

Kronik Hepatitler Paneli

Tartışma

Dr. Muharrem Köksal.

Sayın panel üyeleri, tartışmayı açıyorum. Soruların aynı zamanda yazılı olarak verilmesini rica ederim.

Dr. Zafer Paykoç.

Ben önce Patoloji Derneğine bu çok kıymetli paneli tertip ettikleri için teşekkür ederim. Bu vesile ile geç de olsa, bir bakıma klinikçilerle patologlar arasında uzun senelerden beri devam eden bir ilgisizlik kalkmış olacak.

Bu kronik hepatitler, on senedir klinikçilerin domeninde büyük önemle izlenirken bu panel patolog arkadaşlarımızı da bu yöne yöneltmek tedir. Teşhis ve tedavi bakımından çok güçlük çektiğimizi burada belirtmek isterim. Çünkü biz kendilerine her zaman materyel gönderemiyoruz. Bazan da panelist arkadaşımızın belirttiği gibi parçalar küçük veya parçalanmış oluyor. Bu arada biz patologdan kesin bir teşhis alamıyoruz. Tabiatı ile potoloji bir teşhise varamayınca yalnız klinik bulgularla teşhiste mümkün olmuyor. Bunu arkadaşlar da belirttiler. Hatta yalnız teşhis değil, prognoz tayin edecek donelerden de mahrum olduğumuz cihetle, çok büyük bir müşkülata duşar oluyoruz. Panelde patolog arkadaşlarımızın bu konuya büyük önem vermeleri beni son derece mutlu kılmıştır. Çünkü, zannediyorum, patolojide başka bir hastalık yoktur ki klinikçi ile patolog arasında bu kadar yakın iş birliğini gerektirsin. Zira patolog tüberküloz teşhisini kor, klinikçi artık prognoz ve tedavisini tayin eder. Ama başka hiç bir hastalık yok ki prognoza kadar biz, patologla elele çalışmak mecburiyetinde olalım. Bu bakımdan zannediyorum bu hastalıklar grubu fevkalade önemli bir durumu teşkil etmektedir. Şimdi bazı sorularım var. Sorular tabii katkı mahiyetinde değil. Evvela bütün patolog arkadaşlarıma nomenklatürde birleşmeyi teklif edeceğim. Bugün her konuda değişik terimler kullanılıyor. Mesela membrana limitans, sınırlayan plaka mı? Sınır membranı mı? yahut piecemeal nekrozis, ekmek içi nekrozu mu? Güve yeniği nekrozu mu? v.s. Bunun için ben diyorum ki Türk dilinde, patologların bir an evvel, bilhassa bu kronik

hepatitlerle ilgili terminolojiyi saptaması lazım ki hepimiz aynı şeyi konuşalım.

Biyopsi materyeli konusu hakkında ben Yıldız hanıma bir cevap vermek istiyorum. Tabii her zaman onların arzu ettiği gibi 1x20 mm. materyel göndermek mümkün değil. Yani bunu da belirteyim. Karaciğer fragil olur, hasta tahammül edemez v.s. Zannediyorum burada uzunluğun yanında çapın büyük önemi var 1x20 mm. yerine 2x10 mm. hatta 5 mm. bir materyel daha büyük bir hacim kapladığı için, yani burada yalnız uzunluk değil genişliğinde üzerinde bilhassa durmak isterim. O sebepten hiç olmazsa 1-2 portal aralığı ihtiva edecek materyel göndermek lazım, patoloğlar yönünden bu söylenebilir. Şimdi biz iki iğne kullanıyoruz. Birincisi Will Silverman ve ikincisi Mengini. Will Silverman, bürütal ve mortalitesi olan bir metod. Mengini bürütal olmayan fakat küçük, biraz daha geniş çapta biyopsi alan bir iğne. O sebepten Mengini iğnesi daha kısa olmasına rağmen çapının biraz daha büyük olması dolayısı ile zannediyorum tehlikesizliğinin yanında da tercih edilmesi gerekir. İkinci bir nokta şu idi. Çok güzel taktim ettiler gerek Yıldız hanım ve gerekse Fehmi Aksoy arkadaşım, patolojik görüntüleri. Zannediyorum bir noktada ben aydınlanamadım, şu sebepten. Hepatit B negatif Kronik aktif hepatitlerin bir kısmı Lüpid hepatit, büyük bir kısmı nonlüpid hepatit. Yani Türkiyede bizim iki yüzü aşkın materyelimiz içersinden 3 tane lüpid hepatit denecek klinik ve biyoşimik nitelikleri olan vakamız var. Bunun gerisi, 197 tanesi Hepatit B negatif fakat nonlüpid hepatitler. Şimdi, Avrupada da bu böyle ama Amerikadaki durum, Avusturalyadaki durum bizden biraz farklı. Orada Lüpid hepatit biraz daha çok oluyor. Yani bu kişilerin immün bünyeleri herhalde Avrupalılardan ve bizden farklı. Acaba histolojik olarak nonlüpid kronik aktif hepatit yani Hepatit B negatif olanlarda tanımak için bir özellik mevcut mu? Bu hususta kendilerinden bir aydınlatma rica edeceğim.

İkinci bir nokta; Bu panelde zannediyorum açık kalan bir husus Subakut karaciğer nekrozuna değinilmemiş olmasıdır, Patoloji bakımından. Halbuki Atilla Ertan'ın takdim ettiği tablolarda da görüldüğü gibi, subakut karaciğer nekrozu ile persistant hepatit yahut aktif hepatit arasında büyük geçişler var. Subakut karaciğer nekrozu, klinikte birkaç ay içinde siroza giden bir tablo halinde gelişebiliyor. Bu sebepten bu panel dolayısı ile bu hususta da bir kısım bilgi verilmesinin büyük faydası olacağını zannediyorum. Maruzatım bu kadar tekrar teşekkür ederim.

Dr. Muharrem Köksal.

Sayın Uzunalımoğlu lütfen sorunuzu sorarmısınız?

Dr. Özden Uzunlumoğlu.

Benim iki sorum vardı sayın Dr. Erhan'dan ve bir de bizim klinik materyeline ait katkı niteliğindeki bulgularımızı konuşmak istiyorum. Sorum; patolojik olarak hepatositlerde buzlu cam görüntüsü ile hepatotoksik alanda hepatitis B antijen titrağı ile ilişkisi. Şunu da arz edeyim kronik taşıyıcılarda hepatositte Hepatitis B antijen titrağı en az yüksek oranda oluyor ve buzlu cam görüntüsü de en sıklıkla görülüyor. O halde bu konuda yapılan çalışmalarla bunu sormak istiyorum.

İkinci sualim kendi inceledikleri kronik aktif hepatit tanısı konan vakalarda buzlu cam görünümünün ve hepatit B antijeni pozitifliğinin oranı.

Sorulardan sonra bir katkıda bulunmak istiyorum. Kliniğimize ait Atilla Ertan'da bahsetti, kliniğimizde müteaddit yapılan çalışmalarda bulduğumuz neticeler kronik aktif hepatitlerde kronik aktif hepatitis B antijeni oranı % 30-45 arasında bulduk Geri kalan % 60 oranındaki hepatitis B antijeni negatif kronik hepatit vakalarının etyolojisi dağınık. Herhalde Türkiyede Lupoid hepatit çok az, ilaçlara bağlı hepatit vakalarının da çok fazla olduğunu zannetmiyorum. Bu konuda da sayın panelistlerin fikirleri nedir? bilhassa patologların.

Dr. Muharrem Köksal.

Sayın Çambel lütfen siz de sorunuzu sorarmısınız?

Dr. Perihan Çambel.

Karaciğer iğne biyopsisi her yerde bir türlü rutin olamadı. Türkiyede çekinilmekte. Standart iğne kullanımı ve yöntemi yerleştirilmedi. Gureba'da bulunduğum sırada ön aksiller çizginin önünden yapılan karaciğer iğne biyopsisinde, iğne safra kesesini ve arteria sistikayı deldi. Ağır ikterli hastada. periton boşluğuna safra boşalmasına ve kanamaya neden oldu. Bu bulgular yaptığım otopsi ile verifiye edildi. Buna başlıca neden, safra kesesi hidropsu ile kesenin fazla miktarda büyük olması ve de aksillar çizginin az önünden ponksiyon yapılması oldu. Eğer bu hidrops olmasa idi bu hadise meydana gelmiyecek idi. İşte bu nedenler iğne biyopsilerine karşı bir çekingenlik meydana gelmcsine sebcb oldu. Hastanın tetkiklerinin iyi yapılması, safra kesesinin durumunun incelenmesi bu gibi kazaları önlemeye yardım eder. Aslında iğne biyopsisinin klinikte rutin olarak yapılması ve standardize edilerek karaciğerde, dalakta, böbrekte aynı zamanda kanser tanımlarına da yardımcı olmasını sağlamak lazım. Bu, önerim için iğne biyopsisinin başlı başına bir konu olarak alınmasını rica ederim.

Dr. Muharrem Köksal.

Sayın Erhan Buyurun efendim.

Dr. Yıldız Erhan.

Efendim ben önce bana sorulan suallere cevap vermek istiyorum. Sayın Paykoç hocanın sualleri ve katkıları açısından evvela konuyu ele alacak olursak. Belki yanlış bir izlenim bıraktım, önce Lupoid hepatiti tarif ederken. Aslında benim ilk onu tarif edişimin nedeni kronik aktif hepatitin en iyi tarif edildiği örnek olduğu içindir. Başka bir amacım yoktu. Yine bu konu ile ilgili olarak nonlupoid hepatitlerde patoloji açısından bir ayırıcı tanı yapabilmeyiz şeklinde bir sualleri oldu. Biraz önce de belirttiğim gibi Avusturalya antijeni müsbet olan vakaları ayırabiliyoruz fakat diğerleri ile lupoid hepatit arasında ışık mikroskobu düzeyinde histopatolojik yönden bir ayırım yapmak kabaca mümkün değil. Burada klinikle bir arada çalışmak mutlaka gerekiyor, etyolojik açıdan bir klasifikasyona giderken. Kullanmış olduğu ilaç tabii burada rol oynuyor. İlaçlara bağlı hepatitler de bugün çünkü oldukça önemli bir yer tutuyor, kronik aktif hepatitlerde. Tabii biraz önce de değindiğim gibi, Wilson, burada klinikle birlikte iş birliği yapmak lazım, alkolik hepatit olabilir. Onun da kendine özgü patolojisi var. Bunları zaten ayırt edebiliriz. Bir de tabii bunun içinde kliniğin bize yardım edemediği ve bizim sadece kronik aktif hepatit tanısı koyduğumuz vakalar var onlarda bilinmeyen grubu oluşturuyor. Bir ara lupoid hepatit'de özellikle portal alanlarda lenfosit niteliğindeki hücrelerin lenf follikülleri germinal merkezlerini hatırlatır tarzda dizilimi bir özellik gibi düşünülmüş fakat daha sonra bu konuda yapılmış olan geniş çalışmalar bunun dalupoid hepatiti vurgulayıcı bir özellik olmadığını ortaya koymuştur. İkinci bir sorusu var sayın hocanın. Subakut karaciğer nekrozu. Daha doğrusu burada bir kavram kargaşalığı ile karşı karşıya kalıyoruz. Önceki yıllarda subakut karaciğer nekrozu, subakut karaciğer atrofisi, subakut hepatit gibi terimler kullanılmıştı. Ben de bu konuya belkide daha iyi eğilmediğim dönemlerde bir türlü işin içinde çıkamıyordum. Sonra anladım ki bu herkesin kendine göre kullanmış olduğu bir deyim oluyor. Gerçekten 1972'lerde bu terimler, subakut karaciğer nekrozu, hatta multilobuler-karaciğer nekrozu gösteren kavramlar ayrı ayrı antiteler gibi düşünülmüştü. Fakat şu anda subakut karaciğer nekrozu deyimi köprüleşen hepatit nekrozu olarak sinonim olarak kullanılmaktadır. Ve köprüleşen hepatit nekrozun bir kronik aktif hepatit vakasında mevcudiyetide olayın mutlaka presirotik olduğunu simgeleyen bir bulgu olarak öneriliyor. Ve burada bazı konulara da dikkat etmek gerekiyor. Gayet iyi biliyoruz ki bu köprüleşen nekroz bir portal alandan diğer portal alana, bir portal

alandan vena sentralise uzanan bir nekrozdur. Ve bir karaciğer iğne biyopsisinde en az iki en fazla üç köprüleşen nekrozu görmek gerektiği belirtiliyor. Hakikaten biz de daha önce pek bu biyopsileri değerlendirirken dikkat etmiyorduk herhalde. Ben bu son okuduğum yazılardan sonra tekrar vakaları gözden geçirirken gerçekten bir kaç tanesinde çok rahat bir şekilde bu köprüleşen nekrozu gördük. Tabii bunu gördüğümüz anda bunun da mutlaka tanı ile birlikte klinisyene bildirilmesi gerekir. bilmiyorum aydınlatabildim mi? Mengini iğnesinden söz ettiler. Gerçekten şu anda en geçerli iğne o.

Sayın Dr. Uzunlimaloğlunun sualleri var. Bunlardan bir tanesinde buzlu cam görünümü ile hepatit B antijeninin titrağı arasındaki ilişkiler. Benim okuduğum yazılarda ikisi arasında bir ilişki olmadığı belirtilmektedir. Fakat bizim bu denli, iki yönlü, bilinçli bir çalışmamız bu konuda yoktur. Siz ayrıca bana kronik aktif hepatit vakalarında buzlu cam görünümünün yüzdesini sormuştunuz. Biz 56 vaka taradık bu 56 vakanın 5'inde kronik aktif hepatitis saptadık. Bunların sera pozitif veya negatif olduğunu bilmiyorduk. Ve bu saptadığımız 5 vakadan 3 tanesi son zamanlarda gelmişti. Bana bu panel görevi verildikten sonra klinikle biraz daha yakın ilişki kurmaya çalıştık. Ashında ben bu tür bir çalışmayı da buraya getirebilirim diye bunu yapmak istedim. Fakat bir türlü tam bir anlaşma içine giremedik. Onun için yüzde açısından ben size tam sağlıklı bir rakkam veremeyeceğim. Bu saptadığımız 5 vakanın iki tanesinde sero pozitiflik söz konusu idi. Hiç bir zaman sağlıklı bir yüzde olamaz. Sizin verdiğiniz oran kronik aktif hepatitlerde Avustralya antijeni müsbet oranı oldukça yüksek % 30-45 ama herhalde bizim memleketimiz için normal bir oran. Bu da değişik literatürlerde % 10-65 arasında değişmekte. Teşekkür ederim.

Dr. Muharrem Köksal.

Müsaade ederseniz ben de sayın Uzunlimaloğlunun sorusu ile ilgili olmak üzere literatürden elde etmiş olduğum bir kaç bilgiyi arz etmek istiyorum. Sero pozitiflikle histolojik yani histoşimik pozitiflik arasında farklar olduğu anlaşılıyor. Sero pozitiflik farzediniz ki % 50 ise histoşimik pozitiflik % 70'e kadar çıkabiliyor.

Hücrelere gelince buzlu cam görünümündeki hücrelerin kesinlikle immün-elektron mikroskopik olarak virus partikülleri ihtiva eden hücreler olduğu kabul ediliyor. Bunu arzetmek istedim.

Buyurun sayın Aykan.

Dr. Talia Bali Aykan.

Efendim ben evvela Dr. Yücel Güngene bir soru sormak isterim. Gayet güzel belirttikleri bu antikordardan bahsettikleri sırada belki ben

iyi duyamadım Fakat serum inhibiting denilen faktörün çeşitli etyolojik etkenlere bağlanan kronik aktif hepatit tablolarındaki değişikliklerden zannediyorum ki temas etmediler. Ben bu hususta çok rica ediyorum, acaba bu değişik tablolarda bu serum inhibiting faktörün herhangi bir manası varmıdır, bir değişikliği var mıdır? Ne şekilde yayınlanmıştır? Acaba beni tenvir edebilirler mi?

Dr. Yücel Güngen.

Efendim, serum inhibitor faktörden benim burda söylemek istediğim, antinükleer antikor ile lupus hücresinin arasında olan bir faktör. Bilindiği gibi yüksek oranda Kronik aktif hepatit'de görülen antinükleer faktör daha çok lupus hücresinin (lupoid tip için söylüyorum, kronik aktif hepatit'de) negatif olduğu vakalarda görülüyor ve çok yüksek titrede görülüyor. Beraber görüldüğü vakalar da var. Yani hem lupus hücresi hem antinükleer. Fakat bunlarda antinükleer faktör genellikle çok düşük titrede ve az oranda, lupus hücresi de çok fazla oranda görülüyor. Bunların çok detaylı araştırmaları yok. Fakat kabul edilen bir görüşe göre antinükleer faktör ortaya çıktıkça, serumda lupus hücresinin oluşumunu inhibe eden bir faktörün çıktığı kabul ediliyor. Bunun ne olduğu henüz belli değil. Fakat bu görülme korelasyonu ile veya zıtlıkla böyle bir faktörün olduğu üzerinde duruluyor.

Dr. Talia Bali Aykan.

Efendim ikinci sorum sayın Kılıçturgaya olacaktır. Kendileri bir takım elektron mikroskopik değişikliklerden bahsettiler, Çok çok ilginçti. Bir tanesi endoplazmik retikülümün artması ki bize buzlu cam dediğimiz şeyi veriyordu, imajı veriyordu. İkinci bir değişiklik olarak hücre içi bir kısım maddelerin birikiminden bahsettiler, yani benim dikkatimi özellikle çeken değişiklikler.

Üçüncü de hepatositlerin dışında endotel hücreleri ile hepatositler arasındaki mütemadi olmayan fakat daha sonra bu etki dolayısı ile kalınlaşan bir bazal membrandan bahsettiler.

Şimdi benim sormak istediğim şudur? Acaba bu değişikliklerden hangisi hepatositin şu infeksiyöz saldırıya karşı olan bir müdafaa reaksiyonu gibi telakki edilir? hangisi bu enfeksiyöz etken altındaki harabiyetin bir neticesidir? Burada bu husustaki şüphelerimi söylemek istiyorum. Belki biraz sonra açıklığa kavuşacaktır. Acaba endoplazmik retikülümde görülen bu değişiklikler bir müdafaa reaksiyonu olarak mı telakki olunabilir? Öteki maddeler, biriken maddeler, hücrenin muhtelif organellerine karşı meydana gelen antikorlar dolayısı ile organellerin harabiyetine bağlı olarak transport sisteminin bozulmasına mı bağlana-

bilir? Ve bazal membran değişikliği acaba ne gibi bir hepatosit değişikliği ile yorumlanabilir? Ben hiçbir şey bilmiyorum. Bu hususta acaba beni tenvir edebilirler mi?

Dr. Kaya Kılıçturgay.

Sayın Dr. Aykan'ın سوالını şöyle cevaplamak mümkün. Genellikle kabul edilen, aslında sürekli bazal laminaların hiç bir şekilde insanın karaciğerinde disse mesafesinde normal hücreler altında sürekli bir şekilde oluşmadığıdır. Ve karaciğer parankim hücrelerinin beşte dördü vena portadan beşte biri de arteria hepaticadan gelen kanla beslendiği, bu hücrelerin fazla miktarda oksijene ihtiyacı olduğu bir gerçek. Bu bazal laminaların, özellikle çok katlı bazal laminaların karaciğer parankim hücrelerinin beslenmesini ve oksijenlenmesini büyük ölçüde bozduğu da bir gerçek. Bunların bir savunma mekanizmasının sonunda mı olduğu yoksa nox'un etkisi ilemi olduğu bilinmiyor Bu bir membran değil, bu membran deyiminin elektron mikroskopik düzeydeki araştırmalardan sonra değişmesi gerekmektedir. Bu nedenle buna membran değil bazal lamina diyoruz. Lipo-polisakarit yapıda oluşumlardan ibaret olduğunu biliyoruz. Ancak bunlarla beraber bu mesafede kollajen artımı söz konusu. Hadisenin patogenezi izah ederken bir nebze açıklamıştım. Organizmanın toksik nox'un etkisine verdiği cevap. Karaciğerde non-kollajen tipte proteinlerin sentezi artmazken, kollajen proteinlerin yani hidroksi-pironin sentezinin arttığını göstermişlerdir. Bu araştırmaların arasında. Dolayısı ile bu bir cevaptır. Ama bu cevabın karaciğer parankim hücrelerini korumak amacı ile mi yoksa mezaşimal reaksiyonun parankim hücreleri üzerindeki kötü etkisi ile mi olduğunu kesinlikle cevaplamak sanıyorum çok kolay değil. Fakat sonuç itibarıyla parankim hücrelerinin bu laminalar nedeni ile büyük ölçüde kanlanmadığını ve dolayısı ile katabolikleri de veremediğini söyleyebiliriz. Bunun elektron mikroskopik başka bir şeyi daha var, desteği daha var. Aslında hepatositler sıkı bağlantılar aracılığı ile birbirine bağlı durumdadırlar, ama kronik aktif hepatit'de gözlemler safra kanaliküllerindeki sıkı bağlantılar sabit kalmak üzere, yani hiç bir şekilde safra kanalikülü ile Disse mesafesi arasında bir şant oluşmaksızın bu hücrelerin birbirinden ayrılabilirliklerini ortaya koymaktadır. Böyle bir olay karaciğer parankim hücrelerinin nütritiflerden daha fazla istifadesi için bir cevabi davranış olabilir. İşte bu savunma, eğer karaciğer hücrelerinin savunmasından söz etmek kabilsen, yüzeyi genişletmek amacı ile ve aynı zamanda aslında kullanmadığı hepatositler arası mesafeyi de kullanıma sokması, bir savunma reaksiyonu olarak kabul edilebilir. Ve bu nedenle vasküler yüzey boyunca oluşan bazal laminaların bir savunma mekanizması değil, aksine yukarıda açıklanan davranışın buna karşı bir savunma mekanizması olduğu görüşündeyim.

Inklüzyonlar aslında normaldir ve hiç bir zaman kronik aktif hepatitin bir özelliğini taşımaz. Nox'a maruz kalan karaciğer hücreleri daima bu tip inklüzyonları bulundurlar. Bunların bir kısmı membranla sınırlanmak sureti ile bu yozlaşmış odakların karaciğerden uzaklaşması amacını güder. Aslında karaciğer hücrelerinde nox'un şiddeti ve devamı önemlidir. Nox'un cinsi hiçbir zaman spesifik değişikliklerin oluşmasına yol açmaz. Bu nedenle inklüzyonların görülmesi nox'un etkisine maruz kalmış hepatositlerin tabii bir cevabı olarak alınabilir. Üçüncü nokta kanaliküller içindeki flamanlar çok önemli, sanıyorum bizim bu bulgumuz bir dördüncüsüne rastlamadığımız için söyleyebilirim, eğer gözümüzden kaçmamışsa, bunu yayınladık, ve buna önem de veriyoruz. Gerçekten incelediğimiz 22 vakalık 20 yaş grubunda ve şiddetli avusturalya antijeni pozitif yapan 22 kişinin karaciğer ponksiyon biyopsisi materyelinden elde edilen sonuçlara dayanmaktadır. Ve bunlarda hepatositler tıka basa bu gibi flamante yapılarla dolu idi. Bunların biz tübüler bir yapı gösterdiğini de tesbit ettik. Aslında baykuş gözü diye anılmaktadır. Bunların ayrıntılarına girmeyeceğim. Benim için ilginç gelen yön kronik aktif hepatit'de buzlu cam manzarası gösteren hepatositler, aşağı yukarı yüzde yüz oranında olması, kronik hepatitte yüzey antijeni taşıyan kişiler de bu endoplazmik retikülüm sisternaları içinde bulduğumuz ve hepatositi tıka basa dolduran flamantö yapılarında büyük bir oranda görülmesi. O nedenle bu ikisi arasında bir ilişkinin kurulması, en azından araştırılmasının yararlı olduğunu düşünüyorum.

Dr. Muharrem Köksal.

Sayın Kılıçturgayın cevabı ile ilgili olmak üzere iki slayt var. Klasik kitaptan çıkarılmış, onları müsaade ederseniz göstermek istiyorum. Yapılan yeni elektronmikroskopik incelemelerde hem kanda hem de hücreler içinde, endoplazmik retikülüm içersinde, bir takım tübüler ve sferik teşekküller görülmüş ve bunlardan bir kısmının oldukça büyük olduğu saptanmıştır. Küçük olanların nukleustan geliştiği ve büyük olanların sitoplazma içersinde bulunduğu ve nükleusdaki hepatit B core antijen, surface antijen değilde core antijen denen kısmın esas amil olduğu ve özellikle antijenik etkinin de hepatit B surface antijene ait olduğu söyleniyor. Bu paneldeki elektron mikroskopik bulguları tamamlamak üzere (tereciye tere satmak kabilinden olmasın) (hatta kendileri izah ederlerse daha iyi olur.) ben bunları göstermek istiyorum. Bu yeni çıkan bir klasik kitaptan alınmıştır. Artık klasik kitaba girmiştir ve virus olarak telakki edilmektedir. Şurada görmüş olduğunuz tübüler oluşumlar ve şunlarda sferik olarak geçiyor. Zannediyorumki bunlar uzunlamasına, şunlar da yanlamasına kesilmiş gibi gözüküyor. Şu ortadaki kısım hepatit B core antijen olarak kabul ediliyor, çevredeki de surface antijen olarak

kabul ediliyor. Surface ve core antijen lafları doğrudan doğruya virus olarak telakki edilen fakat vitalitesi olup olmadığı bilinmeyen bu teşekküller Dane partikülleri olarak isimlendiriliyor.

Dr. Kaya Kılıçturgay.

Efendim, hocam bu partikülleri gösterdiler. Ve hepatit core antijeni ile buna karşı oluşan antikorlardan ve hepatit B yüzey antijeninden bahsettiler. Bunların biraraya nasıl geldiğini biz bugün bilmiyoruz. Ama core antijenin nükeusta yüzey antijeninde sitoplazmada olduğunu biliyoruz. Bunu flöresan tekniği ile de göstermek kabil böyle olduğunu. Burada bir noktayı belirtmekte fayda var. Serumda Avusturalya antijeninin bulunmadığı vakalarda F A tekniğini kullanarak bunların hepatosit sitoplazmasında olduğunu göstermek kabil. Böyle bazı vakalarımız var. Bir arkadaşımıza yaptırdığımız bir çalışma, gerçekte kullandığımız tekniklerin çok duyarlı olmadığını göstermiştir. Radyo immünoassay tekniğini zannediyorum memleketimizde kullanmak mümkün olmamıştır. Dolayısı ile çok duyarlı tekniklerle çalışmıyoruz. O nedenle Avusturalya antijeni negatif dediğimiz vakaların en azından bir kısmının gerçekte pozitif vakalar olması muhtemel. İkinci bir nokta bu iki antijene ilaveten bir E antijeninin de bugün varlığı kabul edilmiştir ve ispatlanmıştır. Aslında kronik aktif hepatitis'in etyolojisinde E antijeninin rolü üzerinde yoğun bir şekilde durulmaktadır. Ve gerçekte hepatit B yüzey antijeni ile değil, kronik aktif hepatitte hepatit B, E antijeni ile alakalıdır denmektedir. Aksine bazı raporlar olmakla beraber, bir üçüncü antijenik yapı olarak bu E antijeninden de bahsetmekte zannediyorum yarar var.

Dr. Muharrem Köksal.

Teşekkür ederim. Buyurun Sayın Dr. Oto

Dr. Ali Oto.

Sorularımdan birincisi Sayın Dr. Ertan'a, Kronik hepatit tedavisinde acaba Levamisole ve diğer immün stimülanların yeri nedir? İkincisi de sayın Dr. Kılıçturgaya, acaba elektron mikroskopi düzeyinde diagnostik olduğu saptanan bulgular var mıdır? Teşekkür ederim.

Dr. Muharrem Köksal.

Evet Sayın Ertan cevaplandırır mısınız?

Dr. Atillâ Ertan.

Efendim daha önceki yıllarda siklofosfamid ve Metotroksat kullanılmıştır. Buna kısaca değinmiştim. Arkadaşımızın söylediği Levamisole ile bir çalışma yapıp yapılmadığı konusunda bir fikrim yok.

Dr. Kaya Kılıçturgay.

Arkadaşımızın sorusuna, benim bu konuda yayın gözüme çarptı Levamisole'un burada tedavide etkili olmadığı belirtilmektedir. Bana yöneltilen soru için şöyle söylemek kabil aslında elektron mikroskopide siroza revolusyonu kesinlikle vurgulayan çok kesin bulguların bulunmadığını söylemiştim. Ama bazı işaretlerin önem taşıdığını söyleyen yazılar var. Bunun aksini de savunanlar da var. Bir orta yolu bulmak gerekirse şöyle söylenebilir: Elektron mikroskopik düzeyde çok katlı bazal laminaların oluşumu ile interhepatositer mesafede fibrozlaşmanın ortaya çıkması sanıyorum prognoz bakımından kötü olarak kabul edilebilir.

Dr. Muharrem Köksal.

Buyurun sayın Aksoy.

Dr. Fehmi Aksoy.

Benim sayın Dr. Erhan'a bir sorum var. Kronik aktif hepatit'de hücrelerde balon dejenerasyonunun sıklığı ne orandadır? Bir de diğer belirtiler yeterli olmadığı takdirde bu balon dejenerasyon varsa güvenilir bir kriter olabilir mi?

Dr. Yıldız Erhan.

Bu konularla ilgili benim okuduğum yazılarda yüzde hakkında herhangi bir rakkamla, sayı ile karşılaşmadım. Yalnız kendi gözlemlerimi belirtebilirim. Gerçekten kronik aktif hepatit vakalarında ve aktivitenin çok belirgin olduğu durumlarda, perilobuler alanlarda, balonlaşmış hücreler çok çarpıcı bir nitelikte karşımıza çıkıyor. Bu hücreler kronik aktif hepatiti düşündürebilir. Fakat kamımca tek başına bir kriter olmaz. Çünkü burada önemli bir karar veriyoruz ve bu kararımıza göre klinisyen tedavi şeklini ayarlayacak. Fakat ekseriya agressif formlarda intralobuler septa teşekkülü ile paralel gidiyor. Bu balonlaşmış hücreler, daha çarpıcı oluyor. Belki bazı şüpheli durumlarda intralobuler septa teşekkülü ona komşu olanda mevcut ise ve bu balonlaşmış hücreler çok çarpıcı ise khinik bu açıdan uyanılabilir.

Dr. Muharrem Köksal.

Buyurun sayın Değertekin.

Dr. Halil Değertekin.

Efentim ben morfolojik yapı ile ilgili bir soru sormak istiyorum. Bilindiği gibi gerek kronik persistant hepatit ve kronik aktif hepatitte asıl patolojik hadisenin hepatositlerde olması gerekir. Halbuki patolojik

anatomik tetkikte değişikliklerin genellikle Portal zonda, portal mesafede ön plana geçtiği görülmektedir. Asıl hadisenin görüldüğü hepatositler dururken portal mesafedeki iltihabi değişikliklerin ön plana geçmesindeki neden nedir? Bunu öğrenmek istedim.

Dr. Muharrem Köksal.

Efendim bu soruya ben önce cevap vermek isterim. ilk konuşmamda da arz etmiş olduğum gibi, esas hadise hepatositdeki harabiyet ve buna karşı uyanmış reaksiyon alanı portal mesafe olduğu için hepatositdeki zedelenmeye karşı reaksiyon portal mesafede olmaktadır. Belki sayın Erhan'da bu hususta bir şey söylemek isterler.

Dr. Yıldız Erhan.

Ashında Köksal hoca belirtti. Fakat Ben da daha önce belirtmeye çalışmıştım. Asıl olay periportal alanda, sınırlayıcı plaka dediğimiz alandadır. Ve olay tek hücre nekrozu ile başlamaktadır. Bu nekrozda piece-meal nekroz veya anlaşabilirsek diğer türkçeleştirdiğimiz terimleri ile söylediğimiz nekrozdur. Bu nekroz o bölgelerde bir iltihap cevabı ile birlikte oluyor. Ve sınırlayıcı plaka eroziv bir nitelik alıyor. Muntazamlığını kaybediyor gayri muntazam bir görünüm alıyor. Yani olay hepatositlerin, tek tek hücrelerin dejeneransı ve nekrozu ile başlamakta ve buna paralel olarak diğer değişiklikler katılmaktadır.

Dr. Muharrem Köksal.

Sayın Dr. Erel Buyurun.

Dr. Gülseren Erel.

Efendim ben sayın Kılıçturgaya bir sual sormak istiyordum. Az önce bahsi geçen Core antijeni ile ilgili olarak hepatositlerde inklüzyonların varlığından bahsediliyor ve bunlar histoşimik metotlarla gösteriliyor. Acaba bu konuda ultrastrüktürel bir çalışma var mı?

Dr. Kaya Kılıçturgay.

Ültrastürüktürel çalışmalar yapılmıştır. Fakat bugün nedenini kesin olarak bilmemekle beraber bir gerçeğe karşı karşıyayız. Karaciğer hücreleri içerisinde kesinlikle bu antijenleri göstermekte güçlük var. Bununla beraber nadir bazı yayınlar hakikaten bu antijenlerin hücrede yer aldığını göstermeyi başarmıştır. Elektron mikroskopik düzeyde core antijenlere uyan partiküllerin nukleusta yer aldığı ultrastrüktürel düzeyde gösterilmiştir.

Dr. Muharrem Köksal.

Buyurun sayın Arif Şahin sorunuzu sorun lütfen.

Stj. Dr. Arif Şahin.

1- Blindiği gibi son zamanlarda kabul edilen bir görüşe göre otoimmün natürlü hastalıklarda T hücresi subpopülasyonundan süpressör hücre fonksiyonunun yetersiz olduğu, netice olarak aşırı immün globulin yapımı inhibisyonu yetersizliği vardır. Dokuya karşı uyartılan antikör yapımı (bu uyarı belirtildiği gibi kronik aktif hepatitte HB ag veya direkt virüsle olabilmektedir) kronik aktif hepatitlerde aşırı şekildedir. Poliklonal gammopati bunu destekler bulgudur.

Kronik hepatitlerde de süpressör hücre aktivitesi yetersizliği mümkünmüdür? Eğer böyle düşünülürse tedavi olarak bugün süpressör sitimulan ve T hücresi regülatörü olarak kabul edilen Levamisol adlı ilacın yeri ne olabilir?

2- Hepatitis B vakalarında akut safhadan sonra tayin edilen kompleman seviyesi prognoz açısından fikir verir mi? Komplemanın uzun süre düşük seyretmesi halinde erken teşhis için biyopsi endikasyonu var mıdır?

Dr. Muharrem Köksal.

Sayın Dr. Şahine katkıları için çok teşekkür ederiz. Sorularına cevap verilmeye geçilmeden önce son sözün sayın Çambel'e verildiğini beyan etmek isterim. Buyurun sayın Güngen.

Dr. Yücel Güngen.

Efendim biz vaktin kıstıllığı nedeni ile gerek etyopatogeneze gerekse immünopatolojide hücrel immünitenin çok ince noktalarına girmek istemedik. Bu bakımdan Dr. Şahin'e burada teşekkür etmek isterim. Daha detaylara girerek bunu açıklığa kavuşturduğu için. Fakat bunların hepsi şimdiye kadar hep hipotez halinde kalmış ve kesinlik kazanmamış, hücrel immünite yönünden kesinlik kazanmamış bulgulardır. Fakat şurası muhakkaktır ki klinik olarak, immünolojik olarak olay bir hücrel cevaptır. Bunun dışında immün globulinlerle kompleman da bu hastalığın gerek çeşitinde gerek kiliniğinde kesin kriterler kazanmamıştır. Bunlar da çeşitli sebeplerle oluşabilir. Biz bunlara da gene giremedik.

Dr. Muharrem Köksal.

Çok teşekkür ederim. Buyurun sayın Çambel

Dr. Perihan Çambel.

Hepatositler çok zengin mitokondrili ve kimyasal maddeli hücrelerdir. Hematoksilen ve eosin preparatları ile dahi böyle bir tahmin yürütü-

lebiliyor. Ben karaciğer ve hepatit uzmanı değilim. Bugün öğrendiklerimin ışığında anlıyorumki karaciğer histopatolojisindeki bu değişikliklere ait bilgiler ancak elektronmikroskopi ile tamamlanıyor izlenimi geliştirmekte. Fakat ışık mikroskobu ve histokimya tüketilmemiştir. Toluidin mavisi ve McManus mukopolisakkarit boyaları ile paralel ve ayrıntılı değişiklikler görünür kanısındayım. Bu yöntemlerle ve mitokondri boyaları ile incelemeler konuşmacılar tarafından yapıldı mı? Yoksa yapılacak mı? Teşekkür ederim.

Dr. Muharrem Köksal.

Efendim son cevap sayın Erhan tarafından Sayın Çambel'e verilecek. Daha sonra da sayın Ertan'ın kısa bir cevabı var. Buyurun efendim.

Dr. Yıldız Erhan.

Efendim ben konuyu taktim ederken Orcein boyasının en iyi olduğunu söylemiştim. Özellikle bu çalışmalar 1974 de yapılmıştır. Orcein en iyi, Aldehit füksin gene öneriliyor. Bu buzlu cam görünümlü hepatositleri saptamak amacı ile ve gene bu boyalar içerisinde araştırmacıların yapmış olduğu 14 tip ayrı boya uygulanmış. Ve bu 14 tip boyada özellikle bu iki boyada çok olumlu sonuçlar almışlar. Orcein en iyi olmak üzere alcian mavisi de bir miktar yararlı gibi görülmüş. Fakat ben doğrusu bu yayını gördükten sonra ve bu arada vaktimiz de çok kısıtlı olduğu için ayrıca diğer boyaları denemedim. Teşekkür ederim.

Dr. Muharrem Köksal.

Buyurun sayın Ertan.

Dr. Atilla Ertan.

Efendim sayın çambel daha önce bir soru sormuşlardı ve ortada kaldı o soru. Bu karaciğer iğne biyopsisinin kliniğe rutin olarak girmesi. Zaten konuştuğumuz konuda karaciğer biyopsisi kapsamı olmadan hiç bir şey söylememiz mümkün değil. Bizim kendi kliniğimizde üç bini geçkin hasta üzerinde, yani bu karaciğer biyopsisi alınmasının korkulmamaması lehinde konuşacağım. Üç bin hasta içinde ancak iki ölüm var. Bu bizim epeyce agresif olabildiğimiz bir döneme ait. Çünkü eskiden 3 mg'ın üzerinde urobilin varsa yapmıyorduk. Ama son zamanlarda 7,8-10 mg'a kadar, gerektiğinde, urobilin seviyesi olanlarda yapabiliyoruz.

Bu vakalardan bir tanesi sayın Çambelin de belirttiği gibi ileri derece de kolestazisi olan hastaydı. Biliar peritonit ile kaybettik. İkinci ölüm vakası da Osteomyelofibrosis olan bir vaka. Biliyorsunuz bu hastalarda

da karaciğer çok gevrek ve kanamaya çok müsait. Kanama nedeni ile o hastayı da kaybettik. Genel açıdan karaciğer iğne biyopsisinde ölüm oranı binde 3-5 arasında olarak söylenebiliyor. Bu oran bizimkilerle mukayese edilirse çok büyük olarak gözüküyor. Hastalarla biyopsiden sonra yakından ilgilenilmesinin tabii burada çok önemi var. Teşekkür ederim.

Dr. Muharrem Köksal.

Efendim, panelimiz burada bitmiştir. Göstermiş olduğunuz sabır ve katkılarınız için çok teşekkür ederim.



KRONİK HEPATİTLER PANELİ
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANKARA. 16 Nisan 1977