



Karaciğer Sirozunun Etyolojisi ve Patogenezi

Prof. Dr. Abdullah Sonsuz

TANIMLAMALAR

Karaciğer sirozu birçok kronik karaciğer hastalığının ulaştığı nihai evreyi temsil eden bir hastalıktır. Siroz sözcüğü "scirrhos" kelimesinden üremiş, İngilizce literatüre "cirrhosis" olarak dilimize ise siroz olarak geçmiştir. Scirrhos, eski yunancada turuncu rengin karşılığıdır. Bu sözcüğü ilk olarak kullanan Laennec, sirozlu bir hastanın otopsi bulgularını tanımlarken "karaciğer normal boyutunun 1/3 ü kadar küçülmüş, portakal rengi bir görünüm almış, yüzeyi birbirinden ayırdedilebilen irili ufaklı nodüllerle kaplanmış ve sertleşmişti..." diyerek hastalığın makroskopik görünümünü tanımlamış ve karaciğerin renginden esinlenerek bu hastalığı siroz olarak isimlendirmiştir.

Karaciğer sirozunun histopatolojisi, laboratuvar bulguları, kliniği ve doğal seyri sebebi olan hastalığa göre çeşitli farklılıklar gösterebilmektedir. Bununla birlikte sirozu oluşturan patogenetik süreç başlangıçtaki küçük farklılıkların dışında büyük bir benzerlik içermektedir. Etyolojik faktörlerden karaciğer sirozuna yöneldiğimizde farklı olan diğer bir nokta da altta yatan kronik karaciğer hastalığının ne oranda siroza ilerlediği ve siroz gelişim sürecinin ne kadar zamanda oluştuğudur. Gerek alkol, gerekse viral hepatitlerde hastalığın seyri son derece değişken ve bireysel faktörlere bağlı olduğundan bu konuda güvenilir süre ve oranlar vermek mümkün değildir. B hepatitinde kronik hepatitden siroza gidiş oranı her yıl için %1-12 arasında değişmektedir. Delta virüs infeksiyonlarında hem siroza gidiş oranı artmış, hem de süre daha da kısalmıştır. C hepatiti yüksek kronikleşme oranına rağmen siroza gidiş sürecinde B hepatitinden daha yavaş seyrlidir ve bu süreç genellikle 30 yıl civarında bir zamanda gerçekleşmektedir. Alkolik karaciğer hastalığı, kadınlarda erkeklerden daha az alkol kullanımı ile gelişebilmektedir. Alkolik siroz için genelde 10 yıldan daha uzun süreli bir alkol kullanımı sözkonusudur. Hemokromatozis zemininde gelişen sirozlar genelde 50 yaş civarında semptomatik olmaktadır, buna karşılık Wilson hastalığı çok daha erken yaşlarda karaciğer sirozu ile karşımıza gelebilir.

ETYOLOJİ

Karaciğer sirozunun nedenlerine bakacak olursak hemen her karaciğer hastalıkları kitabında yer alan uzun bir liste ile karşılaşırız (Tablo 1). Gerçekte bunların bazıları son derece nadir karşılaşılan hastalıklar olup siroz olgularının büyük bir kısmı birkaç ana neden içerisinde toplanabilmektedir:

Tablo 1. Karaciğer sirozunun nedenleri

Kronik viral hepatitler	Alkol
B	Otoimmün hastalıklar
Delta	İlaç ve toksinler
C	Otoimmün hepatitler
Bilier sistem hastalıkları	Venookluziv hastalık
Primer biliyer siroz (PBC)	Budd-Chiari sendromu
Ekstrahepatik biliyer obstrüksiyon	Sarkoidoz
Sklerozan kolanjit	Sifilis
Metabolik hastalıklar	Kalp yetersizliği
Hemokromatozis	Mycotoxinler
Wilson hastalığı	Schistosomiazis
Glikojen depo hastalıklar	Kriptojenik siroz*

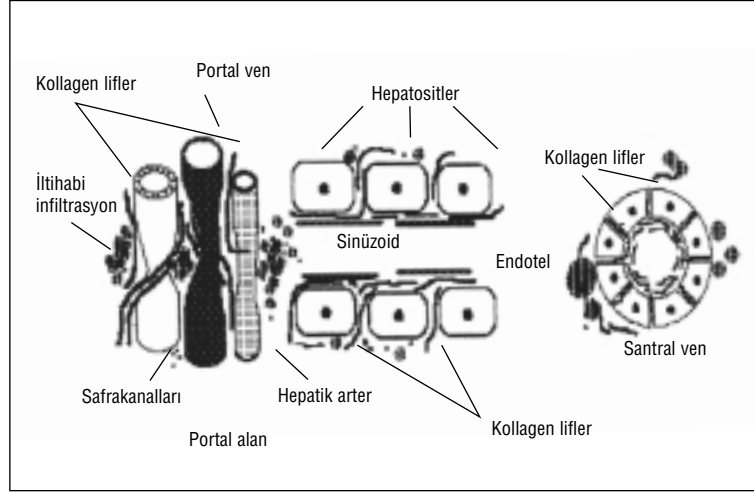
* Bilinen nedenlerden hiçbirisinin saptanamadığı siroz olguları

Klinik pratikte karşılaşılan siroz nedenleri ülkelere göre farklılıklar gösterebilmektedir. Ülkemiz için yapılmış çalışmalarda karaciğer sirozu nedenlerinin sıklığı Tablo 2'de oranlarıyla gösterilmiştir.

Tablo 2. Karaciğer sirozunun nedenleri

Viral hepatitler (B, C, Delta)*	%60
Alkol	%11
Alkol+Viral hepatit	%4
Diğer nedenler	%9
Kriptojenik	%16

* Viral hepatitlerde sıklık oranı HBV > HCV > HDV şeklindedir.



Şekil 1. Karaciğer sirozunda yapısal değişiklikler

Karaciğer Sirozunun Patogenezi

Hastalığın başlangıcında etyolojik 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 (Şekil 1).

Karaciğer sirozunun temel morfolojik görünümünü oluşturan fibrozis, ekstrasellüler matriksin yapımı (fibrogenesis) ile yıkımı (fibrolizis) arasındaki dengenin bozulmuş olmasının bir neticesidir. Karaciğer sirozunda gelişen fibrozisi anlayabilmek için, ekstrasellüler matriksin yapısını bilmek ve karaciğerin parenkimal (hepatosit) ve non-parenkimal hücrelerinin kronik karaciğer hastalığı zemininde gelişen iltihabi infiltrasyona verdiği yanıtı incelemek gerekir. Karaciğerin hücresel yapısının yaklaşık %65'ini hepatositler, %35'ini ise nonparenkimal hücreler oluşturur. Nonparenkimal hücre topluluğunun büyük kısmı (%70) endotel hücrelerdir. Kupffer hücreleri %20, yıldız hücreler (hepatic stellate cells) yaklaşık %10 kadardır. Ekstrasellüler matriksin yapısında başta kollagen olmak üzere, proteoglikanlar, fibronektin, nidogen, undulin (elastin), laminin, hyaluronat ve tenascin gibi matriks proteinleri bulu-

nur. Bu proteinler karaciğerdeki çeşitli hücreler tarafından sentezlenip salgılanır (Tablo 3).

Tablo 3. Bazı ekstrasellüler matris proteinlerinin hücre kaynakları

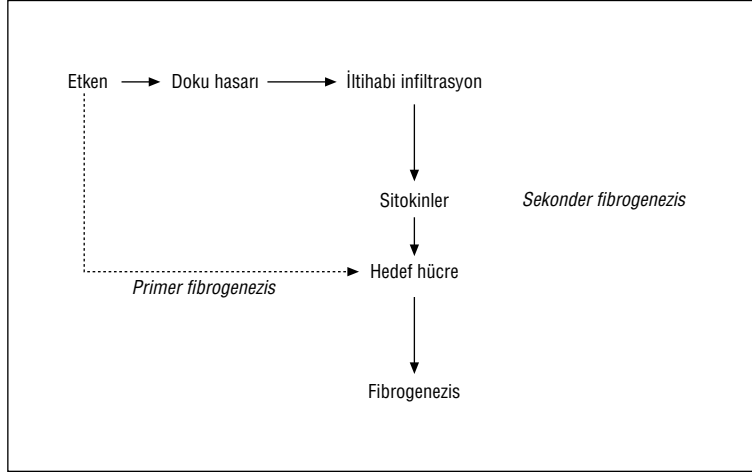
Matriks proteini	Hepatosit	Yıldızlı hücreler	Endotelial hücreler	Kupffer hücreleri	Safra yolu epiteli
Fibronektin	+	++	-	-	?
Laminin	-	+	-	-	+
Kollagen-I	+/-	+	-	-	-
Kollagen-III	+/-	++	-	-	-
Kollagen-IV	-	+	+	-	+
Decorin	-	+	?	-	?

Bu hücrelerden ekstrasellüler matris sentezindeki en önemli rol yıldızlı hücrelere (hepatic stellate cell) aittir. İltihabi infiltrasyon ortamında bazı yapısal değişikliklere (transformasyon) uğrayan bu hücrelerin lipid içeriği ve retinoid konsantrasyonu azalırken hücre yüzey reseptörlerinde de bazı değişiklikler meydana gelir. Morfolojik olarak da önemli ölçüde değişmiş olan hücrenin bu yeni formu "myofibroblast" olarak adlandırılır. Myofibroblastlar ekstrasellüler matris proteinlerinin sentez ve sekresyonu yanısıra çok sayıda profibrogenik sitokin ve growth faktörün sentezinden de sorumludur. Yıldızlı hücrelerin uyarımı diğer nonparankimal hücreler üzerinden olabileceği gibi hepatositler tarafından da başlatılabilir.

Fibrogenезisi başlatan süreç immün yanıt, yara iyileşmesi gibi bir neden yada primer fibrogenезis şeklinde oluşabilir. Bunların ilk ikisinde fibrogenetik stimulus iltihabi infiltrasyon üzerinden gelişen indirekt bir etkileşime dayanırken alkolik karaciğer hastalığı ve hemokromatozisde alkol metabolitleri (asetaldehid) ve demirin direk uyarıcı etkisi ön planda yer almaktadır (Şekil-2).

Fibrogenetik stimülusta rolü olan sitokinler oldukça çeşitlidir. Henüz bunların herbirinin rolü üzerinde ayrıntılı bilgilere sahip değiliz. Bunların bir kısmı primer fibrogenetik stimülusta rol oynarken, diğerleri sekonder fibrogenetik uyarımda etkili olmaktadır. Bazı sitokinler ise fibrogenез sürecinde inhibitör etki gösterirler (interferon gibi).

Karaciğer fibrozisinde bir yandan kollagen ve diğer matris proteinlerinin miktarları artarken diğer taraftan da bunların rölatif miktarları arasında önemli değişiklikler meydana gelmektedir. Normal karaciğerde Tip I kolla-



Şekil 2. Primer ve sekonder fibrogenesis

gen/Tip III kollagen oranı 1:1 iken sirotik karaciğerde bu oran 4:1 gibi bir değere ulaşmaktadır.

Ekstraselüler matriksin yapımı kadar yıkım hızı da fibrojenetik sürecin gelişiminde rol oynamaktadır. Matriks proteinlerinin yıkımında: interstisial kollagenaz, nötrofil kollagenaz, gelatinaz, stromelysin gibi metalloproteinazlar rol oynar.

Ekstraselüler matriksin yapı ve özellikleri daha iyi anlaşıldıkça karaciğer sirozu için yeni tedavi olanaklarının doğabileceği ümit edilmektedir. Bu alanda henüz klinik sonuçları kanıtlanmış bir ilaç bulunmamakla birlikte yoğun araştırma ve çalışmaların gelecekte önemli aşamaları getireceği beklenebilir.

KAYNAKLAR

1. Poper H, Piez KA: Collagen metabolism in the liver. *Dig Dis* 1978; 23: 648.
2. Bissel DM, Roll J: Connective tissue metabolism and hepatic fibrosis. Zakim D, Boyer TD (ed), *Hepatology*, Philadelphia, W.B Saunders Comp. 2.nd ed, 1989: 425-439.
3. Paradise V, Dargere D, Vidaud M et al: Expression of connective tissue growth factor in experimental rat and human liver fibrosis. *Hepatology* 1999; 30: 968-976.
4. Guido M, Rugge M, Leandro G et al: Hepatic stellate cell immunodetection and cirrhotic evolution of viral hepatitis in liver allografts. *Hepatology* 1997; 26: 310-314.