

Kronik Hepatitte Prognoz ve Tedavi

Dr. Atillâ Ertan*

Kronik hepatit'in kliniğini anlatırken yaptığımız gibi, patolojik kriterlere dayalı sınıflandırılmayı⁶ daraltarak yine esas alacağız.

Kronik Persistent Hepatit (KPH): Benign, progresyon göstermeyen ve prognozu iyi bir hastalıktır. Konu ile ilgili çalışmaların büyük kısmında, hastalığın uzun süreli takipleri sırasında progresyon göstermediği, KAH veya siroza dönmediği bildirilmiştir.^{2, 8, 10} Karşıt görüşte olanların^{7, 18} olgularının KAH'in remisyon döneminde iken KPH tanısı aldıkları ve takipleri sırasında aktivite gösterdikleri söylenebilir. KPH'de tıbbi tedavi gerekli değildir.¹² Ancak hastalar 6-12 ayda bir klinik ve laboratuvar takibe alınmalıdır.

Kronik Aktif Hepatit (KAH): Progresyon gösteren ve prognozu kötü bir sendromdur. Uzun yıllar bu sendromun standard ölçülere sokulmamış olması ve şimdiki standard'ların da 1968'den,⁶ bu yana genel anlamda geçerli olması nedeni ile, prognoz açısından bazı değişik görüşler vardır. Ancak, özellikle HB Ag (+) KAH'de prognoz biraz daha iyidir.⁸ Her iki guruptaki hastaların en sık rastlanılan ölüm nedenleri; portal siroz komplikasyonları ve sekonder infeksiyonlardır. HB Ag (-) KAH'lilerde ortalama yaşama süresi 3-4 yıldır.¹¹ Hastaların % 20 kadarında spontan remisyonlar bildirilmiştir.¹⁴ Yayımlanmış bir hasta dizisindeki KAH'lilerin 2/3'ünün, ilk 5 yıl içinde öldükleri bildirilmiştir.¹¹ Kortikosteroidlerle yapılan tıbbi tedavi, KAH'in prognozunu olumlu yönde etkilemektedir.^{5, 14}

KAH'in tıbbi tedavisinde penicillamine cyclophosphamide, chloroquin ve diğerleri denenmiş ve başarılı bulunmamıştır.^{9, 13} Kortikosteroidlerle yalnız başına veya azothioprine ile kombine edilerek yapılan tıbbi tedavinin, şimdilik en seçkini olduğu konusunda karşılaştırmalı ve çift kör yöntemle yapılan araştırmalar vardır.^{1, 5, 12, 15} Adı geçen tıbbi tedavi sırasında hastaların büyük kısmında klinik semptom ve bulgular

* A. Ü. Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kürsüsü Doçenti.

belirgin olarak geriletilmekte; biyokimyasal, immünokimyasal ve histolojik remisyon sağlanabilmektedir.^{1, 5, 12, 15} Öteyandan, hastaların yaşama ömürlerinin de uzatılabildiği bildirilmiştir.^{5,15}

Kortikosteroid'lerin fagositoz ve lenfositoliz'i aktive ettikleri, anti-inflamatuvar etkili olup, diğer taraftan protein sentezini inhibe ettikleri bilinmektedir. Bu farmakolojik etkilerin, KAH'in tıbbi tedavisinde kullanılan dozlarla görülebilmesi çok şüphelidir.¹³ Öteyandan, azathioprine'in farmakolojik bilinen etkilerini gösterebilmesi için, karaciğer içinde bir seri karışık metabolik işlemlerden geçmesi gerekmektedir. Bu işlemlerin KAH'de iyi çalışmayacağı düşünülse bile, klinik iyi sonuçlar alındığı da bir gerçektir.^{15,13}

Tıbbi tedavi şemasının seçiminde tam bir fikir birliği yoktur. Ancak genel kaniya uygun olarak başlangıçta yüksek doz prednisone sırasında remisyon sağlandıktan sonra, yalnız başına prednisone ile veya daha küçük dozlarla prednisone + azathioprine ile uzun süreli idame tedavisi yapılır.^{10, 14, 17, 19} Araya özel faktörlerin girdiği durumlarda, idame tedavisi sırasında yukarıda adı geçen ilaçlardan yalnızca biri seçilebilir. Örneğin, hipersplenizm olgularında yalnız başına prednisone ile idame tedavisi yapılır. Diabetes, peptik ülser, katarkt gibi steroid tedavisinin kontrindike olabileceği durumlarda yalnız başına azathioprine kullanılır.

Tıbbi tedaviye başlama dozu konusunda da tam bir fikir birliği yoktur. Ancak 30-60 mg/günde prednisone ile başlanabilir; 1-6 hafta içinde remisyon sağlanabiliyorsa, 15-20 mg/günde ile idame tedavisine geçilir. İdame tedavisine en az 6-12 ay devam etmelidir.^{10, 14-17} Azathioprine (50-100 mg /günde) ile kombine bir idame tedavisi yapılacaksa, prednisone'nun dozu daha düşük (15 mg/günde) tutulur. Uzun süreli idame tedavisi sırasında, prednisone'nun bir gün durdurulup bir gün "çift doz" verilmesi ile, yan etkilerinden daha iyi korunabileceği konusunda inandırıcı nitelikte çalışmalar yapılmıştır.¹² Ancak, tıbbi tedavinin başlangıç ve idame dozlarını iyice saptayabilmek için bu konuya yönelik ileri araştırmalara gereksinim vardır.

Yukarıda bildirilen tedavi şeması ile uzun süreli prednisone tedavisi yapılan hastaların % 5 kadarında diabetes, osteoporosis, peptik ülser ve katarakt gibi komplikasyonlara rastlanabilir.¹⁵ Azathioprine lökopeni, trombositopeni yapabilir ve ayrıca hepatotoksik etkisi vardır. 50-100 mg'lık günlük dozlarla tedaviye alınan KAH'lilerin % 10'unda, yukarıda geçen komplikasyonlara rastlanmıştır.¹⁵ Ancak bunların ilaca bağlı mı, yoksa hastalığın seyri sırasında mı oluştuğuna karar verebilmek olanak dışıdır.

Tıbbi tedaviye başlama konusunda genel olarak benimsenen kriterleri şöyle özetleyebiliriz.^{1,9,10,19}

1. Klinik açıdan, hastalığın semptomlarının şiddeti nedeni ile aktif olarak yaşamını sürdüremeyenlerde,

2. Biyokimyasal açıdan, klinik özelliklerini ne olursa olsun, serum GOT değerleri normalin 5 katı veya daha fazla ve serum gamma globulin-⁷ leri normal ortalama değerlerin iki katının üzerinde bulunup, bu bulguları on haftadan daha uzun süreli olanlarda,

3. Histolojik açıdan, klinik ve biyokimyasal nitelikleri ne olursa olsun subakuthepatit'i bulunanlarda tıbbi tedaviye başlanmalıdır.

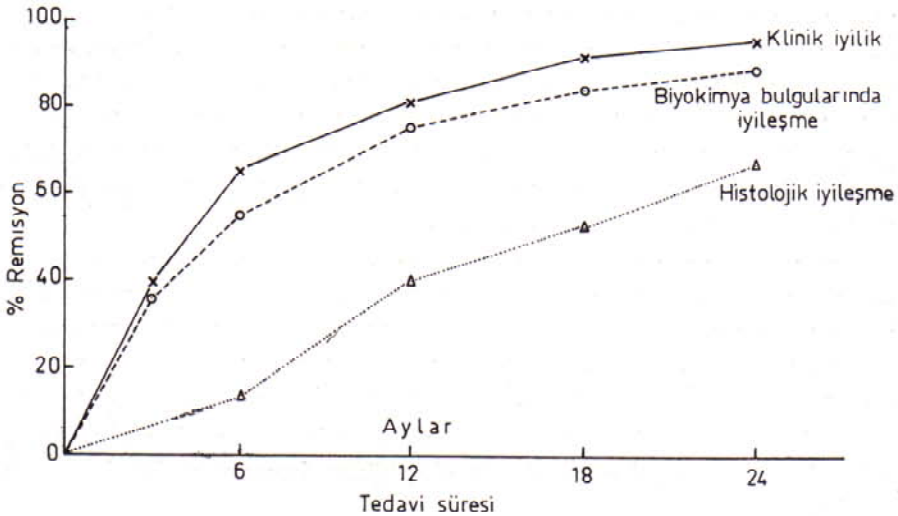
Tıbbi tedavinin amacı, remisyonun sağlanmaya çalışılmasıdır. Bu nedenle remisyon kriterlerinin de iyice saptanması gereklidir. Bu konuda görüşleri de şöyle özetleyebiliriz.¹⁴⁻¹⁵

1. Semptomların kaybolması ve hastanın normal aktif yaşamına dönmesi,

2. Aktivite ile ilişkili biyokimyasal ve immünokimyasal patolojik bulguların kaybolması veya büyük ölçüde gerilemesi.

3. Aktiviteye ait histolojik bulguların gerilemesi veya kaybolmasıdır.

Yukarıda sıralanan kriterlere yakın standard'larla 43 KAH'lide yapılan bir araştırmadaki 15 tıbbi tedavinin altıncı ayı sonunda, hastaların yaklaşık olarak 2/3'ünde klinik iyileşme; bir yılın sonunda 3/4 ünde biyokimyasal remisyon sağlanmıştır. (Şekil 1). İkinci yılın sonunda,



Kronik aktif karaciğer hastalığının remisyonunda (43 olguda), klinik, biyokimyasal ve histolojik iyileşmenin insidansı ve sıralanışı

hastaların % 90'ında aktiviteye ait klinik ve biyokimyasal görüntüler kaybolduğu gibi, yapılan seri karaciğer biyopsilerinin % 70'inde inaktif hepatit'e ait (hatta bazılarında tamamen normal) bulgular saptanmıştır. tedavi ile tam remisyon 6-12 ayın sonunda sağlandığı gibi, bazı hastalarda tedaviye üç yıl hatta daha uzun devam etmek gerçekleşebilir.¹⁴⁻¹⁷ Seri olarak yapılan karaciğer biyopsileri ile karaciğerdeki hücre nekrozu ve iltihabi infiltrasyonun gerileyip, bazılarında kaybolduğu izlenebilir.¹⁵

Tam remisyon sağlandıktan 6-10 hafta sonraya kadar da devam edilen idame tedavisi bırakılabilir. İdame tedavisine uzun aylar, hatta yıllar devam edilmesi görüşünde olanlar vardır.¹⁴ Çünkü, KAH'lilerde tıbbi tedavi bırakıldıktan 6-12 ay sonra, hastaların yarısında nüks görülmektedir. Tekrarlanacak tıbbi tedavi ile, yeniden remisyon sağlanabilir.¹⁴ Bu konuda kesin bir şey söyleyebilmek için, ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Bir sorun da, KAH'de ileri sürülebilecek etyolojilere göre seçilecek tıbbi tedavi yoludur. Ancak yukarıdaki kriterler çerçevesinde uygulanan tıbbi tedavi ile, HB Ag (-) ve (+) KAH'liler arasında bir farklılık bulunmamıştır.¹⁶

İlk üç ayda tıbbi tedaviye cevap vermeyen olgular, genellikle kötü risklidirler ve kısa süre içinde ölürlür. KAH'lilerde, tıbbi tedaviye cevapsızlık oranı % 20 civarında bulunmuştur.¹⁵ Bu gurup içindeki hastaların hemen hepsinin karaciğer biyopsilerinde, subakut hepatit veya portal siroz beraberliği söz konusudur.^{3, 14-15}

Özet olarak, kronik hepatit'in tedavisinde, bol kalorili ve dengeli bir diyet yanında, yorgunluk hissettirmeyecek düzeyde fizik aktivite kısıtlanması genel tedbirler arasında sayılır. Öteyandan, asit oluşumu, ansefalopati ve gastrointestinal kanama gibi komplikasyonlar, standard yöntemlerle geçiştirilmeye çalışılır. Alkol, oral kontraseptifler, trankilizanlar ve diğer majör hepatotoksiklerin alınımı yasaklanmalıdır. Kadın hastalarda, tartışmalı yönleri ile birlikte, gebeliğe izin verilmemelidir. Diğer önemli bir sorun, da, KAH ile birlikte % 20-60 oranında bulunabilen HB Ag taşıyıcılarının durumudur. Hepatit B virusu kan, feçes, idrar, salya ve ter yolu ile bulaşabileceği için, epidemiyolojik açıdan önemli bir sorun ortaya çıkarmaktadır.⁴ Halk sağlığı açısından, bu taşıyıcıların genel hijyen prensiplerine daha dikkatle uymaları ısrarla öğütlenmelidir. Bu durumda olanların hastane hizmetlerinde (özellikle hemodializ üniteleri ve cerrahi hizmetlerde) ve halkla yakın beraberliği olan işyerlerinde (yemek sanayii ve genel ev gibi) çalışmalarına izin verilmemelidir. Şimdiye dek bildirdiklerimizi kısaca özetleyecek olursak, kronik hepatitin tıbbi tedavisi açısından:

1. KPH, benign seyirli bir hastalıktır ve genel tedbirler dışında ilaçla tedavi gerektirmez. Ancak, KHP'liler 6-12 ayda bir klinik ve laboratuvar takibe alınmalıdırlar.

2. KAH'lilerin klinik, biyokimya ve histolojiye ait patolojik bulguları; kortikosteroid veya kortikosteroid ile kombine azothioprine tedavisi sonrasında çok zaman geriler. Uzun süreli idame tedavisi faydalı olabilir.

3. İlaçla tedavi bırakılınca, KAH'lilerin yarısında hastalık nüks eder. Tekrarlanacak tıbbi tedaviye yeniden yeterli cevap alınabilir.

4. Tıbbi tedaviye cevapsızlık oranı, KAH'lilerde % 20 kadardır ve bu hastaların prognozları çok daha kötüdür.

KAYNAKLAR

1. Baggettoss AH, Soloway RD, Summerskill WHJ ve ark.: Chronic active liver disease: the range of histologic lesions, their response to treatment, and evolution. *Human Path.*, **3**: 183, 1972.
2. Becker MD, Scheuer PJ, Baptista A ve ark.: Prognosis of chronic persistent hepatitis. *Lancet*, **1**: 53, 1970.
3. Boyer JL, Klatskin G: Pattern of necrosis in acute viral hepatitis: prognostic value of bridging (subacute hepatic necrosis). *New Engl J Med.*, **283**: 1063, 1970.
4. Chalmers TC, Alter HJ: Management of the asymptomatic carrier of the hepatitis associated (Australia) antigen. Tentative considerations of the clinical and public health aspects. *New Engl J Med.*, **285**: 613, 1971.
5. Cooksley WG, Powell LW, Kerr F ve ark.: Cholestasis in active chronic hepatitis. *Amer J Dig Dis.*, **17**: 495, 1972.
6. De Groote J, Desmet VJ, Gedigk P, ve ark., A classification of chronic hepatitis. *Lancet*, **2**: 626, 1968.
7. Dietrichson O: Chronic persistent hepatitis. A clinical, serologic and prognostic studies. *Scand J Gastroent.*, **10**: 249, 1975.
8. Dudley FJ, Scheuer PJ, Sherlock S Natural history of hepatitis-associated antigen positive chronic liver disease. *Lancet*, **2**: 1388, 1972.
9. Geall MG, Schoenfield LJ, Summerskill WHJ: Classification and treatment of chronic active liver disease. *Gastroenterology*, **55**: 724, 1968.
10. Koşay S: Kronik hepatitte prognoz ve tedavi. Türkiye Tıp Akademisi Mec. 14. Milli Tıp Kongresi. 101, 1976.
11. Mistilis SP, Blackburn CRB: Active chronic hepatitis. *Amer J Med.*, **48**: 484, 1970.
12. Page AR, Good RA, Pollara B: Long term results of therapy in patients with chronic liver disease associated with hypergammaglobulinemia. *Amer. J Med.*, **47**: 765, 1969.
13. Powell LW, Axelsen E: Corticosteroids in liver disease: Studies on the biological conversion of prednisone to prednisolone and plasma protein binding. *Gut*, **13**: 690, 1972.
14. Schaffer F, Sherlock S, Leevy CM: Treatment of chronic hepatitis (Summerskill WHJ, Ammon HV, Baggenstoss AH). *The liver and Its Diseases*. Intercontinental Medical Book Corporation, 116, 1976.

15. Soloway RD, Summerskill WHJ, Baggenstoss AH ve ark.: Clinical, biochemical and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis. *Gastroenterology*, **63**: 820, 1972.
16. Soloway RD, Baggenstoss AH, Schoenfield LJ ve ark.: Observer error and sampling variability tested in evaluation of hepatitis and cirrhosis by liver biopsy. *Amer J Dig Dis.*, **16**: 1082, 1971.
17. Soloway RD, Summerskill WHJ, Baggenstoss AH, ve ark.: "Lupoid" hepatitis: a nonentity in the spectrum of chronic active liver disease. *Gastroenterology*, **63**: 458, 1972.
18. Vido I, Selmaier H, Wildhirt E, Ortman H: Prognose der chronischen hepatitis. *Dtsch Med Wschr.*, **95**: 2215, 1969.
19. Whelan G, Sherlock S: Immunosuppressive activity in patients with active chronic hepatitis and primary biliary cirrhosis treated with azathioprine. *Gut*. **13**: 907, 1972.