

Karaciğer Sirozu ve Nitrik Oksit

*Doç.Dr.Yusuf ERGÜN**
*Prof.Dr.Yılmaz ERGÜN***

1. Giriş

Karaciğer sindirim sistemi ile vücudun kalan kısmı arasında yerleşmiş, splanknik dolaşım ile sistemik dolaşım arasında ara istasyon vazifesi gören bir organdır¹. Stratejik olarak öne çıkan bu lokalizasyonuna paralel olarak, karaciğerin vücudun metabolik homeostazisini düzenlemek gibi kritik bir görevi vardır¹. Bu nedenle karaciğer bozuklukları çeşitli ve ciddi olabilen sonuçlara neden olmaktadır. Karaciğerin önde gelen primer hastalıkları viral hepatitler, alkolik karaciğer hastalığı, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, Wilson hastalığı, hemokromatozis, bilier hastalık, α -1 antitripsin eksikliği ve hepatoselüler karsinoma şeklinde sıralanabilir¹. Karaciğer sirozu, bu hastalıkların bir kısmında belirli bir süreç sonucunda ortaya çıkan, karaciğerin fonksiyon kaybına ve hastaların ölümüne yol açan istenmeyen bir durumdur. Henüz radikal tedavisi mümkün olmayan sirozun ve ona bağlı olarak gelişen portal hipertansiyon (PHT)'un fizyopatogenezi anlaşıldıkça yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi mümkün olacaktır. Zira PHT siroza eşlik eden birçok komplikasyonun ana nedenidir ve bu nedenle tedavisi hayat kurtarıcı özellik gösterir. Son yıllarda üzerinde pek çok araştırma yapılan nitrik oksit (NO)'in sirozun fizyopatogenezinde önemli rolleri olduğu bulunmuştur. Bu derlemede bu konuda yapılan araştırmalar detaylı bir şekilde analiz edilerek siroz ve PHT'nin NO ile bağlantısına açıklık getirilmeye çalışılmıştır.

2. Karaciğerin anatomisi, histolojisi ve fizyolojisi

Karaciğer abdominal boşlukta yer alan organların en büyüğüdür: Yetişkinde vücut ağırlığının %2'sini, çocuklarda ise %5'ini oluşturur².

* Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı,
KAHRAMANMARAŞ

** Özel Adana Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği

Topografik olarak sağ hipokondrium, epigastrium'un büyük bir kısmı ve sol hipokondrium'un üst-medial bölümü bu organ tarafından kaplanır². Karaciğer en dışta seröz bir zar olan periton ve onun altında ise Glisson kapsülü adı verilen bir kapsül ile sarılmıştır². Glisson kapsülü karaciğer içerisine doğru uzantılar göndererek karaciğeri lob, segment ve lobüllere ayırır². Karaciğer lobus hepatis dexter ve lobus hepatis sinister olmak üzere temelde ikiye ayrılır³. Lobus hepatis dexterin alt kısmında lobus quadratus ve arkada lobus caudatus bulunur³.

Karaciğerin en küçük fonksiyonel birimi lobulus hepatis'tir ve bunlar altıgen prizma şeklindedir². Her bir lobülüsün ortasında vena centralis adı verilen bir damar bulunur². Karaciğerin parenkimal hücreleri v.centralis etrafında ışınal bir şekilde dizilirler ve bu şekilde karaciğer kordonlarını oluştururlar². Karaciğer kordonları arasında sinüzoidler yer alır². Lobulus hepatislerin arasındaki boşluklarda portal kanallar vardır. Bunlar arteria hepatica propria'nın, v.portae hepatis'in ve safra kanalının dallarını içerir (portal triad)³.

Karaciğere a.hepatica propria ile temiz arteriyel kan (%20-40), v.portae hepatis ile kirli venöz kan (%60-80) gelir². Bu damarlar küçük dallarına ayrılarak safra kanalcıkları ile birlikte yukarıda bahsedilen portal triadı oluştururlar². Buralarda v.portae hepatis'in ve a.hepatica propria'nın küçük dalları birleşerek sinüzoidleri oluştururlar². Kan sinüzoidler içerisinden periferden v.centralis'e doğru ilerlerken kan ile karaciğer hücreleri arasında madde alışverişi olur². Daha sonra v.centralisler birleşerek önce v.sublobularisleri ve ardından v.hepatica'yı oluştururlar; bu damar da v.cava inferior'a dökülür². Sinüzoidlerin içindeki kandan parankima hücrelerine geçen maddeler (ilaçlar dâhil) burada biyokimyasal birtakım işlemlere maruz kalırlar; ardından tekrar kana ya da safra kanalcıklarına (ductulus biliferi) atılırlar³. Bu kanalcıklar portal triadı oluşturan ductuli interlobulares'e katılırlar ve bu kanalcıklar da birleşerek sağ ve sol hepatik kanalı meydana getirirler^{3,4}. Daha sonra sağ ve sol kanal birleşerek ortak hepatik kanalı oluşturur⁴. Bu son kanala sistik kanal eklenerek ortak safra kanalı oluşur⁴. Bu kanal duodenal papillada duodenum kanalına açılır; deliğin etrafını oddi sfinkteri sarar⁴.

Çoğunlukla pankreas kanalı da duodenuma açılmadan hemen önce safra kanalı ile birleşir⁴. Normalde bu delik kapalıdır ve karaciğerden çıkan safra, safra kesesinde birikir; burada konsantre edilip depolanır⁴. Ne zaman ki ağza yemek alınır oddi sfinkteri gevşer; kimus ince bağırsağa geçince de buradaki mukoza hücrelerinden salıverilen kolesistokininin safra kesesinin kasılmasına yol açar⁴.

Karaciğer yaşamın sürdürülebilmesi için kaçınılmaz bir organdır. Bu organda birçok maddenin üretimi, depolanması ve salgılanması gerçekleştirilir⁵. Karaciğerin temel fonksiyonlarından önemli biri protein sentezidir. Bunlar albümin, orozomukoid, α 1-antiproteaz, α -fetoprotein, α 2-makroglobulin, antitrombin-III, seruloplazmin, C-reaktif protein, fibrinojen, haptoglobulin, hemopeksin, transferrin, apolipoprotein A, anjiyotensinojen, pıhtılaşma faktörleri (II, VII, IX, X), antitrombin C, protein C, insülin-benzeri büyüme faktörü I, steroid hormonu bağlayan protein, tiroksin bağlayan protein ve tiroid bağlayan pre-albumindir⁴.

Karaciğerin ikinci önemli vazifesi safra sentezi ve salgılanmasıdır⁴. Safranın bileşimini su (%97.0), safra tuzları (%0.7), safra pigmentleri (%0.2), kolesterol (%0.06), inorganik tuzlar (%0.7), yağ asitleri (%0.15), lesitin (%0.1), yağ (%0.1) ve alkalın fosfataz oluşturur⁴. Safra tuzları safra asitlerinin sodyum ya da potasyum tuzlarıdır; insandaki başlıca safra asitleri "kolinik asit (%50), kenodeoksikolik asit (%30), deoksikolik asit (%15) ve litokolik asit (%5)"tir. Safra pigmentinin glukuronidleri olan bilirubin ve biliverdin hemoglobin yıkım ürünleridir ve safranın karakteristik altın sarısı rengini verirler⁴. Safranın temel etkisi bağırsaktan yağın ve yağda eriyen vitaminlerin emilimine olanak tanınmasıdır⁴.

Karaciğerin bir başka önemli görevi metabolizmayla ilgilidir. Gastrointestinal kanaldan absorbe edilen besin maddeleri (karbonhidratlar, aminoasitler, vitaminler, mineraller) v.portae ile karaciğere gelir; burada bu maddelerin fazlası alınır ve depolanır^{4,5}. Ayrıca bu yolla vücuda giren toksik maddeler ve de ayrıca steroidler ve hormonlar da elimine edilir^{4,5}. Tedavi

amacıyla alınan ilaçların da bir kısmı karaciğerde metabolize edilip bir kısmı inaktif metabolitlere bir kısmı ise aktif metabolitlere dönüştürülür⁶.

3. Karaciğer sirozu

3.1. Tanım

Karaciğer sirozu batı dünyasında en tepedeki 10 ölüm nedeninden biridir ve ana iki nedenini alkol alışkanlığı ve viral hepatit oluşturur¹. Çeşitli nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilen siroz diffüz fibrozis ve diffüz nodularite ile kendini gösteren, karaciğerin normal yapısının ve fonksiyonunun bozulduğu bir tablodur^{1,7}. Parankimal hasar ve ona bağlı fibrozis bütün karaciğere yayılan diffüz bir karakter gösterir ve karaciğerin mikrovasküler yapısının yeniden organize olmasına yol açar; bu organizasyon neticesinde karaciğere gelen kanın bir kısmı hepatositlere uğramadan sistemik dolaşıma katılır¹. Karaciğer hasarı ve fibrozisin oluşum sürecinde, geriye kalan hepatositler fibröz septanın dar alanında rejenerasyon olmak üzere uyarılırlar ve neticede nodüler yapı ortaya çıkar¹. Nodularite, rejenerasyon aktivitesi ile daraltıcı nedbeleşme arasındaki dengeyi yansıtır¹. Vakaların neredeyse tamamında siroz ilerleyici bir seyir gösterir ve bunun temelini fibrozis oluşturur; neticede PHT ve karaciğer yetmezliği belirebilir^{1,7}.

3.2. Etyoloji

Siroz nedenleri şöyle sıralanabilir: 1) Alkolik karaciğer hastalığı, 2) Viral hepatitler (HBV, HCV), 3) Bilier hastalık, 4) Primer hemokromatozis, 5) Wilson hastalığı, 6) Alfa-1 antitripsin eksikliği, 7) Yağlı karaciğer hastalığı (non-alkolik steatohepatit (NASH)) ve 8) Kriptojenik siroz⁷. Siroz hastalarındaki ölüm nedenleri karaciğer yetmezliği, portal hipertansiyona bağlı bir komplikasyon ve/veya hepatoselüler karsinomadır^{1,7,8}.

3.3. Fibrozis

Sirozda görülen fibrozisin temel maddesi olan kollajenin başlıca kaynağı perisinüzoidal *stellat hücreleridir*: Bu hücreler tümör nekroz faktör- α (TNF- α), limfotoksin, interlökin-1 (IL-1), dönüştürücü büyüme faktörü- β (Transforming

growth factor- β (TGF- β)), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (Platelet derived growth factor (PDGF)) gibi çeşitli sitokinlerin, lipid peroksidasyon ürünlerinin ve çeşitli toksinlerin etkisiyle aktifleşip kollajen salgılayan *miyofibroblast* hücrelerine dönüşürler¹.

3.3.1. Ekstrasellüler matriks ve normal karaciğer dokusundaki bileşenleri

Karaciğerin lobuler yapısı bu organa özeldir. Epitelyumun vasküler alanlardan bağ dokusu stromasıyla ayrıldığı diğer organların aksine hepatositlerin bazal membranı sinüzoidlerin endotel tabakası ile çok yakın ilişkidir⁹. Karaciğerdeki bu stroma disse aralığından oluşur⁹. Her ne kadar standart mikroskoplarda çok yoğun olmayan bir ekstrasellüler matriks (ECM) tespit edilse de, immünohistokimyasal analiz *bazal membran matriksi* olarak tanımlanan tipik bazal membran bileşenlerinin “perisinüzoidal” yerleşimini ortaya çıkarır (fibronektin, laminin, tip IV, VI, XIV ve XVIII kollajen ve heparan sülfat proteoglikan)⁹. Diğer taraftan *interstisyel ECM*, yani *fibriler matriks*, karaciğerdeki lokalizasyonu yönünden farklılık gösterir: Kollajen tip I, III, V ve XIV, fibronektin ve diğer proteoglikanlar portal alanlarda lokalize olmuştur⁹. Sonuç olarak ECM karaciğerde uniform bir şekilde dağılmasa da çeşitli yerlerde bulunur ve temelde üç komponentten meydana gelir: 1) Kollajenler, 2) proteoglikanlar ve 3) glikoproteinler⁹.

3.3.2. Karaciğer hasarında ECM değişiklikleri ve fibrozisin ilerlemesi

Karaciğer fibrozisi, temelde tekrarlayan hasara bağlı olarak gelişen yara iyileşme cevabının bir sonucudur¹⁰. Normalde fibrozis yara iyileşmesi için kaçınılmazdır; yaraya gerilme kuvveti verir, ayrıca iyileşme olayları için uygun bir platform sağlar⁹. Akut zararda, zamanla hasar ortadan kalkınca, bu fibrotik platform iyileşmenin son evreleri ile birlikte *matriks proteinazları* tarafından ortadan kaldırılır⁹. Akut bir karaciğer hasarından sonra parankimal hücreler nekrotik ve apoptotik hücrelerin yerini almak için rejenere olurlar. Bu süreç inflamatuvar bir cevap ve kısıtlı oranda ECM birikmesiyle beraber seyredir¹⁰. Kronik hasardaki patolojik fibroziste ise yara iyileşme cevabı sıklısları fibrotik

platformun tamamen ortadan kalkmasına olanak tanımayacak derecede sık tekrarladığından net sonuç ECM birikmesidir⁹.

Her ne kadar siroz ilerleyici fibrozisin nihai sonucu olsa da, fibrogenezin farklı etyolojilere bağlı olarak tezahür eden değişik şekilleri vardır¹¹. Örneğin bilier fibroziste portalden portale doğru bir hat oluşmaktadır: Bu yapılaşma karaciğer nodüllerinin etrafını saran ve son evrelere kadar santral ven ile portal alanlar arasındaki bağlantının intakt kalmasına olanak tanıyan portal-portal septa oluşmasına yol açmaktadır¹¹. Bunun aksine kronik viral hepatite bağlı fibroziste portal-santral köprüleşme nekrozuna bağlı olarak portal-santral septa gözlenmektedir¹¹. Bu son durumda vasküler yapılarla portal alanlar arasındaki bağlantılar bozulduğundan erken portal hipertansiyon belirmektedir¹¹. Santral-santral fibrozis ise genellikle kronik kalp yetmezliği gibi karaciğer çıkış akımında oluşan problemlere dayanarak meydana gelir ve santral-santral septalar ile karakterizedir¹¹. Bunlardan başka alkolik ve metabolik (NASH) nedenlere bağlı olarak oluşan bir fibrozis türü daha vardır ve ECM daha ziyade perisinuzoidal ve periselüler yerleşim gösterir^{10,11}. Fibrozis sürecine daha moleküler düzeyde bakıldığında akut karaciğer hasarında başta “tip III kollajen” olmak üzere tip IV, V, VI ve XIV kollajen biriktiği görülür⁹. Oluşan hasar kronikleştikçe fibriler kollajen ön plana çıkmaya başlar ve bağ dokusu bandları şeklinde “tip I kollajen” birikmesi tespit edilir⁹.

3.3.3. Karaciğer fibrozisinde ECM’in kaynağı

Her ne kadar karaciğer hasarındaki aşırı ECM’nin oluşumuna hepatositler, endotel hücreleri ve safra kanalı epitelyum hücreleri katkıda bulunsa da esas belirleyici hücre *stellat hücreleridir*⁹. Öte yandan bu son hücre tipinden farklı mezenkimal hücrelerin de ECM üretimine kısmen de olsa katkı sağlayabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur: Periduktular fibroblastlar, portal miyofibroblastlar, fibroblastlar, portal damarların düz kas hücreleri ve santral ven etrafındaki miyofibroblastlar bunlara örnek gösterilebilir^{11,12}. Söz konusu olan fibrogenezin kalıbına bağlı olarak bu hücrelerin katkıları göreceli olarak değişmektedir¹¹. Karaciğer hasarı lobülün içerisinde cereyan ediyorsa

fibrozisten sorumlu olan ana hücre stellat hücresi olmaktadır; öte yandan zarar portal alanlarda görülüyorsa ECM üretimine portal miyofibroblast ve fibroblastların katkısı ön plana geçebilmektedir^{10,11}.

3.3.4. Stellat hücre aktivasyonu

Normal karaciğerde stellat hücreleri disse aralığında yerleşmiştir ve sessizdir; ancak az oranda kollajen ve benzeri ECM bileşenleri için mRNA eksprese ederler⁹. Hasarla birlikte bu hücrelerin fonksiyonunda *aktivasyon* diye tanımlanan hızlı ve çok yönlü bir değişme olur; bu değişme proliferasyon, migrasyon, kontraksiyon ve ECM üretimi şeklindedir⁹.

Hasta bir karaciğerde hepatosit, kupffer hücresi, safra kanalı hücreleri ve inflamatuvar hücre kaynaklı birçok madde fibrogenезisi kontrol eder^{1,9}. Bunlardan stellat hücre proliferasyonu yapanlar başta PDGF olmak üzere $TGF\alpha$, endotelin-1, interferon-gama indükleyen protein (IP-10), anjiotensin-II ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1)'dir^{9,12,10,13}. Stellat hücre migrasyonuna neden olanlar PDGF, endotelin-1, monosit kemotaktik faktör-1 (MCP-1), anjiotensin-II ve IP-10'dur^{9,13}. Normalde kontraksiyon yeteneği olmayan stellat hücreler aktivasyon neticesinde bu yeteneği kazanırlar; kontraksiyona yol açma potansiyeli olan başlıca moleküller endotelinler, trombin, vazopressin ve eikozanoidlerdir⁹. ECM üretimine sebep olanlar bağ dokusu büyüme faktörü (Connective tissue growth factor: CTGF), $TGF\beta$, IL-1, IL-4, IL-6, IL-13, leptin, anjiotensin-II, serbest oksijen radikalleri ve aldehidlerdir^{9,10,13}. Tüm bu mediatörler arasında $TGF\beta$ 'nın etkisi özellikle ön plana çıkmaktadır. Bu mediatör stellat hücrelerinde başta tip I ve III kollajen olmak üzere çeşitli matriks yapılarının sentezine yol açan genlerin ekspresyonunu artırır, ayrıca kollajen yıkımından sorumlu matriks metalloproteinaz (MMP) genlerini süprese ederken, bu enzimlerin inhibitörü olan metalloproteinaz inhibitörlerinin (Tissue inhibitor of MMP (TIMP)) genlerini ise aktive eder¹¹. Böylelikle ECM yıkımını engelleyerek kollajen birikmesine yol açar¹¹. Ayrıca TNF miyofibroblast hücrelerine dönüşümden ve adhezyon moleküllerinin ekspresyonundan sorumludur^{1,9}. Tromboksan da

miyofibroblastların kasılmasına yol açar ki bu durum portal hipertansiyona katkıda bulunabilir⁹. Tüm bunların yanında aksi yönde çalışan mekanizmalar da vardır: IL-10, interferon- α ve - β ECM üretimini baskırlar; adrenomedüllin, PGE₂ ve NO miyofibroblastların kontraksiyonunu azaltır; NO, bir görüşe göre, ayrıca stellat hücre proliferasyonunu önler ve antifibrotik etki gösterir^{9,10}.

3.3.5. Fibrozis ve nitrik oksit

NO'nun memeli hücrelerinde endojen bir molekül olarak keşfedilmesinin ardından yapılan çalışmalar NO'nun kardiyovasküler, solunum, üriner, gastrointestinal ve sinir sistemindeki farklı birçok fizyolojik olayda rolü olduğunu göstermiştir; daha da önemlisi NO'nun çeşitli birçok hastalıktaki fizyopatolojik mekanizmalarda rolünün olabileceğine dair kanıtların tespit edilmesidir. NO *L-arjinin* aminoasidinden O₂ molekülünün de yer aldığı bir reaksiyonla *NO sentaz (NOS)* enzimi aracılığı ile sentezlenir. Üç tip NOS enzimi mevcuttur: (1) Nöronal NOS (nNOS; tip-I), (2) indüklenabilen NOS (iNOS; tip-II) ve (3) endotelial NOS (eNOS; tip-III). NO'ya bağlı etkiler NO'nun kendisinden, hedef dokudaki reseptörü olan *solübl guanilat siklazı* aktive ederek açığa çıkardığı *cGMP*'den veya cGMP ile aktive olan *protein kinaz G (PKG)*'den kaynaklanabilir.

NO ile fibrozis ilişkisinin incelendiği çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmaların bir kısmında NO'nun fibrogenезisi stimüle ettiği diğerlerinde ise inhibe ettiği bulunmuştur. NO prekürsörü olan *L-arjinin*in verildiği sıçanlarda yapılan bir çalışmada fibrotik alanın kontrol grubuna göre arttığı ve buna iNOS ekspresyonunun eşlik ettiği saptanmış ve NO'nun lokal olarak toksik etki gösterebileceği iddia edilmiştir¹⁴. Bu sonuçla paralel olarak iNOS inhibitörü olan aminoguanidin verilen sıçanlarda fibrozisin azaldığı kollajen düzeyleri ölçülerek gösterilmiştir¹⁵. Aynı çalışmada aminoguanidin'in aort iNOS düzeylerini inhibe etmesiyle bağlantılı olduğu düşünülen karaciğer zararının önlenildiği de bulunmuştur¹⁵. Benzer olarak iNOS geni silinmiş farelerde fibrozisin kontrol hayvanlara göre azaldığı ve fibrozisten iNOS kaynaklı NO ile superoksit anyon (O₂⁻)'nun birleşmesi sonucu oluşan

peroksitnitrit (ONOO⁻)'in sorumlu olabileceği ifade edilmiştir¹⁶. Sirozlu sıçanlarda yapılan başka bir çalışmada oral verilen bir iNOS inhibitörünün fibrozisi önlediği ve ayrıca ONOO⁻, nükleer faktör kappa (NF- κ B), TGF β -1 ve α -SMA düzeylerini azalttığı gösterilmiştir: Sonuç olarak iNOS kaynaklı NO'nun serbest oksijen radikalleri (SOR) ile etkileşip açığa çıkardığı ONOO⁻'in NF- κ B'yi aktive ettiği, onun da stellat hücre aktivasyonuna ve neticede fibrozise yol açtığı, ayrıca TGF β -1'in de, miktarlarının artmasından dolayı bu döngüde rolünün olabileceği sonucuna varılmıştır¹⁷. Yapılan başka bir hayvan çalışmasında, ilginç olarak artan iNOS ve azalan eNOS aktivitesinin fibrozisten sorumlu olabileceğine dair bulgular elde edilmiştir¹⁸. Dahası karbontetraklorür ile siroz oluşturulan iNOS geni silinmiş farelerde, karaciğer nekrozunun ve fibrozisinin azaldığı tespit edilmiş ve iNOS kaynaklı NO'nun kollajen sentezini artırarak fibrogenezise katkıda bulunduğu bunu da muhtemelen SOR ile etkileşip oluşturduğu ONOO⁻ vasıtasıyla yaptığı belirtilmiştir¹⁹.

NO'nun fibrotik etkisi olduğunu destekleyen yukarıdaki çalışmaların yanında tersi bulguların saptandığı araştırmalar da mevcuttur. Örneğin yapılan bir hayvan çalışmasında NO inhibisyonunun fibrozisi arttırdığı gösterilmiş ve NO'nun anti-fibrotik etki gösterdiği ifade edilmiştir²⁰. NO'nun fibroziste faydalı olabileceğinden hareketle dizayn edilen diğer bir çalışmada karbontetraklorür ile siroz oluşturulan sıçanlara karaciğere spesifik olarak NO salıveren V-PYRRO/NO maddesi uygulanmış ve NO'nun antifibrotik etki gösterdiği saptanmıştır; malondialdehid (MDA), SOR'a bağlı lipid peroksidasyonu göstergesi, düzeylerini düşürmesinden hareketle NO'nun SOR yakalayıcısı etkisinden dolayı anti-fibrotik etki yaptığı ifade edilmiştir²¹. Aynı şekilde tiyobarbitürik asit verilerek oluşturulan bir siroz modelinde bu ilacın kesilmesiyle ortaya çıkan fibrozis gerilemesi üzerine yapılan bir çalışmada L-NAME (eNOS ve iNOS inhibitörü) ve aminoguanidin (iNOS inhibitörü) fibrozis regresyonunu önlemiştir; ancak aminoguanidin daha etkili olduğundan iNOS kaynaklı NO'nun anti-fibrotik etkili olabileceği fikri ortaya

atılmıştır²². Öte yandan iNOS geni silinmiş farelerde karbontetraklorür ile oluşturulan fibrozis modelinde, kontrollerle karşılaştırıldığında bir fark ortaya çıkmamış ve iNOS kaynaklı NO'nun bu süreçte etkisiz olduğu sonucuna varılmıştır²³.

Sonuç olarak NO ile fibrozis ilişkisini inceleyen çalışmaların neredeyse tamamı deney hayvanlarında yürütülmüş ve bunların önemli bir kısmında iNOS kaynaklı NO'nun fibrotik etki yaptığı bulunmuştur. NO'nun bu etkiyi nasıl ortaya çıkardığı tam olarak anlaşılamamış olsa da SOR ile etkileşmesi sonucu açığa çıkan ONOO⁻'in NF- κ B ve TGF β -1'in de içinde bulunduğu bir mekanizmayla fibrozisi stimüle edebileceği yönünde deliller belirmiştir. Diğer taraftan NO'nun esas olarak stellat hücre aktivasyonuna ters yönde çalışarak anti-fibrotik etki gösterebileceği; bunu stellat hücre proliferasyonunu önleyerek yapabileceğini öngören araştırmacılar da vardır^{9,10,24}. Araştırmalarda ortaya konulan farklı bulgular ve bunlardan hareketle varılan farklı çıkarımlar deneylerde kullanılan değişik modeller ve hayvan türlerinden kaynaklanabilir. Konunun aydınlatılması insanlarda yapılacak çalışmalara bağlıdır; ancak insanlardaki fibrozis süreci, deney hayvanı modellerinden farklı olarak, çok uzun bir süreçtir ve bu nedenle insanlarda fizyopatogenezi aydınlatmaya yönelik çalışma tasarlamak gerçekten oldukça zordur.

3.3.6. Fibrozisin reversibilitesi

Yakın zamana kadar fibrozisin geri-dönüştürsüz bir süreç olduğu düşünülürdü; ancak son yıllarda yapılan araştırmalar sirozun bile geri-dönüştür olabileceği konusunda ipuçları vermiş ve bu gözlemlerin merkezinde stellat hücrelerin apoptozisinin ve artmış metalloproteinaz etkinliğinin bulunduğu fikri ortaya çıkmıştır^{13,25,26}.

Peginterferon ve ribavarin kullanılan hepatit C hastalarındaki fibrozisin geri-dönüştür olabileceğini gösteren çalışmalar vardır²⁶. Ayrıca otoimmün hepatit, primer bilier siroz, hepatit B ve bilier obstrüksiyon durumlarında da geri-dönüştürülüğün olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur²⁶. Bu klinik gözlemlere ek olarak sıçanlarda CCL₄ ve safra kanalı ligasyonuna bağlı

olarak gelişen fibrozisin zararlı etken ortadan kalkınca gerilediği, üstelik stellat hücre apoptozisinin bundan sorumlu olduğu tespit edilmiştir²⁶. Stellat hücre apoptozisinin fibrozisin gerilemesindeki rolü, bu sürece etki eden faktörler ve mekanizmalar hakkında daha ayrıntılı bilgiye Elsharkawy ve ark.,'nın derlemesinden ulaşılabilir²⁶.

3.3.7. Anti-fibrotik tedavi

Fibrozisin tedavisinde iki temel yaklaşım vardır: 1) hasara sebep olan etkenin ortadan kaldırılması, 2) hasarın kendisinin düzeltilmeye çalışılması⁹. Her ne kadar, hala, birinci yaklaşım en geçerli tedavi yöntemi olsa da, karaciğer hastalıklarının nedene yönelik etkin tedavisinin yeterince başarılamaması ikinci yaklaşımın geliştirilmesine zemin hazırlamış ve değişik stratejik tedavi yöntemleri üzerinde çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Birinci yaklaşımda yerleşmiş tedaviler şu şekildedir: 1) Hepatit B (Lamivudin), 2) hepatit C (interferon alfa ya da PEG-interferon ± ribavirin), 3) otoimmün hepatit (kortikosteroidler), 4) alkolik hepatit (kortikosteroidler), 5) safra kanalı obstrüksiyonu (cerrahi dekompresyon), 6) hemokromatozis (demir depleasyonu), 7) primer bilier siroz (ursodeoksikolik asit, metotreksat) ve 8) non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (peroksizom proliferasyonu ile aktive olan reseptör ligandı: rosiglitazon)²⁷.

İkinci yaklaşımda ümit vaat eden seçenekler şöyle sıralanabilir: 1) İmmünomodülatör bileşikler, 2) stellat hücre aktivasyon inhibitörleri, 3) anti-oksidanlar/sitoprotektifler, 4) kollajen sentez ve yıkım modülatörleri, 5) stellat hücre apoptozisini hızlandırma potansiyeli olan ajanlar^{9,11}. Buna mukabil anti-fibrotik olarak onay almış bir ilaç henüz yoktur^{10,11}.

1) İmmünomodülatör bileşikler

Kortikosteroidler

Kortikosteroidlerin, otoimmün hepatit ve alkolik hepatit tedavisinde nedene yönelik tedavi çerçevesinde kullanıldığından yukarıda bahsedilmiştir. Bu ilaçların anti-inflamatuar etkilerinin yanında kollajen sentezini önleyici etkileri de vardı¹¹. Nitekim otoimmün hepatitin fibroz ve siroza evrilmesini

yavaşlattıkları görülürken, alkolik hepatit söz konusu olduğunda, uzun süreli takip ile ilgili veri olmadığından, fibrozise etkisi ile ilgili yeterli bir çıkarım yapılamadığını görüyoruz⁹.

Kolşisin

Anti-inflamatuar ve kollajen yıkıcı etkisi olan bu ilaç, deney hayvanlarındaki net anti-fibrotik etkisinden dolayı hastalarda, farklı sonuçları ile birlikte, kullanılmaktadır; bazı çalışmalarda siroz hastalarının sağ kalım süresine olumlu etkileri olduğu iddia edilse de geniş kapsamlı çalışmalarla bu teyit edilmemiştir^{9,27}. Kolşisin ayrıca anti-oksidan ve kollajen sentezini inhibe edici etkisi de bulunmaktadır¹¹. Kolşisin kollajen üzerindeki etkisini açmak gerekirse beş temel etkisi olduğu görülür: 1) Prokollajen yapımını engellemek, 2) prokollajenin kollajene dönüşümüne mani olmak, 3) kollajenin sekresyonunu engellemek, 4) kollajenaz aktivitesini arttırmak ve 5) kollajenin transsellüler geçişini bloke etmek.

İnterferon-α

Hepatit C hastalarında nedene yönelik tedavi olarak kullanıldığında fibrozisi geriletmediği bilinen bu ilacın, anti-fibrotik etkisinin antiviral etkisinden bağımsız olup olmadığının saptanmasına çalışılmaktadır; mamafih, deneysel modellerde böyle bir etkisinin olduğu gözlenmiştir⁹. Anti-inflamatuar etkisi yanında stellat hücre aktivasyonunu ve kollajen sentezini önleyici etkileri de vardır¹¹.

İnterferon-γ

Stellat hücre inhibisyonu yapan bu ilacın hastalarda fibrozisin regresyonuna neden olduğu düşünülmektedir; ayrıca deney hayvanlarında kollajen sentezini inhibe ederek antifibrotik etkisi olduğu gösterilmiştir^{9,11}. Her ne kadar interferon-γ'nin insanlarda kullanılması advers etki ve kronik hepatit riski taşısa da, HCV hastalarında yapılan bir çalışmada anti-fibrotik etki bulunmuştur²⁷.

IL-10

TNF- α , IL-1, interferon- γ ve IL-2 gibi sitokinleri baskılayarak anti-inflamatuar etki yapan bu sitokinin antifibrotik etkisinin olduğu deney hayvanlarında gösterilmiş ve kısa süreli bir pilot çalışmada HCV kaynaklı siroz hastalarının fibrozisinin gerilemesine yol açtığı bulunmuştur; ancak HCV-RNA düzeyleri arttığından daha kapsamlı çalışmalar yapmaya gerek duyulmamıştır^{9,11,27}.

IL-12

Lenfositlerin interferon- γ salıvermesine neden olan bu sitokinin, her ne kadar bazı deney hayvanı modellerinde etkili olduğu bulunsa da insanlarda yapılmış bir çalışma yoktur⁹.

IL-13 antagonistleri

Fibrogenezde önemli bir sitokin olan IL-13'ün antagonize edilmesi deney hayvanlarında antifibrotik açıdan etkili bulunmuştur⁹.

2) Stelat hücre aktivasyon inhibitörleri**TGF β antagonistleri**

Reseptör çevresinde TGF β 'yı bağlayan *anti-TGF β antikor* ve *dekorin*, kompetitif reseptör antagonisti olan *çözünür TGF β reseptörü* ve dominant-negatif reseptör ve bir serin proteaz inhibitörü olan *kamostat mesilat* deney hayvanlarında etkili bulunsa da bu ajanların insanlarda işe yarayıp yaramayacağı sorusu halen yanıt beklemektedir⁹. Bu ilaçların temel etki mekanizmaları stelat hücre aktivasyonu ve kollajen sentezi inhibisyonudur¹¹.

Endotelin antagonistleri

Bu ajanlar deney hayvanı modellerinde etkili bulunmuştur; ama insanlarda denenmemiştir^{9,11}.

Pentoksifilin

Proinflamatuar bir sitokin olan TNF'nin inhibitörü olarak antiinflamatuar potansiyeli olan bu ilacın fibroblast proliferasyonuna neden olan PDGF'yi baskılayarak oluşan anti-fibrotik etkisi hücre kültürü deneylerinde

gösterilmiştir; öte yandan in vivo modellerde etkinliği ile ilgili yeterli veri yoktur⁹. Pentoksifilin stellat hücre büyümesini ve kollajen sentezini azaltmakta ve ayrıca kollajen yıkımını hızlandırmaktadır¹¹.

Halofuginon

Hücre kültüründe ve sıçan modellerinde etkili bulunan bu ilaç, insanda karaciğer fibrozisinde, her ne kadar postoperatif adhezyonları önlemek için insanlarda kullanılsa da, etkisini araştıran bir çalışma yoktur⁹. Bu ilacın ayrıca kollajen sentezini önleyici ve yıkımını artırıcı yönde etkisi mevcuttur¹¹.

Fumagilin

Çeşitli kanserlerde anti-anjiogenik olarak insanlarda denenen bu ilaç, hücre kültürü ve in vivo deneylerde anti-fibrotik etki göstermiştir⁹.

ADE inhibitörleri

Bu ilaçlar da, benzer olarak, hücre kültürü ve deneysel hayvan modellerinde etkili bulunmuştur ve stellat hücre büyümesine etkisi yanında kollajen sentezine etkisi de vardır^{9,11}. Ayrıca insanlarda yapılan ön çalışmalarda bu ilaçların özellikle NASH ve hepatit C hastalarında yararlı olabileceği fikrini ortaya çıkarmıştır¹⁰.

Amilorid

Amilorid stellat hücre aktivasyonuna etkisi yanında kollajen sentezini inhibe eden bir ilaçtır ve, insan çalışmaları olmasa da, deney hayvanlarında etkisi gösterilmiştir¹¹.

3) Antioksidanlar/sitoprotektifler

Vitamin E

Antioksidan olan bu vitaminin deneysel fibrozis modellerini geriletmediği gösterilmiştir^{9,10}. Ayrıca stellat hücre aktivasyonunu önler; anti-inflamatuar etkisi vardır; kollajen sentezini de azaltır¹¹. HCV enfeksiyonu olan hastalarda, vitamin E prekürsörü olan d- α -tokoferol'ün verilmesi fibrozise etki etmese de stellat hücre aktivasyonu ile ilgili parametreleri inhibe etmiştir; alkolik hepatiti

olan hastalarda yapılan ve vitamin E verilen benzer bir çalışmada tip III kollajen üzerinde etki oluşmasa da serum hyaluronik asit düzeyleri azalmıştır²⁷.

Silimarin

Bir flavanoid ekstresi olan bu maddenin içindeki en önemli bileşeni silibinindir ve hayvan modellerinde antifibrotik etkisi olduğu bulunmuştur¹⁰; diğer taraftan insan çalışmalarından elde edilen bulgular çelişkilidir^{9,11,27}. Antifibrotik etkisini antioksidan etkisi sonucu lipid peroksidasyonunu azaltıp stellat hücre aktivasyonuna mani olarak yapar.

Polienolfosfatidilkolin

Bu madde sitokrom P450 2E1 inhibisyonu yaparak antioksidan etki yaratır; ayrıca stellat hücre aktivasyonunun ve kollajen sentezinin inhibisyonunu ve kollajen yıkımının stimülasyonunu da yapar; üstelik deneysel modellerde etkinliği gösterilmiştir^{9,10}. Buna mukabil alkolik karaciğer hastalarında yapılan kapsamlı bir çalışmada, bu ilacın fibrozisin gerilemesi noktasında olumlu bir etkisinin olmadığı bulunmuştur²⁷.

Sho-saiko-to

Japonya kaynaklı bitkisel bir ürün olan bu karışım bir serbest radikal süpürücüsü ve interferon- γ indükleyicisidir; hayvan deneylerinde karaciğer fibrozisini azalttığı ve hücre kültürü çalışmalarında ise stellat hücre aktivasyonunu azalttığı gösterilmiştir^{9,11}.

Ursodeoksikolik asit

Antioksidan özelliği olan bu ilaç antifibrotik aktivitesi olan sitoprotektif bir ajandır; doğal safra asitlerinin hepatosit apoptozisini engelleyerek etki eder; bilier obstruksiyon oluşturulan hayvan modellerinde etkili bulunan bu ilaç bazı siroz tiplerinde de etkili bulunmuştur⁹. Öte yandan, her ne kadar insanlarda yapılan çalışmalardan elde edilen veriler mutlak bir tutarlılık göstermese de, bu ilacın primer bilier sirozda fayda sağlayabileceği söylenebilir²⁷. Ancak NASH hastalarıyla 2 yıl süren bir çalışmada bu ilacın etkisiz olduğu tespit

edilmiştir²⁷.

Prostaglandin E

Bu maddelerin sitoprotektif etkileri yanında antiinflamatuvar etkileri de vardır; her ne kadar insan çalışmaları olmasa da, hayvan deneylerinde ekili bulunmuşlardır⁹.

Malotilat

Bu ilacın olası etki mekanizması sitokrom P450 inhibisyonu üzerinden oksidatif stresi azaltmasıdır; ek olarak antiinflamatuvar yönü de bulunur⁹. Deneysel modellerde ümit vaat eden bu ilaçla ilgili olarak primer bilier sirozlu hastalarda yapılan bir çalışmada fibrozis üzerine olumlu sonuçlar alınamamıştır^{9,27}.

Glisirizin

Hayvan deneylerinde bu molekülün antioksidan etkisi nedeniyle anti-fibrotik olduğu gösterilmiştir¹¹.

4) Kollajen sentez ve yıkım modülatörleri

HOE 77, Safironil

Bu maddeler kollajenin stabilize olup yıkılmasına yol açmaktadırlar; hem insanlarda hem de hayvanlarda etkili oldukları tespit edilmiştir⁹. Ayrıca kollajen sentezini ve stellat hücre aktivasyonunun inhibe ederler, bunun yanında anti-inflamatuvar etkileri de vardır¹¹.

5) Diğer ajanlar

Hepatosit büyüme faktörü

Kollajen gen süpresyonu yaparak kollajen birikimini azaltabildiği hayvan deneyleri ve kültür ortamında gösterilmiş bir moleküldür^{9,11}.

Trikostatin A

Bu maddenin hücre kültürü deneylerinde stellat hücre inhibisyon yaptığı gösterilmiş, ancak in vivo deneylerde bu, teyit edilmemiştir⁹.

Oktreotid

Anti-inflamatuar potansiyeli olan bu ilacın, anti-fibrotik potansiyeli deney hayvanı çalışmalarında gösterilmiştir⁹.

Kanrenon

Aldosteron antagonisti olan bu ilacın stellat hücre büyümesini ve kollajen sentezini inhibe ettiği hayvan çalışmalarında gösterilmiştir¹¹.

Arg-Gly-As peptidleri

Bunun etkisinin de kanrenon gibi olduğu deney hayvanlarında tespit edilmiştir¹¹.

Mezenkimal kök hücre infüzyonu

Deneyel fibrozis modellerinde kök hücre infüzyonunun fibrozisi geriletmediği gösterilmiştir; bu yaklaşım kronik karaciğer hastalıklarında fayda sağlama potansiyeli içermektedir¹⁰.

4. Karaciğer sirozu ve nitrik oksit

NO ve karaciğer sirozu arasındaki ilişki deney hayvanları ve hastalarda yapılan birçok çalışmada dikkati çekmiştir. Nitekim sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında NO düzeyleri siroz hastalarında, özellikle dekompanse sirozlularda, yüksek bulunmuştur²⁸. Benzer olarak, alkolik sirozlu hastalardan elde edilen monositlerde NO düzeylerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir²⁹. Ayrıca siroz hastalarından elde edilen inflammatuar hücrelerin kontrol grubuna kıyasla daha fazla NO öte yandan daha az süperoksit anyon ürettiği gösterilmiştir³⁰.

Yükselen bu NO'nun hangi NOS enzim tipinden kaynaklandığı araştırmaların diğer bir konusu olmuştur. Yapılan bir çalışmada alkolik sirozlu hastaların karaciğer dokularında eNOS aktivitesinin kontrole göre değişmediği fakat iNOS aktivitesinin arttığı gösterilmiştir³¹. Benzer bir çalışmada serum nitrit düzeylerinin siroz hastalarında kontrole göre arttığı ve bunun daha ziyade karaciğerdeki iNOS menşeli olduğu iddia edilmiştir³². Sıçanlarda yapılan bir çalışmada ise karaciğerdeki iNOS aktivitesinin sistemik NO düzeyleri ile ilgisinin olmadığı ancak siroz progresyonunda rolü olduğu

bulunmuştur³³. Aksine etanole bağlı karaciğer hasarı oluşturulan sıçanlarda, karaciğerde NO düzeylerinin arttığı görülmüş ve bu artışın iNOS kaynaklı olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca iNOS aktivitesi ile hasar arasında korelasyon bulunması iNOS menşeli NO'nun zararlı olduğu sonucuna götürmüştür. Üstelik bu süreçte NF- κ B'nin iNOS transkripsiyonunu artırarak rol alabileceği de ileri sürülmüştür³⁴.

NO'nun hedef hücrelerdeki reseptörü olan guanilat siklazı aktive etmesi ile oluşan cGMP düzeyleri de NO yolağının değerlendirilmesi açısından önem arz eder. Bununla ilintili olarak siroz hastalarının plazmalarında artmış olan cGMP düzeylerinin mekanizmasının sorgulandığı bir çalışmada bu artıştan birden fazla bileşenin sorumlu olduğu sonucuna varılmıştır. Bir yandan hastalarda NO ile aktive edilen solubl guanilat siklazın cGMP üretim verimliliğindeki artışın sorumlu olduğu diğer yandan da atrial natriüretik faktörün tetiklediği partikülat guanilat siklazın da cGMP artışına önemli katkı sağladığı tespit edilmiştir³⁵. Benzer olarak alkolik sirozlu hastalarda serum NO ve cGMP düzeyleri artmış ve bunlar hastalığın şiddeti ile pozitif korelasyon göstermiştir³⁶.

Açıkça görüldüğü gibi siroz hastalarında hastalığın şiddeti ile paralel olarak NO ve onun ikinci mesajcısı olan cGMP düzeyleri artmaktadır. Bu artışın kaynağı iNOS gibi durmaktadır ancak bunu neyin tetiklediği ve NO artışının bir sebep mi yoksa bir sonuç mu olduğu tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır.

5. Portal hipertansiyon

5.1. Splanknik sirkülasyon

Aorta'dan kaynaklanan çölyak arter bir taraftan karaciğere a.hepatica propria ile kan yollarken diğer taraftan mide ve dalağa da kan ulaştırır; mide ve dalaktan çıkan venler ise v.portae'ya dökülürler⁴. Aorta'nın daha aşağısından ayrılan a.mesenterica superior pankreasa ve ince bağırsağa giden dallar vererek bu bölgeyi kanlandırır; buralardan dönen ven kanı da v.portae'ya dökülür⁴. A.mesenterica inferior da aorta'dan kaynaklanır ve temelde kalın bağırsağı kanlandırır; kalın bağırsaktan dönen kan da

v.portae'ya katılır⁴. Sonuç olarak v.portae hepatis, özofagusun 1/3 distal parçasından canalis analis'in alt yarısına kadar olan gastrointestinal yolun abdominal parçasından, dalaktan, pankreastan ve safra kesesinden kan alır³. V.portae hepatis temel olarak v.lienalis, v.mesenterica superior (v.lienalis'e açılır) ve v.mesenterica inferior'dan meydana gelir³⁷. Portal ven karaciğere girer, giderek daha küçük dallara ayrılır, nihayetinde a.hepatica propria'nın aynı ölçekteki dalcıkları ile birleşerek parankima hücre kordonları arasında seyreden sinüzoidleri oluşturur^{3,37}. Sinüzoidler de lobulus hepatisin merkezinde yerleşen v.centralise dökülür³. V.centralisler de birleşerek sonuçta v.hepatica'yı oluştururlar; bu damar da v.cava inferiora dökülür³. Portal sistem içerisinde kapakçık yoktur; bu nedenle PHT esnasında kan geriye doğru akarak dalları genişletir ve porta-caval anastomozlardan sistemik dolaşıma geçebilir³⁷. Bu anastomozlar normalde küçüktürler; ancak tıkanma durumunda genişleyebilirler³⁷. Önemli anastomozlar 1) v.mesentrica inferior ile v.cava inferior dalları arasında (anal kanal ve rectum'un alt kısmında yerleşen hemoroidler), 2) v.coronaria gastrica sinistra ile v.azygos (ki v.cava superior'a dökülür) dalları arasında (özofageal varisler), 3) v.gastrica breves ile v.cava inferior dalları arasında (fundus varisleri) 5) retro-peritoneal venler, caval ve azygos sistemleri arasındaki anastomozlar ve 6) para-umbilical venlerle subcutaneal venler arasında (caput meduza) şeklinde sıralanabilir³⁷.

5.2. Siroz ve portal hipertansiyon

PHT posthepatik (Budd-Chiari sendromu, ağır sağ kalp yetmezliği, konstriktif perikardit) ve prehepatik (portal ven trombozu) sebeplerle ortaya çıkabildiği gibi en yaygın olarak siroza bağlı olarak intrahepatik olarak meydana gelir^{1,7}. Fizyolojik koşullar altında karaciğere giren kan miktarını belirleyen ana etken splanknik arteriyollerde meydana gelen direnç değişiklikleridir; karaciğer içindeki mikrovasküler şebeke, yüksek kompliyans yeteneğinden ötürü, karaciğere giren kan miktarı arttığında (splanknik arteriyoller dilatasyon) genişleyerek portal basıncın belirli bir aralıkta tutulmasını sağlar³⁸. Buna mukabil, başta siroz olmak üzere belirli hastalık

durumlarında ortaya çıkan PHT'de yukarıda bahsedilen adaptasyon mekanizması işlemez hale gelir. Bununla alakalı olarak PHT'deki portal basınç artışının ana belirleyicisi disse aralıklarında perisinüzoidal olarak biriken kollajenin sinüzoidleri daraltması ve portal kan akımına bu düzeyde direnç gelişmesidir^{7,11}. Karaciğer içindeki vasküler direnç (KİVD) artışına yol açan bu etken, oldukça sabit ve değişmez olan "mekanik" bir komponent olarak değerlendirilebilir³⁸. Bu mekanik komponentten ayrı olarak bir de "dinamik" komponent bulunmaktadır. Şöyle ki, stellat hücreleri vasıtasıyla biriken miyofibriller karaciğer parankimasındaki KİVD'yi arttırmalar; bu temelde miyofibroblastların (yani aktive olmuş stellat hücreleri) muhtemelen endotel hücrelerinden salıverilen endotelin-1'e cevaben oluşturdukları tonik kontraksiyonun sinüzoidal kanalı daraltmasına bağlıdır^{1,11}. Endotelin-1 stellat hücrelerde $[Ca^{+2}]$ arttırarak kontraksiyona yol açmaktadır; öte yandan son zamanlarda kalsiyumdan bağımsız olarak da kasılma yanıtlarının meydana gelebileceği iddia edilmiştir; bu sonucusu küçük bir G protein olan RhoA ve Rho kinazın aktivasyonuna bağlıdır¹¹. Sonuç olarak portal basınç artışına yol açan karaciğer kaynaklı iki bileşen vardır: bunlardan ilki oldukça sabit ve ilaç tedavisiyle maniple edilmesi zor olan "mekanik" komponent, diğeri ise daha esnek ve farmakolojik ajanlarla değiştirilebilen "dinamik" komponenttir. Her iki bileşen de, genellikle, sirozda görülen PHT'nin fizyopatogenezine başlangıç dönemindeki etkileri ile katkılarını sağlamaktadırlar³⁹.

Bahsedilen bu dinamik bileşke ile ilişkili olarak NO'nun sirotik karaciğerde KİVD'yi regüle ettiği tespit edilmiştir⁴⁰. Ayrıca hayvan modellerinde yapılan deneyler, PHT'nin karaciğerde endotel hasarına yol açtığını ve bunun da NO üretiminde azalmaya yol açarak karaciğer içinde direnç artışına ve portal basıncın artmasına neden olduğunu düşündürmüştür. Üstelik, eNOS'un sinüzoidal endotel hücrelerinde bulunduğu ve sirozda bunun etkinliğindeki azalmanın PHT'ye katkıda bulunabileceği düşünülmüştür; dahası NO kaybı, bu molekülün antifibrotik etkisinden dolayı, kollajen birikmesine bağlı direnç artışında da rol alabilir^{38,41}. Tüm bunların ötesinde, NO'nun trombositler üzerindeki antiagregan etkisinden dolayı, bu molekülün üretiminin azalması

karaciğer içinde trombozise ve buna bağlı olarak PHT'ye yol açabilir³⁸. Ek olarak sinüzoidal endotel hücrelerinden kaynaklanan NO ve prostaglandinler gibi vazodilatasyon yapan mediatörlerle bunlara ters yönde çalışan endotelin-1 gibi mediatörlerin dengesinde, sonucular yönünde olan bir değişiklik de PHT'ye katkıda bulunabilir^{38,39}.

Sirotik karaciğerde oluşan kontraksiyon lehindeki bu dengesizliğin nedenleri araştırılmaktadır. NO yolağındaki azalmanın olası nedenleri şöyle sıralanabilir: 1) NOS enzim sentezinde ve/ya da aktivitesinde azalma, 2) cGMP üretiminde azalma, 3) fosfodiesteraz-5 etkinliğinde artmaya bağlı olarak cGMP yıkımında artma, 4) tüm bu bileşenlere (NO, cGMP, PkG) cevapta azalma.

Sirotik sıçanlarda sinüzoidal endotel hücrelerinde eNOS mRNA ve proteinin varlığı gösterilmiş ancak NO üretiminin azaldığı tespit edilmiştir⁴². Deney hayvanlarında elde edilen bu bulgular siroz hastalarında yapılan bir çalışmada teyit edilmiştir: Karaciğer biyopsilerinde cNOS aktivitesinin azaldığı ve buna bağlı NO azalmasının PHT'ye katkıda bulunabileceği belirtilmiştir⁴³. Aynı şekilde karbontetraklorür verilerek siroz oluşturulan sıçanlarda karaciğerde eNOS aktivitesinin ve varlığının azaldığı tespit edilmiştir⁴⁴. NO'nun KİVD'deki rolünün karaciğer perfüzyonu yöntemiyle değerlendirildiği bir diğer hayvan çalışmasında, siroz grubunda asetilkoline bağlı gevşeme cevaplarının ve doku NO üretiminin azaldığı bulunmuş ve karaciğer mikrosirkülasyonunda endotel disfonksiyonu neticesinde NO kaybı olduğu sonucuna varılmıştır⁴⁵. Benzer bir çalışmada metoksamin ile oluşturulan KİVD artışı sirozlu sıçanlarda kontrole göre daha fazla olmuş ancak NOS inhibitörü varlığında aradaki fark ortadan kalkmıştır; böylelikle sirozda NO üretimindeki azalmaya bağlı olarak metoksamin cevaplarının arttığı tespit edilmiştir⁴⁶. Aynı çalışmada karaciğer içindeki NO kaybının sinüzoidal ve postsinüzoidal düzeyde olduğu bulunmuştur⁴⁶. PHT etyopatogenezinde NO eksikliğinin ortaya konması bu molekülü karaciğerde destekleyen tedavi yaklaşımlarının işe yarayıp yaramadığının araştırılmasına yol açmıştır. Örneğin nNOS gen terapisi sirotik sıçanlardaki KİVD ve portal basıncı düşürmüştür^{47,48}. Benzer

olarak yapılan hayvan çalışmalarında, NO-ursodeoksikolik asit kombinasyonun (NO'yu spesifik olarak karaciğerde salar) KİVD azaltarak PHT'yi düşürdüğü ve böylece yararlı olduğu gösterilmiştir^{39,49}. Ancak siroz hastalarında yapılan faz II çalışmasında bu ilaç güvenli bulunsa da yeterince etkili bulunmadığı için çalışma bu basamakta sonlandırılmıştır⁵⁰. Öte yandan CCL₄ ile siroz oluşturulan sıçanlara karaciğere spesifik olarak NO salıveren V-PYRRO/NO maddesi uygulanan başka bir çalışmada NO'nu portal basıncı ve kollateral kan akımını azalttığı saptanmıştır²¹. Dahası karbontetraklorür ile siroz yapılan sıçanlarda portal yolla eNOS gen transfüzyonu yapılmak suretiyle portal basınçtaki artış tersine çevrilmiş ve bunun karaciğer içi eNOS mRNA ve protein ekspresyonunun artmasına ve NO üretiminin yükselmesine bağlı olduğu ve ayrıca in situ perfüzyon sistemiyle de KİVD'in azalmasının bunlara eşlik ettiği gösterilmiştir⁵¹. Benzer olarak NOS transkripsiyon aktivatörü verilen sıçanlarda bu ilacın KİVD azaltarak portal basıncı azalttığı ve bu etkiyi de sistemik dolaşıma dokunmadan karaciğerdeki eNOS mRNA, protein ve aktivitesine paralel olarak NO düzeylerini arttırarak meydana getirdiği gösterilmiştir⁵². Ayrıca sirotik sıçanlara NOS enzimi kofaktörü olan tetrahidrobiopterin-4 suplementasyonu yapılması portal basıncı, NOS aktivitesini ve cGMP düzeylerini arttırarak, azaltmıştır⁵³.

Karaciğerdeki eNOS aktivitesinin azalmasının nedeni ile ilgili, elde edilen bulgular çerçevesinde, çeşitli hipotezler ileri sürülmüştür. Bununla ilgili olarak deney hayvanlarının karaciğerinde eNOS mRNA ve protein düzeyleri değişmediği halde, enzim aktivitesinin azaldığı ve bunun da artan kaveolin-1 (eNOS aktivitesini azaltan bir molekül) düzeylerine bağlı olabileceği iddia edilmiştir^{39,54}. Üstelik kaveolin ekspresyonunun karaciğer dokusunda arttığı siroz hastalarında gösterilmiştir^{55,56}. Sıçanlarda yapılan başka bir çalışmada karaciğerde eNOS aktivitesinin azaldığı ve bunun eNOS aktivasyonu yapan AKT düzeylerinin azalması ve eNOS inhibisyonu yapan kaveolin-1 düzeylerinin artması ile ilişkili olduğu iddia edilmiştir; ayrıca eNOS aktivasyonu yapan HDL düzeylerinin de azalmasının da buna katkıda bulunabileceği söylenmiştir⁵⁷. Ek olarak karbontetraklorür ile siroz oluşturulan ve PHT

geliştirilen sıçanlarda, simvastatin verildiğinde portal basıncın azaldığı, bu etkinin sinüzoidal düzeyde NO miktarının artmasına bağlı olduğu ve simvastatinin eNOS ekspresyonunu ve AKT'ye bağlı NOS aktivasyonunu yaparak NO'yu arttırdığı kantitatif olarak gösterilmiştir⁵⁸. Akt ve kaveolin-1'in yaptığı regülasyona alternatif olarak eNOS enzim aktivitesi etkileyebilecek üçüncü bir faktör olarak asimetrik dimetilarginin (ADMA) karşımıza çıkmaktadır. Nitekim alkolik sirozlu hastaların kan örneklerinde ADMA, endojen NOS inhibitörü, seviyelerinin yüksek bulunması, karaciğer hasarına bağlı olarak bu molekülü yıkan enzim aktivitesinin azalmasına bağlanmış ve bu olayın karaciğer NO düzeyinin azalmasına yol açarak KİVD'yi arttırabileceği söylenmiştir⁵⁹. Benzer şekilde PHT'li hastalarda yapılan diğer bir çalışmada, hepatik ven ADMA ve NO düzeyleri ile portal basınç arasında sırasıyla pozitif ve negatif korelasyon bulunması, karaciğer içi NO yetersizliğinden seviyesi artan ADMA düzeylerinin sorumlu olabileceği sonucunu çıkarmıştır⁶⁰. eNOS aktivitesini olumsuz yönde etkileyebilecek farklı faktörlerin bulunması değişik etyolojilere bağlı olarak gelişen PHT'de rol alan faktörlerin de farklı olabileceğini düşündürmüştür. Bu görüşü destekleyen ve karaciğer içi fonksiyonel NO kaybının değişik etyolojilere göre irdelendiği bir çalışmada, tiobarbitürik asit uygulaması ile siroz oluşturulan sıçanlarda NOS aktivitesi ve protein düzeylerinin azaldığı, safra kanalı bağlanması ile biliyer siroz yapılan grupta sadece NOS aktivitesinin azaldığı; ancak, bu grupta ADMA düzeylerinin yükselmesinin NO üretimindeki azalmanın bu sebeple olabileceğini düşündürmüştür⁶¹. Neticede yazarlar değişik etyolojilere bağlı olarak NO yolağının değişik düzeylerinde bozukluklar olabileceğini ifade etmişlerdir.

eNOS enzim aktivitesinde azalma sonucu karaciğerdeki NO düzeylerinin düşmesine bağlı olarak PHT gelişmesinde doğal olarak NO'nun hücredeki hedefi olan guanilat siklaz aktivitesinin de azalması beklenir. Ancak eNOS aktivitesi değişmeden de guanilat siklaz yolağındaki bir bozukluk KİVD artışının sebebi olabilir. Nitekim sirotik sıçanlarda yapılan bir çalışmada NO'ya bağlı stellat hücre gevşemesinin azaldığı bulunmuş ve bu bozukluğun cGMP-

PKG yolağındaki aksaklıktan kaynaklandığı saptanmıştır⁶². Bunu destekler biçimde safra kanalı ligasyonu ile sirotik yapılan sıçanlarda NOS aktivitesi değişmezken guanilat siklaz aktivitesi azalmış ve karaciğer içi damar gevşeme defektinden NO düzeylerinden ziyade cGMP açığının sorumlu olabileceği söylenmiştir⁶³. cGMP açığından sorumlu olabilecek başka bir etken ise bu maddeyi yıkan fosfodiesteraz-5 enziminin etkinliğinin artmasıdır. Bununla uyumlu olarak sirotik sıçanların karaciğerinde kontrollere göre fosfodiesteraz-5 ekspresyonunun arttığı, eksojen NO cevaplarının presinüzoidal düzeyde azaldığı ve bu azalmanın sildenafil verilmesiyle ortadan kalktığı gösterilmiştir; sonuç olarak sildenafilin KİVD'nin azaltılmasında bir tedavi seçeneği olabileceği görülmüştür⁶⁴. Üstelik bir fosfodiesteraz-5 inhibitörü olan vardenafil verilen hastalarda, bu ilacın portal kan akımını azaltırken portal basıncı azalttığı gösterilmiş ve yazarlar bu etkinin karaciğer sinüzoidlerinde azalmış olan NO-cGMP yolağını destekleyerek ortaya çıktığını ifade etmişlerdir⁶⁵.

KİVD'in artmasına yol açtığı düşünülen yukarıdaki mekanizmalara ek olarak yeni bir molekül, RhoA/Rho kinaz, alternatif olarak karşımıza çıkmaktadır. Safra kanalı ligasyonu ile siroz oluşturulan sıçanlarda karaciğer içi sinüzoidal sistemin daralmasına yol açan RhoA/Rho kinaz mRNA ve protein ekspresyonunun arttığı ve kronik olarak verilen atorvastatinin mRNA ve protein düzeylerine dokunmasa da bu sistemin aktivasyonuna engel olduğu bulunmuştur⁶⁶. Atorvastatin, bu çalışmada, ayrıca eNOS'u mRNA, protein ve aktivite düzeyinde stimüle etmiş ve nitrit/nitrat düzeyleri de arttırmıştır⁶⁶. Üstelik bu ilacın stellat hücrede RhoA miktarların azalttığı, bu hücre tipinin kasılmalarını engellediği ve portal basıncı ve karaciğer damar direncini azalttığı, bunları yaparken portal ve hepatik arter kan akımlarına bir değişikliğe yol açmadığı görülmüştür⁶⁶. Sonuç olarak atorvastatinin portal basıncı azaltıcı etkisinin karaciğerde RhoA/Rho kinaz yolağını bloke edip NO-cGMP-PKG yolağı stimüle ederek ortaya çıkardığı sonucuna varılmıştır⁶⁶. Sıçanlarda yapılan diğer bir çalışmada, kontrole göre sirotik grupta karaciğer Rho-kinaz proteini ve aktivitesi artmıştır; bu enzimi inhibe eden fasudil adlı

ilacın verilmesi portal basıncı azaltmıştır⁶⁷. Fasudil bu etkisini Akt-eNOS sinyal yolağını tekrar aktiveştirerek açığa çıkarmıştır: bu nedenle Rho-kinazın sirozda artan aktivitesinin eNOS kaynaklı NO üretimini bloke ederek KİVD ve dolayısıyla portal basıncı arttırdığı sonucuna varılmıştır⁶⁷.

Sonuç olarak tüm bu olası mekanizmalar, PHT'nin artmış KİVD'ye bağlı olarak oluştuğunu kabul eden "ters akım teorisi"ni açıklamaya yöneliktir⁴⁰. Öte yandan portal basınç "direnç" ve "kan akımı"nın bir fonksiyonu olduğundan, sirozda görülen hiperdinamik sirkülasyon ve splanknik arterial vazodilatasyona bağlı portal kan akım artışı da portal basıncı arttırabilir^{8, 39,68}. Bu sonuncu görüş "ileri akım teorisi" olarak adlandırılmaktadır ve daha çok hastalığın ileri evrelerinde devreye girmesi olası görünmektedir^{39,40}. Esasen artmış portal kan girişi karaciğer mikrosirkülasyonunun kompliyans yeteneği göz önüne alındığında tek başına PHT'ye yol açamaz; ancak siroz gibi KİVD'nin arttığı durumlarda, artmış portal kan akımı portal basıncın daha da yükselmesinde önemli bir faktör haline gelir³⁸.

5.3. Portal hipertansiyon ve hiperdinamik sirkülasyon

İleri akım teorisinin temelini oluşturan hiperdinamik sirkülasyonun iki bileşeni vardır: birincisi artmış kalp debisi, kalp tepe atımı ve azalmış sistemik damar direnci ve basıncı ile tezahür eden sistemik komponent, ikincisi ise splanknik hiperemi ile seyreden splanknik komponent⁶⁹. Hiperdinamik sirkülasyonun altında yatan temel nedenin endojen vazokonstriktörlere azalmış sensitivite ve endojen vazodilatörlerin artmış aktivitesi gösterilmektedir; bu vazodilatörlerin listesi oldukça kabarıktır, ancak aralarından NO son yıllarda ön plana çıkmaya başlamıştır⁶⁹. Sonuç olarak belirli damar yataklarında oluşan vazodilatasyon artan kan akımının ana nedenidir; ancak damarların genişlemesi her zaman kan akımının artmış olduğu anlamına gelmez. Hastalığın derecesine bağlı olarak kan akımı ile vazodilatasyon arasındaki ilişki değişebilmektedir. Kompense siroz hastalarında genellikle kan akımı artmış bulunurken son dönem dekompanse hastalarda kan akımında bir artış oluşmamaktadır⁷⁰. Bu durum olayın

etyopatogenezini daha da komplike hale getirmektedir.

5.3.1. Hiperdinamik sirkülasyon ve periferik vazodilatasyon

Hiperdinamik sirkülasyonun periferik bileşeninde görülen periferik vazodilatasyonun, yukarıda da değinildiği gibi, vazodilatörlerin artmış aktivitesine ve/ya da vazokonstriktörlerin azalmış etkinliğine bağlı olması kuvvetli bir olasılıktır. Bu fenomenin altında yatan mekanizma ne olursa olsun NO'nun katkısının olduğuna dair birçok kanıt elde edilmiştir.

Vazodilatörlerin artmış aktivitesi

İlk olarak, asitli sirotik sıçanlarda görülen hipotansiyondan NO'nun sorumlu olduğuna dair bulgular elde edilmiştir⁷¹. Benzer olarak NOS inhibitörü verilen ve karbon tetraklorür ile sirotik yapılan sıçanlarda periferik hiperdinamik bileşenlerin düzeldiği tespit edilmiş ve NO'nun PHT'ye eşlik eden hiperdinamik sirkülasyonda rolünün olabileceği söylenmiştir⁷². Ayrıca in vitro yapılan bir çalışmada, sıçan aort preparatlarında oluşturulan asetilkoline bağlı endotel kaynaklı gevşemelerin siroz grubunda kontrol grubuna göre yüksek olduğu ve bu artışın bir NOS inhibitörü ile geri çevrildiği tespit edilmiş, aynı çalışmada eksojen NO donörü gevşemelerinin ise fark göstermediği bulunmuştur; sonuç olarak sirozda endotel kaynaklı NO sentezinin arttığı gösterilmiştir⁷³. NO'ya bağlı olarak oluşan cGMP miktarlarının sirotik sıçanlarda kontrole göre anlamlı olarak arttığı ve bu artışın endotelyumun soyulması ya da NOS inhibitörü uygulaması ile önlendiği direkt olarak arterlerde gösterilmiştir^{74,75}. cGMP düzeyleri ile sistemik hemodinamik parametreler arasındaki ilişki hastalarda yapılan bir çalışmada da gösterilmiştir⁷⁶. Buna mukabil, in vitro yapılan başka bir çalışmada cGMP ve cAMP yolağını kullanarak damar gevşemesi yapan betanekol, sodyum nitroprussid ve adenozin cevaplarında sirozlu sıçanlarla kontroller arasında bir fark bulunamamıştır⁷⁷. Ancak siroz hastalarına NOS inhibitörü infüzyonu yapılan başka bir çalışmada kalp frekansının azaldığı, arteryel tansiyonun ise arttığı bulunmuş ve NO blokajının sistemik etkisinin olduğu belirtilmiştir⁷⁸. Aynı şekilde NOS inhibitörü verilen kompanse sirozlu hastalarda kardiyak indeks,

arteryel tansiyon, periferik vasküler direnç, plazma renin aktivitesi ve aldosteron düzeyleri gibi sistemik hemodinamik değişiklikler düzelme eğilimi göstermiştir⁷⁹. Sonuç olarak tüm bu çalışmalar artmış vazodilatatör aktivitesinde NO'nun rolünün olduğunu desteklemektedir.

Vazokonstriktörlerin azalmış etkinliği

Bilindiği gibi vazokonstriktörlere cevabın azalması siroz hastalarında görülen hiperdinamik değişikliklerin önemli öğelerinden birisidir. Bununla ilintili olarak sıçanlarda yapılan çalışmalarda anjiotensin-II'ye ve endotelin-1'e bağlı kasılmalarda görülen siroz grubundaki azalmanın bir NOS inhibitörü ile geri çevrildiği görülmüştür^{80,81}. Ancak siroz hastalarında yapılan bir çalışmada, her ne kadar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında sirozluların ön kol arter kan akımı ve dorsal ven çapı artmış olsa da, deneklere lokal NOS inhibitörü verilmesiyle oluşan değişikliklere bakıldığında iki grup arasında bir fark olmadığı bulunmuştur⁸². Benzer bir hasta çalışmasında, siroz hastalarında kontrol grubu ile kıyaslandığında serum nitrit/nitrat düzeylerinin ve ön kol kan akımının yükseldiği, ön kol direncinin azaldığı ve lokal olarak metakolin verilen hastalarda akımın azaldığı ve direncin arttığı gösterilmiş ve siroz hastalarında endotel kaynaklı NO gevşemelerinin arttığı iddia edilmiştir⁸³. Alkolik sirozlu hastalarda yapılan başka bir çalışma bu son bulgularla paralellik göstermiştir; brakiyel artere lokal olarak infüze edilen L-NMMA, bir NOS inhibitörü, noradrenaline oranla dekompanse sirozlu hastalarda kompanse gruba göre daha fazla ön kol kan akımı artışı ve direnç azalması yapmıştır⁸⁴. Sıçanlarda yapılan ve safra kanalı ligasyonu yönteminin kullanıldığı bir çalışmada fenilefrin kasılmalarında sirozlu sıçanlarda görülen azalmanın sorumlusunun endotel ve düz kas hücresi kaynaklı NO olabileceği ifade edilmiştir⁸⁵. Düz kas hücresi kaynaklı NO'nun rolü olabileceğini destekleyen bulgular insanlarda yapılan başka bir çalışmada da elde edilmiştir⁸⁶. Sıçanlarda yapılan başka bir çalışmada siroz grubunda görülen azalmış metoksamin cevapları endotelin ortadan kaldırılmasıyla normalleşmiş ve eNOS kaynaklı NO'nun rolü olduğu belirtilmiştir⁸⁷. Aynı şekilde sirotik sıçanların in vitro şartlarda elde edilmiş olan

azalmış fenilefrin kontraksiyonu bir non-selektif NOS inhibitörü ile düzeltilirken selektif iNOS inhibitörü olan aminoguanidin bir etki yaratmamıştır; bu nedenle kasılma yanıtlarının azalmasından sorumlu NO'nun iNOS menşeli değil eNOS menşeli olduğu ifade edilmiştir⁸⁸. Dahası NO'ya bağlı bu hiporeaktivitede kalsiyumla aktive edilen küçük potasyum kanallarının (SKca) rolü olduğu bulunmuştur⁸⁹. İlginç olarak siroz hastalarında yapılan bir çalışmada intra-brakial olarak verilen selektif iNOS inhibitörü 1400W kontrol grubuna göre ön kol akımlarında azalmaya yol açmış ve periferik hiperdinamik sirkülasyonda iNOS menşeli NO'nun rolü olduğu sonucuna varılmıştır⁹⁰. Sonuç olarak çeşitli çalışmalardan elde edilen bulguların çoğu vazokonstriktörlere karşı oluşan duyarlılık azalmasından eNOS kaynaklı NO üretimi artışının sorumlu olduğunu göstermektedir.

Korelasyon çalışmaları

NO'nun periferik hiperdinamik sirkülasyonla ilişkisini irdeleyen yukarıdaki çalışmalara ek olarak bazı çalışmalarda NO ve bu sirkülasyonun belirteçleri olan değişkenlerle ilişkisi de araştırılmıştır. Sirozlu hastalarda serum nitrat düzeyleri ile kalp tepe atımı ve kalp indeksi arasında bir korelasyon bulunamamış ve yazarlar NO'nun hiperdinamik sirkülasyonda bir rolünün olamayacağını belirtmişlerdir⁹¹. Benzer olarak serum NO düzeyleri ile kan basıncı, aldosteron, renin aktivitesi ve antidiüretik hormon gibi sistemik hemodinamik parametreler arasında bir korelasyona rastlanmamış ve NO dışında İL-6 gibi bazı maddelerin de bu olaya katkısının olabileceği belirtilmiştir⁹².

Korelasyon çalışmaları dikkate alındığında NO'nun hiperdinamik sirkülasyona katkısı tartışmalı olsa da, bu hipotezi destekleyen birçok bulgu elde edilmesi, NO'nun bu durumdaki kaynağını anlamaya yönelik birtakım fikirlerin ortaya atılmasına ve bunların araştırılmasına yol açmıştır. Bununla ilintili olarak siroz hastalarındaki PHT'ye bağlı olarak oluşan porto-sistemik şantlar sonucu sistemik dolaşıma geçen endotoksinlerin ve/ya da çeşitli sitokinlerin iNOS aktivitesini arttırabileceği ve artmış NO'nun vazodilatasyona

yol açarak efektif plazma volümünü azaltabileceği ve bu nedenle periferik hiperdinamik sirkülasyonun altında yatan temel nedenlerden birinin iNOS kaynaklı NO olabileceği fikri ortaya atılmıştır^{40,69}.

iNOS?

Siroz hastalarında yapılan bir çalışmada plazma nitrit/nitrat düzeyleri (NO'nun stabil yıkım ürünleri) endotoksemi ile kuvvetli korelasyon göstermiştir⁹³. Benzer olarak sirotik sıçanların endotoksin ve NO düzeyleri oluşan hiperdinamik sirkülasyona paralel olarak artmış ve endotoksin ile NO arasında da anlamlı bir korelasyon bulunmuştur⁹⁴. Siroz hastalarındaki NO düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı gösterilen başka bir çalışmada, sistemik hemodinamik değişikliklerle NO ve endotoksemi arasında ve ayrıca NO ile endotoksemi arasında kuvvetli korelasyonlar tespit edilmiştir; üstelik periferik lenfositlerde hem immünohistokimyasal olarak hem de northern blot tekniği ile iNOS mRNA ekspresyonu tayin edilmiştir⁹⁵. Benzer olarak sirotik sıçanlarda yükselen NO düzeylerinin karaciğer, dalak ve akciğer kaynaklı iNOS ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir⁹⁶. Endotoksemisinin rolünü destekleyen yukarıdaki çalışmaların aksine siroz hastalarında yapılan başka bir çalışmada serum nitrat düzeyleri ile endotoksemi arasında bir korelasyon bulunamamış diğer taraftan sitokinlerle bir ilişki saptanmıştır; böylece iNOS menşeli NO'nun stimülünün sitokinler olabileceği iddia edilmiştir⁹¹. Sonuç olarak yapılan bu çalışmalarda endotoksemi ve/ya da sitokinlerin tetikleme ile aktive olan iNOS kaynaklı NO'nun hiperdinamik sirkülasyonun "nedeni" olarak kabul edildiği bu hipoteze literatürde "Wallance ve Moncada hipotezi" adı verilmektedir⁹⁷. Ancak yapılan diğer çalışmalar bu hipotezi tutarlı bir şekilde desteklememiştir. Nitekim sıçanda yapılan kapsamlı bir çalışmada PHT'de görülen hiperdinamik sirkülasyonun iNOS menşeli NO'ya bağlı olmadığı tespit edilmiştir⁹⁸. Aynı şekilde siroz hastalarında yükselen NO'nun endotoksemi, TNF-alfa ve İL-6 ile alakasının olmadığı sonucuna varılmıştır⁹². Ayrıca sıçanlarda yapılan bir çalışmada artmış NO miktarının iNOS ile ilgisinin olmadığı daha ziyade eNOS kaynaklı olabileceği iddia edilmiştir⁹⁹. Bunun

aksine başka bir sıçan çalışmasında hem iNOS (özellikle mezenter arterlerde) hem de eNOS (özellikle torasik aortada) mRNA düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir¹⁰⁰. Bu tutarsız bulgularla uyumlu bir gözlem sıçanlarda yapılan bir çalışmadan gelmektedir: iNOS kaynaklı NO'nun zararın tipine ve süresine göre değişebileceğine işaret eden bu çalışma tartışmalı sonuçların nedenine ışık tutabilir¹⁰¹. Öte yandan iNOS kaynaklı NO'nun sistemik hemodinamik değişikliklerde rolünün olmadığı karbonteraklorür ile sirotik yapılan sıçanlarda hem asidi olmayan erken evre hem de asit gelişen geç evre vakalarda gösterilmiştir¹⁰². İNOS kaynaklı NO'nun periferik hiperdinamik sirkülasyondaki rolü ve endotoksin ve/ya da sitokillerle ilişkisi hakkında kesin bir yargıya varmak eldeki verilerle olanaklı görülmemektedir. Konunun aydınlatılması için çok daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

eNOS?

İNOS'la ilgili tutarsız sonuçlar NO artışının bir "sonuç" olduğunu iddia eden ikinci bir hipotezin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bu yaklaşımda porto-sistemik şantlar sonucu kardiyak output artmakta, buna bağlı olarak sürtünmesi stresi belirginleşmekte ve eNOS kaynaklı NO miktarı yükselmektedir^{38,40}. Nitekim biliyer siroz oluşturulan sıçanlarda eNOS ekspresyonunun artmasından sürtünme stresinin sorumlu olabileceğine dair kanıtlar elde edilmiştir¹⁰³. eNOS kaynaklı NO'ya kaynak gösterilebilecek alternatif bir durum mezenter lenf nodlarındaki bakteriyel translokasyon ve buna bağlı olarak artan TNF-alfa ve BH₄'ün NO üretimine yol açmasıdır¹⁰⁴. Alternatif olarak sıçanlarda yapılan bir çalışmada aortada eNOS aktivitesinin arttığı ve bunun eNOS aktivasyonu yapan Akt düzeylerinin artması ve eNOS inhibisyonu yapan kaveolin-1 düzeylerinin azalması ile ilişkili olduğu iddia edilmiştir⁵⁷. Aksi olarak eNOS knock-out farelerde yapılan bir çalışmada eNOS kaynaklı NO'nun fibroziste ve hiperdinamik sirkülasyonda bir rolün olmadığını göstermiştir¹⁰⁵. Yapılan çalışmaların önemli bir kısmında bu hipotez desteklenmiş ve artan NO'dan sorumlu olan enzim tipinin eNOS olduğu yönünde inandırıcı birçok kanıt elde edilmiştir⁴¹. Öte yandan siroz

hastalarında yapılan bazı çalışmalarda endotoksemiyle NO düzeyleri arasında korelasyon olması, bunun iNOS indüksiyonu dışındaki nedeninin sorgulanmasına yol açmıştır. Sonuç olarak BH₄ biyosentezini regüle eden bir enzim olan GTP-siklohidrolazın TNF- α ve lipopolisakkaride cevaben etkinliğinin arttığı ve buna bağlı olarak BH₄ sentezinin arttığı ve bununda eNOS-kaynaklı NO üretimini arttırabileceği iddia edilmiştir⁴¹.

5.3.2. Hiperdinamik sirkülasyon ve splanknik vazodilatasyon

Glukagon, atrial natriüretik peptid, vazoktif intestinal peptid, kalsitonin geni ile alakalı peptid, prostaglandinler ve son yıllarda NO splanknik vazodilatasyondan sorumlu olabilecek ajanlar olarak ortaya çıkmıştır⁴⁰. Açıkçası, splanknik sistem PHT'daki NO üretiminin önemli kaynaklarından biri gibi durmaktadır. Sıçanlarda yapılan in vitro bir çalışmada KCl ile superior mezenterik arterde oluşturulan perfüzyon basıncı artışında sirotik sıçanlarda görülen azalma NOS inhibitörü N-omega-nitro-L-arginine verilen sıçanlarda kontrol sıçanların seviyesine gelmiş ve yazarlar bu damar sahasında kontraktıl ajanlara karşı oluşan cevap azalmasını artan NO düzeylerine bağlamışlardır¹⁰⁶. Benzer olarak NOS inhibitörü verilen ve karbon tetraklorür ile sirotik yapılan sıçanlarda splanknik hiperdinamik bileşenlerin düzeldiği tespit edilmiş ve NO'nun PHT'ye eşlik eden splanknik hiperdinamik sirkülasyonda rolünün olabileceği söylenmiştir⁷². Üstelik eNOS kaynaklı NO artışının sıçanlarda hiperdinamik splanknik sirkülasyondan önce geldiğinin gösterilmesi bu görüşü destekler¹⁰⁷. Ancak siroz hastalarına NOS inhibitörü infüzyonu yapılan başka bir çalışmada hepatik venöz basınç ve azigoz veni akımında bir değişiklik oluşmamış ve NO blokajının portal etkisinin olmadığı belirtilmiştir⁷⁸. Benzer şekilde sıçanlarda yapılan başka bir in vitro çalışmada mezenter arterlerde sirozda NO artışına yönelik bir kanıt elde edilememiştir¹⁰⁸. Öte yandan siroz hastalarında yapılan başka bir çalışmada hepatik ve azigos venindeki nitrat miktarı kontrol grubuna ve ayrıca arter kanındaki düzeylere kıyasla yüksek bulunmuş ve bu nedenle NO üretiminin splanknik sahadan kaynaklanabileceği ifade edilmiştir¹⁰⁹. Ayrıca aynı çalışmada nitrat düzeyleri

açısından hepatik ve azigos venleri arasında bir fark olmaması NO üretim bölgesinin hem prehepatik portal saha hem de sinüzoidal bölge olması gerektiğini düşündürmüştür¹⁰⁹. Ek olarak yine bu çalışmada nitrat düzeyleri ile portal ven kan akımı korelasyon gösterdiğinden NO'nun splanknik hiperemide rolünün olduğu sonucuna varılmıştır¹⁰⁹. Bu bulgulara paralel olarak siroz hastalarının portal ven NO düzeyleri perifek vene göre yüksek bulunmuş, bu nedenle NO üretiminin splanknik sahada olduğu söylenmiştir. Ayrıca hepatik ven NO düzeylerinin portal venden yüksek olması karaciğer içinde de NO üretildiğinin düşünülmesine yol açmıştır¹¹⁰. Portal venden ölçüm yapılan benzer bir çalışmada NO düzeyleri yüksek bulunmuş ancak mezenter yatağı temsil ettiği düşünülen omentum biyopsilerinde eNOS aktivitesinin azaldığı ve iNOS aktivitesinin ise değişmediği gösterilmiş ve artan NO'nun mezenter damarlardan ziyade iç organlardan kaynaklı olabileceği ifade edilmiştir⁴³. Öte yandan karaciğer transplantasyonu yapılan hastalardan alınan hepatik arter ve portal ven numuneleri donörlerden alınanlarla karşılaştırılmış ve NOS aktivitesinin arttığı tespit edilmiş ve ayrıca kardiyak indeksle portal kan akımı ile korelasyon bulunmuştur¹¹¹. İlginç olarak karbontetraklorür ile siroz oluşturulan sıçanlarda iNOS kaynaklı olduğu düşünülen artmış NO düzeylerinin portal kan akımı ile ilişkili olduğu bulunmuştur⁹⁶. Benzer olarak sıçanların mezenter bölgesinde iNOS varlığı ve enzim aktivitesinin arttığı ve ayrıca endotoksin düzeyleri ile nitrit/nitrat düzeyleri arasında kuvvetli korelasyon bulunmuştur⁴⁴. Splanknik sirkülasyona katkısı açısından NO'nun hastalığın evreleri dikkate alınarak yapılan bir sıçan modelinde, eNOS kaynaklı NO'nun asit gelişmeyen erken evre sirozlu hayvanlarda patogeneizde önemli katkısının olduğu ancak asit gelişen ileri evre durumlarda katkının azaldığı ve iNOS menşeli NO'nun etkisinin az da olsa olabileceği belirtilmiştir¹⁰². Yapılan bu ve benzeri hayvan çalışmalarında NO'nun menşeinin iNOS kaynaklı mı yoksa eNOS kaynaklı mı olduğu konusunda çelişkili ve zıt veriler elde edilmiştir; üstelik bazı çalışmalarda enzim ekspresyonundan ziyade, enzim aktivitesinden sorumlu kofaktör olan tetrahidrobiopteridinin, bakteri endotoksinlerinin sitokin salgılatması sonucu,

miktarının artmasının sorumlu olabileceği irdelenmiştir¹⁰⁷. Her ne kadar NO üretimini artması hiperdinamik sirkülasyondan önce ortaya çıksa da, NO üretimini neyin tetiklediği tam olarak belli değildir; bu anlamda, oksidatif stres de sitokinler aracılığıyla NO üretimine yol açabilir¹⁰⁷.

6. Sonuç

Günümüze kadar deney hayvanları ve insanlarda yapılan kapsamlı çalışmalar dikkate alındığında, karaciğer sirozuna bağlı PHT ve NO arasındaki ilişkinin çerçevesi, detayları tam olarak olarak anlaşılammış olsa da, netleşmeye başlamıştır. PHT fizyopatogenezi incelendiğinde bunun iki temel bileşkesinin olduğu görülmektedir: ters akım teorisi (yani direnç) ve ileri akım teorisi (yani akım). Birincisi daha ziyade hastalığın başlangıç evrelerinde devreye girmektedir. Ters akım teorisi KİVD artışına bağlı olarak ortaya çıkan bir durumdur. KİVD artışının en önemli sebebi perisinüzoidal kollajen birikmesine bağlı olarak sinüzoidlerin daralmasıdır ve bu “mekanik komponent”i oluşturur. Perisinüzoidal kollajen birikmesi yani mekanik komponente NO'nun etkisi tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda iNOS kaynaklı NO'nun SOR ile etkileşip açığa çıkardığı ONOO⁻ ile fibrotik etki yaptığı ve bu nedenle KİVD artışına katkıda bulunabileceğini iddia ederken diğer çalışmalar eNOS kaynaklı NO'nun antifibrotik olduğu ve sirozda eNOS'a bağlı NO azaldığı için KİVD artışına katkısı bulunduğu ifade edilmiştir. Her iki mekanizma da fibrozis fizyopatogenezinde rol alabilir ancak hangi şartlarda birinin diğerinin önüne geçtiği ve dominant mekanizma haline geldiği şu anki bilgilerle tam olarak söylenememektedir. KİVD'yi etkileyen diğer bir faktör “dinamik komponent” adı verilen ve perisinüzoidal myofibroblastların kasılmasına bağlı olan sinüzoid daralmasıdır. Yapılan çalışmalar karaciğer içinde eNOS aktivitesinin azaldığını göstermiştir. Bu aktivite azalmasının sebepleri olarak 4 etken ileri sürülmüştür: 1) Artmış kaveolin-1 ekspresyonu (eNOS aktivitesini inhibe eder), 2) azalmış Akt miktarı (eNOS stimülasyonu yapar), 3) azalmış HDL miktarı (eNOS aktivitesini arttırır) ve 4) artmış ADMA miktarı (endojen eNOS inhibitörü). Ayrıca NO'nun hedef hücredeki reseptörü

olan guanilat siklaz aktivitesinin, ikinci mediatör olan cGMP miktarlarının (artan fosfodiesteraz-5 (cGMPyi yıkar etkinliğine bağlı olarak) ve neticede cGMP'ye bağlı protein kinaz etkinliğinin azalabileceği de bazı çalışmalarda gösterilmiştir.

PHT'nin fizyopatogenezinde direnç yanında kan akımı da (ileri akım teorisi) önem arz etmektedir. Özellikle ileri evre siroz hastalarında devreye giren bu durum hiperdinamik sirkülasyon diye tabir edilmektedir ve sistemik komponent ve lokal komponent olmak üzere iki kısma ayrılır. Her iki bileşkede de görülen yaygın tablo vazodilatasyondur ve bunun artmış vazodilatatör aktivitesine ve/ya da azalmış vazokontriktör cevaplarına bağlı olduğu düşünülmektedir. NO'nun sistemik dolaşımdaki ve splanknik dolaşımdaki miktarlarının artması ve, tartışmalı da olsa, bu dinamik değişkenlerle ilişkili görünmesi buradaki NO'nun kaynağının sorgulanmasına yol açmıştır. Neticede hem iNOS hem de eNOS kaynaklı NO'nun bu durumdan sorumlu olabileceği yönünde kanıtlar elde edilmiştir. Artmış NO'nun bir neden mi (endotoksin/sitokin nedeniyle iNOS indüksiyonu) yoksa bir sonuç mu (şantlar sonucu sistemik dolaşımdaki kan miktarının artması sonucu yükselen sürtünme stresine bağlı eNOS stimülasyonu) olduğu hala tartışma konusudur. Belki de her iki mekanizma hastalığın etyolojisine, evresine ve benzeri faktörlere göre rölâtif katkılarda bulunmaktadır. Sonuç olarak NO siroz ilişkisinin tam olarak anlaşılıp bu alandan hareketle yeni ilaçların kullanıma girmesi daha birçok temel ve klinik çalışmanın yürütülmesine bağlı görünmektedir. NO'nun dual etkileri dikkate alındığında, siroz hastalarında NO ve ona bağlı etkileri modifiye eden ilaçların tedaviye girmesinin ön koşulunun hedefe yönelik ya da çok spesifik ilaçların geliştirmesine bağlı olacağı saptamasını yapmak çok iddialı bir yaklaşım olmaz.

Kaynaklar

1. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins and Cotran Pathological Basis of Disease. Philadelphia US: Elsevier Saunders. 2005; 877-927.

2. Sancak B, Cümhur M. Fonksiyonel Anatomi. Ankara: Metu Pres. 1999; 253-262.
3. Yıldırım M. Klinik Anatomi. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri LTD.Şti. 1998; 216-221.
4. Ganong WF. Review of Medical Physiology. USA: McGraw-Hill. 2001; 483-488.
5. Aktümsek A. Anatomi ve Fizyoloji. Ankara: Nobel yayın dağıtım. 2001; 366-371.
6. Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji. Ankara: Hacettepe Taş. 2002; 43-47.
7. Uluoğlu Ö. Patoloji. Ankara: Güneş Kitabevi. 1990; 735-794.
8. Ünal S, Terzioğlu E, Uzun Ö. Cecil Textbook of Medicine. Ankara: Güneş Kitabevi. 2006; 933-944.
9. Zakim D, Boyer TD. Hepatology: A Textbook of Liver Disease. New York: Saunders. 2002; 395-409.
10. Battaler R, Brenner DA. Liver fibrosis. J Clin Invest 2005; 115: 209-218.
11. Pinzani M, Rombouts K. Liver fibrosis: from the bench to clinical targets. Dig Dis Sci 2004; 36: 231-242.
12. Ramadori G, Saile B. Portal tract fibrogenesis in the liver. Lab Invest 2004; 84: 153-159.
13. Battaler R, Sancho-Bru P, Gines P, et al. Liver fibrogenesis: A new role for the renin-angiotensin system. Antioxid Redox Signal 2005; 7: 1346-1355.
14. Mayoral P, Criado M, Hidalgo F, et al. Effects of chronic nitric oxide activation or inhibition on early hepatic fibrosis in rats with bile duct ligation. Clin Sci (Lond) 1999; 96: 297-305.
15. Wei CL, Hon WM, Lee KH, et al. Chronic administration of aminoguanidine reduces vascular nitric oxide production and attenuates liver damage in bile duct-ligated rats. Liver Int 2005; 25: 647-56.
16. Novitskiy G, Potter JJ, Wang L, et al. Influences of reactive oxygen species and nitric oxide on hepatic fibrogenesis. Liver Int 2006; 26: 1248-57.
17. Kikuchi H, Katsuramaki T, Kukita K, et al. New strategy for the antifibrotic therapy with oral administration of FR260330 (a selective inducible nitric oxide synthase inhibitor) in rat experimental liver cirrhosis. Wound Repair Regen 2007; 15: 881-8.
18. Leung TM, Tipoe GL, Liong EC, et al. Endothelial nitric oxide synthase is a critical factor in experimental liver fibrosis. Int J Exp Pathol 2008; 89: 241-50.
19. Aram G, Potter JJ, Liu X, et al. Lack of inducible nitric oxide synthase leads to increased hepatic apoptosis and decreased fibrosis in mice after chronic carbon tetrachloride administration. Hepatology 2008; 47: 2051-8.
20. Criado M, Flores O, Vázquez MJ, et al. Role of prostanoids and nitric oxide inhibition in rats with experimental hepatic fibrosis. J Physiol Biochem 2000; 56: 181-8.
21. Moal F, Veal N, Vuillemin E, et al. Hemodynamic and antifibrotic effects of a selective liver nitric oxide donor V-PYRRO/NO in bile duct ligated rats. World J Gastroenterol 2006; 12: 6639-45.

22. Lukivskaya O, Patsenker E, Lis R, et al. Inhibition of inducible nitric oxide synthase activity prevents liver recovery in rat thioacetamide-induced fibrosis reversal. *Eur J Clin Invest* 2008; 38: 317-25.
23. Moreno MG, Muriel P. Inducible nitric oxide synthase is not essential for the development of fibrosis and liver damage induced by CCl₄ in mice. *J Appl Toxicol* 2006; 26: 326-32.
24. Parola M, Robino G. Oxidative stress-related molecules and liver fibrosis. *J Hepatol* 2001; 35: 297-306.
25. Ramadori G, Saile B. Portal tract fibrogenesis in the liver. *Lab Invest* 2004; 84: 153-159.
26. Elsharkawy AM, Oakley F, Mann DA. The role and regulation of hepatic stellate cell apoptosis in reversal of liver fibrosis. *Apoptosis* 2005; 10(5): 927-39.
27. Rockey DC. Antifibrotic therapy in chronic liver disease. *Clin Gastro Hep* 2005; 3: 95-107.
28. Matsumoto A, Ogura K, Hirata Y, Kakoki M et al. Increased nitric oxide in the exhaled air of patients with decompensated liver cirrhosis. *Ann Intern Med* 1995; 15: 110-3.
29. Criado-Jiménez M, Rivas-Cabañero L, Martín-Oterino JA, López-Novoa JM, et al. Nitric oxide production by mononuclear leukocytes in alcoholic cirrhosis. *J Mol Med* 1995; 73: 31-3.
30. Masini E, Mugnai L, Foschi M, et al. Changes in the production of nitric oxide and superoxide by inflammatory cells in liver cirrhosis. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 107: 197-8.
31. McNaughton L, Puttagunta L, Martinez-Cuesta MA, et al. Distribution of nitric oxide synthase in normal and cirrhotic human liver. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 24: 17161-6.
32. Mohammed NA, Abd El-Aleem S, Appleton I, et al. Expression of nitric oxide synthase isoforms in human liver cirrhosis. *J Pathol* 2003; 200: 647-55.
33. Wei CL, Hon WM, Lee KH, et al. Temporal expression of hepatic inducible nitric oxide synthase in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2005; 21: 362-7.
34. Yuan GJ, Zhou XR, Gong ZJ, et al. Expression and activity of inducible nitric oxide synthase and endothelial nitric oxide synthase correlate with ethanol-induced liver injury. *World J Gastroenterol* 2006; 21: 2375-81.
35. Montoliu C, Kosenko E, Del Olmo JA, et al. Correlation of nitric oxide and atrial natriuretic peptide changes with altered cGMP homeostasis in liver cirrhosis. *Liver Int* 2005; 25: 787-95.
36. Siqueira C, de Moura MC, Pedro AJ, et al. Elevated nitric oxide and 3',5' cyclic guanosine monophosphate levels in patients with alcoholic cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 236-42.
37. Dere F. *Anatomi. Adana: Okullar Pazarı Kitapevi. 2000; 633-646.*
38. Reiner W, Roberto G. Nitric oxide and portal hypertension: its role in the regulation of intrahepatic and splanchnic vascular resistance. *Sem Liver Dis* 1999; 19: 411-426.
39. Fiorucci S, Antonelli E, Morelli A. Nitric oxide and portal hypertension: a nitric oxide-releasing derivative of ursodeoxycholic acid that selectively releases nitric oxide in the liver. *Dig Liv Dis* 2003; 35 (suppl. 2): S61-S69.

40. Hartleb M, Michielsen PP, Dziurkowska-Marek A. The role of nitric oxide in portal hypertensive systemic and portal vascular pathology. *Acta Gastro-enerol Bel* 1997; 60: 222-232.
41. Wiest R, Groszmann RJ. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: Too much, not enough. *Hepatology* 2002; 35: 478-491.
42. Rockey DC, Chung JJ. Regulation of inducible nitric oxide synthase and nitric oxide during hepatic injury and fibrogenesis. *Am J Physiol* 1997; 273: G124-30.
43. Sarela AI, Mihaimed FM, Batten JJ, et al. Hepatic and splanchnic nitric oxide activity in patients with cirrhosis. *Gut* 1999; 44: 749-53.
44. Bhimani EK, Serracino-Inglott F, Sarela AI, et al. Hepatic and mesenteric nitric oxide synthase expression in a rat model of CCl₄-induced cirrhosis. *J Surg Res* 2003; 113: 172-8.
45. Gupta TK, Toruner M, Chung MK, et al. Endothelial dysfunction and decreased production of nitric oxide in the intrahepatic microcirculation of cirrhotic rats. *Hepatology* 1998; 28: 926-31.
46. Loureiro-Silva MR, Cadelina GW, Groszmann RJ. Deficit in nitric oxide production in cirrhotic rat livers is located in the sinusoidal and postsinusoidal areas. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 284: G567-74.
47. Yu Q, Shao R, Qian HS, et al. Gene transfer of the neuronal NO synthase isoform to cirrhotic rat liver ameliorates portal hypertension. *J Clin Invest* 2000; 105: 741-8.
48. Van de Casteele M, Omasta A, Janssens S, et al. In vivo gene transfer of endothelial nitric oxide synthase decreases portal pressure in anaesthetised carbon tetrachloride cirrhotic rats. *Gut* 2002; 51: 440-5.
49. Fiorucci S, Antonelli E, Morelli O, et al. NCX-1000, a NO-releasing derivative of ursodeoxycholic acid, selectively delivers NO to the liver and protects against development of portal hypertension. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 8897-902.
50. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00414869?term=NCX-1000&rank=1>
51. Zhang ZQ, Qiu JF, Luo M, et al. Liposome-mediated gene transfer of endothelial nitric oxide synthase to cirrhotic rat liver decreases intrahepatic vascular resistance. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: e487-93.
52. Biecker E, Trebicka J, Kang A, et al. Treatment of bile duct-ligated rats with the nitric oxide synthase transcription enhancer AVE 9488 ameliorates portal hypertension. *Liver Int* 2008; 28: 331-8.
53. Matei V, Rodríguez-Vilarrupla A, Deulofeu R, et al. Three-day tetrahydrobiopterin therapy increases in vivo hepatic NOS activity and reduces portal pressure in CCl₄ cirrhotic rats. *J Hepatol* 2008; 49: 192-7.
54. Shah V, Toruner M, Haddad F, et al. Impaired endothelial nitric oxide synthase activity associated with enhanced caveolin binding in experimental cirrhosis in the rat. *Gastroenterology* 1999; 117: 1222-8.
55. Yokomori H, Oda M, Ogi M, et al. Enhanced expression of endothelial nitric oxide synthase and caveolin-1 in human cirrhosis. *Liver* 2002; 22: 150-8.

56. Yokomori H, Oda M, Yoshimura K, et al. Elevated expression of caveolin-1 at protein and mRNA level in human cirrhotic liver: relation with nitric oxide. *J Gastroenterol* 2003; 38: 854-60.
57. Shir Mohammadi M, Thabut D, Cazals-Hatem D, et al. Possible mechanisms involved in the discrepancy of hepatic and aortic endothelial nitric oxide synthases during the development of cirrhosis in rats. *Liver Int* 2008 Nov 7. [Epub ahead of print]
58. Abraldes JG, Rodríguez-Vilarrupla A, Graupera M, Zet al. Simvastatin treatment improves liver sinusoidal endothelial dysfunction in CCl4 cirrhotic rats. *J Hepatol* 2007; 46: 1040-6.
59. Lluch P, Torondel B, Medina P, et al. Plasma concentrations of nitric oxide and asymmetric dimethylarginine in human alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 2004; 41: 55-9.
60. Vizzutti F, Romanelli RG, Arena U, et al. ADMA correlates with portal pressure in patients with compensated cirrhosis. *Eur J Clin Invest* 2007; 37: 509-15.
61. Laleman W, Omasta A, Van de Casteele M, et al. A role for asymmetric dimethylarginine in the pathophysiology of portal hypertension in rats with biliary cirrhosis. *Hepatology* 2005; 42: 1382-90.
62. Perri RE, Langer DA, Chatterjee S, et al. Defects in cGMP-PKG pathway contribute to impaired dependent responses in hepatic stellate cells upon activation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G535-42.
63. Davies NA, Hodges SJ, Pitsillides AA, et al. Hepatic guanylate cyclase activity is decreased in a model of cirrhosis: a quantitative cytochemistry study. *FEBS Lett* 2006; 580: 2123-8.
64. Loureiro-Silva MR, Iwakiri Y, Abraldes JG, et al. Increased phosphodiesterase-5 expression is involved in the decreased vasodilator response to nitric oxide in cirrhotic rat livers. *J Hepatol* 2006; 44: 886-93.
65. Deibert P, Schumacher Y-O, Ruecker G, et al. Effect of vardenafil, an inhibitor of phosphodiesterase-5, on portal haemodynamics in normal and cirrhotic liver-results of a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 121-128.
66. Trebicka J, Hennenberg M, Laleman W, et al. Atorvastatin lowers portal pressure in cirrhotic rats by inhibition of RhoA/Rho-kinase and activation of endothelial nitric oxide synthase. *Hepatology* 2007; 46: 242-53.
67. Anegawa G, Kawanaka H, Yoshida D, et al. Defective endothelial nitric oxide synthase signaling is mediated by rho-kinase activation in rats with secondary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2008; 47: 966-77.
68. Cahill PA, Redmond EM, Sitzmann JV. Endothelial dysfunction in cirrhosis and portal hypertension. *Pharmacol Ther* 2001; 89: 273-293.
69. Stark ME, Szurszewski JH. Role of nitric oxide in gastrointestinal and hepatic function and disease. *Gastroenterol* 1992; 103: 1928-1949.
70. Blendis L, Wong F. The hyperdynamic circulation in cirrhosis: an overview. *Pharmacol Trends* 2001; 89: 221-231.
71. Clària J, Jiménez W, Ros J, et al. Pathogenesis of arterial hypotension in cirrhotic rats with ascites: role of endogenous nitric oxide. *Hepatology* 1992; 15: 343-9.

72. Pizcueta P, Piqué JM, Fernández M, et al. Modulation of the hyperdynamic circulation of cirrhotic rats by nitric oxide inhibition. *Gastroenterology* 1992; 103: 1909-15.
73. Clària J, Jiménez W, Ros J, et al. Increased nitric oxide-dependent vasorelaxation in aortic rings of cirrhotic rats with ascites. *Hepatology* 1994; 20: 1615-21.
74. Ros J, Jiménez W, Lamas S, et al. Nitric oxide production in arterial vessels of cirrhotic rats. *Hepatology* 1995; 21: 554-60.
75. Niederberger M, Ginès P, Tsai P, et al. Increased aortic cyclic guanosine monophosphate concentration in experimental cirrhosis in rats: evidence for a role of nitric oxide in the pathogenesis of arterial vasodilation in cirrhosis. *Hepatology* 1995; 21: 1625-31.
76. Fernández-Rodríguez CM, Prieto J, Quiroga J, et al. Enhanced urinary excretion of cGMP in liver cirrhosis. Relationship to hemodynamic changes, neurohormonal activation, and urinary sodium excretion. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1416-20.
77. Lee SS, Pak JM, Medicott SM, et al. Vasodilatory responses of isolated arteries of cirrhotic rats. *Clin Sci (Lond)* 1995; 89: 227-32.
78. Forrest EH, Jones AL, Dillon JF, et al. The effect of nitric oxide synthase inhibition on portal pressure and azygos blood flow in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1995; 23: 254-8.
79. La Villa G, Barletta G, Pantaleo P, et al. Hemodynamic, renal, and endocrine effects of acute inhibition of nitric oxide synthase in compensated cirrhosis. *Hepatology* 2001; 34: 19-27.
80. Castro A, Jiménez W, Clària J, Ros J, et al. Impaired responsiveness to angiotensin II in experimental cirrhosis: role of nitric oxide. *Hepatology* 1993; 18: 367-72.
81. 35-Hartleb M, Moreau R, Cailmail S, Gaudin C, Lebrec D. Vascular hyporesponsiveness to endothelin 1 in rats with cirrhosis. *Gastroenterology*. 1994 Oct;107(4):1085-93.
82. Calver A, Harris A, Maxwell JD, Vallance P. Effect of local inhibition of nitric oxide synthesis on forearm blood flow and dorsal hand vein size in patients with alcoholic cirrhosis. *Clin Sci (Lond)* 1994; 86: 203-8.
83. Albillos A, Rossi I, Cacho G, et al. Enhanced endothelium-dependent vasodilation in patients with cirrhosis. *Am J Physiol* 1995; 268: G459-64.
84. Campillo B, Chabrier P-E, Pelle G, et al. Inhibition of nitric oxide synthesis in the forearm arterial bed of patients with advanced cirrhosis. *Hepatol* 1995; 22: 1423-1429.
85. Van Obbergh LV, Leonard V, Chen H, et al. The endothelial and non-endothelial mechanism responsible for attenuated vasoconstriction in cirrhotic rats. *Exper Physiol* 1995; 80: 609-617.
86. Ryan J, Jennings G, Dudley F, et al. Smooth muscle-derived nitric oxide is elevated in isolated forearm veins in human alcoholic cirrhosis. *Clin Sci (Lond)* 1996; 91: 23-8.
87. Atucha NM, Shah V, García-Cardeña G, et al. Role of endothelium in the abnormal response of mesenteric vessels in rats with portal hypertension and liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1996; 111: 1627-32.
88. Ortiz MC, Fortepiani LA, Martínez C, et al. Vascular hyporesponsiveness in aortic rings from cirrhotic rats: role of nitric oxide and endothelium. *Clin Sci (Lond)* 1996; 91: 733-8.

89. Barrière E, Tazi KA, Pessione F, et al. Role of small-conductance Ca²⁺-dependent K⁺ channels in in vitro nitric oxide-mediated aortic hyporeactivity to alpha-adrenergic vasoconstriction in rats with cirrhosis. *J Hepatol* 2001; 35: 350-7.
90. Ferguson JW, Dover AR, Chia S, et al. Inducible nitric oxide synthase activity contributes to the regulation of peripheral vascular tone in patients with cirrhosis and ascites. *Gut* 2006; 55: 542-546.
91. Campillo B, Bories PN, Benvenuti C, et al. Serum and urinary nitrate levels in liver cirrhosis: endotoxemia, renal function and hyperdynamic circulation. *J Hepatol* 1996; 24: 707-714.
92. Genesca J, Gonzalez A, Segura R, et al. Interleukin-6, nitric oxide, and the clinical and hemodynamic alterations of patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 169-77.
93. Guarner C, Soriano G, Tomas A, et al. Increased serum nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis: relationship to endotoxemia. *Hepatology* 1993; 18: 1139-43.
94. Chu CJ, Lee FY, Wang SS, et al. Hyperdynamic circulation of cirrhotic rats with ascites: role of endotoxin, tumour necrosis factor-alpha and nitric oxide. *Clin Sci (Lond)* 1997; 93: 219-25.
95. Sánchez-Rodríguez A, Criado M, Rodríguez-López AM, et al. Increased nitric oxide synthesis and inducible nitric oxide synthase expression in patients with alcoholic and non-alcoholic liver cirrhosis. *Clin Sci (Lond)* 1998; 94: 637-43.
96. Mizumoto M, Arai S, Furutani M, Nakamura T, et al. NO as an indicator of portal hemodynamics and the role of iNOS in increased NO production in CCl₄-induced liver cirrhosis. *J Surg Res* 1997; 70: 124-33.
97. Wallace P, Moncada S. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a role for nitric oxide? *Lancet* 1991; 337: 776-778.
98. Fernández M, García-Pagán JC, Casadevall M, Bernadich C, et al. Evidence against a role for inducible nitric oxide synthase in the hyperdynamic circulation of portal-hypertensive rats. *Gastroenterology* 1995; 108: 1487-95.
99. Weigert AL, Martin PY, Niederberger M, et al. Endothelium-dependent vascular hyporesponsiveness without detection of nitric oxide synthase induction in aortas of cirrhotic rats. *Hepatology* 1995; 22: 1856-62.
100. Morales-Ruiz M, Jiménez W, Pérez-Sala D, et al. Increased nitric oxide synthase expression in arterial vessels of cirrhotic rats with ascites. *Hepatology* 1996; 24: 1481-6.
101. Rockey DC, Chung JJ. Reduced nitric oxide production by endothelial cells in cirrhotic rat liver: endothelial dysfunction in portal hypertension. *Gastroenterology* 1998; 114: 344-51.
102. Angeli P, Fernández-Varo G, Dalla Libera V, et al. The role of nitric oxide in the pathogenesis of systemic and splanchnic vasodilation in cirrhotic rats before and after the onset of ascites. *Liver Int* 2005; 25: 429-37.
103. Tazi KA, Barrière E, Moreau R, et al. Role of shear stress in aortic eNOS up-regulation in rats with biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2002; 122: 1869-77.

104. Wiest R, Das S, Cadelina G, Garcia-Tsao G, Milstien S, Groszmann RJ. Bacterial translocation in cirrhotic rats stimulates eNOS-derived NO production and impairs mesenteric vascular contractility. *J Clin Invest* 1999; 104: 1223-33.
105. Koshy A, De Gottardi A, Ledermann M, et al. Endothelial nitric oxide synthase is not essential for the development of fibrosis and portal hypertension in bile duct ligated mice. *Liver Int* 2005; 25: 1044-52.
106. Sieber CC, Lopez-Talavera JC, Groszmann RJ. Role of nitric oxide in the in vitro splanchnic vascular hyporeactivity in ascitic cirrhotic rats. *Gastroenterology* 1993; 104: 1750-4.
107. Farzaneh-Far R, Moore K. Nitric oxide and the liver. *Liver* 2001; 21: 161-174.
108. Mathie RT, Ralevic V, Moore KP, et al. Mesenteric vasodilator responses in cirrhotic rats: a role for nitric oxide? *Hepatology* 1996; 23: 130-6.
109. Shijo H, Yokoyama M, Ota K, Kokawa H, et al. Nitrate kinetics in patients with compensated cirrhosis: correlation with hemodynamics. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2190-4.
110. Battista S, Bar F, Mengozzi G, et al. Hyperdynamic circulation in patients with cirrhosis: direct measurement of nitric oxide levels in hepatic and portal veins. *J Hepatol* 1997; 26: 75-80.
111. Alborno L, Motta A, Alvarez D, et al. Nitric oxide synthase activity in the splanchnic vasculature of patients with cirrhosis: relationship with hemodynamic disturbances. *J Hepatol* 2001; 35: 452-6.

Yazışma adresi:

Doç.Dr.Yusuf Ergün
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi
Farmakoloji Ana Bilim Dalı
46100 Kahramanmaraş

Telefon: 0344 2212337/365

Faks: 0 344 2212371

e-posta: yusufergun@ksu.edu.tr; yusufergun@yahoo.com