

Kronik Hepatitlerin İmmünopatolojisi

Dr. Yücel Güngen*

Kronik hepatitler özellikle immunolojik yönden büyük sorunlar yaratan ve otoimmünolojistlere problem olan vakalardır. Bu sorunları yaratan nedenlerin başında hastalığın çok değişik klinik, morfolojik ve immünolojik bulgularının olması ve bunların arasında kesinlik yaratacak paralelliğin bulunmaması gelir. Diğer bir sorun ise çoğunluğunda otoimmünite ile ilgili bazı ipuçları bulunmasına karşın, henüz hepatosit veya safra kanalı sistemine karşı özgül antikorların saptanamamış olmasıdır. Bununla birlikte diğer bazı otoimmün bozukluklarla birlikte daha sık görülmesi ve bazı immün değişikliklerin değerlendirilebilmesi nedeni ile otoimmün hastalıklar içinde kabul edilmektedirler.

Akut viral hepatitleri biryana bırakırsak, immünolojik açıdan progresif hepatosit zedelenmesi ve iltihap ile karakterli, siroz ile sonlanan ve immünolojik bir dizi değişiklikler gösteren bütün kronik karaciğer hastalıkları aynı çizgi üzerinde dizilebilirler. Bu çizginin bir ucunda minimal klinik, morfolojik ve immünolojik bulgular veren uzamış hepatit, (veya persistant hepatitis), diğer ucunda ise siroz vardır. Bu ikisinin ortasında pek çok karaciğer hastalıkları dizilebilir. İmmünolojik açıdan bunların içinde en önemli yer tutanlar ise aktif kronik hepatitler, primer biliyer siroz ve kriptojenik sirozdur. Klinik yönden önemsiz ve prognozu iyi olan uzamış hepatite ise direkt olarak virüsün tekrarlayıcı etkisinin oluşturduğu lezyonlar vardır. İmmünoglobulinlerin biraz artması, seyrek olarak düz kas antikorlarının (DKA) bulunabilmesi ve bazı vakalarda HBs Ag saptanması dışında önemli bir immünolojik bulgu yoktur.

Primer Biliyer Siroz ve Kriptojenik siroz ise herbiri kendi başına geniş yer tutan ve bizim konumuzun dışında kalan konulardır. Buna göre kronik hepatitlerin immünolojisi denildiğinde ilk akla gelen ve oldukça karışık immünopatolojiye sahip olan bir grup hastalık ele alın-

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fak. Patoloji Bilim Dalı Öğretim Görevlisi.

malıdır ki bunların hepsini Aktif Kronik Hepatitler adı altında toplayabiliriz.

DeneySEL Karaciğer Zedelenmesi:

İnsanda görülen karaciğer hastalıklarını incelemeyen önce, deneysel olarak geliştirilen karaciğer zedelenmesinin immünolojik verilerine bir göz atmakta fayda vardır. Akut veya kronik insan karaciğer hastalığı modelinde 2 immünolojik yolla zedelenme oluşturulabilir.

1. Viral Model:

Canine veya Murine hepatit virüsü ile kronik karaciğer iltihabına neden olan zedelenme yapılabilir. Bunlarda otoallerjik bir fenomen söz konusu değildir. NZB fareler veya Aleution Mink tipi hayvanlarda geliştirilebilen otoimmün lenfositik koriomenenjitis tipinde bir hastalık değildir.^{9,10,26}

2. İmmünizasyon Modeli:

a) *Karaciğere Özgül Antijenler:* Meyer zum Buschenfelde ve Kösling 1971 yılında insan karaciğerinden izole ettikleri özgül protein ile Freund adjuvanı aracılığında tavşanlarda immünizasyon sonucu kronik hepatit oluşturmuşlardır.¹⁹ Bu hayvanlarda 6-7 aylarda güve yeniği (pieacemeal) nekrozu görülmüştür. Bu hayvanların zedelenmiş homolog karaciğer proteinleri, diğer hayvanlara verildiğinde herhangi bir lezyon gelişmemiş fakat sulfanilik asit ile bu protein konjuge edilince erken lezyonlar ortaya çıkmıştır. Bu sonuçlar otoimmüniteyi destekler görünümündedir. Bu görüşü destekleyen diğer bir bulgu da; insan aktif kronik hepatitli vakalarda karaciğer biyopsisi ile elde edilen hücrelerin insan karaciğer proteinine karşı özgül bir duyarlılık göstermesidir. Ayrıca bu proteinlere karşı hücreSEL immün cevapta gösterilmiştir.²⁰

Maclaurin ise 1971 de sıçanlarda uzun süreli izolog karaciğer dozu süspansiyonu ile yaptığı immünizasyon sonucunda periduktular fibrozis oluşturmuştur.¹⁸ Bu lezyon dalak hücrelerinin transferi ile izogenik hayvanlara geçirilebilmektedir.

b) *Antijen-Antikor Kompleksi:* Önceden hazırlanmış antijen-antikor kompleksi, sistemik²² Portal sirkülasyon²⁷ veya ana safra kanalına²¹ verildiğinde, kalıcı hepatik zedelenme meydana gelir. Ancak bu lezyonlar insanda görülen hastalık tipleri ile benzerlik göstermezler.

3. İlaçlarla Geliştirilen Model:

Bu iki immünolojik model dışında bazı ilaçlarla ve toksik maddelerle deneysel karaciğer zedelenmesi ve immünolojik bağlantısını destekleyen

otoantikör yapımı oluşturulabilir. Buna örnek olarak Karbon tetraklorür verilebilir.¹²

Karbon tetraklorür 4 gün içerisinde karaciğerde nekroz oluşturur ve daha sonra IgM fraksiyonunda bir otoantikör ortaya çıkar. Bu otoantikör mitokondrial, mikrozomal ve karaciğer hücre fraksiyonları ile reaksiyon verir. Madde verilmeden önce hayvanda splenektomi yapılır ve genel radyasyon uygulanırsa otoantikör yapımı durur. Fakat nekroz yine oluşur. Bu durum otoantikörün hepatotoksik etkiye sahip olmadığını, ancak olayda bir sonuç olduğunu gösterir.

Aktif Kronik Hepatit

Değişik klinik ve serolojik bulgular nedeni ile lupoid hepatit, otoimmün hepatit, plazma hücreli hepatit, juvenil siroz, subakut hepatit, kronik karaciğer atrofisi, kronik ağırsif hepatit gibi çeşitli isimler almış, progressif gelişen ve hepatosit zedelenmesi ile karakterli bir karaciğer hastalığıdır. Bu kadar çeşitli isimlerin verilmesine neden olan klinik ve serolojik farklı bulgular, hastalığın morfolojisinde büyük bir benzerlik gösterir. Son olarak kabul edilen aktif kronik hepatit terimi de daha çok bu morfolojik yapı nedeni ile kullanılmaktadır. Morfolojik yapıya göre verilen bu isim, aslında tek bir hastalık olmayıp klinik, patolojik ve immünolojik olarak bir hastalık grubunu kapsamaktadır. Bu kapsam içinde genç ve orta yaş kadınlarda, başlangıçta artralji, romatoid artrit, membranöz glomerülonefrit gibi karaciğer dışı lezyonlarla ortaya çıkan, serumda ANA ve LE hücreleri bulunan ve esas karaciğer olayının çoğunlukla gizli kaldığı vakalar olduğu gibi, büyük bir kısmını erkeklerin oluşturduğu, % 45-50 akut başlayan ve karaciğer dışı lezyonlar içermeyen ve bunun yanı sıra serumda HBsAg (+) olan vakalar da mevcuttur. Bu ikisinin dışında bir çok değişik tiplerde aynı isim altında incelenmektedir.

İmmünolojik Patogenezis:

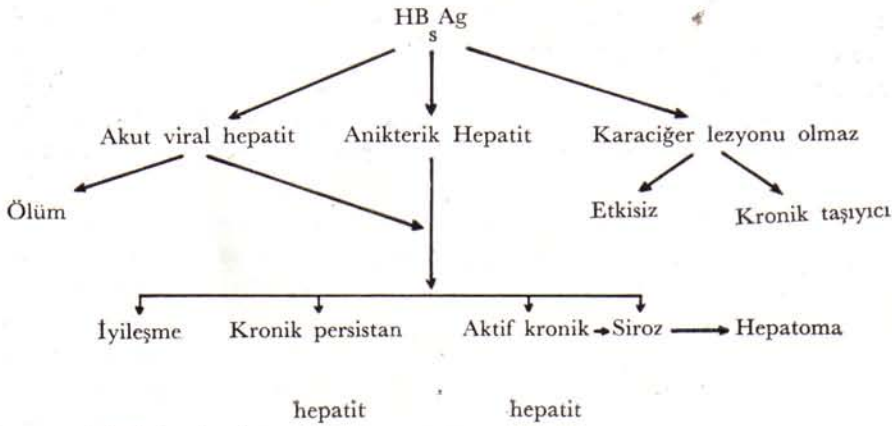
Hastalığın immünolojik patogenezisi tam olarak açıklığa kavuşturulabilmiş değildir. Ancak insan karaciğerine özgül lipoproteinlerin, bu tip hastalıkların % 70 inde lenfosit migrasyon inhibisyon faktör salgılamasına neden olması, otoimmün tiroiditis, sjögren sendromu, kronik iltihabi barsak hastalıkları ve gastritis, adrenalitis gibi diğer bazı otoimmün hastalıklar ile birlikte bulunabilmesi nedenleri ile otoimmün bir hastalık olarak kabul edilmiştir. Aktif kronik hepatitis terimi altında 6 ayrı alt grubu toplayan Doniach ise bunlardan ancak 2 veya 3 ünün otoimmüniteye dayandırılabilceğini savunmaktadır.³⁻⁴

İmmünolojik patogenezisi 3 ayrı grup altında incelemenin faydası vardır.

1. Virüs ile İlgili İmmün Patogenez:

Popper ve MacKay²³ aktif kronik hepatitlerde HBsAg pozitif veya negatif de bulunsa infektif B virüs partikülünün immün reaksiyon ile hastalığı oluşturduğunu ileri sürmüşlerdir. HBsAg pozitif ise virüsün infektivitesi devam etmektedir. HBsAg negatif ise antijen parçalanmıştır ve bu durumda partikülün kendi komponentine karşı otoimmün bir reaksiyonun devam etmesi söz konusudur. Yani bu hipoteze göre aktif hepatit her şartta hepatitis antijeni veya virüsü ile başlamaktadır. (Tablo I). B virüsü infeksiyonu sonucu oluşan bu karaciğer lezyonu uzamış tip immün duyarlılık olarak kabul edilir. Bu duyarlılık iki şekilde gelişebilir.

TABLO I
HBsAg Enfeksiyonunda Karaciğer Hastalığı



a) HBsAg (+):

Tekrarlayan infeksiyon, hepatositte virion meydana getirir. Hücreden hücreye geçebilen bu virion, virüsün kendi proteini olan infektif RNA partikülü ile bir enzim kompleksinden oluşur. İmmünolojik cevap, virüsün kendisine veya bu viriona karşı meydana gelir. Diğer bir olasılık da virüse karşı gelişen antikor ile bu virüsün oluşturduğu immün komplekse veya bu immün kompleksin zedelenmeye neden olduğu karaciğer hücresindeki olaya karşı immün cevabın gelişmesidir. Buna göre hücresel reaksiyon, B antijenin partikülüne ve viriona karşı oluşabileceği gibi, bu antijen veya virion tarafından zedelenen hepatosite doğan immün duyarlılıkla da meydana gelebilir.

Ancak immün tolerans veya supresyonla şahısta hastalık bulunmadan da virüsün veya antijenin saptanabildiği durumlar görülebilir. Bu şahıslar kronik taşıyıcılardır. Tekrarlayan virüs infeksiyonları kronik hastalık oluşturur ve sonunda HBsAg varlığı histolojik tablo ile uyumlu

olmayabilir. Şahısta klinik ve histolojik olarak persistant hepatit görülebildiği gibi aktif kronik hepatitte gelişebilir. Hatta bazı durumlarda antijen sinovya, damar duvarı ve glomerüllerde de toplanabilir. Antikoronun az geliştiği bu gibi durumlarda, antijen-antikor kompleksi oluşur ve buna kompleman da katılarak Ag+Ab+C kompleksi saptanabilir. Virüs partikülünün parçalandığı durumlarda ise elektron mikroskop veya immünfloresan metodlarla virüs gösterilemez.

b) HB Ag (-):

Virüsle oluşan aktif kronik hepatitin ikinci hipotezi otoimmüniteye dayanır. Parçalanmış virüs partikülleri ile zedelenen karaciğer hücresinin proteinleri antijenik bir nitelik kazanır. Bu proteinlere olan duyarlılıkla otoagresif bir atak meydana gelir. Bu atak özgül antijenik niteliğe sahip hepatosite karşıdır veya olay başlangıçta direkt olarak B-antijeni partikülünün protein komponentlerinden birisine karşı da olsa, sonradan karaciğer hücresine karşı dönüşebilir. Serumda HB Ag. negatiftir. Ultra-santrifügasyonda 20 svedberg ünitesinde çok aktif bir immünojen vardır ve bu immünojen geniş HB Ag partikülü ile zıtlık gösterir. Bu bulgular lipid içeren ve otoimmün hastalık yapan RNA virüs hipotezine uymaktadır.

İmmünoglobulinlerin salınması ve belki immün komplekslerin sirkülasyona katılmasıyla hastalık sistemik bir yön kazanır. Bu kompleksler HB Ag. içermezler. Daha çok otoantikorlarla oluşurlar. Otoantikorlar dokuya özgül olarak meydana gelmezler. Genel otoimmünolojik görüş altında, hipersitümülasyonun arttığı ve doku parçalanması sonucu bunların antijenik yapıya dönüştüğü kabul edilir. İmmünoglobulinlerin yükselmiş olması, otoagresif atakların B lenfosit aracılığı ile meydana geldiğini düşündürmektedir.⁵⁻²³ Ancak bazı çelişkili durumlarda vardır. Kronik hepatitler agammaglobulinemilerde de görülebilmekte ve özellikle IgG formasyonu bozulanlarda siroz çok sık gelişmektedir.

2. Hücresel Duyarlılık:

Aktif kronik hepatitte hücresel duyarlılığın işlediğini açıklayan bir dizi bulgular saptanmıştır.

Karaciğere özgül hücre membran lipoprotein izolasyonu sonucunda invitro olarak lökosit migrasyonu inhibisyon testi yapılabilmiş ve aktif kronik hepatit vakalarında % 69 olarak bulunmuştur.³⁵ Phytohemaglutinine karşı lenfosit transformasyonu bozulur, otolog ve heterolog karaciğer dokusuna karşı ise bu transformasyon bulguları yetersizdir. Ancak bazı araştırmacılar bunu da pozitif olarak bulduklarını belirtmişlerdir.²⁹ Ayrıca fetal ve yetişkin insan karaciğerine karşı aktif kronik hepatitlerde anormal lökosit migrasyonu gösterilmiştir.²⁵ Bazı sjogren

sendromu veya renal tübüler asidoz ile birlikte bulunan vakalarda aynı test tükrük bezi ve böbrek antijeniyle de anormal sonuçlar vermiştir.

Diğer önemli bir bulgu da HL-A1 ve HLA8 doku antijenleri ile aktif kronik hepatit arasındaki ilişkidir.¹⁷⁻²⁸ Bu tip antijen içerenlerde daha sık olarak bu hastalığa rastlanmaktadır ki diğer otoimmün hastalıklarda aynı paralellığe sahiptir. Diğer karaciğer hastalıklarının böyle bir bağlantı göstermemesi nedeni ile otoimmünitenin önemli yer tuttuğu savunulmuştur.²⁵ Bu görüşü savunanlar aynı zamanda virüs infeksiyonunun otoimmünitede büyük rol oynadığını ileri sürmüşlerdir. Özellikle genetik olarak hazırlanmış bir durumdaki hücrelerin yüzey işaretlerinin (HL-A antijenleri) virüsün komponentleri ile karşılaştığında değişikliğe uğrayarak antijenik nitelik kazandığı görüşü savunulmaktadır.

Bütün bu bulgular ve görüşler, aktif kronik hepatitin hücresele duyarlılık aracılığında, organa özgül karakterde bir hastalık olduğunu desteklemektedir. Ancak hepatosite veya safra kanalına ve kanalcığına özgül bir antikorun bulunamamış olması nedeni ile bu konuda daha ileri çalışmaların yapılmasına gerek vardır.

3. Hümorale Duyarlılık:

Aktif kronik hepatitlerde hümorale değişiklikleri iki ayrı grupta incelemenin faydası vardır.

a) *İmmünglobulinler ve Kompleman:* İmmünglobulinler genellikle yükselir ve bu çoğunlukla poliklonaldır. Bu yükselmeye neden olarak serum albuminin düşmesi ile plazma osmotik basıncının kompanse edilmesini sağlamak amacı gösterilebilir.⁵⁻⁸ Ayrıca otoantikor yapımının da immünglobulinlerin yükselmesine neden olduğu söylenebilir. İmmünglobulinlerin artması her ne kadar çoğu zaman poliklonal olsa da IgG bunların içinde en yüksektir. Bazı vakalarda IgG veya IgA daha üst düzeyde olabilir.¹⁶⁻³⁵

İmmünglobulinlerin sentezinde karaciğerin önemli bir rolü vardır. Karaciğerin zedelenmesi ile bu sentez olayında kontrolü kaybolur ve globulin yapımı artar. Olayı stimüle eden bir dizi yan faktörler de vardır. Otoantijenler, infektif ajanlar (HB Ag veya virüs) bunlardan sayılabilir. Ayrıca zedelenen karaciğer dokusu adjuvan etkisi gösterir. Kupfer hücresinin antijeni saklama özelliği kaybolduğundan bu antijeni dışarı atar. Bütün bu stimüle edici faktörlere karşın normalde immünsüpresyon etkisinin kaybolması ve T hücresinin B lenfositleri üzerindeki kontrolünün kalkmasıyla aşırı bir immünglobulin sentezi oluşur.³⁵

Komplemanda ise Clq dışında bütün komponentlerde düşüklük görülür. Neden olarak ilk planda karaciğer zedelenmesi ile sentez defekti

söz konusudur. Ayrıca serum albuminlerinin düşmesi, protrombin zamanının uzaması ve immünkompleks yapımına girmesi de serum kompleman seviyesinin düşmesi için diğer nedenlerdir.⁵⁻⁷

b) *Otoantikörler*: Karaciğer hastalıklarında hücre içi organellere veya eriyik proteinlere karşı otoantikörler gelişirler. Bu antikörler doğrudan karaciğer hücresi veya safra kanalı zedelenmesine yol açmazlar. Ancak tanı açısından önem taşırlar. Bu antikörlardan eriyik proteinlere karşı olanlar ANA (anti nükleer antikör) ve DKA (düz kas antikörü) dur. Hücre içi organellere karşı gelişenler ise AMA (anti mitokondrial antikör) ve KBM (karaciğer böbrek mikrozomal) antikörlardır.

ANA

Bu antikör nükleusun çeşitli komponentlerine karşı gelişebilen ve özgül olmayan bir antikördür. Çoğunlukla IgG fraksiyonunda ve homojen yapıdadır. Oysa Kriptojenik Siroz ve Primer Biliyer Sirozda daha çok nukleoler veya dağınık formdadır.⁴ Aktif kronik hepatit vakalarında % 20-50 veya % 70-80 bulunduğunu belirten seriler vardır.³⁻⁴ Lupoid tip hastalıkta daha fazla oranda, fakat LE hücresinin negatif olduğu vakalarda en yüksek titrede mevcuttur. Bu hastalarda serumda LE hücre formasyonunununu inhibe eden bir faktör saptanmıştır. LE hücresinin pozitif bulunduğu vakalarda 10-20 ünite gibi düşük titrelerde olduğu görülür- Bu antikör aynı zamanda HB Ag nin serumda bulunabildiği vakalarda da gözlenmiştir. İnfeksiyöz mononükleoz, diğer virütik hastalıklar ve oksifenasetin gibi ilaçlarla oluşan lezyonlarda da, ayrıca primer bilier sirozda % 25 oranında ve düşük titrasyonlarda bulunabilir.⁴ Bu nedenlerle aktif kronik hepatitte ANA nın diğer bulgularla birlikte değerlendirilmesi dışında büyük bir önemi yoktur.

DKA

Düz kastan ekstrakte edilebilen 6 ayrı eriyik kontraktıl proteinlere karşı geliştiği kabul edilen bir otoantikördür. İlk olarak 1965 de Johnson ve Holborow tarafından tariflenmiş ve bu zamanlar aktif kronik hepatit için özgül bir antikör olduğu sanılmıştır.¹⁴ Günümüzde ise aktif kronik hepatitin tanımlanması açısından yararlı olmakla beraber bu hastalığa özgül olmadığı ve ancak 1/80 in üstündeki yüksek titrasyonlarda değer kazandığı kabul edilmektedir. 1/80 in altında, hepatit dışı birçok durumlarda bulunabilir. Örnek olarak normal şahıslarda % 12, infeksiyöz mononükleoz, akut viral hepatit, çeşitli kanserler, sitomegalik virüs infeksiyonları ve romatoid artritte % 80 e yakın, primer bilier sirozda % 45, diğer otoimmün hastalıklarda % 40 oranlarında bulunduğu verilebilir.^{11, 13, 24, 32, 35}

Antikor; aktin, aktomyozin, tropomyozin, ağır veya hafif monomyozin gibi kontraktıl proteinlerden birine veya birkaçına karşı gelişebilir. Karaciğer hücresi membranında da aktomyozine benzer bir protein mevcuttur. Karaciğer hastalıklarının patogeneğinde virüslerle bu aktomyozinin parçalanarak antijenik yapı kazandığı ve buna karşı otoantikörlerin geliştiği ileri sürülmüştür.¹¹⁻³⁵

En kolay immünfloresan metodla, mide, özefagus, uterus, böbrek gibi dokularda gösterilebilen DKA u ayrıca epitel hücre membranlarında veya mobil lökositlerde ise yalnız aktomyozin fraksiyonunda saptanabilir. Cins ve organa özgül değildir ve genel olarak 3 formu vardır. Bunların hepsi damar duvarı ve muskularis mukoza ile boyanma yapar. Buna ek olarak 1. formda intrasellüler epitelial proteinlerle reaksiyon görülür. Bu form timusta ve glomerülde gösterilebilir. 2. form fibrillerdir ve timus veya glomerül fibrilleri ile reaksiyone girer. 2. formda ise yalnızca mide mukozası ince fibrillerinde boyanma mevcuttur.⁴

Aktif kronik hepatite DKA çok yüksek bir oranda bulunur. Bu oran % 84-98 arasında değişmektedir. En yüksek oranda ve titrasyonda ise lupoid tip hepatitlerde saptanmıştır. Daha çok IgG fraksiyonundadır. Ancak IgM veya IgA da da rastlanabilir. Özellikle IgG de bulunanlar HB Ag negatif vakalarda ve çok yüksek titrededirler. Viral kökenli hastalarda IgM fraksiyonu daha sık gözlenebilir.^{4, 16, 28}

AMA

Anti mitokondrial antikor 1965 de Wapker ve arkadaşları³² tarafından tariflenmiştir. Lipoprotein yapısında bir antijene karşı gelişir. Bu antijen, iç mitokondrial membranlarda yerleşim gösterir.⁴⁻¹⁵⁻²⁴ En yoğun olarak yeni doğan sıçanların primitif yağ dokusunda mevcuttur. Ayrıca renal tüpler (özellikle, distal ve henle kulpu), tiroid hücreleri (hipertiroidide daha fazla), mide pariyetal hücreler, hepatosit, tükrük bezi boşaltıcı kanal epiteli, laktasyondaki meme bezleri, kalp ve çizgili kas da antijenden zengin hücrelerdir. Aynı tip antijenin dış nükleus membranlarının ribonükleoprotein yapısında ve granüllü endoplazmik retikulumlarda da bulunduğu saptanmıştır.¹⁵ AMA kompleman fiksasyon ve daha iyisi immünfloresan metodlarla gösterilebilir. En çok mide pariyetal hücre antikorları ve tiroid mikrozomal antikorları ile karıştırılabilir. Ancak bu son ikisi organa özgül olup renal tüplerde bulunmazlar. AMA en yüksek oranda primer biliyer sirozda mevcuttur ve başlangıçta bu hastalığa özgül olduğu kabul edilmiştir. Fakat primer biliyer sirozda % 84-96 oranlarında olduğu ve 200-6000 gibi yüksek titrelere bulunmasına rağmen artık hastalığa özgül olmadığı anlaşılmıştır. Familier tip vakalarda oran ve titrasyonu daha fazladır. IgG ve IgM de aynı oran-

larda görülebilir. IgA da ise hem çok seyrek, hem de çok düşük titrasyonlardadır.^{4, 6, 8, 12, 16, 34, 35}

Aktif kronik hepatitlerde AMA varlığı % 12-25 olarak saptanmıştır. Bazı siroz vakalarında da aynı oranda görülebilir. Bu gibi durumlarda hastalığın primer bilier siroz zemininde geliştiği düşünülmelidir. Ayrıca bazı otoimmün hastalıklarda ve kollajen bozukluklarda bu antikor (% 3-4) pozitif olarak bulunabilir. O zaman karaciğerin primer bilier siroz veya kronik hepatit yönünden araştırılmasında fayda vardır.³³⁻³⁴

AMA ile değerlendirme yaparken sifilizde yalancı pozitif sonuçlar, karbon tetraklorür ile oluşan karaciğer nekrozu ve deneyde kullanılan sıçan yeni doğmuşsa bilinmeyen nedenlerle pozitif sonuç alınabileceği gözönünde tutulmalıdır.² Ayrıca mitokondrial iç membran antijenleri, antijenik yapı bakımından bazı virüslerin ve bakterilerin dış kılıflarına benzerler. Bu nedenle bazı mikroorganizmalarda AMA ile çapraz reaksiyon verebilir.¹

KBM

Karaciğer böbrek mikrozomal antikor (KBM) yeni tariflenen bir antikor olup uzun süre AMA un bir formu olarak düşünülmüştür. Son çalışmalarda ayrı bir antikor olduğu anlaşılmıştır.⁴ Antijen cinse özgül olmayıp Ribonükleoprotein veya lipoprotein yapısında, düz veya granülü endoplazmik retikulumda, ayrıca dış nükleus membranında bulunur.¹ Böbrek proksimal tüp P₃ bölümünde ve hepatositte yoğun olarak bulunur. Bunun dışında bronşial, özefagus ve duodenal epitelde de mevcuttur. Bu lokalizasyonu nedeni ile yarı-organ özgül olarak kabul edilebilir. Antikor genellikle IgG de görülür ve en duyarlı olarak kompleman fiksasyon ve immünfloresan metodlarla saptanabilir. KBM antikoru bulunan ve klinik belirti vermeyen vakaların 2/3 ünde karaciğer hastalığı

Diğer Antikorlar:

Kronik hepatitlerin bir kısmında bakterial ve viral bazı antikorlar gösterilebilmiştir. Bunlar daha çok E. Coli, H. İnfluenza, kızamık, Kızamıkçık ve sitomegaloviruslara karşı oluşan antikorlardır.³⁰⁻³¹ Ancak tanı açısından önemli bir bağlantı kurulamamıştır.

Aktif Kronik Hepatit Alt Grupları:

Hastalık hepatositin zedelenmesi ile karakterli olup histolojik olarak iyi tanımlanmış ve siroza gitmesiyle klinik yönden belirlenmiş olmakla birlikte değişik ajanların aynı tabloyu vermesi ve immünolojik açıklığa kavuşmamış olması nedeniyle tek bir antite olmaktan çıkmıştır. Son görüşlere göre aktif kronik hepatiti farklı birtakım grup hastalıkların tümünün oluşturduğu bir sendrom olarak değerlendirmek yerinde olur. Bu sendrom içindeki olaylar morfolojik, klinik ve daha önemlisi immünolojik bir takım farklılıklara göre ayrılabilir. Hastalıkta etken olan immünolojik mekanizmanın veya viral nedenlerin bu farklılaşmayı yarattığı düşünülmektedir. Buna göre bu sendrom 6 alt grupta toplanabilir (Tablo II).⁴

1. Klasik AKH:

Kesin bir ayrıcalığı olmayan ve vakaların çoğunluğunu kapsayan gruptur. Yaş ve cins dağılımı özellik göstermez, HB Ag negatiftir, otoantikör bulunmaz, serum immünglobulinleri değişik yönlerde olabilir ve klinik veya histolojik bulguları çok farklı bulunabilir. Etyolojisi herhangi bir nedene bağlanamamıştır.

2. HB Ag ile Birlikte AKH:

40 yaş civarındaki erkeklerde daha sık rastlanan ve serumda HBs Ag pozitif bulunan vakalardır. Otoantikörler mevcut değildir ve serumda IgG yükselmesi ile karakterlidir. Hücresel duyarlılığın zayıfladığı gözlenen hastalarda histolojik yapı tam bir uyumluluk gösterir. Bu hastaların bir kısmında iyileşme görülürse de çoğunluğu sirozla sonuçlanır. Kronik antijen taşıyıcıların da bu evreden geçtiği kabul edilmektedir.

3. İlaça Bağlı AKH:

Serumda HBs Ag saptanamayan, ve cins gözetmeyen ve bir grup ilaçlara bağlı olarak geliştiği klinik gözlemlerle açıklanabilen bu vakalarda ilacın kesilmesi ile hızlı bir iyileşme vardır. Serum immün globulinleri çok değişik olabilir. ANA ve DKA düşük titrelerde bulunabilir.

TABLO II
Aktif Kronik Hepatit Sendromu

Alt Gruplar	Yaş	Cins	HBsAg	Otoantikolar	Serum Ig	Diğer Özellikler
Klasik AKH	Değişik	E=K	-	-	Değişik	Çok değişik klinik ve histolojik bulgular gösterir
HBsAg'le birlikte AKH	40	E	+	-	IgG ↑	Hücre sel duyarlılık baskı altında kalır. Vakalar kronik taşıyıcı şekline veya siroza dönebilir.
İlaçla bağlı AKH	Değişik	E=K	-	ANF ± DKA ±	Değişik	İlaç kesilince normale döner.
Lupoid AKH	20	K	-	ANF ± LE ±	IgG ↑	Hastaların çoğunluğu HL-A I ve HL-A 8 tipidir. Serumda yüksek titrede kızamık ve kızamıkçık antikorları bulunur.
Primer Biliyer Siroz'a bağlı AKH	50	K	-	AMA ++	IgM ↑	Çoğunlukla diğer otoimmün hastalıklarla birlikte bulunur
Karaciğer-böbrek mikrozomal antikora bağlı AKH	20	E=K	-	KBM ++	IgG ↑	KBM titrasyonu ile hastalığın gidişi ve aktivasyonu izlenebilir. Siroza gidiş sık ve çok hızlıdır.

4. Lupoid AKH:

Önceleri Sistemik lupus eritematosus'in karaciğere yansması olarak kabul edilmişse de, sonradan hiçbir ilişkisi olmadığı ve tamamen ayrı bir tip hastalık olduğu anlaşılmıştır. Çok eskiden beri hakiki AKH denilen bu vakalar daha çok 20 yaşlarındaki kadınlarda sıktır. Serumda yüksek titrelerde DKA, bazılarında LE hücresi saptanabilir. Orta titrasyonlarda ANA bulunur ve IgG seviyesi çok yükselebilir. Ayrıca yine yüksek titrede kızamık ve kızamıkçık antikorları bulunabilir. HBAG negatiftir. Histolojik olarak yoğun plazma ve plazmositoid hücre infiltrasyonu ile karakterlidir. Vakaların büyük çoğunluğu siroz ile sonlanır, aynı zamanda seyrek olarak romatoid artirit, sjögren sendromu, tiroiditis gibi bazı otoimmün hastalıklarla birlikte seyrederek. Bazen karaciğer dışı bulgular ön planda bulunabilir. Hastaların hemen hepsi genetik olarak HL-A1 ve HL-A8 tipindedirler.

5. Primer Bilier Siroza Bağlı AKH:

Bazı aktif kronik hepatit vakalarının primer bilier siroz ile çok yakın bir ilişki gösterdiği, veya bu hastalığın bir antitesi olarak geliştiği gösterilmiştir. Çoğunlukla diğer otoimmün hastalıkların bir veya bir grubu ile birlikte bulunur. Tedavi edilemeyen vakaların sıklıkla primer bilier siroza dönüştüğü gözlenmiştir. Daha çok 50 yaşlarında ve kadınlarda olduğu, serumda IgM in çok yükseldiği saptanır. Ayrıca yüksek titrede ve hastalık remisyona girse bile uzun süre yüksek seyreden AMA bulunur. Bu hastalarda serum HBAG gösterilememiştir.

6. Karaciğer-Böbrek Mikrozomal Antikora Bağlı AKH:

Son yıllarda tanımlanan KBM antikoruna ile karakterli bir hepatit tipidir. Her iki cinste de eşit oranda görülmesine karşın 20 yaşlarında sıklıkla bulunur. Serumda çok yüksek titrede KBM antikoruna ve yüksek IgG seviyesi saptanır. Bu otoantikorunun titrasyonu hastalığın aktivasyonu ile doğru orantılı olup remisyonda süratle düşer. Alevlenmesiyle yine hızla yükselir. Bu hastalarda siroza gidiş çok sık ve süratlidir.

Bütün bu bulgulardan da anlaşıldığı gibi, bu tip bir karaciğer hastalığında tanıya varmak oldukça zordur. Kesin bir sonuca varmak için çok iyi bir anamneze dayanan klinik bulgular, yeterli bir biyopsi ile belirlenmiş histolojik tablo ve en ufak detaylara kadar incelenmiş immünolojik sonuçların tümü gözönünde tutulmalı ve hastalığın bütün yönleri açıklığa kavuşturulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Berg, P. A., Roitt, I. M., Doniach, D. and Horne, R. W.: Mitochondrial antibodies in primary biliar cirrhosis. III. Characterization of inner membrane CF antigen. *Clin. Exp. Immunol.* **4**: 511, 1969.
2. De Heer, D. H., Pinckard, R. N. and Olson, M. S.: Auto-antigenic specificities of liver mitochondrial membranes. *Clin. Exp. Immunol.* **10**: 77, 1972.
3. Doniach, D.: Autoimmune aspects of liver disease. *Br. Med. Bull.* **28**: 145, 1972.
4. Doniach, D.: Laboratory Correlations in liver disease in *Laboratory diagnosis of immunologic disorders* (Ed-by Vyas, G. N., Stites, D. P. and Brecher, G.) Grune Stratton, s. 163, 1975.
5. Feizi, T.: Immunoglobulins in chronic liver disease. *Gut.* **9**: 193, 1968.
6. Feizi, T., Naccarato, R., Sherlock, D. and Doniach, D.: Mitochondrial and other tissue antibodies in relative of patients with PBC. *Clin. Exp. Immunol.* **10**: 609, 1972.
7. Finlayson, N. D. C., Krohn, K., Fauconnet, M. H., and Anderson, K. E.: Significance of serum complement levels in chronic liver disease. *Gastroenterology.* **63**: 653, 1972.
8. Freedman, S. O.: Clinical immunology of organ systems: (Digestive) in *Clinical immunology* (Editorial). Second Ed. Harper and Row Publishers. s. 489, 1976.
9. Gitnick, G. L., Shorter, R. G., and Schoenfield, L. J.: Experimental acute and chronic viral hepatitis. Effect of antithymocyte globulin. *Gastroenterology.* **58**: 516, 1970.
10. Gocke, D. J., Preising, R., Morris, T. Q. Mackay, D. G.: and Bradley, S. E.: Experimental virus hepatitis in the dog: Production of persistent disease in partially immune animals. *J. Clin. Invest.* **46**: 1506, 1967.
11. Holborow, E. J.: Immunological aspects of viral hepatitis. *Br. Med. Bull.* **28**: 142, 1971.
12. Humphrey, J. H. and White, R. G.: Lupoid hepatitis. In *immunology for students of medicine* (Editorial.) Blackwell, s. 657-659, 1973.
13. Javitt, N.: Chronic Active Hepatitis. *Am. J. Med.* **55**: 733, 1973.
14. Johnson, G. D., Holborow, E. J. and Glynn, L. E.: Antibody to smooth muscle in patients with liver disease. *Lancet.* **2**: 878, 1965.
15. Kneiser, M. R. and Jenis, E. H.: Immunoultrastructural Localization of antimitochondrial antibody from the sera of patients with chronic liver disease. *Lab. Invest.* **27**: 412, 1972.
16. MacKay, I. R.: Cirrhosis and other Diseases of the liver in *Immunological diseases* (Ed. by Samter, M.) Volume II., Little-Brown, s. 1322, 1971.
17. MacKay, I. R. and Morris, P. J.: Association of autoimmune active chronic hepatitis with HL-A1,8. *Lancet.* **2**: 793, 1972.
18. MacLaurin, B. P.: Controlled study of autoimmunization against liver in inbred rat strains. *Gut.* **12**: 548, 1971.
19. Mayet Zum Büschenfelde, K. H. and Miescher, P. A.: Liver specific antigens: Purification and characterization. *Clin. Exp. Immunol.* **10**: 89, 1972.
20. Miller, J., Smith, M. G. M., Mitchell, C. G., Reed, W. D., Eddleston, A. L. W. F. and Williams, R.: Cell mediated immunity to a human liver-specific antigen in patients with active chronic hepatitis and P. B. C. *Lancet.* **2**: 296, 1972.

21. Paronetto, F., Woolf, N., Koffler, D. and Popper, H.: Response of the liver to soluble antigen-antibody complexes. *Gastroenterology*. **43**: 539, 1962.
22. Paronetto, F. and Popper, H.: Hetero-iso-and autoimmune phenomena in the liver. In *Textbook of Immunopathology*. (Ed. by Miescher, P. A. and Müller-Eberhard, H. J. Grune-Stratton. s. 563, 1968.
23. Popper, H. and MacKay I. R.: Relation between Au antigen and autoimmune hepatitis. *Lancet* **1**: 1161, 1972.
24. Sherlock, S. and Schener, P. J.: The presentation and diagnosis of 100 patients with P. B. C. *New Engl. J. Med.* **289**: 674, 1973.
25. Smith, M. G. M., Golding, P. L., Eddleston, A. L. W. F., Mitchell, C. G., Kemp, A. and Williams R.: Cell mediated immune responses in chronic liver diseases. *Br. Med. J.* **1**: 527, 1972.
26. Stanley, N. F. and Walters, N. I. M.: Virus induction of auto-immune disease and neoplasia. *Lancet*. **1**: 962, 1966.
27. Steiner, J. W., Carruthers, J. S., Baumal, R. and Kalifat, S. R.: Experimental liver injury and the concept of autodestruction. *J. Can. Med. Assoc.* **85**: 1369, 1961.
28. Taylor, K. B.: Gastrointestinal and liver diseases. In *Basic and Clinical Immunology* (Ed. by Fudenberg, H. H., Stites, D. P., Coldwell, J. L. and Wells, J. V.) Lange Med. Publ. s. 449, 1976.
29. Tobias, H., Safran, A. P. and Schaffner, F.: Lymphocyte stimulation and chronic liver disease. *Lancet*, **1**: 193, 1967.
30. Triger, B. R., Alp, M. H. and Wright, R.: Bacterial and dietary antibodies in liver disease. *Lancet*. **1**: 60, 1972.
31. Triger, D. R., Kutz, J. B., MacCallum, F. O. and Wright, R.: Raised antibody titres to measles and rubella viruses in chronic active hepatitis. *Lancet*. **1**: 665, 1972.
32. Walker, J. G., Doniach, D., Roitt, I. M. and Sherlock, S.: Serological tests in diagnosis of P. B. C. *Lancet*. **1**: 827, 1965.
33. Walker, J. G., Doniach, D. and Doniach, I.: Mitochondrial antibodies and subclinical liver diseases. *Q. J. Med.* **39**: 31, 1970.
34. Walker, J. G., Bates, D., Doniach, D., Ball, P. A. J. and Sherlock S.: Chronic liver disease and mitochondrial antibodies. *Br. Med. J.*, **1**: 146, 1972.
35. Wright, R.: Immunology of liver disease: In *Clinical aspects of Immunology* (Ed. by Gell, D. G. H., Coombs, R. R. A. and Lachman, P. J.) Third Ed. Blackwell scientific s. 1269, 1975.