotik sıvıda belirlenmiştir (48). Plazma prolidaz aktivitesindeki artış fibrozisin bir indikatörü olarak kabul edilir (49).

2.3 Ürotensin II Peptidi ve Fonksiyonu

U-II řu ana kadar bilinen en kuvvetli vazokonstriktör peptittir. Kuvvetli vazokonstriktör olduğu bilinen endotelin-1'den dahi daha kuvvetli bir vazokonstriktör peptittir. U-II ilk olarak

yaklaşık 30 yıl önce teleost balığının nörosekretuar sisteminden izole edilmiştir. Peptid yapısındadır ve somatostatin ile benzer peptik sekansına sahiptir. U-II peptidi büyük bir öncül molekül olan prepro U-II molekülünden üretilir. Bu molekülün mRNA'sı vasküler endotel, kalp, lökosit, beyin, spinal kord, böbrek, karaciğer, adrenal bezler, hipofiz, dalak, lökositler, ince bağırsak, kolon, plasenta ve diğer dokularda izole edilmiştir. U-II reseptörü vasküler endotel, myokard, beyin, düz kaslar ve iskelet kaslarında, adrenal glandlarda, troidde, böbrek korteksinde bulunmaktadır. Plazma ürotensin düzeyleri renal yetmezlikte, konjestif kalp yetmezliğinde, diyabette, hipertansiyonda ve portal hipertansiyonda yüksek olarak bulunmuştur (50).

2.3.1 Kardiyovasküler Sistemdeki Rolü

U-II endotelin-1'e göre arterler üzerinde 50 kat venler üzerinde de 10 kat daha fazla vazokonstriktör etkiye sahiptir (51). Ancak klinik olarak etki endoteline verilen cevabın yaklaşık %30'u kadardır. Bu da muhtemelen hedef organdaki reseptör sayısına bağlıdır. U-II'nin vasküler yataktaki etkileri damarın cinsine ve boyutuna göre değişmekte olup insan ve hayvanlarda farklı özellikler gösterebilmektedir. Çalışmalar U-II'nin periferik vasküler sistemde bifazik etkiye sahip olduğu yönündedir (50, 52).

U-II'nin kalpte koroner vazokonstriksiyon, refleks taşikardi, fibrozis ve kardiyomiyozitlerde hipertrofiye yol açtığı saptanmıştır (53). U-II kuvvetli bir vazokonstriktör madde olduğu için hipertansiyondaki rolü araştırılmıştır. Deneysel olarak kedilere U-II infüzyonu sonrası ortalama kan basıncında ve sistemik arteriyel rezistansta artış görülmüştür. Hipertansif ve normotansif hastalar üzerinde yapılan küçük pilot bir çalışmada hipertansif hastalarda serum U-II düzeyleriyle kan basıncı arasında pozitif bir korelasyon izlemiştir (50).

U-II kalp yetmezliğinde rol oynadığı düşünülen çok sayıda molekülden biridir. Son dönem kalp yetmezliği olan hastalarda kardiyomiyozitlerde U-II'nin ekspresyonunun ve reseptörünün arttığı ifade edilmiştir. U-II'nin subendokardiyal myozitlerdeki ekspresyonunun da artışının kalp yetmezliğinde rol oynadığı düşünülmektedir (54). Bunun yanı sıra diyastolik kalp yetmezliğinde U-II seviyeleri yüksek olarak bulunmuştur. Burada dikkati çeken bir nokta U-II'nin normal sağlıklı bireylerde cilt damarlarında vazokonstriksiyon, kalp yetmezlikli hastalarda ise vazodilatasyona yol

açmasıdır; bu da muhtemelen kalp yetmezlikli hastalarda endotel disfonksiyonu da bulunduğundan U-II'nin vazokonstriksiyon etkisinin ortaya çıkmasına bağlıdır (50).

2.3.2 Renal Sistem Sisteki Rolü

İzole edilen balıklarda U-II sodyum trasportu, glukoz ve lipid metabolizması üzerine etkili bulunmuştur. U-II'nin tübüloglomerüler geri besleme ve glomerüler filtrasyon hızının (GFR) refleks kontrolü ile GFR'nin regülasyonunda rol oynayabilmektedir (52). Böbrekte U-II vazodilatör ve natriüretik etkiye sahiptir. Tip 2 diyabetli hastalarda plazma ve idrar ürotensin II seviyeleri renal fonksiyonları bozuk olanlarda normal olanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Diyabetik nefropatide tübüler epitel hücrelerde U-II ve U-II reseptör ekspresyonunda dramatik artışlar gözlenmiştir (55).

2.3.3 Pulmoner Hipertansiyon

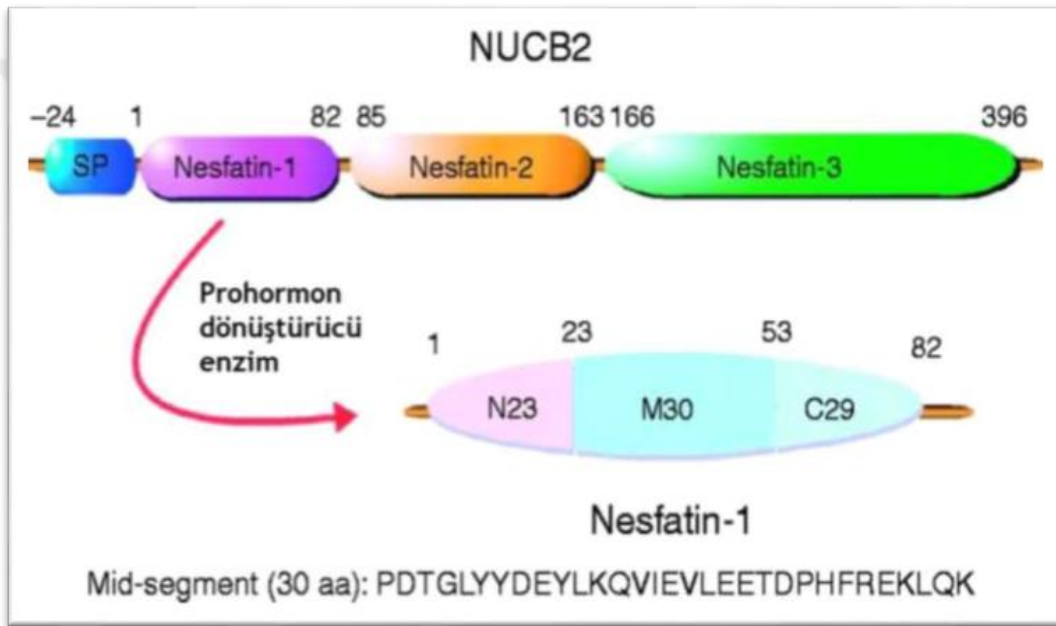
Pulmoner hipertansiyonun progresyonunda ve başlangıcında endotel disfonksiyonun merkezi bir rol oynadığı için U-II'nin vazokonstrüktif etkisinden dolayı patogeneizde önemli bir rol oynayabilir. Pulmoner hipertansiyonlu ratlarda endotel ve düz kas hücrelerinde U-II benzeri immünreaktivite artmıştır (56).

2.3.4 Diğer Etkileri

Bunun dışında beyinde, spinal korda ve motor nöronlarda U-II reseptörleri ve U-II benzeri immün reaktivite saptanması U-II'nin santral sinir sistemindeki muhtemel rolünü göstermektedir. Diyabet hastalarında plazma U-II seviyelerinin yüksekliği kan glukoz seviyesinden bağımsızdır. Yine karaciğer sirozuna bağlı portal hipertansif hastalarda da ürotensin seviyeleri atmış olarak bulunmuştur. Ayrıca TSH ve prolaktin düzeyi üzerine etkileri ve pankreastan insülin salınımını arttırdığı tespit edilen diğer bulgulardır (50,57).

2.4 Nesfatin-1

İlk kez 2006 yılında Oh I ve arkadaşları tarafından tanımlandı ve NUCB2 adı verildi (58). Daha sonra yağlara etki eden protein ve Nesfatin isimleri verildi. NUCB2 beslenme regülasyonunda görevli nücleuslar tarafından hipotalamusta sekrete edilir. NUCB2 toplam 396 aminoasitten oluşan bir protein olup 24 aminoasitlik bir sinyal peptidini oluşturur ve iştahın kontrolünde görev alır (59). NUCB2 prohormon konvertaz enzimi tarafından parçalanır ve nesfatin 1 (1-82), nesfatin 2 (85-163), nesfatin 3 (166-396) adında üç farklı ürün ortaya çıkar (Şekil 2).



Şekil-2: Nesfatin Yapısı (60)

Nesfatin-1 NUCB2'nin N-terminal parçasından derivate edilen 9,8 kDa moleküler ağırlığa sahip 81 aminoasit peptidten oluşur. NUCB2'nin parçalanma ürünlerinden sadece nesfatin 1'in yeme davranışını ve vücut ağırlığını azalttığı gösterilmiştir (61). Nesfatin 1'in yiyecek alınımını baskılaması leptinden bağımsız ancak melanokortin $\frac{3}{4}$ reseptörüne bağımlı bir mekanizma yardımıyla olduğu yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur (61). Sıçan beyin-omurlik sıvısı NUCB2'den türeyen bir aminoterminal fragmenti olan nesfatin 1'i içermekte ve bunun miktarı açlık koşulları altında hipotalamik çekirdekte azalmaktadır. NUCB2'nin nesfatin 1'e dönüşümü

yiyecek alınımının baskılanmasında gereklidir. Bu molekülün C terminal fragmenti besin düzenlenmesinde rol oynamamaktadır. Buna karşılık N terminali ise besin alınımında önemli rol oynamaktadır ve nesfatin 1'de NUCB2'nin N terminal bölgesinden kaynaklanan bir fragmenttir. Nesfatin 1; N23 (1-23), M30 (24-53), C29 (54-82) olmak üzere 3 alt segment içermektedir. Bu 3 alt segmentten M30; nesfatin 1'in besin alınımı üzerinde etkili olan kısmıdır (62).

İmmünoboyama çalışmalarında; sıçanların NUCB2/nesfatin 1 içeren proteinleri iştah ve metabolizmanın düzenlenmesinde önemli rol oynayan hipotalamusun paraventricüler (PVN), arkuat (ARC), supraoptik ve trakt solitarius çekirdeklerinde, lateral hipotalamik alan, dorsomedial hipotalamik çekirdek, zona inserta, spinal kordun hücre gövdeleri (akson terminalinde bulunmamaktadır), vagusun dorsal çekirdeği ve hipofiz bezinde bulunduğu gösterilmiştir (62). Nesfatin 1 sadece beyin dokularında değil aynı zamanda adipoz doku, mide, pankreas adacıkları, karaciğer, testis gibi periferel dokularda da bulunmaktadır (63).

Nesfatin 1 ve melanokortin arasındaki etkileşimi aydınlatmak için birçok çalışma yapılmaktadır. Nesfatin 1'in melanin konsantrasyonu artırıcı hormon (MKH) ile birlikte tuberal hipotalamik nöronlardan eksprese edildiği gösterilmiştir. Nesfatin 1'in MKH ile birlikte salınması sadece gıda alınımının düzenlenmesinde değil aynı zamanda MKH sinyallenmesi ile ilişkili beyin fonksiyonlarının düzenlenmesinde, otonom regülasyonunda, stres, ruh hali ve bilinçli uykuda rol almaktadır.

2.4.1 Nesfatin 1'in Periferel Dokulardan Salınımı ve Biyolojik Etkileri

2.4.1.1 Adipoz Dokudan Salınımı

Ramanjaneya ve arkadaşları tarafından insan ve fare adipoz dokusunda Nesfatin 1 protein ve NUCB2 mRNA sekresyonu ve dağılımı olduğu gösterilmiştir (63). Bu sekresyon subkutan adipoz dokuda visseral adipoz dokuya göre belirgin derecede daha fazladır. Nesfatin 1 adipositlerin gelişimi ve farklılaşmalarında da major rol oynarlar. Tsuchiya ve arkadaşları nonobez kişilerle karşılaştırıldığında VKİ yüksek olan kişilerde Nesfatin 1 düzeylerinin belirgin derecede düşük olduğunu göstermişlerdir (64). Nesfatin 1 yeni tanımlanmış bir adipokindir, olasılıkla önemli

patofizyolojik etkilere sahiptir. Bu etkileri ile VKİ, vücut yağ oranları, yaş, cinsiyet ve ilgili hastalıklar arasındaki ilişki henüz netlik kazanmamıştır.

2.4.1.2 Pankreas Ekspresyonu ve İnsülin Salınımı

Foo ve arkadaşları yaptıkları çalışmada immunfloresan yöntemi ile hem insan hemde rat pankreas beta hücrelerinde görülen ancak pankreasın diğer adacık hücrelerinde (α , δ , PP) görülmeyen NUCB2 immunreaktivitesi olduğunu göstermişlerdir (65). Hatta insülin ve Nesfatin 1'in eş zamanlı salındığını iddia etmişlerdir. Bu eş zamanlı salınım özellikle beta hücresinde glukoz varlığında daha belirgin olmaktadır ve bu durum Nesfatin 1'in insülinotropik bir etkisi olarak yorumlanmaktadır (66). Ayrıca Tip-II DM'li hastaların adacık hücrelerinde NUCB2 ekspresyonunda azalma olduğu görülmüştür. Ancak bu azalmanın mekanizması henüz net olarak açıklığa kavuşmamıştır.

2.4.1.3 Diğer Dokular

Stengel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gastrik mukozaya göre çok daha düşük miktarda olmakla birlikte kalpte de NUCB2 ekspresyonu gözlenmiştir (66). Garda-Galiano arkadaşlarının yaptığı çalışmada Nesfatin 1'in hem rat hem de insan testisinde Leydig hücrelerinde eksprese edildiği görülmüştür (67). Nesfatin 1'in hipotalamo-hipofizer-ovaryan aks üzerine düzenleyici etkisi olduğu gösterilmiştir (68). Nonalkolik steatohepatit hastalarında yapılan bir çalışmada serum nesfatin 1 düzeyi azaldığı tespit edilmiş (69).

3. MATERYAL VE METOD

Mayıs 2014-Haziran 2015 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Araştırma Uygulama Hastanesi'nin iç hastalıkları kliniği ve gastroenteroloji kliniğine başvuran, poliklinikte takipli ve yatarak tedavi gören 97 siroz hastası alındı. Hastalar klinik evreye göre kompanse ve dekompanse olarak 2 gruba ayrıldı. 43 kompanse karaciğer sirozu olan hasta grup 1 olarak; 54 dekompanse siroz hastası grup 2 olarak ve hastaneye herhangi bir sebeple başvuran 51 sağlıklı kontrol grubu grup 3 olarak alındı. Bu çalışma için hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam ve hastanemizden 2. Helsinki deklarasyonunda belirtilen özelliklere uygun etik kurul onayı alındı.

Çalışmaya alınan hastalar, karaciğer biyopsisi ve/veya klinik ve laboratuvar olarak biyokimya ve ultrasonografik değerlendirmeye dayanan bulgular sonucu karaciğer sirozu tanısı almış olan hastalar alındı. Çalışmaya dâhil edilen hastalardan cinsiyet, yaş, hipertansiyon, diabet, iskemik kalp hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, obezite açısından detaylı anamnez alındı. Hastaların kilo ve boyları kayıt edildi ve VKİ hesaplandı. Kullandıkları ilaçlar ve hastalık yılı kayıt edildi.

Hastaların ve sağlıklı gönüllülerin fizik muayeneleri yapıldı. Özofagus varis kanaması, asit, hepatik ensefalopati gelişen hastalar dekompanse siroz kabul edildi. Siroz hastalığının sınıflaması fonksiyonel, etyolojik ve klinik evreye göre yapıldı. Karaciğer hastalığının şiddeti Child-Pugh skorlaması ve MELD skoru yöntemi ile değerlendirildi.

Çalışma gruplarındaki her bir bireyin ön kol venöz damarından alınan 5 cc kan örnekleri biyokimya tüplerine konuldu. Daha sonra prolidaz, ürotensin 2 ve nesfatin düzeylerinin ölçüleceği serum örneği elde etmek için tüpler 10 dakika kadar 1500 r/dak devir hızında santrifuj edildi. Elde edilen tüm serum örnekleri etiketlendikten sonra analiz edilecekleri güne kadar biyokimya laboratuvarında derin dondurucuda -85°C'de saklandı.

Hasta ve kontrol gruplarından alınan serum örnekleri prolidaz cusabio marka, ürotensin 2 düzeyi blue gene marka ve nesfatin düzeyi boster marka kit kullanılarak elisa yöntemiyle çalışılmıştır.

İstatistiksel analizler S.P.S.S. 20,0 (SPSS Inc, Chicago, IL, U.S.A.) istatistiksel paket programında yapıldı. Çalışma verilerinin tanımlayıcı istatistiksel sonuçları, parametrik veriler için

aritmetik ortalama \pm standart sapma, nonparametrik veriler için minimum, maksimum ve medyan olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uyup uymadıkları Kolmogorov-Smirnov test ile incelendi. Kategorik değişkenler için gruplar arası karşılaştırmalarda Pearson Ki-kare test kullanıldı. Parametrik dağılım gösteren veriler için One-Way ANOVA ve Post Hoc analizi için Bonferoni test kullanıldı. Nonparametrik veriler için ise Kruskal-Wallis ve fark oluşturan grupların saptanması için Mann-Whitney U testi kullanıldı. $P<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 Demografik Özellikler

Çalışmaya 43 kompanse siroz, 54 dekompanse siroz ve 51 kontrol hastası olmak üzere 148 hasta alındı. Kompanse siroz grubunda yaş ortalaması $50,74\pm 15,9$ (19-85) Dekompense siroz grubunda yaş ortalaması $56,56\pm 15,1$ (19-89) kontrol grubunun yaş ortalaması $44,75\pm 11,4$ (18-72) idi. Hastaların yaş, VKİ, cinsiyet dağılımı Tablo 3'te gösterildiği gibiydi. Hastaların siroz etiolojisinde tüm siroz hastalarında en sık neden 60 hastayla (%61,8) viral nedenler olarak tespit edildi. Viral nedenler içerisinde 30 hasta ile en sık izole HBV yer alırken 2 hastada HBV+HCV ve 11 hastada HBV+HDV birlikteliği mevcuttu. Kompanse ve dekompanse siroz grubunda da en sık siroz nedeni viral nedenler ve viral nedenler içerisinde en sık HBV olarak tespit edildi. Hastaların siroz etiolojisi Tablo 4'te gösterildiği gibidir. Hastaların ve sağlıklı kontrol bireylerinin bakılan laboratuvar tetkiklerinin sonuçları Tablo 5 ve Tablo 6'da gösterildiği gibiydi.

Tablo-3: Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri

	KOMPANSE SİROZ (N=43)	DEKOMPANSE SİROZ(N=54)	TÜM SİROZ (N=97)	KONTROL (N=51)	P ₁ DEĞERİ	P ₂ DEĞERİ	P ₃ DEĞERİ	P ₄ DEĞERİ
YAŞ (YIL)	50,74 \pm 15,9	56,56 \pm 15,1	53,98 \pm 15,6	44,75 \pm 11,4	0,131	<0,001	0,143	0,050
CİNSİYET (E/K)	29/14	28/26	57/40	18/33	0,005	0,254	0,361	0,006
VKİ (kg/m ²)	26,74 \pm 4,0	26,59 \pm 5,0	26,66 \pm 4,6	28,22 \pm 4,8	0,459	0,273	1	0,064
P ₁ :Kompanse Siroz-Kontrol, P ₂ :Dekompanse Siroz-Kontrol, P ₃ :Kompanse-Dekompanse Siroz, P ₄ :Tüm Siroz-Kontrol grupları arasındaki P değeri, P<0,05: Anlamlı								

Tablo-4: Hastaların Siroz Etiyolojisinde Rol Alan Nedenler

	TÜM SİROZ HASTALARI	KOMPANSE SİROZ	DEKOMPANSE SİROZ
HBV	30	15	15
HCV	17	5	12
HBV+HCV	2	1	1
HDV	11	4	7
WILSON	5	3	2
OTOİMMÜN HEPATİT	1	1	0
HEMAKROMATOSİZ	1	0	1
ALKOL	1	0	1
KRİPTOJENİK	26	13	13
DİĞER NEDENLER	3	1	2
TOPLAM HASTA (N=97)	97	43	54

Tablo-5: Hasta ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Sonuçları

	Kompanse Siroz	Dekompanse Siroz	Tüm Siroz Hastaları	Kontrol	P₁	P₂	P₃	P₄
PROLİDAZ (IU/l)	5418,50±1522,24	3534,93±1157,13	4369,91±1624,08	5977,40±1029,70	0,091	<0,001	<0,001	<0,001
ÜROTENSİN-2 (ng/ml)	16,37±4,96	23,24±7,21	20,24±7,16	23,48±6,15	<0,001	1	<0,001	0,121
NESFATİN (ng/ml)	163,04±49,91	271,91±88,97	224,27±91,85	175,27±47,19	1	<0,001	<0,001	<0,001

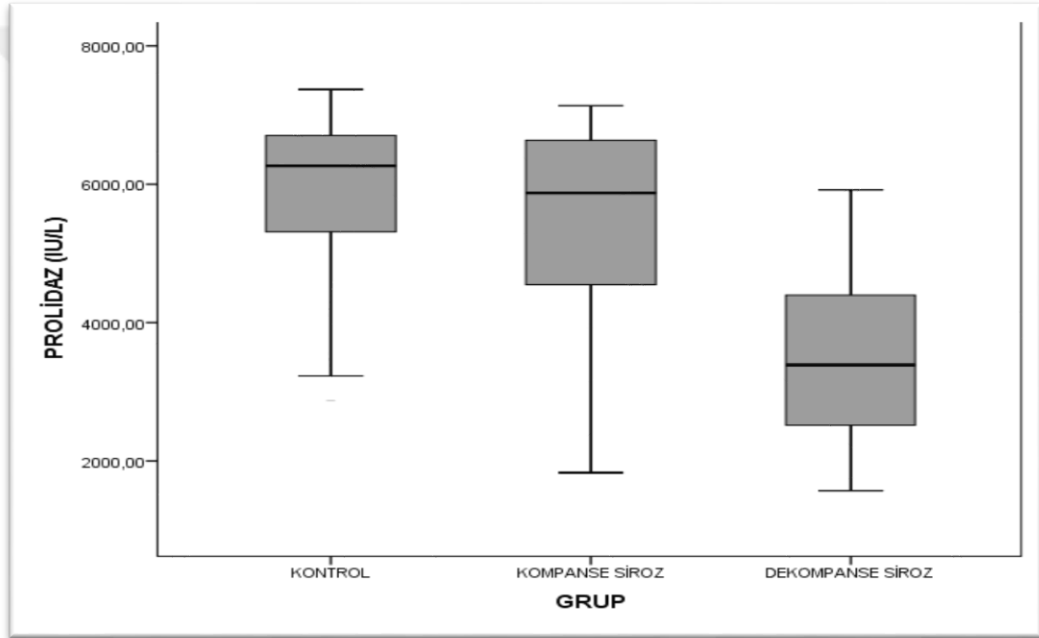
P₁:Kompanse Siroz-Kontrol, P₂:Dekompanse Siroz-Kontrol, P₃:Kompanse-Dekompanse Siroz, P₄:Tüm Siroz-Kontrol grupları arasındaki P değeri, P<0,05: Anlamlı

Tablo-6: Hastaların Laboratuvar Sonuçları

	Kompanse Siroz	Dekompanse Siroz	Tüm Siroz Hastaları	P
WBC (10e3/uL)	7,90±8,77	8,24±5,49	8,08±7,09	1
HEMOGLOBİN (g/dL)	13,1±2,7	11,6±2,3	12,3±2,6	0,016
TROMBOSİT (10e3/uL)	109±50	138±125	125,09±99,33	0,454
GLİKOZ (mg/dl)	127±69	136±113	132,21±95,63	1
ÜRE (mg/dl)	33±21	53±37	43,89±32,42	0,007
KREATİNİN (mg/dl)	0,83±0,43	1,23±1,51	1,05±1,17	0,269
AST (U/L)	96±260	73±69	82,98±177,47	1
ALT (U/L)	73±182	46±49	58,39±126,46	0,889
ALP (U/L)	163±154	153±143	157,38±147,07	1
GGT (U/L)	103±130	102±168	102,59±151,42	1
TBİL (mg/dl)	1,65±1,33	3,90±5,36	2,90±4,23	0,024
DBİL (mg/dl)	0,80±0,76	2,24±3,56	1,60±2,78	0,030
ALBUMİN (g/dl)	3,45±0,64	2,73±0,77	3,05±0,79	<0,001
GLOBİLİN (g/dl)	3,96±0,59	4,05±0,91	4,01±0,79	1
Na (mmol/L)	139±4	135±6	136,67±5,19	0,013
K (mmol/L)	4,15±0,56	4,44±0,88	4,3±0,76	0,185
Ca(mg/dl)	8,88±0,71	8,54±0,69	8,68±0,71	0,056
PTZ (sec.)	19,34±25,84	21,92±13,45	20,78±19,76	<0,001
MELD	10,44±4,02	16,72±8,82	14,01±7,77	<0,001
Child-Pugh Skoru	6,15±1,04	9,11±2,23	7,83±2,33	<0,001
P:Kompanse-Dekompanse Siroz arasındaki P değeri, P değeri, P<0,05: Anlamlı				

4.2 Prolidaz Sonuçları

Ortalama prolidaz değerleri tüm siroz hastalarında $4369,9 \pm 1624,0$ u/l, kompanse siroz grubunda $5418,5 \pm 1522,2$ u/l, dekompanse siroz grubunda $3534,9 \pm 1157,1$ u/l, kontrol grubunda ise $5977,3 \pm 1029,7$ u/l olarak bulundu. Buna göre tüm siroz hastalarında ve dekompanse siroz hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p < 0,001$). Kompense siroz hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). Kompense siroz, dekompanse siroz ve kontrol grubu arasında serum prolidaz düzeylerinin ortalama, standart sapma ve dağılımları Grafik 1’de görüldüğü gibiydi.

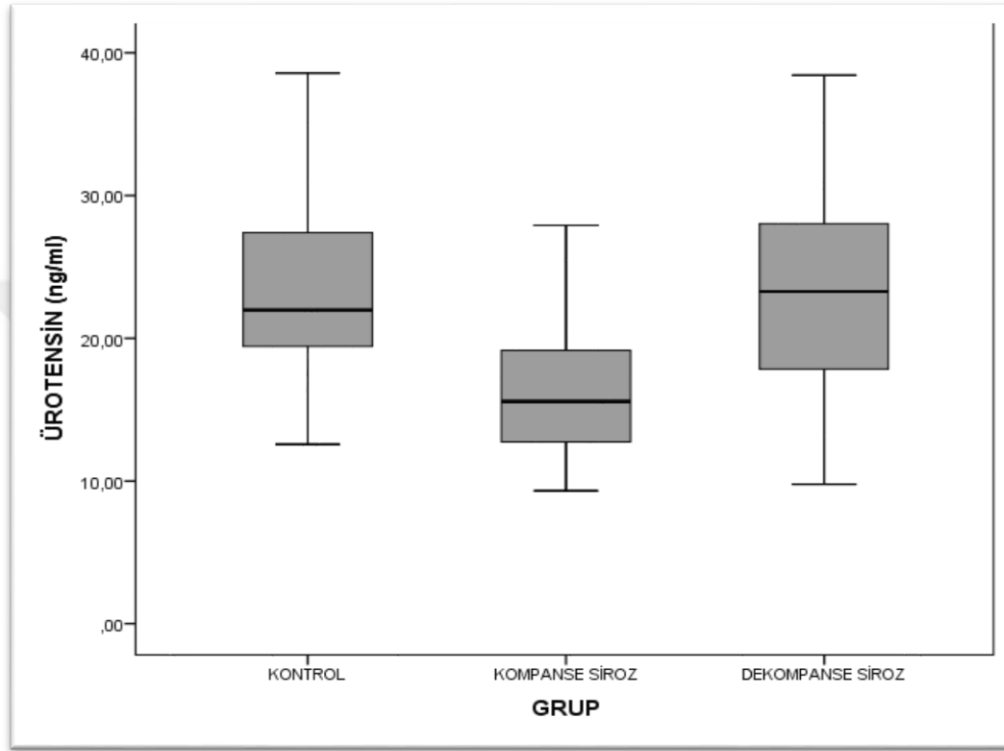


Grafik-1: Kompense siroz, dekompanse siroz ve kontrol grubu arasında serum prolidaz düzeylerinin ortalama, standart sapma ve dağılımları (IU/L)

4.3 Ürotensin 2 Sonuçları

Ortalama ürotensin 2 değerleri tüm siroz hastalarında $20,2 \pm 7,1$ ng/ml, kompanse siroz grubunda $16,3 \pm 4,9$ ng/ml, dekompanse siroz grubunda $23,2 \pm 7,2$ ng/ml, kontrol grubunda ise $23,4 \pm 6,1$ ng/ml olarak bulundu. Buna göre kompanse siroz hastalarında kontrol grubuna göre

istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0,001$). Dekompanse siroz ve tüm siroz hastalarında kontrol grubuna göre fark saptanmadı ($p>0,05$). Kompanse siroz, dekompanse siroz ve kontrol grubu arasında serum ürotensin 2 düzeylerinin ortalama, standart sapma ve dağılımları Grafik 2’de görüldüğü gibiydi.

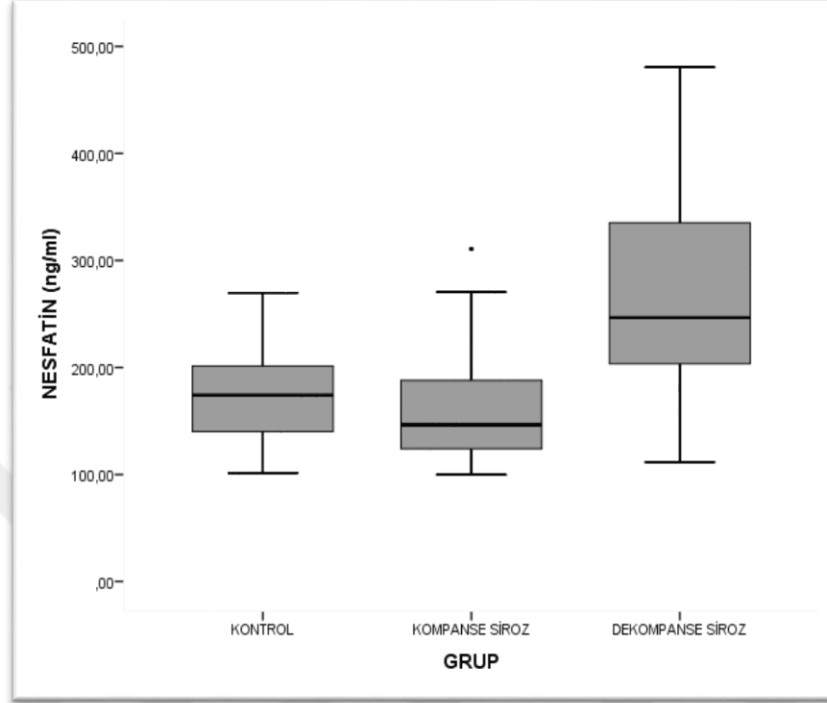


Grafik-2: Kompanse siroz, dekompanse siroz ve kontrol grubu arasında serum ürotensin 2 düzeylerinin ortalama, standart sapma ve dağılımları (ng/ml)

4.4 Nesfatin Sonuçları

Ortalama nesfatin değerleri tüm siroz hastalarında $224,2\pm91,8$ ng/ml, kompanse siroz grubunda $163,0\pm49,9$ ng/ml, dekompanse siroz grubunda $271,9\pm88,9$ ng/ml, kontrol grubunda ise $175,2\pm47,1$ ng/ml olarak bulundu. Buna göre tüm siroz hastalarında ve dekompanse siroz hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$). Kompanse siroz hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Kompanse

siroz, dekompanse siroz ve kontrol grubu arasında serum nesfatin düzeylerinin ortalama, standart sapma ve dağılımları Grafik 3'te görüldüğü gibiydi.



Grafik-3: Kompanse siroz, dekompanse siroz ve kontrol grubu arasında serum nesfatin düzeylerinin ortalama, standart sapma ve dağılımları (ng/ml)

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışma kompanse karaciğer sirozu, dekompanse karaciğer sirozu ve tüm siroz hastalarında serum prolidaz, ürotensin 2 ve nesfatin düzeylerini kontrol hasta grubuyla değerlendiren bir çalışma olup çalışmanın ana sonuçları şunlardır.(i) Prolidaz düzeyi dekompanse siroz ve tüm siroz hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu. (ii) Ürotensin 2 kompanse siroz hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu. (iii) Nesfatin dekompanse siroz ve tüm siroz hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

Karaciğer sirozu birçok nedene bağlı olarak gelişebilen hepatoselüler hasar ve buna eşlik eden iltihabi infiltrasyon söz konusudur. Uzun süre devam eden iltihabi infiltrasyon karaciğerde aşırı bağ dokusu birikimi olarak ifade edebileceğimiz fibrozise neden olmakta, gelişen fibrozis karaciğerin normal yapısı ile mikrovasküler ilişkilerini bozmakta ve devam eden bu süreç neticesinde karaciğer sirozu gelişmektedir (1). Patogenezde tekrarlayan zedelenme sonrasında gelişen fibrosizin ortadan kaldırılamaması, vasküler değişiklikler gibi nedenlerin rol aldığı bilinmektedir. Çalışmamızda kolejen yıkımında rol alan prolidaz enzim düzeyi, vazokonstriktör peptit olan ürotensin 2 ile beslenme regülasyonunda rol alan nesfatin düzeyini siroz hastalarında değerlendirmeyi ve bunun siroz hastalarında bir markır olarak kullanılabilirliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Kollagenin metabolik döngüsünde prolidaz spesifik bir enzim olduğu için prolidazın önemi büyüktür. Kollagenin yıkımında ve prolinin kollagen yapımı döngüsüne yeniden katılımında prolidaz aktif görev almaktadır. Prolidaz kollagen yapısındaki prolinin glisil ile yaptığı peptid bağını yıkan tek enzim olmasından dolayı prolidaz aktivitesinin kollagen turnover hızı ile direkt olarak ilişkili olmasını bekleriz (70).

Literatürde prolidaz enzim aktivitesi ile ilgili pek çok çalışma vardır. Prolidaz aktivitesinin kronik üremi ve tip II diabet durumlarında azaldığı gösterilmiştir (71,72). Aksoy ve arkadaşları diyabette azalmış prolidaz aktivitesini diyabetin vasküler komplikasyonlarına bağlamışlardır (46). Aslan ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, H.Pylori (+) olguların H.Pylori (-) olgulara göre prolidaz aktivitelerinin belirgin olarak yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. H.Pylori (+)

olgulara artmış oksidatif strese bağlı oluşan gastrik mukozal inflamasyonun, hücrelerde kollajen sentezini arttırmasıyla ve gastrik fibrozise neden olmasıyla ilişkilendirilmiştir (73).

İyidoğan ve arkadaşları yaptığı çalışma sonucunda serum prolidaz aktivitesinin klinik laboratuvarlarda kemik yapım ve yıkımının bir göstergesi olabileceğini göstermişlerdir (74).

Bununla birlikte kronik karaciğer hastalıklarında prolidaz aktivitesi artışı raporlanmıştır (75). Çelik ve arkadaşları siroz hastalarında serum prolidaz seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunduğunu ve kollagen turnover'ın insan karaciğerinde sirozun gelişimiyle değiştiğini ve prolidaz aktivitesinin bu dejeneratif karaciğer hastalığında kollagen metabolizmasının bozukluklarını yansıtabileceğini ortaya koydular (46). Duygu ve arkadaşlarının Kronik hepatit b ve kronik hepatit c hastalarında bakılan serum prolidaz düzeyini yüksek tespit etmişlerdir (76,77).

Çalışmamızda serum prolidaz düzeyi tüm siroz hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu hastalar kompanse ve dekompanse olarak ayrıldığında sirozun geç evresi olan dekompanse siroz grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük tespit edilirken kompanse grupta anlamlı fark tespit edilmedi. Buda bize serum prolidaz düzeyinin sirozun ileri evrelerinde kollajen metabolizmasının bozukluğuna bağlı olarak düşebileceğini ve prolidaz düzeyinin düşmesi sirozun progresyonunda etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Serum prolidaz düzeyi sağlıklı erişkinlerde büyük varyasyonlar göstermemesi prolidaz enziminin siroz olan vakalarda kollajen doku hasarının değerlendirilmesi açısından kullanılabilirliğini düşündürmektedir. Ayrıca serum prolidaz düzeyi, kollajen doku hasarının olduğu düşünülen hastalıklarda erken tanı ve takipte bir markır olarak kullanılabilir. Böylece bizim çalışmamıza konu olan siroz hastalarında progresyonun erken belirlenip kontrol altına alınabilmesi açısından uygulanabilir serum markırı olarak prolidaz enzim düzeyinden faydalanılabileceğini düşünmekteyiz.

Ürotensin II, ET 1'den çok daha kuvvetli olan vazokonstriktör bir hormondur. U-II vücutta pek çok dokuda farklı etkileri bulunan bir peptittir. Ancak temel olarak etkileri kardiyak, renal ve vasküler sistem üzerindedir (78). Tzanids ve arkadaşları U-II'nin kardiyak remodeling, hipertrofi ve fibrozis üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Yaptıkları çalışmada U-II'nin yenidoğan kardiyak fibroblastlarını stimüle ettiği ve belirgin derecede prokollajen 1-3, fibronektin gen transkripsiyonunu arttırdığı ve bu artışın kollajen sentezi (hidroksiprolin) ile korele olduğunu

göstermişlerdir (54). Ürotensinin karaciğer üzerine etkisini araştıran William Kemp ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, U-II infüzyonunun portal basıncı ve karaciğer fibrozisini arttırdığını göstermişlerdir (79). Böbrek fibrozisi, diyabet ve U-II arasındaki ilişkiyi göstermek amacıyla Lin Tian ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise; diyabet oluşturulan ratlarda U-II düzeyinin kontrol grubuna göre arttığını tesbit etmişlerdir (80).

Diangang Liu ve arkadaşlarının siroz hastaları ve portal hipertansiyonda ürotensin 2 düzeyindeki değişiklikleri değerlendiren çalışmada siroz hastalarında ve portal hipertansiyon olan hastalarda ürotensin 2 düzeyini yüksek bulmuşlardır (81). Pauer ve arkadaşlarını ciddi portal hipertansif çocuklarda yaptıkları çalışmada ürotensin 2 düzeyini yüksek tespit etmişlerdir ve karaciğer hastalığının ciddiyetiyle korele tespit ettiler. Ürotensin 2' nin ciddi portal hipertansiyon için bir markır olabileceği görüşüne varmışlardır (82).

Çalışmamızda serum ürotensin 2 düzeyi kompanse siroz hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Dekompanse siroz gurubunda ve tüm siroz hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi. Yapılan çalışmalarda U-2'nin potal basıncı ve fibrosizi arttırdığı gözlemlenmişken çalışmamızda kompanse siroz hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük çıkması U-2'nin farklı mekanizmalarla siroz patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ancak siroz hastalarında serum U-2 düzeyi ile hastalığın patogenezi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek ve bir markır olarak kullanmak için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Nesfatin beslenme regülasyonunda görevli nücleuslar tarafından hipotalamusta sekrete edilir. Prohormon konvertaz enzim tarafından parçalanarak oluşan nesfatin 1'in yeme davranışını ve vücut ağırlığını azalttığı gösterilmiştir (61). Nesfatin 1 sadece beyin dokularında değil aynı zamanda adipoz doku, mide, pankreas adacıkları, karaciğer, testis gibi periferel dokularda da bulunmaktadır ancak buradaki etkileri net bilinmemektedir (63).

Ramanjaneya ve arkadaşları tarafından insan ve fare adipoz dokusunda Nesfatin 1 protein ve NUCB2 mRNA sekresyonu ve dağılımı olduğu gösterilmiştir (63). Bu sekresyon subkutan adipoz dokuda visseral adipoz dokuya göre belirgin derecede daha fazladır. NUCB2 ve Nesfatin 1 adipositlerin gelişimi ve farklılaşmalarında da major rol oynarlar.

Foo ve arkadaşları yaptıkları çalışmada immunfloresan yöntemi ile hem insan hemde rat pankreas beta hücrelerinde görülen ancak pankreasın diğer adacık hücrelerinde görülmeyen

NUCB2 immunreaktivitesi olduğunu göstermişlerdir (65). Hatta insülin ve Nesfatin 1'in eş zamanlı salındığını iddia etmişlerdir. Bu eş zamanlı salınım özellikle beta hücresinde glukoz varlığında daha belirgin olmaktadır ve bu durum Nesfatin 1'in insülinotropik bir etkisi olarak yorumlanmaktadır (66).

Serum nesfatin düzeyleri ile VKİ ilişkisini araştıran çalışmalar mevcuttur. Stengel ve ark. nesfatinin gıda alımı ve obeziteyi azalttığını bildirmişlerdir (83). Çalışmamızda gruplar arasında VKİ açısından istatistiksel bir anlamlılık tespit edilmemiştir.

Nonalkolik steatohepatit hastalarında yapılan bir çalışmada serum nesfatin 1 düzeyi değerlendirilmiş ve bu hastalarda azaldığı görülmüştür (69). Literatürde siroz hastalarında nesfatin düzeyini değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmayla siroz hastalarında serum nesfatin düzeyini değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamızda serum nesfatin düzeyini dekompanse siroz ve tüm siroz hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulduk. Kompanse siroz hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı istatistiksel bir fark tespit edilmedi. Siroz hastalarında özellikle dekompanse siroz hastalarında iştahsızlık ve kaşeksi sık olarak görülmektedir. Dekompanse siroz hastalarına da gelişen iştahsızlık ve kaşeksi de nesfatinin rol oynayabileceğini düşünmekteyiz ayrıca nesfatinin dekompanse siroz hastalarında bir markır olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışma sonucunda serum prolidaz düzeyinin dekompanse siroz hastalarında tanı ve takipte bir markır olarak kullanılabileceği düşünülmüştür. Güçlü bir vazokonstriktör olan ürotensin 2'nin kompanse siroz hastalarında düşük bulunması ürotensin 2'nin siroz patogenezinde rolü olabileceğini düşündürmüştür. Ürotensin 2'nin siroz patogenezindeki rolü ve bir markır olarak kullanımı açısından daha ileri çalışmalar yapılabilir. Nesfatin düzeyinin tüm siroz hastalarında ve dekompanse siroz hastalarında yüksek bulunması özellikle dekompanse siroz döneminde görülen iştahsızlık ve kaşeksizde rol alabileceğini ve bir markır olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür.

KAYNAKLAR

1. Arroyo V, García-Martínez R, Salvatella X. Human Serum Albumin, Systemic Inflammation And Cirrhosis. *J Hepatol*. 2014 Apr 18.
2. Büyükhatipoğlu H, Etkar İ, Eren MA, Demir M, Taskin A, Aksoy N. Non–Alkolik yağlı karaciğer hastalığında prolidaz enzim aktivitesi ile ultrasonografik evreleme arasındaki ilişki. *Harran üniversitesi tıp fakültesi dergisi* 2010; 2: 54-7.
3. Hui E, Xu A, Bo Yang H, Lam KS. Obesity as the common soil of non-alcoholic fatty liver disease and diabetes: Role of adipokines. *J Diabetes Investig*. 2013 Sep 13; 4(5): 413-25
4. Kemp W, Roberts S, Krum H. Increased circulating urotensin II in cirrhosis: potential implications in liver disease. *Peptides*. 2008 May; 29(5): 868-72.
5. Moller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. Department of Clinical Physiology and Nuclear Medicine, 23, Hvidovre Hospital, Faculty of Health Sciences, University of Copenhagen, Denmark. *European Journal of Hepatology* 2010; vol. 53: 179-90.
6. Feldman: Slesenger and Fordtran's gastrointestinal and Liver Disease, 9th ed, Saunders, An Imprint of Elsevier 2010;
7. Sherlock S, Dooley J. Hepatic cirrhosis. In: Disease of the liverdisease and biliary system. 2th ed, London, Blackwell scientific pub. 2002; 365-77.
8. Torregrosa M, Aguade S, Dos L, et al. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation *J Hepatol* 2005;42: 68–74.
9. Burt AD, Macsween RNMPotl, Portmann B, Ferrell LD. Macsween's pathology of the liver. 6th ed. ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2012; 517-81
10. Alison MR, Islam S, Lim S. Stem cells in liver regeneration, fibrosis and cancer: the good, the bad and the ugly. *J Pathol*. 2009 Jan; 217(2): 282-98.
11. Göral V. Karaciğer fibrozisinde tedavi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 44-8
12. Örmeci N. Etiopathogenesis of liver cirrhosis, *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3(16): 6-18.
13. Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology*. 2008 May; 134(6): 1655-69.
14. Ramachandran P, Iredale JP. Liver fibrosis: a bidirectional model of fibrogenesis and resolution. *QJM*. 2012 Sep;105(9):813-7.
15. Parola M, Pinzani M. Hepatic wound repair. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2009; 2(1): 4-5.

16. Nath B, Szabo G. Hypoxia and hypoxia inducible factors: diverse roles in liver diseases. *Hepatology*. 2012 Feb; 55(2): 622-33.
17. Wanless IR, Huang W. Vascular Disorders. In: Burt A, Portmann B, Ferrell L, editors. *Macswen's Pathology of the Liver*. 6th ed. Edinburg: Churchill- Livingstone-Elsevier; 2012; 601-43.
18. Hytiroglou P, Snover DC, Alves V, Balabaud C, Bhathal PS, Bioulac-Sage P, et al. Beyond "cirrhosis": a proposal from the International Liver Pathology Study Group. *Am J Clin Pathol*. 2012 Jan; 137(1): 5-9.
19. Wanless IR, Nakashima E, Sherman M. Regression of human cirrhosis. Morphologic features and the genesis of incomplete septal cirrhosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2000 Nov; 124(11):1599-607.
20. Caldwell SH, Oelsner DH, et al. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999;29(3): 664-9.
21. Wanless IR. Pathogenesis of cirrhosis. *J Gastroenterology and Hepatology* 2004; 19: 369-71.
22. Ökten A, Demir K, Kaymakoğlu S ve arkadalar. Kronik hepatitlerin etyolojik dağılımı. *Tr J Gastroenteroloji* 1997; 8 (suppl): 9-10.
23. Ismail MG, Stieger B, Cattori V, et al. Hepatic uptake of cholecystokinin octapeptide by organic anion-transporting polypeptides OATP4 and OATP8 of rat and human liver. *Gastroenterology* 2001 Nov;121:1185-90.
24. Gressner, AM. The cell biology of liver fibrogenesis - an imbalance of proliferation, growth arrest and apoptosis of myofibroblasts. *Cell Tissue Res* 1998; 292:447-52.
25. Dolar E. *Karaciğer Sirozu*. Klinik Karaciğer Hastalıkları Bursa: Nobel ve Güneş Tıp Kitapevi; 2002; 343-61.
26. Yılmaz Ş. *Her Yönüyle Siroz* Pelikan Yayıncılık;2012; 431-45.
27. Angeli P, Albino G, Carraro P, et al. Cirrhosis and muscle cramps evidence of a causal relationship. *Hepatology* 1996; 23(2): 264-73.
28. Schuppan D, Ruehl M, Somasundaram R, Hahn EG. Matrix as a modulator of hepatic fibrogenesis. *Semin Liver Dis* 2001 Aug; 21: 351-72.
29. Ö Şentürk, C Aygün. Asit ve Komplikasyonları. N Tözün, H Şimşek, H Özkan, İ Şimşek, A Gören (Eds): *Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji*, 1. Baskı, MN Medikal & Nobel, Ankara 2007; 501-18.
30. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary

- syndromes. Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28: 1598-660.
31. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2002;40: 1366-74.
 32. Panteghini M, Pagani F, Yeo KT, Apple FS, Christenson RH, Dati F, et al. Evaluation of imprecision for cardiac troponin assays at low range concentrations. *Clin Chem* 004;50: 327-32.
 33. Fleming SM, O'Byrne L, Finn J, Grimes H, Daly KM. False-positive cardiac troponin I in a routine clinical population. *Am J Cardiol* 2002;89: 1212-5.
 34. Apple FS, Christenson RH, Valdes R Jr, Andriak AJ, Berg A, Duh SH, et al. Simultaneous rapid measurement of whole blood myoglobin, creatine kinase MB, and cardiac troponin I by the triage cardiac panel for detection of myocardial infarction. *Clin Chem* 1999; 45: 199-205.
 35. Wallace TW, Abdullah SM, Drazner MH, Das SR, Khera A, McGuire DK, et al. Prevalence and determinants of troponin T elevation in the general population. *Circulation* 2006;113: 1958-65.
 36. Alcalai R, Planer D, Culhaoglu A, Osman A, Pollak A, Lotan C. Acute coronary syndrome vs nonspecific troponin elevation: clinical predictors and survival analysis. *Arch Intern Med* 2007;167:276-81.
 37. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18(12): 1440-63.
 38. Quinones MA, Waggoner AD, Reduto LA, Nelson JG, Young JB, Winters WL Jr, et al. A new, simplified and accurate method for determining ejection fraction with two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1981; 64: 744-53.

39. Franz MR. Timefor yet another Q T correction algorithm? *Bazett and beyond. J Am Coll Cardiol* 1994;23: 1554-7.
40. Baik SK, Fouad TR, Lee SS, Cirrhotic cardiomyopathy. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 27: 2-15
41. Ward CA, Liu H, Lee SS. Altered cellular calcium regulatory systems in a rat model cirrhotic cardiomyopathy. *Gastroenterology* 2001; 121: 1209-18.
42. Only Prolidase I Activity is Present in Human Plasma. *Int J Biochem.* 1992; 24(3): 427-32.
43. Disorders of Proline and Hydroxyproline Metabolism. In: *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease, (7th Ed) SCRIVER, RC, BLANDET, AL, SLY, WS, (Eds) Me Graw Hill, Montreal.* 1995; 1125- 41.
44. Prolidase Deficiency: A Case Report and Literature Review. *Brit J Dermatol*, 1989; 121: 405-9.
45. Characterization of Prolidase I and II from Erythrocytes of a Control, A Patient with Prolidase Deficiency and Her Mother. *Clin Chim Acta*, 1990; 187: 1-10.
46. Aksoy N, Çelik H, Selek S, Güzel S, Aslan M, Elçi K, *Turk J Biochem* 2005; 30:1172-3.
47. Çelik H, Aksoy N, Aslan M, Nalgül Y, Barut S *Turk J Biochem.* 2005; 29 (1): 1-172.
48. Gürdöl F, Genç S, Yalçın Ö, Gültepe M: The presence of prolidase activity in amniotic fluid and its evaluation as a maturity test. *Biol Neonate* 1995; 67: 34-5.
49. Abraham P, Wilfred, G, Ramakrisna, B, Plasma prolidase may be an index of liver fibrosis in the rat. *Clin. Chim. Acta* 2000; 295: 199-202.
50. Ong KL, Lam KS, Cheung BM. Urotensin II: its function in health and its function in disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005; 19: 65-75.
51. Maguire JJ, Kuc RE, Davenport AP. Orphan-receptor ligand human urotensin II: Receptor localization in human tissues and comparison of vasoconstrictor responses with endothelin-1. *Br J Pharmacol* 2000; 131: 441-6.
52. Lim M, Honisett S, Sparkes CD, Komesaroff P, Kompa A, Krum H. Differential effect of urotensin II on vascular tone in normal subjects and patients with chronic heart failure. *Circulation* 2004;109: 1212-4.
53. Bousette N, Patel L, Douglas SA, Ohlstein EH, Giaid A. Increased expression of urotensin II and its cognate receptor GPR14 in atherosclerotic lesions of the human aorta. *Atherosclerosis* 2004; 176: 117-23.
54. Tzanidis A, Hannan RD, Thomas WG, Onan D, Autelitano DJ, See F, et al. Direct actions of urotensin II on the heart: Implications for cardiac fibrosis and hypertrophy. *Circ Res* 2003;93: 246-53.

55. Langham RG, Kelly DJ, Gow RM, Zhang Y, Dowling JK, Thomson NM, et al. Increased expression of urotensin II and urotensin II receptor in human diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2004;44: 826-31.
56. MacLean MR, Alexander D, Stirrat A, Gallagher M, Douglas SA, Ohlstein EH, et al. Contractile responses to human urotensin-II in rat and human pulmonary arteries: Effect of endothelial factors and chronic hypoxia in the rat. *Br J Pharmacol* 2000;130:201-4.
57. Silvestre RA, Rodriguez-Gallardo J, Egidio EM, Marco J. Inhibition of insulin release by urotensin II- a study on the perfused rat pancreas. *Horm Metab Res* 2001; 33: 379-81.
58. Lam JC, Lam B, Yao TJ et al. A randomised controlled trial of nasal continuous positive airway pressure on insulin sensitivity in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2010; 35(1): 138-45.
59. Kohno D, Nakata M, Maejima Y et al. Nesfatin-1 neurons in paraventricular and supraoptic nuclei of the rat hypothalamus coexpress oxytocin and vasopressin and are activated by refeeding. *Endocrinology.* 2008;149(3):1295-301.
60. Garcia-Galiano D, Navarro VM, Gaytan F, Tena-Sempere M. Expanding roles of NUCB2/nesfatin-1 in neuroendocrine regulation. *Journal of Molecular Endocrinology*, 2010, 45(5): 281-90.
61. Oh-I S, Shimizu H, Satoh T, Okada S, Adachi S, Inoue K et al. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature.* 2006,12;443(7112): 709- 12.
62. Cowley MA, Grove KL. Division of Neuroscience, Oregon National Primate Research Center, Oregon Health and Science University, Beaverton, Oregon 97006, USA
63. Ramanjaneya M, Chen J, Brown JE et al. Identification of nesfatin-1 in human and murine adipose tissue: a novel depot-specific adipokine with increased levels in obesity. *Endocrinology.* 2010; 151(7): 3169-80.
64. Tsuchiya T, Shimizu H, Yamada M et al. Fasting concentrations of nesfatin-1 are negatively correlated with body mass index in non-obese males. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;73(4): 484-90.
65. Foo KS, Brauner H, Ostenson CG, Broberger C. Nucleobindin-2/nesfatin in the endocrine pancreas: distribution and relationship to glycaemic state. *J Endocrinol.* 2010;204(3): 255-63.
66. Stengel A, Goebel M, Wang L, Rivier J, Kobelt P, Monnikes H, Lambrecht NW Tache Y. Central nesfatin-1 reduces dark-phase food intake and gastric emptying in rats: differential role of corticotropin-releasing factor 2 receptor. *Endocrinology.* 2009; 150(11): 4911-9.

67. Garda-Galiano D, Pineda R, Ilhan T et al. Cellular distribution, regulated expression, and functional role of the anorexigenic peptide, NUCB2/nesfatin-1, in the testis. *Endocrinology*. 2012;153(4): 1959-71.
68. Gonzalez R, Shepperd E, Thiruppugazh V et al. Nesfatin-1 regulates the hypothalamo-pituitary-ovarian axis of fish. *Biol Reprod*. 2012,11;87(4): 84-5.
69. Başar O, Akbal E, Köklü S, Koçak E, Tuna Y, Ekiz F, Gültuna S, Yılmaz FM, Aydoğan T. A novel appetite peptide, nesfatin-1 in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Clin Lab Invest*. 2012 Oct;72(6): 479-83.
70. Boright A, Scriver CR: Prolidase Deficiency: Biochemical Classification of Alleles *Am J Hum Genet* 1989; 44: 731-40.
71. Gejyo F, Kishore BK, Arakawa M. Prolidase and prolinase activities in the erythrocytes of patients with chronic uremia. *Nephron* 1983; 35: 58–61.
72. Erbağci AB, Araz M, Erbağci A, Tarakçioğlu M, Namiduru ES Serum prolidase activity as a marker of osteoporosis in type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 Mar;70(3): 469-74.
73. Aslan M, Nazligul Y, Horoz M, Bolukbas C, Bolukbas FF, Aksoy N, Celik H, Erel O. Serum prolidase activity and oxidative status in *Helicobacter pylori* infection. *Clin Biochem*. 2007 Jan;40(1-2):37-40.
74. İyidoğan YÖ, Gürdöl F, Öner P: Serum prolidaz I aktivitesinin kemik yapım-yıkım indeksi olarak değerlendirilmesi. *İst Tıp Fak Mecmuası*. 1999; 62: 2-3.
75. Brosset B, Myara I, Fabre M, Lemonnier A. Plasma prolidase and prolinase activity in alcoholic liver disease. *Clin Chim Acta* 1988;175: 291–5.
76. Duygu F, Koruk ST, Karsen H, Aksoy N, Taskin A, Hamidanoglu M. Prolidase and oxidative stress in chronic hepatitis C *J Clin Lab Anal*. 2012 Jul;26(4):232-7.
77. Duygu F, Aksoy N, Cicek AC, Butun I, Unlu S Does prolidase indicate worsening of hepatitis B infection? *J Clin Lab Anal*. 2013Sep;27(5): 398-401.
78. Sauzeau V, Le Mellionnec E, Bertoglio J, Scalbert E, Pacaud P, Loirand G. Human urotensin-II induced contraction and arterial smooth muscle cell proliferation are mediated by RhoA and Rho-kinase. *Circ Res*. 2001;88: 1102-4.
79. William K, Andrew K, Arintaya P. Urotensin II modulates hepatic fibrosis and portal hemodynamic alterations in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009;297(4): 762-7.

80. Lin Tian, Cai Li, Jiping Qi. Diabetes-induced upregulation of urotensin II and its receptor plays an important role in TGF- β 1 mediated renal fibrosis and dysfunction. *Am J Physiol Endocrinol Metab.*2008;295: 1234–42.
81. Diangang Liu, Jing Chen, Jin Wang, Zhongtao Zhang, Xuemei Ma, Jidong Jia And Yu Wang. Increased Expression Of Urotensin II And GPR14 In Patients With Cirrhosis And Portal Hypertension. *International Journal Of Molecular Medicine* 2010; 25: 845-51.
82. Pawer R, Kemp W, Roberts S, Krum H, Yandle T, Hardikar W. Urotensin 2 Levels Are An Important Marker For The Severity Of Portal Hypertension In Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 Jul;53(1): 88-92.
83. Zegers D, Beckers S, Mertens IL, Van Gaal LF, Van Hul W. Association between polymorphisms of the Nesfatin gene, NUCB2, and obesity in men. *Molecular Genetics and Metabolism* 2011;103, 3: 282-6.