

# *Kronik Aktif Hepatit ve Subgruplarının Patolojisi*

Dr. Yıldız Erhan\*

Kronik hepatit karaciğer fonksiyon testleri ve histoloji ile gösterilebilen nitelikte en az altı ay süre ile düzelme göstermeden devam eden karaciğerin kronik yangısal bir hastalığıdır.<sup>32</sup> Bazı yazarlar biyosimik değişikliklerin 10-12 hafta devam etmesinin kronik hepatit tanısı için yeterli olduğunu kabul ederler.<sup>6</sup> Bozukluklar her iki cinsi ve tüm yaş gruplarını içerir. Mutlaka klinik belirti ya da fizik bulgu vermiyebilir.

Konumuz kronik aktif hepatit yahut diğer bir deyişle aktif kronik karaciğer hastalığı patolojisidir. Kronik aktif hepatit tanısı ve tedavisinde karaciğer biyopsi örneklerinde izlenen morfolojik bulguların büyük bir değeri vardır. Burada histolojik özellikler yansısıra klinik bilgilerin de gözönünde bulundurulması gerekmektedir. Önceki yıllarda kronik ağırsif hepatit olarak tanımlanan kronik aktif hepatit "piecemeal" nekroz ve intralobüler septumların oluşmasına yol açan portal bölgeleri tutan, ayrıca lobül içine uzanan kronik yangısal bir yanıt ile karakterlidir. Karaciğerin lobüler yapısı bozulmuştur, teorik olarak nodüler regenerasyon denir ise de ileri evrelerde siroz oluşabilir.<sup>10, 11, 23, 24, 25, 32, 33</sup>

Aktif kronik karaciğer hastalığının klasik tipi lupoid hepatit, ya da kronik aktif hepatit olarak tanımlanan şeklidir.<sup>25, 25, 33</sup> Ayrıca aktif kronik karaciğer hastalığı kavramı içinde hepatitis B antijeni (HBAg) nin pozitif olduğu kronik karaciğer hastalığı ve diğer şekiller vardır (Tablo I)

TABLO I

## **Aktif Kronik Karaciğer Hastalığı**

1. Kronik aktif hepatit (lupoid hepatit)
2. HBAg+ kronik karaciğer hastalığı
3. İlaçlara bağlı şekiller
4. Wilson hastalığı
5. Akut alkolik karaciğer hastalığı
6. Alpaha 1 antitrepsin eksikliği
7. Değişik Kronikviral efeksiyonlar

\* E. Ü. Tıp Fak. Patoloji Kürsüsü Profesörü.

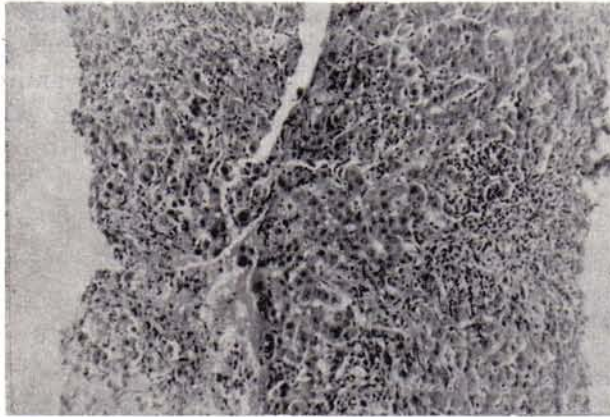
Yukarıda da belirtildiği gibi bunların tümünde patolojik değişiklikler çok az farklarla kronik ağırsif hepatitte belirtilenlere uyarlar. Biz burada öncelikle en iyi tanımlanmış olan lupoid hepatitte görülen değişiklikler üzerinde duracak, böylece kronik aktif hepatitteki olaylar dizisini tanımlamış olacağız. Daha sonrada diğer tiplerden söz edeceğiz.

### 1. Kronik Aktif Hepatit (lupoid hepatit)

Olayın belirleyici özellikleri hastalığın başlangıcında veya diğer bir deyişle aktif fazı sırasında elde edilen karaciğer biyopsi kesitlerinde en iyi şekilde izlenebilir. Burada tanımlanan lezyon bir kronik ağırsif hepatittir. Bununla birlikte aktivite sahadan sahaya, lobülden lobüle değişir. Karaciğerde yer yer normale yakın alanlar saptanabilir. Bu durum iğne biyopsi örneklerinde hastalığın gidişini değerlendirmeyi olanaksızlaştırır.<sup>24, 25, 32, 33</sup>

#### Aktif evre (Şekil 1-5):

Aktif evrenin en belirgin özelliği perilobüler bölgedeki parankimal hücrelerde izlenen hepatittir. Perilobüler hepatit, yangısal yanıt ile birlikte olan bu bölgenin parankimal hücrelerinin dejeneresans ve nekrozu ile karakterlidir. Bu nekroz "piecemeal" nekroz adını alır ve türkçeye bölük pörçük nekroz,<sup>23</sup> güve yeniği manzarası arzeden nekroz<sup>15</sup> olarak geçmiştir. Burada lobülün periferinde sınırlayıcı plakada yer alan hepatositlerde tek tek hücre nekrozunun ortaya çıkışı ve aynı alanda yangı hücrelerinin toplanması söz konusudur. Böylece parankim hududu düzenini kaybeder ve parankimin dış görüntüsü bozulur. Piece-

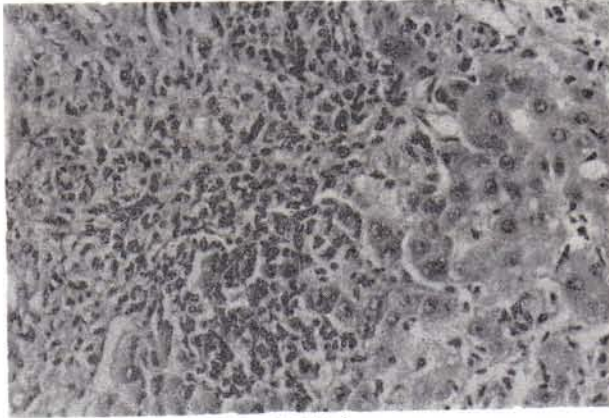


Şekil 1

Kronik aktif hepatitte genel görünüm. Portal alan ve interlobüler septumda yangısal yanıt. Karaciğer iğne biyopsisi, H-E X 110

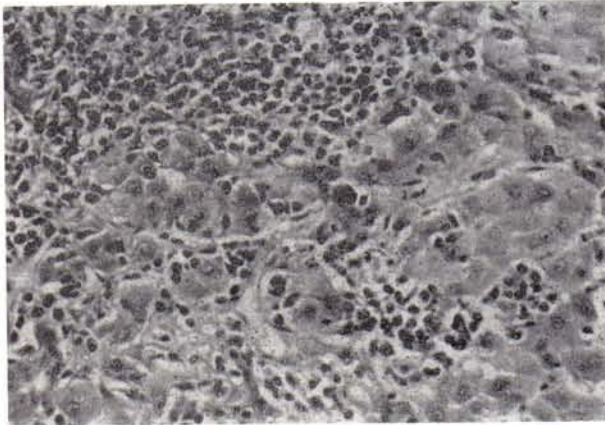
meal nekroz orta dereceden şiddetliye kadar değişme gösterebilir. Kronik aktif hepatit başlangıcında en önemli bulgulardan biridir.<sup>6, 23, 24, 25</sup>

Hepatosellüler hasar daha yaygın olduğu zaman hücre kollapsı portal alanlar arasında yahutta portal alanlar ile sentral venler arasında uzanır. Köprüleşen hepatik nekroz olarak bilinen nekrotik ve yangısal köprülerin ortaya çıkışına yol açar.<sup>6,32,39</sup> Bu nekroz tipi önceki yıllarda subakut hepatik nekroz yahut subakut hepatitis olarak tanımlanmıştır ve kronik aktif hepatitte izlenen iki nonsirotik histolojik alt gruptan



Şekil 2

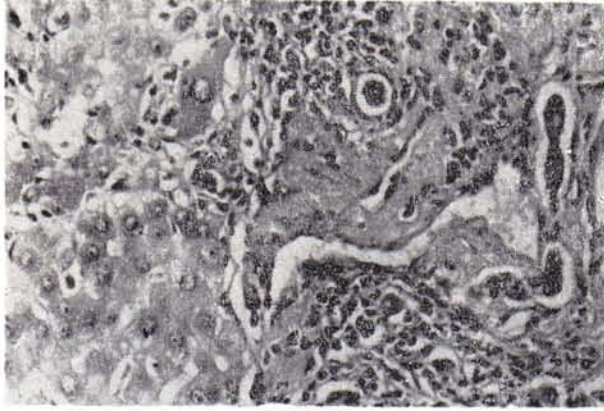
Kronik aktif hepatitte portal alan ve özellikle perilobüler bölgede yoğun yangısal yanıt. Ayrıca sınırlayıcı plakada parankim hücrelerinde dejeneresans ve nekroz (piecemeal nekroz). Karaciğer iğne biyopsisi, H-E X 275



Şekil 3

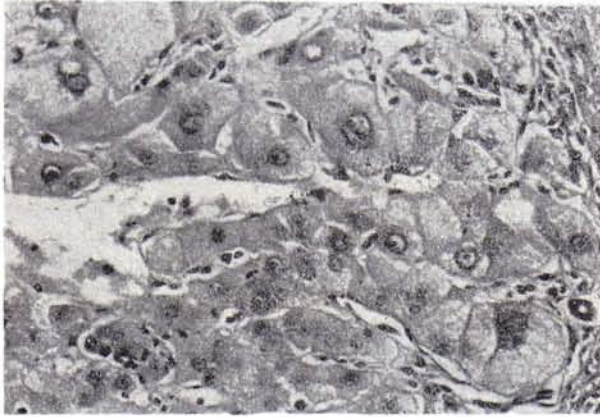
Kronik aktif hepatitte perilobüler hepatitis. Yangısal yanıtın özellikle plazma hücreleri ve lenfositlerden zengin görünümü, ayrıca piecemeal nekroz alanları. Karaciğer iğne biyopsisi, H-E X 275





Şekil 4

Kronik aktif hepatitte perilobüler bölge, sınırlayıcı plakada parankim hücrelerinde hipokromatik vakuollü sitoplazmalı görünüm. Nüvelerde şekil ve büyüklük farkları, dev hücre yapıları. Karaciğer iğne biyopsisi, H-E X 275



Şekil 5

Kronik aktif hepatit. Perilobüler bölgede hipokromatik vakuollü, yer yer granüllü sitoplazmalı büyük balon şeklinde karaciğer hücreleri, H-E X 440

ikincisini oluşturur.<sup>6</sup> Köprüleşen hepatik nekrozlu yahut diğer bir deyişle köprüleşme nekrozlu hastalarda biyopsinin diğer bölümlerinde daha ileri bir hücre kollapsı ile birlikte olan multilobüler nekroz da izlenebilir. Bu sıklıkla mukopolisakkarit depolanması ve fibrozisteki artma ile birliktedir. Bazı araştırmacılar multilobüler nekrozun ayrı bir histolojik antite olduğunu düşünmek isterler ise de, bu olasılık dışıdır.<sup>2,6</sup> Köprüleşme nekrozu yahut multilobüler karaciğer nekrozu köprüleşen fibrozis ile karıştırılmamalıdır. Köprüleşen fibrozis, retikulum liflerinin yoğunlaşması ve fibrozisteki bir artma ile ortaya çıkan nekrotik lezyonun daha sonraki bir evresidir.<sup>6</sup>

Portal aralıklarda ve interlobüler septumlarda çarpıcı bir yangısal yanıt vardır. Bu, özellikle perilobüler bölgede çok belirgindir. Burada en yaygın hücreler lenfositler olup, bunu azalan bir sıklıkla plazma hücreleri ve histiositler izler. Az sayıda eozinofiller ve polimorf nüveli lökositler de görülebilir. Sıklıkla lenfositlerin folliküller tarzında dizilimler gösterdiği izlenebilir. Bu özellikler karaciğer transplantlarının reddinde saptanan değişikliklere büyük benzerlik gösterir. Greft Versus Host Rejection reaksiyonlarının destrüktif mononükleer hücreleri ile belirgin şekilde ilgili olduğu bilindiğine göre histolojik bulgular bu tarz duyarlılığa dayanan hücre hasarının kronik aktif hepatit oluşumunda düşünülmesi gerektiğini haklı çıkaran bir özellik olarak karşımıza çıkar.<sup>32</sup> Yukarıda da belirttiğimiz gibi sonuçta parankimal hücreler dejenere olur, tek tek hepatositler kaybolur ve kollagen lifler artar, safra duktusları proliferasyona uğrar.<sup>23, 24, 25, 33</sup>

Aktif evrede daha az sıklıkla görülen diğer değişiklikler lobül içinde küçük yangısal odaklar, parankimal hücrelerin asidofil dejenerasyonu Kupffer hücre proliferasyonu ve perisentral, periferik safra stazı şeklinde özetlenebilir. Yağlı değişme kesinlikle yoktur. Ancak büyük dozlarda steroid kullanılan hastalarda arasıra önemli derecede steatoz ortaya çıkar. Karaciğer hücrelerinde, Kupffer hücrelerinde ve histiositlerde sideroza rastlanabilir.<sup>3</sup>

Sınırlayıcı plakadaki parankimal hücrelerin büyüklük ve şekilleri önemli derecede değişiktir. Çoğu kez hipokromatik, vaküollü sitoplazmalı büyük balon şeklinde hücreler görülür. Nükleusun hacminde ve boyanma yeteneğinde değişiklikler vardır. Bu anormal parankimal hücreler ince fibröz doku bantları ile çevrili küçük kümeler şeklinde bulunurlar. Nadiren parankim hücreleri yoğun homojen eozinofilik sitoplazmalı, normal karaciğer hücresinden daha küçük bir nitelik kazanabilir. Bu değişiklikler biraz önce de belirttiğimiz gibi sınırlayıcı plakada izlenmesine karşın tüm lobülü yahut iki ya da daha fazla birbirini takip eden lobülü tutabilir. Perilobüler bölgede sıklıkla regenerasyon izlenir. Burada çift hücre kalınlığındaki kordonlarda çift nüveli, dev multinükleer hepatositler görülebilir.<sup>23, 24, 25, 33</sup>

Lobülün periferik kısmında parankimal hücreler çevresinde kollagen dokunun birikmesi başlangıçta görülen en belirgin özelliklerden bir diğeridir. Zamanla kollagen doku giderek artar ve sınırlayıcı plakadan lobül içine doğru ilerler. Böylece normal karaciğer dokusuna zıt olarak retiküler ağın daha büyük hücre gruplarını sardığı izlenir. Bu tür değişiklikler hematoksilen-eozin ile boyanmış örneklerde saptanabilmekle beraber en iyi şekilde bağ dokusu boyaları ile izlenebilir. Neticede hemen bütün vakalarda değişik derecelerde intralobüler septumlar

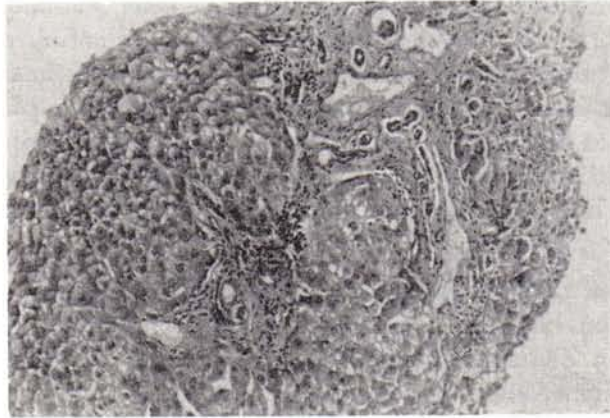


oluşur. Bunlar da karaciğer hücrelerinin kordonlar ya da rozet formasyonları şeklinde gruplaşmalarına yol açar. Rozet yapıları çoğu kez retikulum liflerini içeren dar septumlarla sarılmıştır. Bazı alanlarda bunları kompresyona uğramış sinüzoidlerin ve retikulo-endoteliyal hücrelerin sarıldığı izlenir.<sup>6, 23, 24, 33</sup> Siroz genellikle gelişir, fakat hastalığın ilk yılında karaciğer yapısı vakaların 2/3 ünde korunmuştur.

### **İnaktif evre (Şekil 6-8):**

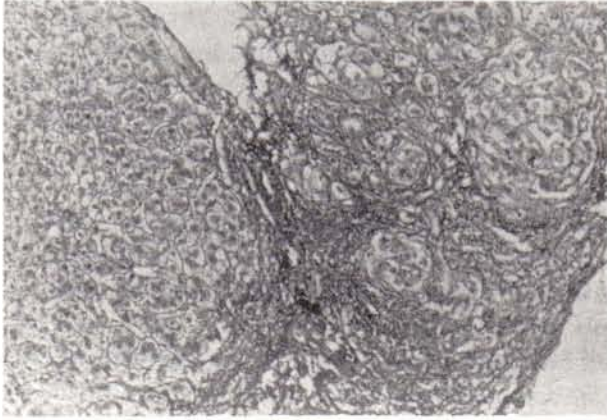
İnaktif evre değişiklikleri fibroz yahut siroz, parankimal regenerasyon ve safra duktuslarının proliferasyonundan ibarettir. Bu evre bazı yazarlarca siroz ile birlikte olan kronik aktif hepatit olarak da tanımlanır. Tam restorasyon her zaman izlenmemekle birlikte yangı baskı altına alınmıştır ve portal alanlarda az sayıda yangısal yanıt mevcuttur. Karaciğer lobülü ile portal alanın birleştiği yer olan sınırlayıcı plaka rahatlıkla seçilebilir fakat daha önceki evrede söz konusu olan parankimal hücrelerin kaybına bağlı bir miktar girintili çıkıntılı görünüm dikkati çeker.<sup>6, 23, 24, 25</sup>

Lobüllerin birbirinden ayrılması ile birlikte fibrozisin yayılması siroza yol açar. Hastalığın erken evrelerinde vakaların yalnızca 1/3 ünde, başlangıçtan iki yıl sonra ise çoğu vakada siroz gelişir. Fibrozisin derecesi hem hastalığın süresine ve hem de önceki nekrozun yaygınlığına bağlıdır. Tüm karaciğer boyunca değişiklik gösterir. Sirozun tipi ve şiddeti belirgin şekilde farklıdır. Çoğu kez olayı portal, posthepatitik yahut postnekrotik siroz olarak tanımlamak olasılığı yoktur. Çünkü



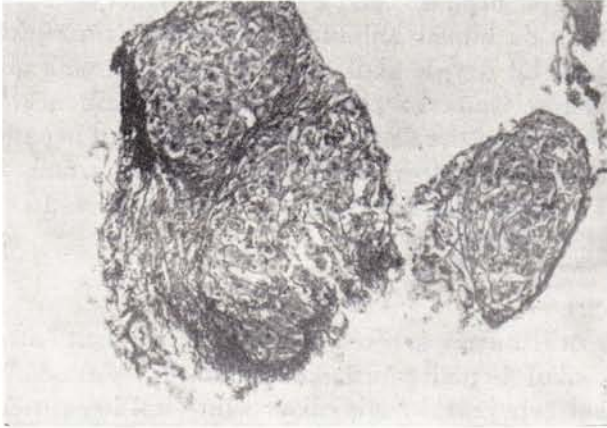
**Şekil 6**

Kronik aktif hepatit, inaktif evre. Portal alan ve inter ve interlobüler septumlarda az sayıda yangı hücreleri. Sınırlayıcı plakanın düzensiz görünümü. Karaciğer iğne biyopsisi, H-E X 110



Şekil 7

Kronik aktif hepatit, inaktif evre. Artan bağ dokusunun karaciğer lobülü içine doğru ilerleyişi ve buna bağlı olarak küçük hücre grupları (rozet yapıları) nın oluşması. Karaciğer iğne biyopsisi, Retikulum X 110



Şekil 8

Kronik aktif hepatit, inaktif evre. Değişik büyüklükte nodüler yapılar. Karaciğer iğne biyopsisi, Retikulum X 110

inaktif evrede yapılan bir kesitte sıklıkla saydığımız bu değişik tipte siroz şekillerini bir arada izleyebiliriz. Ayrıca intralobüler septumların oluşması alışılmamış bir siroz görüntüsüne yol açar. Regeneratif nodüller büyüklük bakımından fibröz doku içinde yuvalanmış küçük hücre gruplarından (rozet yapıları) postnekrotik siroz için tipik olan büyük nodüllere kadar değişiklik gösterir.

#### **Sirozun Patogenezi:**

Daha önce de belirtildiği gibi olay hepatik lobüllerin perilobüler bölgesinde başlar ve bu bölgedeki parankimal hücre gruplarının kaybını



stromal kollaps ve fibrozis izler. Lobülün periferinden parankim içine doğru ince fibröz uzantıların perpendiküler şekilde yayıldığı izlenir. Remisyonlar esnasında yangı ve nekrozda tam bir yatışma olabilmesine ve hastalığın değişik aralıklarla inaktif kalabilmesine karşın perilobüler yapı tam olarak normale dönüşmez, sonuçta uygun olmayan parankimal bir regenerasyon oluşur. Stromal kollaps ve fibrozisin izlediği tekrarlayıcı nekroz atakları daha şiddetli bir sirozun oluşmasına önderlik eder. Neticede karaciğer küçülür ve makroskobik olarak sirotik görünüm kazanır. Hepatitten siroza gidişte olaylar dizisi şematize edilmesine karşın erken hepatit ve bunu izleyen geç sirotik evre olarak iki ayrı ve belirli patolojik safhaya ayırma kavramı geçerli bir yol değildir; çünkü karaciğerin makroskobik olarak sirotik görünüm kazandığı durumlarda dahi herhangi bir safhada perilobüler hepatite rastlanabilir. Bundan başka hastalığın seyri esnasında alınan değişik biyopsi örnekleri karaciğer hasarının değişik tiplerini yansıtabilir: Bunlar kronik aktif hepatit, köprüleşen hepatik nekrozla birlikte olan kronik aktif hepatit ve sadece köprüleşen hepatik nekroz gösteren şekiller, yangı ve nekrozla birlikte olan ya da bunlar bulunmaksızın izlenen siroz şeklinde tanımlanabilir. Diğer bir deyişle aktif evrede genellikle kronik aktif hepatitin tipik niteliklerine buna karşılık köprüleşen hepatik nekrozla birlikte olan şekillere ve hatta sirozla birlikte olan kronik aktif hepatite rastlamak olasılığı vardır. Buna karşın inaktif fazda kısmen kronik aktif hepatit özelliklerini yansıtan sahalara yanı sıra siroza veya sadece bir inaktif hepatite rastlayabiliriz.<sup>6, 23, 24, 25, 33</sup>

#### *Ayrıntı Tanı*

Burada belirtmemiz gereken konulardan biri akut enfeksiyöz hepatitle kronik aktif hepatit arasındaki farklardır. Aslında kronik aktif hepatitin akut evresindeki değişiklikler akut viral hepatitteki değişikliklerden kolayca ayrılabilir. Akut viral hepatit olgularında belirgin bir perisentral ve fokal nekroz vardır. Yangısal yanıt portal alanlara kısıtlı kalmıştır, sınırlayıcı plaka korunmuştur. Perilobüler bölgedeki parankimal hücrelerde önemli herhangi bir değişiklik yoktur. Bütün bu sayılan özellikler kronik aktif hepatitte izlenenlere zıttır. Çünkü kronik aktif hepatitte perilobüler parankimal nekroz ve dejeneresans en belirgin özelliklerdir. Burada esas karşılaştığımız güçlük virus hepatitinin akut atağından kronik aktif hepatiti ayırmaktır. Böyle durumlarda şayet biyopsi akut ataktan hemen sonra uygulanmış ise iki lezyonu birbirinden ayırmak büyük güçlük arzeder. Çünkü bu gibi durumlarda virus hepatiti bazı agresif özellikler gösterebilir. Orijinal akut ataktan en aşağı 1 yıl sonra ikinci bir biyopsi uygulanmadıktan sonra kesin bir ayırma gitme söz konusu değildir.<sup>25, 33</sup>



Kronik persistan hepatit ile kronik aktif hepatit arasında da ayırımı gitmek gerekir. Kronik persistan hepatit ve hafif seyirli kronik aktif hepatitin klinik, biyoşimik ve morfolojik özellikleri birbirine çok benzer ve bu iki olayı birbirinden kesin olarak ayırmak güçtür.<sup>25, 33, 35</sup> Herşeye rağmen vasküler nevüsler ve splenomegalinin kronik aktif hepatit tanısında önemli olabileceğini belirtebiliriz. Karaciğer biopsi örneklerinin değerlendirilmesinde daima güçlükler vardır. Bilindiği gibi kronik persistan hepatitte yangısal yanıt portal alanlardadır, "piece meal" nekroz minimal düzeydedir yada yoktur. Hafif seyirli kronik aktif hepatitte patoloji özellikle inaktif safhada buna büyük benzerlik gösterir. Kesin tanıya gitmek için altı aylık aralar ile seri biopsiler yapmak gerekmektedir.<sup>33</sup>

Hepatitis B antijeninin pozitif olduğu kronik karaciğer hastalığından ayırmak için kan testleri yanısıra biraz sonrada değineceğimiz gibi karaciğer biopsi örneklerindeki bazı özellikler üzerinde durmak gerekir.<sup>4, 12, 18, 34</sup>

Olayın Wilson hastalığından da ayrılması gerekir. Bu konuyu tekrar işliyeceğiz.

Kronik aktif hepatit tanısına giderken oxyphenasetin ve methyl-dopa gibi ilaçların ekarte edilmesi gerekir.

Kronik aktif hepatit ülseratif kolit ile birlikte bulunabilir. Böyle durumlarda bu kombinasyon ile ülseratif kolitin perikolanjitisi arasında kesin bir ayırımı gitmek icabeder. Kolanjitiste karaciğer biopsi örnekleri portal alanı tutan bir yangısal yanıt gösterir, "piece meal" nekroz yahut nodüler regenerasyon belirgin değildir.<sup>23, 24, 25, 33</sup>

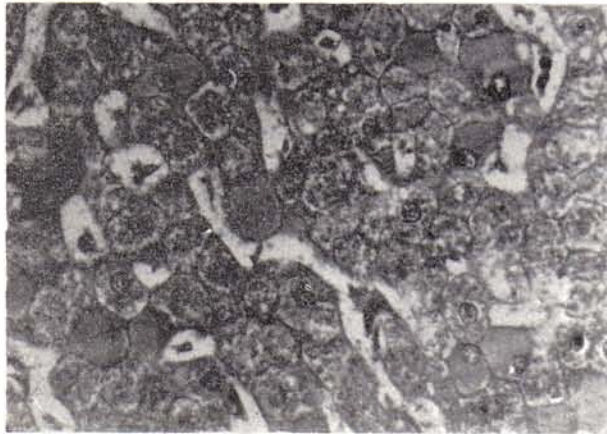
Kronik aktif hepatit, primer bilier siroz ve kriptojenik siroz arasındaki ilişkilere gelince. Bu üç hastalıkta kronik aktif hepatitin diğer şekillerinde ve de sklerozan kolanjitis ve bilier atrezide bulunmayan immüno-lojik özellikler mevcuttur. Ayrıca kronik aktif hepatit ve primer bilier sirozun histolojik özellikleri de bazı yönlerden birbirine büyük bir benzerlik gösterir. Bütün bunlar bazı araştırmacıardan iki lezyonun aynı bozukluğun variantları olabileceği fikrinin doğmasına yol açmıştır. Fakat iki olayı birbirinden ayırmaya yardım eden bazı histolojik özelliklere sahibiz. Örneğin kronik aktif hepatitte: Portal alanlarda follikül tarzında mononükleer hücre kümeleşmeleri vardır. Fibrozis ve yangısal yanıtla bağlı portal alanlarda genişlemeler daha sık görünür ve daha çarpıcıdır. Ayrıca piecemeal nekroz kronik aktif hepatitin alışıla gelmiş bir bulgusudur. Primer bilier sirozda ise portal alanlarda lenf follikülü tarzında mononükleer hücre kümeleşmeleri nadir görülür. Buna karşın granülomlar ve periduktal nonanüler fibrozis daha sıktır. Duktusların rüptürü daha mutaddır ve piecemeal nekroz belirgin değildir.<sup>8, 33</sup>

Sirotik evrede ise; kronik aktif hepatitlerde gelişen siroz şekillerinde safra duktuslarında destrüksiyon görülmez, kolestaz belirgin bir klinik yada histolojik özellik değildir. Bütün bunlara zıt olarak primer bilier sirozda yangısal yanıt daha fokaldır ve safra ağacının hasara uğramış bölümleri ile ilgili gibi görünür. Safra duktus harabiyeti belirgindir ve kolestazın histolojik özellikleri izlenir. Fakat herşeye rağmen plazma hücre infiltrasyonunun derecesi ve karaciğer biopsi örneklerinde hücre nekrozu bazı durumlarda ayırımı güçleştirebilir.

Kriptojenik siroz subklinik bir kronik aktif hepatitin son evresi olabilir. Son zamanlarda kollagenozlu bazı hastalarda pozitif M testli subklinik hepatitler tarif edilmiştir ve bunlar kronik aktif hepatit yada bilier sirozun erken safhasını temsil edebilir. Kronik hepatitler hepatositler yada safra duktuslarının hasarına yönelik bir ilerleme gösterebilir.<sup>33</sup>

## 2. Hepatitis B Antijeninin Pozitif Olduğu Kronik Karaciğer Hastalığı:

Kronik aktif hepatitler içinde hepatitis B antijeninin (HBsAg) pozitif olduğu kronik karaciğer hastalığı olguları önemli bir yer tutmaktadır. Örneğin bazı serilerde kronik aktif hepatit olgularında hepatitis B yüzeysel antijeni (HBsAg) nin görülme oranı % 10-67 olarak saptanmıştır.<sup>26, 39</sup> Burada histolojik görünüm diğer kronik aktif hepatitlere büyük benzerlik gösterir. Bazı olguları lupoid tipten kesin olarak ayırmak güç olabilir. Fakat son yıllarda bu tür olgularda buzlu cam görünümlü hepatositlerin varlığı üzerinde durulmakta ve bunun ayırıcı tanıda önemli bir rol oynadığı vurgulanmaktadır (Şekil 9-12).<sup>12, 28, 29, 35</sup>

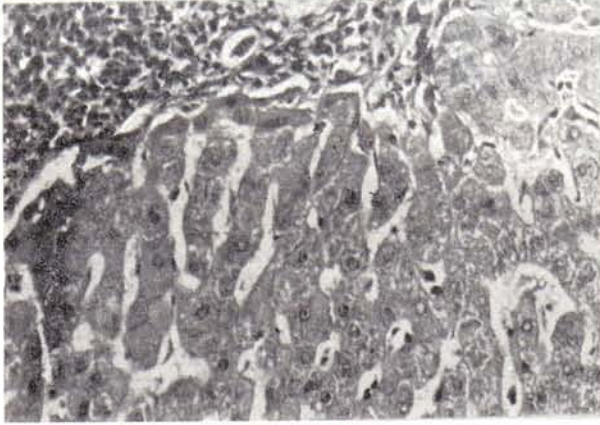


Şekil 9

Buzlu cam görünümlü hepatositler: Normal karaciğer hücresine kıyasla soluk, eozinofilik, ince granüllü sitoplazmalı buzlu cam görünümlü hepatositler. Kama biyopsisi, H-E X 440

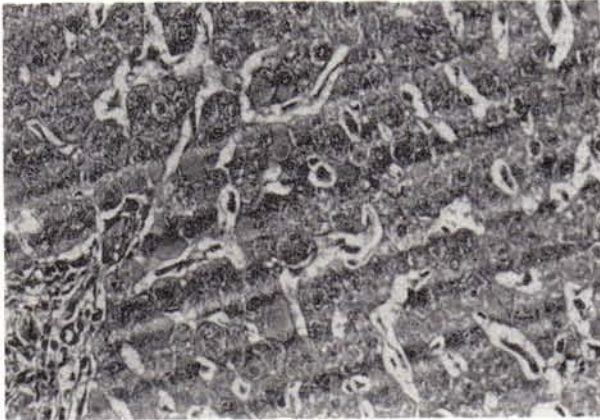


Buzlu cam görünümlü hepatositlerin, HBsAg nin pozitif olduğu kronik karaciğer hastalığı olgularındaki durumuna geçmeden önce, genel özelliklerinden söz etmek istiyoruz. Buzlu cam görünümlü hepatositler ilk kez 1973 yılında Hadziyannis ve arkadaşları<sup>18</sup> tarafından HBsAg pozitif taşıyıcılara ait karaciğer biopsi örneklerinin Hematoksilin Eozin ile boyanmış parafin kesitlerinde saptanmıştır. Bu hücreler daha bazofilik granülleri içeren normal hepatosit sitoplazmasına zıt olarak soluk, eozinofilik ve ince granüllü bir sitoplazmaya sahiptir. Bazan sitoplaz-



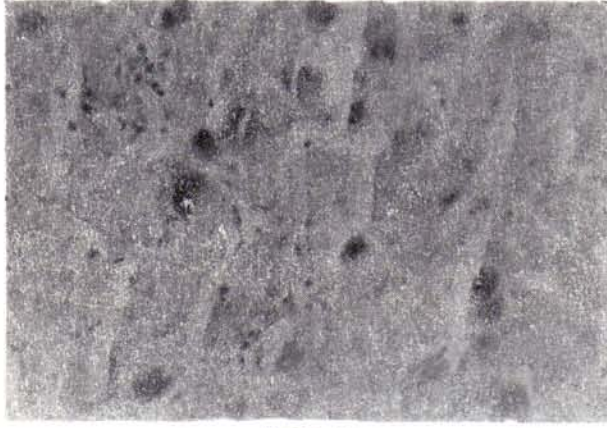
Şekil 10

HBsAg+ kronik aktif hepatit. Perilobüler bölgede yangısal yanıt, sınırlayıcı plakanın düzensiz görünümü ve karaciğer lobülünde düzensiz serpilmiş buzlu cam görünümlü hepatositler. Kama biyopsisi, H-E X 275



Şekil 11

HBsAg+ kronik aktif hepatit. Lobül içinde düzensiz olarak serpilmiş buzlu cam görünümlü hepatositler. Kama biyopsisi, H-E X 275



Şekil 12

HBAg+ kronik aktif hepatit. Orcein pozitif karaciğer hücreleri. Kama biyopsisi, orcein boyası X 440

manın sadece bir bölümü buzlu cam görünümündedir, inklüzyona benzer ve berrak bir zon ile çevrilidir. Bu hücrelerde nukleuslar genellikle normal görünür, bazan iki misli büyüklüğe ulaşabilir veya hücrenin periferine doğru yer değiştirir.<sup>12</sup> Buzlu cam görünümlü hepatositler HBsAg den zengin hücrelerdir ve söz konusu antijen en iyi şekilde taze karaciğer biopsi örneklerine uygulanan immunofloresanla gösterilmesine karşın parafin kesitlerine uygulanan çeşitli boya yöntemleri ile de rahatlıkla gösterilebilir. Böylece hematoksilen Eozin boyalarında görülemeyen bazı detaylar ortaya konabilir.<sup>34</sup> Boya yöntemleri içinde aldehit fuksin ve orcein en iyi sonuçları verenlerdir. Hepatositler içindeki yüzey antijeninin çok küçük miktarlarını dahi ortaya koyabilirler. Gomori'nin aldehit fuksini ile boyamalardan sonra buzlu cam görünümlü sitoplazma soluk sarı bir zemin ile iyi bir kontrast teşkil edecek nitelikte viyole renktedir. Modifiye orcein boyamalarında bu hücrelerin sitoplazmaları soluk kahverengi zemine zıt koyu kahverengidir. Hatta orceinin en hassas boya olduğu da söylenebilir.<sup>17, 29, 34</sup> Ayrıca son yıllarda HBsAg modifiye bir floresan teknik kullanılarak tespitli karaciğer dokularında gösterilebilmiştir.<sup>29</sup>

Buzlu cam görünümlü hepatositlerin hepatitis B pozitif kronik aktif hepatiti olgularında görülme oranı % 88 dir. Siroz+Kronik aktif hepatit olgularında ise % 84 dür. <sup>29</sup> Burada değinilmesi gereken diğer bir konu bu tür olgulardaki biopsi örneklerinde buzlu cam görünümlü hepatositlerin sayı ve dağılımıdır. HBAg pozitif kronik aktif hepatit olgusuna ait bir karaciğer biopsi örneğinde pozitif hepatositlerin maksimum miktarı % 5 ve ortalaması % 1. olarak bildirilmektedir. Hücreler karaci-



ğer lobülünde gayri muntazam tarzda serpilmiştir. Aynı zamanda bazı lobüllerin hiç pozitif hücre içermemesine karşın diğerlerinin buzlu cam görünümünde yahut özel boya yöntemleri ile pozitif boyanmış hepatositler içerdiği izlenebilir.<sup>12, 29</sup>

Bu özel görünümlü hücreler yardımı ile bir yandan kronik aktif hepatit olgularında etiyojik nedeni saptamak olasılığına sahibiz. Diğer yandan HBAG nin neden olduğu ve histolojik açıdan birbirleri ile karışabilen bazı kronik aktif hepatit olgularını akut viral hepatitlerden ayırabilmekteyiz. Çünkü Avustralya antijeninin seropozitif olduğu akut viral hepatitli olgularda karaciğer biopsi örneklerinde hepatositlerin sitoplazması içinde bu antijeni saptamak dolayısıyla buzlu cam görünümlü hücreleri izlemek söz konusu değildir.<sup>28, 29</sup>

HBAG nin pozitif olduğu kronik karaciğer hastalığı olgularında hepatitis B nüve antijeni (HBcAg) nin fazla toplanmasını simgeleyen nükleer eozinofilik inklüzyonlardan da söz edilmiştir. Bu inklüzyonlar nükleusun santral bölümünde oluşur, gayri muntazam şekilli, genellikle polisiklidir. Bazan daha yuvarlak bir şekil gösterir ve eksantrik yerleşir. Inklüzyonlar belirgin bir hududa sahip değildir. Böylece yine karaciğer biopsi örneklerinde izlenen membrana bağlı sitoplazmik inklüzyonlardan ve herpes grubunun iyi hudutlu koyu eozinofilik inklüzyonlarından ayrılır. Nükleus içinde HBcAg nin fazla depolanması adeta ince kumlarla infiltre olmuş bir alanı anımsatır ve bu gibi durumlarda kumlu nükleus terimi kullanılır. Söz konusu nükleer inklüzyonlar kromotrop anilin mavisi ile grimsi-pembe boyanır. Orcein ve PAS ile boyanmaz. Bunlarda Feulgen reaksiyonu negatiftir.<sup>4, 20</sup> Yapılan bir çalışmada HBAG nin pozitif olduğu kronik karaciğer olgularında 31 vakanın sadece 5 inde nükleer inklüzyonlar izlenmiştir. Bu çalışmada izlendiği gibi HBAG nin neden olduğu kronik hepatitlerin ışık mikroskobu düzeyinde belirlenmesinde nükleer inklüzyonları göstererek tanıya gitmek buzlu cam görünümlü hepatositlere nazaran daha güç gibi görünmektedir.

### 3. İlaçların Neden Olduğu Kronik Karaciğer Hastalığı:

Bugün kronik aktif hepatit vakalarının artan sayısından ilaçlar da sorumlu tutulmaktadır. Klinik pratikte kronik hepatite neden olan ilaçların başında asetilsalisilik asit,<sup>31, 38</sup> izoniazid<sup>33</sup>, metildopa<sup>16, 30</sup> ve oksifenisatin,<sup>15, 16</sup> sayılabilir. İlaçlara bağlı kronik hepatitlerde histolojik özellikler çoğu kez kronik aktif hepatitin diğer şekillerinden kesinlikle ayrılamaz. Bu tür olgularda siroz gelişimi görülmüştür.

### 4. Wilson Hastalığı (Hepato-lentiküler dejeneresans).

Özellikle genç yetişkinlerin kronik hepatitleri Wilson hastalığı ile ilgili olabilir. Bu nedenle kronik aktif hepatitli genç hastalarda serum

bakır ve seruloplazmin değerleri ile 24 saatlik idrarda bakır miktarının saptanması ve Keyser-Fleisher halkalarının muayenesi gerekir. Ayrıca biopsi örneklerinde bakır miktarında ölçülebilir. Çünkü Wilson hastalığına bağlı kronik aktif hepatit ve sirozlar histolojik olarak diğer kronik aktif hepatitlerden ayrılamaz. Tanı özellikle önemlidir. Bu bozukluk sonucu ortaya çıkan kronik aktif hepatit ve siroz penisilamin tedavisi ile geriye dönebilir.<sup>33, 36</sup>

### 5. Akut Alkolik Karaciğer Hastalığı:

Alkolik karaciğer hastalığında biopsi çoğu kez tanıya götürücü niteliktedir. Yağlı değişikliğe bir hepatit eklenmiştir ve burada tek hücrede litik nekroz, karaciğer hücrelerinin özellikle perinükleer bölgelerinde oldukça refraktil, yoğun eozinofilik bir materyel depolanması ile karakterli Mallory' nin alkolik hiyalini olayı tanıtıcı niteliktedir. Mallory'nin alkolik hiyalini sıklıkla alkolik karaciğer hastalığında ender olarak da diğer kronik karaciğer hastalıklarında izlenebilir. Ayrıca bu olgularda nekroza uğramış karaciğer hücrelerini polimorf nüveli lökositlerin sarması da karakteristik bir özelliktir.<sup>13, 33</sup>

### 6. Alpha-1-Antitrypsin Noksanlığı:

Alpha-1-Antitrypsin eksikliği neonatal hepatit ve çocuk yada yetişkinlerde sirozla birlikte olabilir. Karaciğer biopsi örneklerinde kronik aktif hepatit yahut mikro yada makronodüler bir sirozla karşılaşılır. Ayrıca özellikle periportal karaciğer hücrelerinde diastaza dayanıklı PAS ile pozitif boyanan intrasellüler inklüzyon yada globüller izlenir. böylece olay diğer kronik aktif hepatitlerden ayrılmış olur. Ayrıca karaciğerde bakır miktarında artma da söz konusudur.<sup>1, 3, 14, 19, 21, 27, 37</sup>

Kronik aktif hepatitleri etiolojiye yönelik bir sınıflandırmayı esas alarak tanıtmaya çalıştık. Bazı araştırmacılar ise histolojik özelliklere dayanan prognoz ve tedaviye ışık tutucu nitelikte bir sınıflandırmaya giderler. Örneğin Boyer<sup>6</sup> kronik aktif hepatitleri iki ana histolojik alt gruba ayırır (Tablo II). Çalışmasında Wilson hastalığı ve Alpha-1-Antitrypsin eksikliği hariç tutulmuştur.

Tablo II'de izlendiği gibi yazar siroz göstermeyen kronik aktif hepatit olgularında özellikle köprüleşme nekrozu gösteren ve periportal piece meal nekroz + Köprüleşme nekrozunu içeren alt grubların presirotik olduğunu vurgulamaktadır. Yine aynı araştırmacı söz konusu alt grubların steroid tedavisinden yararlanabileceğini belirtmektedir. Görülüyorki kronik aktif hepatit tanısında dikkat edilmesi gereken bir diğer konu biopsi örneklerinde köprüleşme nekrozununun varlığı meselesidir. Daha öncede belirttiğimiz gibi köprüleşme nekrozu portal alanlar arasın-



TABLO II  
Kronik Aktif Hepatitin Sınıflandırılması

Histolojik Subgruplar	Prognoz
1. Kronik aktif hepatit	1A- ? Presirotik
A- Periportal piecemeal nekroz + yangısal yanıt	1B, C- Presirotik
B- Köprüleşme nekrozu	
C- Periportal piecemeal nekroz + köprüleşme nekrozu	
2. Kronik aktif hepatit + siroz	

da veya portal alanlarla sentral venler arasında uzanır. Değerlendirmeyi yaparken retikulum ve Masson'un trikrom boyaları gibi bağ dokusu boyalarının kullanılması gerekir. Bunlar köprüleşme nekrozu ve kollaps alanlarını rahatlıkla ortaya koymaya yardım eder. Değerlendirmede biopsinin büyüklüğü de çok önemlidir. Çünkü köprüleşme nekrozu yahut multilobüler nekrozları küçük biopsi örneklerinde izleme olasılığı yoktur. Bu nedenle biopsinin uzunluğu hiç olmazsa 2 cm. olmalıdır. Uzunluk yanı sıra biopsi materyelinin çapıda önemlidir. Tabii bütün bunlar kullanılan iğnenin tipine bağlıdır. Örneğin Vim-Silverman iğnelerinde ve Menghini iğnelerinde çap değişiktir. Açıklığa kavuşması gereken diğer bir nokta da köprüleşme nekrozunun kantitatif tarifidir. Her biopsi örneğinde en az iki köprü görülmesi prognoz ve tedavi yönünden değerli olarak kabul edilir. Bazıları ise en az 3 köprünün değerli olduğunu vurgular.<sup>6,9</sup>

#### KAYNAKLAR

1. Alper, C. A.: Deficiency of Alpha -1- Antitrypsin, *Ann. Intern. Med.* **78**: 298, 1973.
2. Baggenstoss, A. H., Soloway, R. D., Summerskill, W. H. J., Elveback, L. R. and Schoenfield, L. J.: Chronic Active Liver Disease, *Hum. Path.* **3**: 83, 1972.
3. Berg, N. O. and Eriksson, S.: Liver Disease in Adult with Alpha1-Antitrypsin Deficiency, *New. Engl. J. Med.* **287**: 1264, 1972.
4. Bianchi, L. and Gudat, F.: Sanded Nuclei in Hepatitis B; Eosinophilic Inclusions in Liver Cell Nuclei Due to Excess in Hepatitis B Core Antigen Formation, *Lab. Invest.* **35**: 1, 1976.
5. Blumberg, B. S., Sutnick, A. I., London, W. T.: Australia antigen as a hepatitis virus: variation in Host Response, *Am. J. Med.* **48**: 1, 1970.
6. Boyer, J. L.: Chronic Hepatitis-A Perspective on Classification and Determinants of Prognosis, *Gastroenterology* **70**: 1161, 1967.
7. Christoffersen, P., Dietrichson, O., Faber V. and Poulsen H.: The Occurance and Significance of Abnormal Bile Duct Epithelium in Chronic Agressive Hepatitis, *Acta Path. Microbiol. Scand. Section A.* **80**: 294, 1972.
8. Christoffersen, P., Poulsen, H. and Scheuer, P. J.: Abnormal Bile Duct Epithelium in Chronic Agressive Hepatitis and Primary Biliary Cirrhosis, *Hum. Path.* **3**: 227, 1972.

9. Conn, H. O.: Chronic Hepatitis: Reducing an Iatrogenic Enigma to A Workable Puzzle, *Gastroenterology* **70**: 1182, 1976.
10. DeGroot, J., Desmet, V. J., Gedigk, P., Korb, G., Popper, H., Poulsen, H., Shewer, P., Schmid, M., Thaler, H., Uehlinger, E. and Wepler, W.: A Classification of Chronic Hepatitis, *Lancet* **2**: 626, 1968.
11. Erhan, Y.: *Kronik Hepatit* Edited by Aktuğ, A. E. Ü. Matbaası, 1975, s. 31.
12. Gerber, M. A., Hadziyannis, S., Vernoce, S. and Vissoulis, C.: Incidence and Nature of Cytoplasmic Hepatitis B Antigen in Hepatocytes, *Lab. Invest.* **32**: 251, 1975.
13. Gerber, M. A. and Popper, H.: Relation Between Central Canals and Portal Tracts in Alcoholic Hepatitis. A Contribution to the Pathogenesis of Cirrhosis in Alcoholics, *Hum. Path.* **3**: 199, 1972.
14. Gherardi, G. J.: Alpha-1- Antitrypsin Deficiency and Its Effect on the Liver, *Hum. Path.*: 173, 1971.
15. Gjone, E. Blomhoff, J. P., Ritland, S., Elgjo, K. and Husby, G: Laxative Induced Chronic Liver Disease, *Scand J. Gastroent.* **7**: 395, 1972.
16. Goldstein, G. B., Lam, K. C. and Mistilis, S. P.: Drug-Induced Active Chronic Hepatitis, *Amer. J. Digest. Dis.* **18**: 177, 1973.
17. Gürkakar, M.: *Karaciğer Hastalıkları 2. Baskı*, Altınova Matbaacılık Ltd. Şti. 1973, s. 307.
18. Hadziyannis, S., Gerber, M. A., Vissoulis C. and Popper H.: Cytoplasmic Hepatitis B Antigen in "ground glass" Hepatocytes of Carriers, *Arch. of Path.* **96**: 327, 1973.
19. Hadchoule, M. and Gautier, M.: Histopathologic Study of the Liver in the Early Cholestatic Phase of Alpha-1- Antitrypsin Deficiency, *J. Pediatr.* **89**: 211, 1976.
20. Huang, S. -N., Millman, I., O' Connell, A., Aronoff A, Gault, H., and Blumberg, B. S.: Virus-Like Particles in Avustralia Antigen-Associated Hepatitis: An Immunoelectron Microscopic Study of Human Liver, *Am. J. Pathol.* **67**: 453, 1972.
21. Ishak, K. G., Jenis, E. H., Marshall, M. L., Balton, B. H. and Batistone, G. C.: Cirrhosis of the Liver Associated with Alpha-1-Antitrypsin Deficiency, *Arch. Path.* **94**: 245, 1972.
22. Kostich, N. D. and Ingham, J. D.: Detection of Hepatitis B Surface Antigen by Means of Orcein Staining of Liver, *Am. J. Clin. Path.* **67**: 20, 1977.
23. Mistilis, S. P.: *Liver Disease* Edited by L. Schiff 3. Baskı (1969) dan çeviren Menteş N. K., E. Ü. Matbaası 1973, s. 793.
24. Mistilis, S. P.: *Diseases of the Liver* Edited by L. Schiff, fourth Ed. 1975, s. 787.
25. Mistilis, S. P. and Blackburn, C. R. P.: Active Chronic Hepatitis, *Amer. J. Med.* **48**: 484, 1970.
26. Nielsen, J. O., Dietrichson O, Elling, P., et al: Incidence and Meaning of Persistence of Australia Antigen in Patients with Acute Viral Hepatitis: Development of Chronic Hepatitis, *N. Engl. J. Med.* **285**: 1157, 1971.
27. Palmer, P. E., Wolfe, H. J. and Gherardi, G. J.: Hepatic Changes in Adult Alpha-1-Antitrypsin Deficiency, *Gastroenterology* **65**: 284, 1973.
28. Popper, H.: The Ground Glass Hepatocyte as A Diagnostic Hint, *Hum. Path.* **6**: 517, 1975.



29. Portmann, B., Galbraith, R. M., Eddleston, A. L. W. F., Zuckerman, A. J. and Williams, R.: Detection of HBsAg in Fixed Liver Tissue-Use of a Modified Immunofluorescent Technique and Comparison with Histochemical Methods, *Gut* **17**: 1, 1976.
30. Rehmann, O. U., Keith, T. A. and Gall, E. A.: Methyldopa-Induced Submassive Hepatic Necrosis, *J. Amer. Med. Ass.* **224**: 1390, 1973.
31. Seaman, W. E., Ishak, K. G., Plotz, P. H.: Aspirin-Induced Hepatotoxicity in Patients with Systemic Lupus Erythematosus, *Ann. Intern. Med.* **80**: 1, 1974.
32. Sherlock, S.: Progress Report Chronic Hepatitis, *Gut* **15**: 581, 1974.
33. Sherlock, S.: Diseases of the Liver and Biliary System, Fifth ed. Blackwell Scientific 1975, s. 396.
34. Shikata, T., Uzawa, T., Yoshiwara, R., Akatusuka, T., Yamazaki, S.: Staining Methods of Australia Antigen in Paraffin Section, *Japan. J. Exp. Med.* **44**: 25, 1974.
35. Soloway, R. D., Summerskill, W. H. J., Bagenstoss, A. H., et al: Clinical, Biochemical and Histological Remission of Severe Chronic Active Liver Disease: A Controlled Study of Treatments and Early Prognosis, *Gastroenterology* **63**: 820, 1972.
36. Sternlieb, O. and Scheinberg, I. H.: Chronic Hepatitis as A First Manifestation of Wilson's Disease, *Ann. Intern. Med.* **76**: 59, 1972.
37. Williams, M. D. and Fajardi, L. F.: Alpha-1-Antitrypsin Deficiency, *Amer. J. Clinical Pathol.* **61**: 311, 1974.
38. Wolfe, J. D., Metzger, A. L., Goldstein, R. C.: Aspirin Hepatitis, *Ann. Intern. Med.* **80**: 74, 1974.
39. Wright, R.: Chronic Hepatitis, *Brit. Med. Bulletin* **28**: 120, 1972.