

Kronik Aktif Hepatitte Etiyo-Patogenez

Dr. K. Kılıçturgay*

Kronik hepatitis deyimi, geniş anlamda, karaciğerin 6 aydan fazla devam eden veya terarlayan inflamasyonu ile karakterize ve çeşitli etyolojilerden ileri gelen bir grup bozukluğu için kullanılmaktadır.^{9, 30}

Hernekadar alkolik karaciğer hastalığı, Wilson hastalığı, primer bilyer siroz ve bilyer traktus hastalıkları da hepatic inflamasyon yapıyor iseler de pratikte kronik hepatitis viral orijinli olduğu bilinen, ya da klinik biyosimik ve patolojik özellikleri kronik hepatitisin viral formasına çok benzeyen hallere tahsis edilmiş görünüyor.

Kronik Hepatitis de Groote ve ark.larının önerisiyle, daha çok morfolojik kriterlere göre "Kronik Persistan" ve "Kronik Agressif (aktif)" hepatitis olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır.⁷ Kronik persistan hepatitis nadiren kronik aktif hepatitte gelişebilen, genellikle hayat boyunca stasyoner kaldığı için dolayısıyla selim seyirli bir kronik hepatitis forması olarak kabul edilmektedir.

Kronik persistan hepatitis genellikle polonje hepatitis ile kronik aktif viral hepatitisin hepatic fazı arasına sıkışmış, yeri çok iyi belirlenmemiş ve tanımı çok iyi yapılmamış bir formadır. Ancak ayırıcı tanı dikkate alınması gerekir ve biz daha ziyade morfolojik bir antite olan bu formanın üzerinde burada durmayacağız.

Kronik aktif hepatitis ise çoğunlukla sirozla sonuçlanan progressif ciddi bir antitedir.

Yukarıdaki açıklamanın ışığı altında kronik aktif hepatitte yol açabilen etkenleri şöylece toplamak mümkündür.^{26, 31}

A. Viral

HBsAg Pozitif... (belki A virusu da)

B. Otoimmün

Lupoid...

* Gülhane Askeri Tıp Akademisi Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Enstitüsü Direktörü.

C. Toksik

Oxyphenisation, alpha-methyldopa, INH, Aspirin (?), kronik bakır entoksikasyonu (Wilson Hst.)

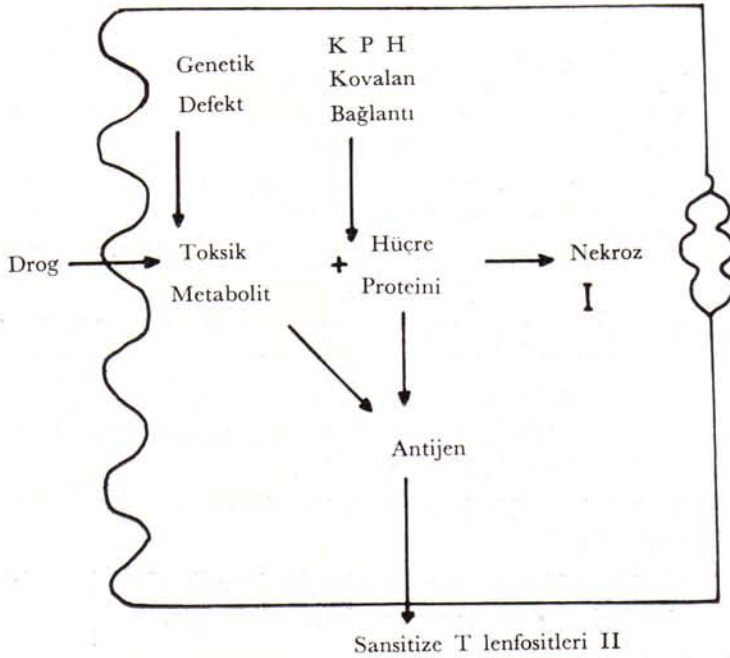
D. Alpha- I Antitrypsin Noksanlığı

E. Etyolojisi Belli Olmayanlar

Kronik hepatitisin patogenezi iyi bilinmemektedir. Sebep ne olursa olsun hastalığın devamından sorumlu olan gerçek mekanizmanın ne olduğu kesinlikle anlaşılamamıştır.

İspat edilmiş olmamakla beraber, hastalığın hiç değilse bazı formlarında immun mekanizmanın yer aldığı düşünülmektedir.^{1, 2, 18, 25, 30} (Şekil 1). Bazı bulgular böyle bir düşüncenin ciddi olarak dikkate alınması gerektiğini gösterir mahiyettedir. Bunları şöylece özetleyebiliriz:

1. Diffüz (polyclonal) hipergamaglobulinemi;



I- Direkt Toksik etki

II- Hipersensitivite

(Sherlock, 1976)

Şekil 1

Karacigerde Drogların Toksik Etki Mekanizması

2. Lenfosit ve plasma hücreleri infiltrasyonu ile birlikte hücrel reaksiyonlu doku lezyonları;
3. Serum kompleman seviyesinde zaman zaman azalma;
4. Bazı erken lezyonlarda immunoglobulin-komplemanın ve immun komplekslerin gösterilmesi;
5. Diğer bazı ekstrahepatik allerjik hastalıklara iştirak;
6. Tedavide immun cevabı deprese eden drogların yararlı olması;
7. Çeşitli hetero antikorların mevcudiyeti;
8. Hücrel İmmünitede bozukluk.

Bununla beraber hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalar karaciğer ekstreleri verilmesinin siroza doğru ilerleyen hepatitis gelişimine neden olmadığını göstermiştir. İnsanlarda kronik aktif hepatitis sırasında karaciğer için spesifik bir antikorun mevcudiyeti tesbit edilmemiştir ve mevcut otoantikorların hiçbirisi hepatobilyer hasar için spesifik bir anlam taşımaz.^{8, 25}

Kronik aktif hepatitisin hümoral antikorlara bağlı olmayışının en önemli delili, konjenital agamaglobulinemide hastalığın oluşması ve ilerleyerek sirozla sonuçlanabilmesidir.

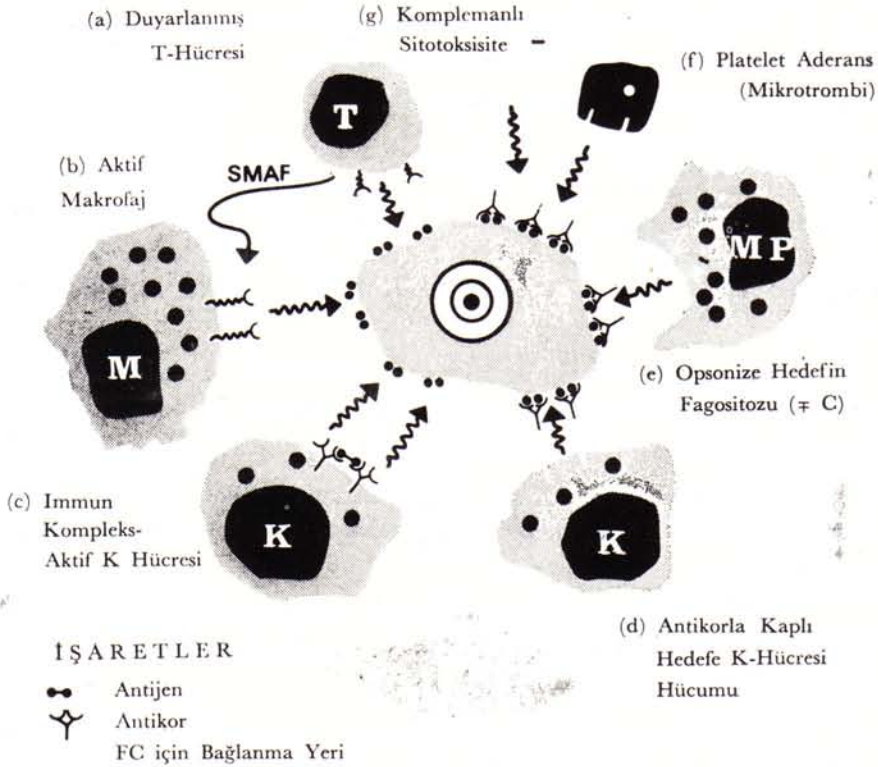
Kronik aktif hepatitiste geç duyarlılık reaksiyonları çok iyi incelenmemiş ve yapılan gözlemlerden de yeteri kadar anlamlı sonuçlar çıkarılamamıştır.

Kronik aktif hepatitisin morfolojik görünümü transplante doku rejeksiyonlarındaki morfolojik görünüme şaşılacak derecede benzerlik göstermektedir.³⁰

Graft rejeksiyonundan, başlıca destrüktif mononükleer hücrelerin, yani lenfositlerin sorumlu olduğuna inanılmaktadır. Bu nedenle hücrel hipersensitivitenin kronik aktif hepatitiste katkısı olması muhtemeldir. Kronik aktif hepatitiste hastaların periferik lenfositleri, kültürde fitohe-maglütininle yeteri kadar stimüle edilemez.³⁹ Bu hastalarda geç duyarlılığın kaybolmasının patogenezdeki rolü açıkça anlaşılmamıştır.

Son zamanlarda kronik aktif hepatitisli hastalardan alınan lenfositlerin homolog ve heterolog karaciğer hücre kültürlerinde sitotoksik etki gösterdikleri tesbit edilmiştir. Lenfositlerin böyle bir agresivite kazanabilmeleri için tabiatile karaciğere karşı sensitize olmaları gerekmektedir. Gerçekten hepatosit membranındaki bazı lipoproteinlerin lenfositleri sensitize edebilecekleri ve T hücrelerinin karaciğer hücreleri üzerindeki toksik etkilerinin bu spesifik lipoproteinle bloke edilebileceği gösterilmiştir.^{4, 35, 39}

Sansitize kompetan hücrelerin hedef hücreyi tahrip etmeleri muhtemelen değişik yollardan olmaktadır (Şekil 2). Bunlardan bir kısmı için hedef hücrenin spesifik kaplı olması yeterlidir. Bu etki dolayı olarak spesifik makrofajlar aracılığı ile de olabilir. Lenfositlerin hedef hücreyi immün kompleksler aracılığı ile tahrip etmesi de mümkündür. Bu olay-



SMAF: Spesifik Makrofaj Aktive edici Faktör ROITT, 1974.

Şekil 2

Hedef Hücrenin Harabiyetinde Muhtemel İmmün Mekanizmalar

ların bir kısmında komplemanın da katkısı vardır.²⁷ Nitekim hastalığın akut epizodlarında serumda kompleman titresinin düştüğü görülür. Son zamanlarda immün kompleksler üzerinde ısrarla durulmaktadır. Hiç değilse kronik aktif hepatitis vakalarından bir kısmının patogeneğinde immün komplekslerin yeri olsa gerektir.^{2, 23, 34, 40}

Karaciğerdeki inflamasyonu kronik olarak devam ettirmeleri muhtemelen immün komplekslerin hepatik orijinli olmalarının gerekmediği bilinmektedir. Nitekim nonspesifik antijen-antikor komplekslerinin

ratlarda kronik karaciğer hasarı oluşturdukları deneysel olarak gösterilmiştir. İnsanda bunun bir örneği lupoid hepatitis olabilir. Kronik aktif hepatitisin oluşumunda HBs Ag nin rolü üzerinde uzun uzadıya durulmuştur.^{13, 20, 21, 32} HBs antijenemiyasının devam ettiği akut viral hepatitislere gelişen kronik aktif hepatitislere mevcudiyeti bilinmektedir. Ayrıca kronik HBsAg taşıyıcılarının hemen hemen yarısında gerçekte kronik karaciğer hastalığı bulunduğu anlaşılmıştır.^{16, 17, 28, 37, 38}

Araştırmacılar geçmişte iyi bilinmeyen kronik aktif hepatitisi hastalardaki HBsAg ensidansını çok değişik oranlarda bulmuşlardır.^{5, 6, 14} HBsAg nin, sellüler immünitenin bozulduğu lepromatöz lepra, Down sendromu gibi diğer hallerde de spesifik hastalığa neden olmaksızın yüksek oranda bulunabileceği ötedenberi bilinmektedir. Bu nedenle HBs antijenemiyasının, sellüler immünitenin bozulduğu kronik aktif hepatitis patogeneziindeki yerini tayin etmek o kadar kolay olmamakla beraber, bu antijenin bir grup kronik aktif hepatitis vakasında etyolojik faktörü teşkil ettiğine inanılmaktadır. Böylece bu vakalarda HBs antijenine karşı sentezlenen antikorlarla immün kompleksler oluşabilir. Bu immün komplekslerin polisistemik tezahürlerin nedeni olabilecekleri, örneğin poliarteritis nodosa, artrit, membranöz glomerulonefrit v.s. oluşturabilecekleri gösterilmiştir.^{23, 33, 40} Bu komplekslerin aynı mekanizma ile karaciğerdeki parankim harabiyetinin de nedeni olmaları mümkündür.¹⁶

Bu konuda son yıllarda bazı ilginç gözlemlerin yapıldığı bilinmektedir. Bu gözlemler Magnus'ın HBsAg pozitif kişilerde bulunduğu "e" sistemi ile ilgilidir.^{11, 12, 19, 22, 36, 41} "e" antijeni HBsAg bulunmayan kimselerde yoktur. O halde yüzey antijeni ile ilgilidir. fakat onun bir subtipi değildir ve ondan tamamıyla farklı bir yapıya sahiptir. Çok kesin olmamakla ve hatta aksine bazı gözlemler de bulunmakla beraber, "e" antijeni ile kronik karaciğer hastalığı arasında anlamlı bir ilişkinin mevcudiyeti kabul edilmektedir. Ancak bu ilişki hastalığın patogenezi aydınlığa çıkaracak biçimde açıklanamamıştır.

Şimdi, doğruluğunu kesinlikle garanti etmemekle beraber, kronik aktif hepatitisin, etyolojileri farklı fakat patogenezi müşterek immün tabana dayalı bir seri klinik ve biyolojik belirtiler topluluğundan oluştuğu söylenebilir.

Kronik aktif hepatitide ilginç bir nokta nonspesifik anti-organeller antikorlarının ne suretle oluştuğudur. Ayrıca barsak bakterilerine ve kızamık, kızamıkçık gibi bazı viral antijenlere karşı da yüksek düzeyde antikor oluşmaktadır. Bu antikorların oluşumundan hiç değilse kısmen, Kupffer hücrelerinde, barsaktan gelen antijenlerin sekestre edilememişleri sorumlu tutulmaktadır.^{10, 14} Biz burada bu konuya dokunmayacağız.

Sadece bunların hastalığın ne etyolojisinde ne de patogeneğinde bir katkıları bulunmadığını belirtmekle yetineceğiz.

Bu suretle şu sonuca varmak kabildir ki hastalığın seyrinde tesbit edilen immunolojik değişikliklerin bir kısmı patogeneğinde anahtar rol oynayabilir, fakat bir kısmı sadece olayların sonucu olarak ortaya çıkmaktadır.

Kronik aktif hepatitisin oluşumunda mesele sadece belli antijenlerin konakçı hücre ile belli bir ilişkisine dayanmamaktadır. Belki özel antijenlere karşı özel cevap niteliği sağlayan belli genetik markerlerin de burada yeri olabilir. Kronik aktif hepatitiste böyle bir takım genetik markerlerin mevcudiyetini işaret eden gözlemler vardır. Bu vakaların HL-A1 ve HL-A8 doku antijenlerine sahip kişilerde daha sıklıkla oluştuğları saptanmıştır.^{14, 27, 30} Yine otozomal genetik defekt sonucu alfa-1 antitripsin noksanlığı olanlarda kronik aktif hepatitis daha sıklıkla görülmektedir. Aynı ailede fazla sayıda vaka görülebilmesi de bu yönden ilginçtir.¹⁵

Şimdi burada hastalığın vahametini tayin eden şeyin ne olduğu sorusunun cevabını aramak gerekmektedir. Elektron mikroskopi ile yapılan gözlemler ortaya koymuştur ki karaciğer parankim hücrelerindeki minimal düzeydeki lezyon hastalığın vahametini açıklayamaz. Bilindiği gibi, akut hepatitiste karaciğer hasarı primer olarak hepatositleri tutmaktadır. Kronik karaciğer hasarı ise hem parankimal hem de mezankimal nitelik taşır.

Karaciğerdeki parankim lezyonu, yani güve yeniği nekrozlar kronik olarak devam ederse fagositik, lenfo-immunositik ve fibroblastik tipte mezankimal hücre hiperaktivasyonuna yol açar. Karaciğerin toksik noksa maruz kaldığı hallerde, non-kollagen proteinlerin sentezi değişmediği halde kollagen prekürsörü olan hidroksiprolin sentezinin belirgin biçimde arttığı gösterilmiştir.³ Mezankimal reaksiyon hastanın kaderini tayinde karaciğer parankim hücrelerinin rejenerasyonu kadar önemlidir. Mezankimal reaksiyonunun, özellikle intrahepatik sirkülasyonu büyük ölçüde bozarak karaciğer parankim hücrelerinin tâli olarak hasarlanmasında önemli katkısı vardır. Kronik aktif hepatitisin patogeneğini izahta bir takım güçlükler varsa bu, bir ölçüde mezankimal reaksiyonun iyi değerlendirilmesindeki güçlüklerden ileri gelmektedir.

KAYNAKLAR

1. Benhamou P. J., Maupas Ph, Pillegand P. Core Antigen in Chronic Active Hepatitis. *Lancet* 1: 817, 1976.
2. Brozosko WJ, Madalinski K, Krawczynski K, Skwarsko H, Nowolowski AP Australia Antigen Immune Complexes in Patients with Different Forms of Hepatitis. *J. Infect. Dis.* 123: 251-256, 1971.

3. Chapil M, Ryan JN: The Pool of free Proline in Acute and Chronic Liver Injury and it's Effect on the Synthesis of Collagen and Globular Proteins Agents and Action 3: 38-44, 1973.
4. Cochrane AMG, Moussouros A, Thomson AD, Eddleston ALWF, William R: Antibody dependent Cell-Mediated (K cell) Cytotoxicity Against Isolated Hepatocytes in Chronic Active Hepatitis. *Lancet* 2: 441-444, 1976.
5. Coltorti M, Del Vecchio-Blanco L, Surrenti C, Caporaso N, Rinaldi M, Radaeli E, Meliconi F: Distribution of HBsAg and HBbAs in Patients with Chronic Hepatitis in three Areas of Italy. *Chronic Hepatitis*. Ed. Gentilini P., Popper H, Teodori U.S. Karger, Basel, 1976, s. 86-90.
6. Cooksley WGE, Powel LW, Mistilis SP, Mackay IR, Barker LF: Hepatitis B Antigen and Antibody in Active Chronic Hepatitis and other Liver Diseases in Australia. *Digest. Diseas.* 20: 110-114, 1975.
7. De Groote V, Desmet VJ, Gedigk P, Korb G, Popper H, Poulsen H, Scheurer PJ, Schmid M, Thaler H, Vehlinger E, Wepler W. A Classification of Chronic Hepatitis. *Lancet* 2: 626-628, 1968.
8. Doniach D: Autoimmun Aspects of Liver Disease. *Brit. Med. J.* 28: 134-137, 1972.
9. Editorial: Chronic Hepatitis 1975, *Digest Diseas.* 20: 1087-1090, 1975.
10. Editorial: Bacterial Antibodies in Liver Diseases. *Lancet* 1: 80-81, 1972.
11. Elefteriou N, Thomas HC, Heathcote J, Sherlock S: Incidence and Clinical Significance of e Antigen and Antibody in Acute and Chronic Liver Disease. *Lancet* 2: 1171-1174, 1975.
12. El Sheikh N, Woolf IL, Galbraith RM, Eddleston ALWF, Dymock IW, William R: e Antigen-Antibody System as Indicator of Liver Damage. *Brit. Med. J.* 4: 452-453, 1975.
13. Fischer TL: Australia Antigen and Antibodies in Chronic Hepatitis. *Brit. Med. J.* 2: 695-697, 1970.
14. Galbraith RM, Eddleston ALWF, Williams R, Webster ADB, Kennedy LA, Pattison J, Doniach D, Batchelor JR: Enhanced Antibody Responses in Active Chronic Hepatitis: Relation to HLA-B6 and HLA-B12 and Portosystemic Shunting. *Lancet* 1: 930-934, 1976.
15. Joske RA, Laurence BH: Familial Cirrhosis with Autoimmun Features and Raised Immunoglobulin Levels *Castroenterology* 59: 546-552, 1970.
16. Kılıçturgay K, Arıtürk S, Ögün D, Türk D: Kronik Avustralya Antijenemiyası ve Sağlam Portörlük Meselesi *Mikrobiol. Bül.* 6: 415-422, 1972.
17. Kılıçturgay K, Kuleoğlu R, Güngör S, Demirel A: Sağlam Popülasyonda HBsAg Taşıyıcılığı ve Taşıyıcı Hepatositlerinde Virus Benzeri Partiküller Üzerinde Gözlem. *GATA Bül.* 18: 453-462, 1976.
18. Mackay IR, Morris PJ: Association of Autoimmune Active Chronic Hepatitis with HL-AI, 8. *Lancet* 2: 793, 1972.
19. Magnus L, Lindholm A, Lundin P, Iwarson S: A new Antigen-Antibody System. *JAMA* 231: 356, 359, 1975.
20. Mistilis SP: Chronic Active Hepatitis. *Diseases of the Liver*. Schiff L, Lippincott Co. Philadelphia, 1975, s. 787-814.
21. Muller R, Kalden JR, Baruth B, Deicher H: Australia-Antigen Chronisch. Aggressiver Hepatitis Und Leberzirrhose. *Dtsch. med. Wschr.* 97: 469-375, 1972.

22. Nielsen JO, Diestrichson O, Juhl E: Incidence and Meaning of the "e" Determinant Among Hepatitis -B-Antigen Positive Patients with Acute and Chronic Liver Disease. *Lancet* **2**: 913-915, 1974.
23. Ozawa T, Levisohn P, Orisini E, McIntosh R: Acute Immune Complex Disease Associated with Hepatitis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **100**: 848-846, 1976.
24. Pagliaro L, Genova G, Maggiore G, Cumia G, Filippazzo G, Spano C, Dardanoli L, Pinzello G. Antibody to Hepatitis B Core Antigen in HBsAg-positive and HBsAg negative Patients with Chronic Liver Diseases. *Chronic Hepatitis*. Ed. Gentilini P., Popper H, Teodori U. S. Karger, Basel 1976, s. 91-95.
25. Plotz PH: Autoimmunity in Hepatitis. *Med. Clin. North Am.* **59**: 869-876, 1975.
26. Redeker AG: Chronic Hepatitis. *Med. Clin. North Am.* **59**: 863-867, 1975.
27. Roitt I: *Essential Immunology*, 2, ed. Blackwell Sci. Pub. London, 1974, s. 194-209
28. Sampliner R: Chronic Active Hepatitis in Hepatitis B Surface Antigen (HBsAg) Carriers. The Need for Liver Biopsy. *JAMA* **237**: 50-51, 1977.
29. Sell P: *Immunology, Immunopathology and Immunity*. 2. ed. Herper and Row Pub. N. York 1975, s. 243-244.
30. Sherlock S: *Chronic Hepatitis*. Gastroenterology. ed. Bockus HL, WB Saunders Co., London 1976, s. 268-287.
31. Sherlock S: Drug-Related Liver Diseases. XIII. Intern. Congress of Internal Medicine, August 15-19, 1976, Helsinki, Abstracts s. 154.
32. Sherlock S, Fox RA, Niazi SP, Scheuer PJ: Hepatitis Associated (Australia) Antigen Related Chronic Hepatitis and Cirrhosis. *Gastroenterology*. **58**: 1026, 1970.
33. Ozawa T, Levisohn P, Orisini E, McIntosh R: Acute Immune Complex Disease Associated with Hepatitis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **100**: 484-486, 1976.
34. Thomas M, Hecht Y: L'Hépatite Chronique. *Presse Med.* **1**: 573-574, 1972.
35. Thomson AD, Cochraine MAG, McFarlane IG, Eddleston ALWF, Williams R: Lymphocyte Cytotoxicity to Isolated Hepatocytes in Chronic Active Hepatitis. *Nature* **252**: 721-722, 1974.
36. Trepo C, Magnus L, Schaefer RA, Prince AM: Detection and Clinical Significance of e antigen and Anti-e Antibody in Hepatitis B Surface Antigen Carriers. *Gastroenterology* **69**: A-72/872, 1975.
37. Villeneuve PP, Richer G, Cote J, Guevin R, Maleau D, Jolly JG, Viallet A: Chronic Carriers of Hepatitis B Antigen. *Am. J. Digest. Dis.* **21**: 18-25, 1976.
38. Woolf IL, Boyer BE, Jones DM, Whittaker JS, McSween NNM, Renton PH, Stratton F, Dymoch IW: Asymptomatic Liver Disease in Hepatitis B Antigen Carriers. *J. Clin. Path.* **27**: 348-352, 1974.
39. Wright R, Rassams: The Immunology of Acute and Chronic Hepatitis. *Clin. Gastroent.* **5**: 387-417, 1976.
40. Wright R: Chronic Hepatitis. *Brit. Med. Bull.* **28**: 120-124, 1972.
Zuckerman AJ: Virological Aspects of Acute and Chronic Hepatitis. XIII. Intern. Congress of Internal Medicine, August 15-19, 1976, Helsinki. Abstracts s. 272.