

KARACİĞER HASTALIKLARI VE BAĞIŞIKLIK

Dr. Aydoğan ALBAYRAK (x)

Dr. Cahit KAZAZ (xx)

Karaciğerin inflamatuvar hastalıkları, özellikle sirozlar, otoimmünite açısından ele alındığında, ortaya çok çelişkili durumların çıktığı ve bu hastalıklarda patogenezin bir çırpıda açıklanamayacak kadar karmaşık olduğu kolayca anlaşılar. Sirozun, her şeyden önce tanımı ve sınıflandırması bile başlı başına bir sorundur (1). Bu kelime aslında, hiç bir şekilde özel bir inflamasyonu ve onun sonunda oluşan spesifik bir fibrozisi temsil etmez; yani sadece karaciğere has bir patolojik anite değildir. Halbuki aynı şekildeki kronik inflamasyon ve fibrozis olayları, pankreasta, böbrekte, troid bezinde ve diğer bir çok dokularda da olduğu halde bunların sirozundan bahsetmek âdet olmamıştır. Ayrıca sirozlarda "Portal" veya "post-nekrotik" gibi sıfatların kullanılması da yanlış kavramlara yol açabilecek isimlendirmelerdir. Hastalıkta her ne kadar kaba nodüler tip, küçük nodüler tip ve düzgün nodüler itip gibi morfolojik olarak birbirinden çok farklı görünen durumlar izlenebilirse de bunlar genellikle spesifik bir patogenezin delili ve sonucu sayılamazlar (2). Bu yazıda "siroz" kelimesi "karaciğerin yapısal disorganizasyonu" nu temsil etmek üzere ve biraz daha geniş bir anlamda kullanılmıştır.

Hastalığın bazı iyi bilinen sebepleri vardır ki aşırı alkol kullanmak, safra yolları obstrüksiyonları, organda fazla demir birikimi; parazitik infeksiyonlar ve venöz konjesyon bunların başında gelir. Otoimmün reaksiyonları; virüz infeksiyonları ve beslenme bozuklukları gibi diğer bazı nedenlerin de siroza yol açabileceğinden kuvvetle şüphe edilmekle birlikte, bunların etki mekanizmaları henüz anlaşılamamıştır. Bütün bunların yanı sıra, bizim bilmediğimiz diğer bazı nedenlerin de siroza yol açabilecekleri, ya da onun oluşumuna katkıda bulunabilecekleri asla uzak bir olasılık değildir.

Karaciğer hastalıklarıyla immünite arasındaki ilişkiler konu edildiğinde; klinik olarak ilk akla gelen hastalıklar kronik aktif hepatit, persisten ve rekürren viral hepatit, kriptojenik siroz, primer biliyer siroz ve fibrozan kolanjittir. Bu has-

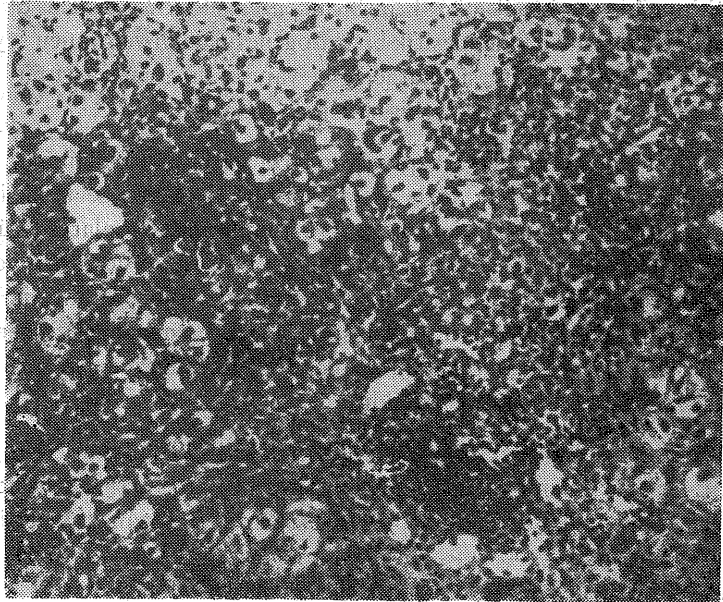
(1) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bilim Dalı Başkanı (x)

” ” ” ” ” ” Araş. Görev. (xx)

talıkların gerek klinik özellikler, gerek histopatolojik ve laboratuvar bulgular ve gerekse tedavi şekli ve sonuçları açısından gösterdikleri özelliklere kısaca da olsa değinmek, çeşitli karaciğer lezyonlarının oluşumunda immün reaksiyonların oynadıkları rolün önemini belirtme açısından her halde zorunludur.

Bugün etiyojisi ne olursa olsun, yerleşmiş bir kronik karaciğer hastalığında patogeneze immün olayların karışmamış olmasını düşünmek ve bunu kanıtlamak zordur. Bununla birlikte biz konunun demonstrasyonuna biraz da olsa açıklık getirebilmek için burada sadece, yukarıda adlarına değinilen hastalıklardan kısaca bahsedecek ve alkolizme bağlı sirozla, hemokromatoz, Wilson hastalığı, kardiyak siroz ve şistozomiazis gibi diğer hepatopatilere değinmeyeceğiz.

1. Kronik Aktif Hepatit: Persisten ve progressif bir hastalık olup, ya sinsi bir şekilde, ya da akut infeksiyöz hepatite benzer bir tablo içinde başlar. Erken dönemdeki histolojik belirtiler de akut hepatite benzer. Terminal patolojik durum kaba nodüler sirozdur. Bu değişiklikler 2 ile 4 yıllık bir süreyi gerektirir ve genellikle sirozla aktif hepatit belirtileri gerek histolojik yönden gerekse biyokimyasal bulgular yönünden birlikte bulunurlar. Bir hastaya kronik aktif hepatit diyebilmek için onda en az altı aydan beri devam eden sürekli ve ya tekrarlayan bir sarılığın yahut yüksek serum enzimlerinin bulunması, serum gamma globulininde yükselme ile karaciğerde yer yer periboluber piecemeal nekroz, hepatosellüler regenerasyon, lenfoid-plazma hücreleri infiltrasyonu, fibrozisve siroz gidiş belirtileri (RESİM: 1) gibi patolojik bulguların olması gereklidir. Bunların yanı sıra oto-



Resim: 1- Kronik aktif hepatit (6).

immun serolojik reaksiyonlarında, pozitif olması ve kortikosteroidlerle azotioprin gibi immunosupresif ilaçların hastalıkta düzelme sağlaması zorunludur.

Kronik aktif hepatitin tek etiyolojili belli bir hastalık mı, yoksa çeşitli nedenlere bağlı bir hastalıklar grubu mu olduğu henüz anlaşılamamıştır. Eğer bu ikinci olasılık doğru ise, lupoid hepatit veya otoimmun hepatit denilen antite, bu grup içinde bir konumuz açısından çok daha yakından ilgilendirecektir.

Bu klinik antitenin seks seçeneği bakımından S.L.E. a çok benzediği ve kadınlarda daha sık görüldüğü bilinmektedir. En çok 11 ile 20 yaş arasındaki kızları seçer. Kırk yaşa kadar bir azalma gösteren hastalık, ondan sonra tekrar artış göstermeye başlar ve 60 yaşın üzerinde de oldukça sık rastlanır.

Hastalığın kliniğinde hepatit belirtileri başta gelir. Ayrıca endokrin bozukluklara delil olacak şekilde akne ve strialara, haklı olarak bir multisistem hastalığını düşündürecek şekilde splenomegaliye, artraljilere, lupusa benzer döküntülere, hemolitik anemiye, trombositopenik purpuralara ve ülseratif kolitise de sıklıkla rastlanır. Burada splenomegali portal hipertansiyondan çok, anormal immun olayların retikuloendotelial sistem üzerindeki etkisine bağlanmaktadır. Bazı vak'alarda membranöz tipte bir glomerulitte bulunabilir (3).

Hastalığın en önemli ve spesifik biyokimyasal bulgusu sürekli ya da zaman zaman olan transaminaz enzim yüksekliğidir. Hastalığın aktif dönemlerinde bilirubin artışı, albuminde azalma ve bromsulfalein ekskresyonunda da bozukluklar görülebilir. Bazan % 10 grama kadar ulaşan bir gamma-globulin artışı hemen daima mevcuttur ve immun olayların işe karıştığının bir delili sayılır. Alkalın fosfataz yükselmesi hafiftir; buna karşılık flokulasyon testleri şiddetli bir pozitivite gösterirler. Hematolojik bulgular içinde en belirli olanlar anemi, lökopeni ve trombositopenidir. Ayrıca koagülasyon faktörlerinde eksiklik vs kemik iliğinde plazma hücresi artışı da bulunabilir.

Bu hastalıkta, immun bozuklukların büyük rolü olduğunu gösteren bir çok serolojik bulgular vardır. Antinuklear reaksiyonlar sıklıkla pozitifdir ve bu, klâsik L.E. hücresi testi ile gösterilebilir. L. E. hücresi negatif olanlarda immunofloresan tekniği ile bu antikorları vakaların % 60 ında saptamak imkânı vardır. Kompleman bağlayıcı antisitoplazmik antikorlar ise vakaların % 30 kadarında pozitif bulunmuştur. (4).

Yalnız, çeşitli serolojik testler içinde en spesifik olanı, yine immunofloresan metoduyla gösterilen "Düz kas antikorları" dır. Çünkü bu antikorlar SLE vak'alarında daima negatif olmasına karşın kronik aktif hepatitlerde % 70 pozitifdir. Bu düz kas antikorları-insan kası için özgül olmayıp, insandan amfibialara kadar tüm hayvanların her dokusundaki düz kaslara karşı immun reaksiyon gösterirler-(5). Kronik karaciğer hastalıklarında romatoid faktörlerin yani antigammaglobulin antikorların sıklıkla pozitif bulunduğunu ileri sürenler vardır (6). Bonomo ve

arkadaşları, karaciğer hastalıklarında meydana gelen romatoid faktörlerin bu organdaki lenfoid hücreler, lenfositler, plazma hücreleri ve kupffer hücrelerince sentez edildiğini göstermişlerdir (7).

Kronik aktif hepatit vak'alarının az bir kısmında (%20) mide parietal hücrelerine karşı; biraz daha sık olarak ta (%28) tiroid dokusu na karşı antikorların olduğu bilinmektedir. Lupoid hepatitlerde ise hemen her on vak'adan birinde pozitif Coombs testine ve bazen şiddetli hemolitik anemilere rastlanır.

Gerek kronik aktif hepatit, gerekse lupoid hepatit vak'alarında, en sık rastlanan serolojik bulgulardan biri de hipergammaglobulinemidir. Başta IgG olmak üzere her üç major immunglobulin sınıfında birden belirgin bir artış görülür. Özellikle IgG artışı konusundaki incelemeler, bu gammaglobulinin, karaciğere infiltre olan ve çoğunluğu plazma hücrelerinden kaynaklanan pironinofilik hücreler ve bir takım fagositik-sekretuar retikuloendotelial hücrelerce sentez edildiği kanısını uyandırmıştır. Fakat sirozlarda dahil olmak üzere bir çok kronik karaciğer hastalığında, immunoglobulin sentez eden hücrelerin, yani plazma hücrelerinin ve onun pironinüfilik tip komponentinin dalakta kırmızı pulpada, lenf düğümlerinde medullar kordonlar içinde ve ayrıca kemik iliğinde belirgin bir artış gösterdiği ve bu artışın immunoglobulin artışına paralel olduğu gösterilmiştir (8).

Karaciğer hastalıklarındaki hipergammaglobulineminin aşırı bir antikor yapımının sonucu olduğu bilinmekle birlikte, antijenik kaynak konusundaki bilgilerimiz çok yetersiz ve dağınıktır. Örneğin, lupoid hepatitte bol miktarda antikor ulaşmasına rağmen bunların hiç birisi karaciğere karşı özgül değildir (9). Burada hipergammaglobulineminin nukleer ve sitoplazmik antijenlere, düz kaslara, gammaglobulinlere veya bir virusa karşı oluşması mümkündür. Diğer bir olasılık ta lenfoid sistemde fonksiyonel değişmeye bağlı olarak, hücrelerin anormal şekilde "nonspesifik" immunoglobulin yapmaya başlamaları ve bu durumu sürdürmeleridir.

Kronik hepatitte, detaylı olmamakla birlikte, karaciğer dokusunun invitro lenfosit transformasyonu üzerine olan etkileri incelenmiş ve lenfositlerin bazı karaciğer komponentlerince sensitize edilmiş olabileceği sonucuna varılmıştır (10).

Karaciğer hastalıklarında immunité yönünden üzerinde durulması gereken önemli konulardan biri de Avustralya antijenidir. Bu antijen serumda immunopresipitasyon tekniği ile saptanabilir ve kanda serum hepatit virusunun varlığını kanıtlar. Bu antijen, uzun inkubasyon periyodlu tip hepatitte daima pozitifdir ve genetik predispozisyonu olanlarla immün yetersizliği bulunanlarda "sürekli antijenemi" durumu oluşabilir. Bu konudaki çalışmalar, Au antijeni ve patojenite yönünden iki tip kronik aktif hepatitin bulunduğu gerçeğini ortaya çıkarmıştır. Bunlardan biri otoimmün veya lupoid tip olup, Au antijeni negatif ve otoantikor pozitifdir; diğeri ise persisten viral hepatit tip adını alır ve Au antijeni pozitif,

fakat otoantikör negatiftir. Yalnız serolojik özellikler yönünden bu iki tip arasında girişimlerin olduğuda bilinmektedir.

Burada kronik yönden dikkati çeken diğer bir özellik daha vardır ki bu, çeşitli karaciğer hastalıklarıyla, diğer otoimmün hastalıkların oldukça sık bir şekilde birlikte bulunmalarıdır. Buna örnek olarak Sjögren sendromu, interstisyel pulmoner fibroz, ülseratif kolit, membratöz glomerulonefrit ve bazı tiroid hastalıkları gösterilebilir (11).

Kronik aktif hepatit patogeneğinde immün olayların önemini kanıtlayan başlıca hususlardan biri de karaciğerdeki histopatolojik değişiklikleridir. Bunların başlıcaları düzensiz piecemeal tipte hepatosellüler nekroz; portal kanallarda yoğun lenfosit infiltrasyonu ve bazen germinal merkezleri de olan follikül oluşumu; portal traktus içinden sızdıkları sanılan bol miktarda pironinofilik plazma hücreleri ve lobüllerin bağ dokusu ve lenfoid hücrelerden oluşan septalarla invazyon sonucu parçalanmalarıdır. Bu olaylar kaba nodüller siroz şeklinde bir terminal patoloji ile sonlanırlar.

2. Persisten ve Rekürren Viral Hepatit: Hastalık klinik olarak akut infeksiyöz hepatite benzer. Yalnız gidişi ondan farklıdır. Bu gidiş ya hepatomegali, transaminaz yüksekliği ve hiperbilirubinemi bulgularının ara vermeksizin altı aydan daha uzun bir süre devam etmesi ya da hecmeler şeklindeki transaminaz yükselmeleri ve akut hepatitin histopatolojik bulgularının görünüp kaybolması şeklinde dir.

Hastalık nadiren siroza dönüşebilirse de genellikle benign kabul edilir. Burada olayın, hepatotropik bir virusun sürekli varlığına bağlı olduğu sanılmaktadır.

3. Kriptojenik Siroz: Bu isim ilk olarak Dible tarafından 1951 yılında, klinik ve laboratuvar olarak hiç bir belirti vermeyen, fakat ancak postmortem olarak tanı konan sirozlar için, kullanılmıştır. Terim daha sonra anlam ve kapsam değişikliğine uğratılmış; bilinen hiç bir etiolojiye bağlanamayan fakat bir sirozun tüm klinik ve laboratuvar belirtileriyle bulgularını içeren vak'alar kriptojenik siroz adı altında incelenmiştir.

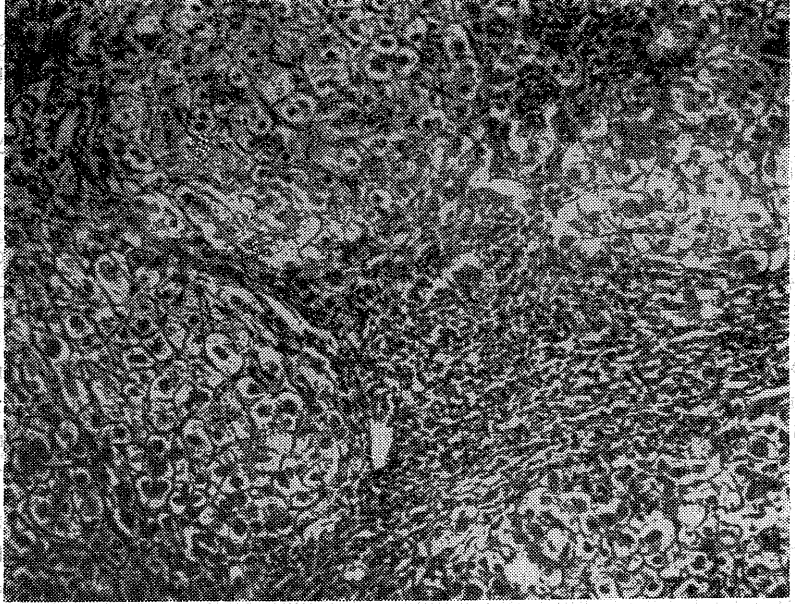
Hastalığın etiolojisi bilinmemektedir. Alkolizm ve kronik aktif hepatitle ilişkisi olabileceğinden şüphe edilmektedir. Aslında kriptojenik sirozla kronik aktif hepatit arasında, biyokimyasal, histopatolojik ve serolojik yönden belirgin bir girişim vardır. Bu nedenle bazıları bir kısım kriptojenik siroz vak'alarının, kronik aktif hepatitin son dönemi olabileceği inancındadırlar.

4. Primer Biliyer Siroz: Bu hastalık obstrüktif biliyer siroz, fibrozan kolanjit ve ilaçlara bağlı allerjik kolestazla birlikte kolanjitik kolestatik tipteki kronik karaciğer hastalıkları arasında zikredilir.

Hastalığın kliniğine kolestazın başlıca belirtileri olan ilerleyici sarılık şiddetli kaşıntı, yağ ve yağda eriyen vitaminlere ait emilim bozukluğu, ksantomalar ve

ksantelasmalar hâkimdir. Ayrıca orta derecede bir hepatosplenomegali de bulunur. Başlıca biyokimya bulguları alkalen fosfataz, bilirubin ve kolesterolde bariz, enzimlerde ise hafif yükselmedir. Albumin önemsiz bir azalma gösterebilir. Bu hastalıkta mitokondrium antijenlerine karşı antikor oluşumu vak'aların % 75 ile % 100 ünde saptanabilir ve kompleman bağlayıcıdır. Ayrıca düz kaslara karşı antikor oluşumu da % 50 dolaylarındadır. Hastalarda meydana gelen otoantikorlar hemen tümüyle I gM tipindedir (12).

Primer biliyer sirozda belli başlı histopatolojik bulgular (Resim: 2) portakal traktuslarda lenfoid hücre akümülyasyonu ve bazen germinal merkez formasyonu, az miktarda plazma hücresi infiltrasyonu, perikolanjioler veya periduktular konsantrik fibroz, biliyer kanallarda nekroz epitel atipizmi, safra kanallarında azalma, atipik şekilde safra kanalı proliferasyonu, bazen sarkoide benzer granülomlar ve karaciğer lobüllerinin fibroz doku ile disseke olmasıdır (13).



Resim: 2- Primer biliyer siroz 10x15 (6).

Bütün bu bulgular patogeneizde immunitenin önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Bazılarında kronik aktif hepatit, primer biliyer siroz ve kriptojenik sirozun "otoimmün hepatitler" başlığı altında bir bütün halinde incelenmek istenmesinde bu yönden haklılık vardır.

5. Fibrozan Kolanjit: Bu hastalık ya ekstrahepatik ya da intrahepatik safra yollarının fibroz değişime uğrayarak kalınlaşması sonucunda meydana gelir ve sık

olarak kolitis ülseroza ile birliktedir. Hastalığın intrahepatik tipine perikolanjit te denilir ve klinik olarak primer biliyer siroza benzerse de histopatolojik olarak ondan farklıdır. Bu hastalığın etiyojosi ve patogenezi bilinmemektedir. İmmunitenin rolü ise aydınlığa kavuşturulamamıştır.

Buraya kadar anlatılanlardan anlaşılabilceğı gibi, belli başlı bazı karaciğer hastalıklarında ve bu arada bazı siroz tiplerinde; etiyojisinin türüne bakmaksızın, patogenezi immun olayların büyük rolü olduğı, gerek klinik belirti ve bulgularından, gerekse sero-immunolojik test sonuçlarından ve patolojik incelemelerden kolayca ortaya çıkmaktadır. Bunu, kortikosteroid ve diğcr immunosupressiflerle yapılan tedaviler sonucunda elde edilen klinik, laboratuvar ve histopatolojik düzeltilmeler de desteklemektedir. Bilindiğı gibi kortikosteroidlerin kronik aktif hepatit tedavisinde ilk olarak kullanılmaya başlaması 1950 yılına rastlar. Thiopürinlerin yani azathioprine ve 6- mercaptopurine'nin tedaviye girmesi ise uzun yıllar sonra olmuştur. Bu tedaviler hastalarda bir yandan klinik düzelmeye sağlarken, bir yandan da laboratuvar bulgularını düzeltir; Transaminazlar ve bilirubin normale döner, BSP eksresyonu düzelir, albumin sentezi artar ve yüksek gammaglobulin değcrlerinde inisiyal değcrlerine iner (14).

Çeşitli karaciğer hastalıklarının patogenezi immun olayların ne kadar önemli bir rol oynadıkları konusundaki bu genel gözlemler bizi çok önemli bir soru ile karşı karşıya getirmektedir. Etiyojistik etkenin alımından sonra hastada karaciğerle bağışıklık arasındaki ilişkilerde ne gibi değişiklikler olmakta; bu ilişkiler nasıl sürdürölmekte ve karaciğerdeki değişikliklerin yanı sıra bağışıklıkta da bir takım değişiklikler meydana gelmekte midir ve bunlar nelerdir?

Yukarıda kısaca değinilen karaciğer hastalıklarının çeşitli özellikleri göz önüne alındığında; bunları otoimmun hastalıklar spektrumu içinde değcrlendirilmenin uygun olacağı kolayca anlaşılır. Böyle bir yaklaşım bizi immunitc kavramı üzerine eğilmek zorunda bırakır. Otoimmun hastalıkları bu gün, belki tam olmakla birlikte, bir organizmada, onu oluşturan çeşitli dokularla, bağışıklık sisteminin antijenite yönünden uyumlarının bozulması sonucunda ortaya çıkan patolojik durumlar olarak tanımlamak mümkündür. Bu tanımdan da anlaşılabilceğı gibi, otoimmun hastalıkların oluşumuna ve sürdürölmesine neden olabilecek çeşitli olasılıklar düşünülebilir. Bu konuda başlıca üç teori vardır: Bunlardan biri "yasaklanmış koloni" teorisidir. Bu teoriye göre immun sistemin başlıca yapılarından biri olan lenfositlerde değışim meydana gelmektedir. Bilemediğimiz nedenlerle oluşan ve çoğalmalarını sürdüren bu anormal, yeni lenfosit popülasyonu organizma ve onun yapı taşları için yabancıdır. Onları antijenik olarak algılar ve saldırıda bulunur; yani genel bir tepkimeye geçer. Bunun sonucunda da çeşitli doku ve organlarda inflamatuvar olaylar, zedelenmeler ve hastalıklar ortaya çıkar. Bu anormal lenfositlerin oluşları ve çoğalmalarına, diğcr normal lenfositlerin engel olmamalarının sebebi, yeni popülasyonda yüzey antijenlerinin çok zayıf oluşu ya

da hiç bulunmayışları olabilir. Böylece patolojik lenfositler immün denetiminden kurtularak çoğalmakta ve kendi yapı taşlarına sardırıya geçmektedir. Lenfositlerdeki bu köklü değişimin kesin nedenleri ve genetik yönden patolojisi bugün tümüyle karanlıktır.

Otoimmün hastalıkların oluşumu konusunda ileri sürülen varsayımlardan ikincisi "immün yetersizlik" tir. Bu-varsayım göre, bir otommün hastalıkta ilk fazda bir immün yetersizlik gelişir. Özellikle sellüler bağışıklık ve gecikmiş tipte aşırı duyarlılık bozulur. Bu durum bir bakıma, lenfositlerin sayısal ya da fonksiyonel yetersizlikleri anlamını taşımaktadır. Bunu, organizmada genetik ve antijenik yönden ona yabancı olan lenfositlerin oluşması ve immün yetersizlik ve denetim bozukluğu nedeniyle kolayca çoğalmaları izler. Bu dönemden sonra olayların oluş ve gidişi birinci varsayımda anlatıldığı gibidir.

Otoimmün hastalıkların patogenezi ile ilgili üçüncü varsayım "sekestre olmuş antijenler" i içermektedir. Bilindiği gibi vücutta bazı organlarımızda genel dolaşımla ilişkileri minimal düzeyde olan ve bu nedenle immün sistem tarafından yeterince tanınmadığı sanılan bazı dokusal maddeler vardır. Bunların başlıca örnekleri tiroidin kolloid maddesi gözde korpus vitreum ve beyindeki bazı maddelerdir. Bu maddeler dolaşıma fazla miktarda geçmedikleri sürece immün sistemde bir tepkime uyandırmazlar; yalnız infeksiyon, kanamalar ve diğer çeşitli doku zedelenmesine yol açan nedenler yüzünden bu dokularla kan dolaşımı arasındaki barier yıkılırsa, sekestre olan madde kana, bol miktarda geçmeye başlar ve bu da immün tepkimeye yol açar. Bunun sonucunda ya humoral bağışıklık yoluyla antikorlar oluşacak, ya da sellüler bağışıklık reaksiyonları aracılığıyla, sekestre antijenleri bulunduran dokularda çeşitli zincirleme immün olaylar gelişerek doku zedelenmeleri yani optimum hastalıklar ortaya çıkacaktır.

Bu çok kısa ve klasik açıklamadan hemen anlaşılabileceği gibi; bir çok karaciğer hastalığında, özellikle daha önceki sayfalarda kısaca değinilmiş olanlarda, olayların gelişim ve gidişini yalnızca karaciğer açısından ele alıp değerlendirmeye çalışmak çok eksik ve belki de çok yanlış olur. Bir karaciğer hastasında organın hastalığından çok, organizmanın hastalığını düşünmek; yani karaciğerin yanı sıra; diğer sistemler de de; özellikle immün sistemde de köklü ve belki de irreversibl değişikliklerin meydana geldiğini düşünmek pek yanlış olmasa gerekir. Burada akla gelen bir soru da R.E.S. nin bir parçası olarak, karaciğerin immün olaylardaki yeri ve rolünün ne olduğudur. Fissinger "Hasta, karaciğerini koruyacak yerde, karaciğerine karşı kendisini korumayı tercih eder", derken herhalde, onun zedelenmesinden çok immunitede rol oynayan bir R.E.S. parçası olarak diğer dokuları zedelenmesinin daha önemli olduğunu vurgulamak istemiş olabilir (15). Bu şüphesiz, kanıtı zor olan bir iddiadır. Yalnız çeşitli klinik ve laboratuvar çalışmalar, karaciğer hastalıklarının bir çoğunda, humoral ve sellüler bağışıklıklarda, genellikle hiperaktivite şeklinde, hatta ağırsif denilebilecek, bazı köklü de-
ğişiklikler olduğunu göstermektedir.

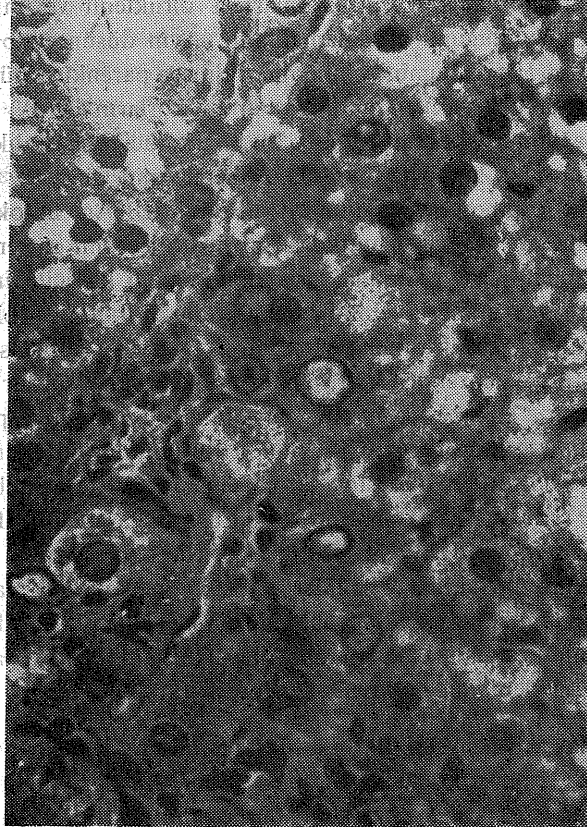
şikliklerin oluştuğunu; bunun immun sistemde transformasyonlar ve organizma için yabancılaşma gibi bazı durumları da içerebileceğini düşündürmektedir (16). Çeşitli karaciğer hastalıklarında; bu organın yanı sıra diğer bazı sistemlerde de hastalıkların gelişmesi ve bunların immun tipte hastalıklar olmaları, etiyolojik etken ya da etkenlerin, karaciğerle birlikte immun sistemi de bozukluklarını ve otoimmun olayları başlattıklarını haklı olarak akla getirir. Burada her şeye rağmen genetik bir predispozisyonun varlığını inkâr etmek her halde yanlış olur.

Çünkü bunu destekleyici çalışma sonuçlarına literatürde seyrek olmayarak rastlanmaktadır (17).

Bunlardan başka, karaciğer hastalıklarının bir kısmında, klinik ve özellikle laboratuvar bulgulara ait patolojileri yalnızca karaciğer parankim bozukluğu açısından değerlendirmek olanak dışıdır. Örneğin gammaglobulin fraksiyonundaki mono- ve poliklonal artışların, karaciğerin sekestrasyon yetersizliğiyle açıklanabilmesi zordur. Çünkü bu durumda monoklonal artışlar için başka bir açıklama yolu bulmak gerekecektir. Ayrıca bu globulin artışları, hemen daima mononukleer, yani lenfo ve plazmositer hücre infiltrasyonlarıyla birlikte ve immun sisteme ait bir fonksiyon bozukluğunu vurgulamaktadır. Aynı düşünce albumin düşüklüğü için de geçerlidir. Hipoalbuminemisinin yine yalnızca parenkim hücre yetersizliğine bağlı olmadığı; bir çok vak'ada antialbumin antikorların (AAA) meydana geldiği ve albumini bağladığı saptanmıştır (18). Bu bize karaciğer hastalıklarındaki immunité bozukluklarında, karaciğer parankim hücrelerinin yüzey ve çekirdeklerindeki çeşitli antijenik komponentler yanında (HBsAg, HBcAg, mitokondiriumlar) bu hücrelerin ürünlerine karşı da antikorların oluşabileceğini göstermektedir. Fakat immunité açısından durumun bu kadarla da kalmadığı, karaciğerin yanı sıra, onunla hiçbir ilgisiz olmayan çeşitli dokulara karşı da antikorların oluşabildiği görülmektedir. Bunun en klasik örnekleri romatoid faktör ve düz kaslara oluşan antikorlardır (12). Buna benzer örnekler, şüphesiz, araştırmalar sürdürüldükçe, daha da artacaktır. Yalnız, bir çok otoimmun hastalıkta olduğu gibi; spektrum içindeki karaciğer hastalıklarında da bireyin immun durumunu değerlendirmeye yönelik in vivo ve in vitro testler; bu sistemde bir yetersizliğin de gelişebileceğini göstermektedir (19). Örneğin, gecikmiş tipte aşırı duyarlılığa ait DNCB ve tüberkülin deri testlerinin yanı sıra; lenfosit blastojenezi, rozet formasyonu ve benzeri bazı in vivo testlerdeki bozukluklar sellüler bağışıklığın; bazı vak'alarda ağır şekilde baskı altına alındığına birer delil sayılabilirler. Yine, bazı vak'alarda bazı immunoglobulin tiplerinin azalmaları ise humoral bağışıklıkta dolaylı ya da dolaysız bir yetersizliğin gelişebileceğini gösteren delillerdir (20).

O halde, karaciğer hastalıklarının bir kısmında ve bazı siroz vak'alarında, etiyolojik nedenin tipine bakmaksızın, bazı immunité bozuklukları da gelişmekte ve olay "immun bir karaciğer hastalığı" olmaktan çok "otoimmun bir multisistem hastalığı" tablosuna dönüşmektedir. Bütün bunlar klinik pratiğine ne getirmek-

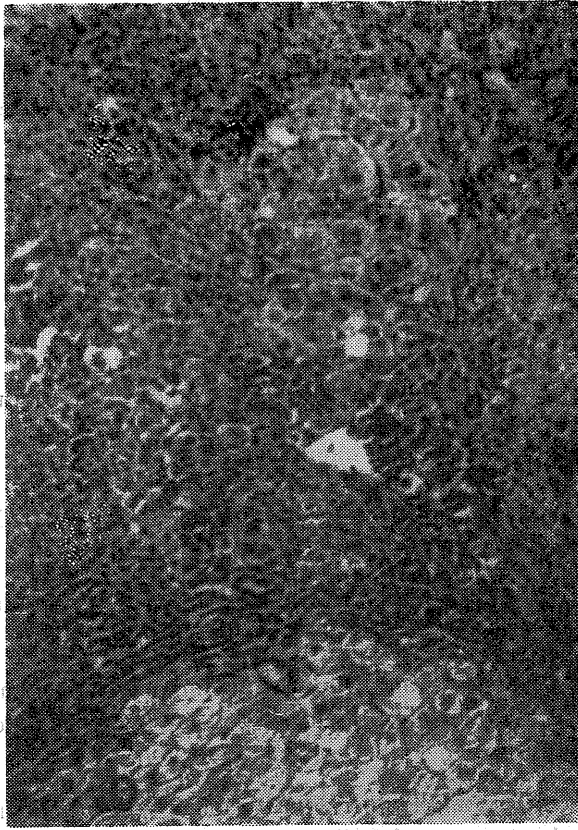
tedir? Burada, olayların gidişinde ve belkide ait "son"un saptanmasında en önemli etkenlerden birinin "immunité-otoimmunité" çerçevesi içinde yer aldığı anlaşıldığına göre (Resim 3). klinikte ve bu husus artık rutin olarak ele alınmalı, incelenmeli, değerlendirilmeli ve tedavi de göz önünde tutulmalıdır. Kronik bir karaciğer hastasında, örneğin bir siroz vak'asında, her şeyi sadece karaciğer fonksiyon testleri ve portal hipertansiyon açılarından görmek ve düşünmek devri artık geçmiş olmalıdır. Hastalarda, olanaklar elverdiğinde, bir immunité bozukluğu olup olmadığı, özellikle otoimmun bir olaya delil sayılabilecek klinik ve laboratuvar bulguların bulunup bulunmadığı özen ve dikkatle araştırılmalıdır. Böyle bir durum saptandığı takdirde karaciğer bu açıdan da bir değerlendirilmeye alınmalı, yani, enzimlerde yükselme olup olmadığı, bilirubinemi ve diğer laboratuvar incelemelerinin yanı sıra, mümkünse her vak'ada iğne biopsisi yapılarak yuvarlak hücre infiltrasyonu iyice tetkik edilmelidir. Böyle bir hastada bu incelemelerin sonucunda "immun-otoimmun olayları"nın varlığına ait bazı deliller elde edildiği takdirde klinisyen artık kendisini" yalnızca semptomatik tedavi ile yetinmek zorunda



Resim-3: A: Bir otoimmun (örneğin Kronik) hepatit

A dark, textured, and heavily scratched surface, possibly a book cover or endpaper, showing significant wear and tear. The surface is covered in numerous fine scratches, dust specks, and larger scuffs, giving it a gritty, aged appearance. The lighting is uneven, with some areas appearing slightly brighter than others, highlighting the texture and damage.

Q. E-11254



Resim: 3- Wilson hastalığında karaciğer lezyonu (6)

A) presemptomatik safha; sitoplazmik yağ damlacıkları, glikojen nukleusları ve periportal infiltrasyon, B) Semptomların başladığı ilk safha; hücreler içinde bakır rubanic acid ile pigment çöktürüleri.

C) Anormal karaciğer fonksiyon testleri ile başlangıç halinde fibrozis,

D) Aktif siroz. (Her dört safhada da histopatolojik özellikleri başlıcalarından birini mononükleer hücre infiltrasyonlarının oluşturduğu açıkça görülmektedir).

kalmak" tan bir adım daha ilerde görebilir. Bu, immunosupresif tedavinin, akılcı bir şekilde kullanılabileceği noktadır. Özellikle ilerlemiş siroz vak'alarında, böyle bir tedavinin ne yararı olabilir diye sorulabilir. Elde immunosupresif tedaviyi gerekli kılacak kadar delil varsa; sorunun cevabını tedaviden sonra vermenin da ha doğru olacağı ortadadır. Hekim, burada "elde kalan sağlam karaciğer dokusunu kurtarmaya çalışmak" zorundadır. Eğer bunu başarabilirse ve yeterli miktarda doku kurtarabilmişse bu belki bir insanın hayatını, ya da hiç değilse, bir kaç yılını kurtarmak olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Popper, H., What are the major types of Hepatic Cirrhosis? In F.j. Ingelfinger, A. S. Relman, and M. Finland (Eds.) controversy in internal medicine, Philadelphia: Saunders, 1966.
2. Popper, H. and Schaffner, F. Hepatic cirrhosis: A problem in communication. *j. Med. Sci.* 4: 1, 1968.
3. Benner, E. j., Gourley, R. T., Cooper, R. A., and Benson, j. A. Chronic active hepatitis With lupus nephritis. *Ann. Intern. Med.* 68: 405, 1968.
4. Asherson, G.L. Antibodies against nuclear and cytoplasmic cell constituents in systemic lupus erythematosus and other diseases. *Brit. j. Exp. Path* 40: 209, 1959.
5. Whittingham, S., Irwin, j., Mackay, I. R., and Smalley, M. Smooth muscle autoantibody (SMA) in " autoimmune " hepatitis, *Gastroenterology* 51: 499, 1966.
6. Atwater, E. C. and Jacox, R.F. The latex-fixation test in patients with liver diseases. *Ann. Intern. Med.* 58: 419, 1963.
- 7- Bonomo, L., Tursi, A., and Minerva, V. Immunofluorescence study of rheumatoid factor in liver tissue of patients with rheumatoid arthritis and hepatic diseases. *j. Path. Bact.* 92: 423, 1966.
8. Glagov, S., Kent, G., and Popper, H. Relation of splenic and lymph node changes to hypergammaglobulinemia in cirrhosis, *Arch. (Chicago)* 67: 9, 1959.
9. Doniach, D., Roitt, I.M. Walker, j. G., and Sherlock, S. Tissue antibodies in Primary biliary cirrhosis, active chronic (lupoid) hepatitis, cryptogenic cirrhosis and other liver diseases and their clinical implications, *Clin. Exp. Immun.* 1: 237, 1966.
10. Tobias, H., Safran A. P., and Schaffner, F. Lymphocyte stimulation and chronic liver disease. *Lancet*, 1: 193-1967.
11. Dubois, E.L. Lupus erythematosus, lupoid syndromes and their relation to the collagen diseases: Part 2. *Postgrad. Med.* 32: 568, 1962.
12. Macak j. Antibodies against mitochondria and smooth muscle in Primary biliary cirrhosis. *Cesk Patol.* 12 (4): 175-9, Nov 76.
13. Baggestoss, A.H., Foulk, W. T., Butt, H. R., and Bahn, D.C. The pathology of primary biliary cirrhosis with emphasis on histogenesis. *Amer. j. Clin. Path.* 42: 259, 1964.

14. Mackay, I.R. Chronic hepatitis: Effect of prolonged suppressive treatment and comparison of azathioprine with Prednisolone, *Xuart. j. Med.* 37: 379, 1968.
15. Vuitton D. et al. The immune responses and the liver. *Gastroenterol Clin Biol* 1 (10): 799-820, Oct. 77.
16. Necolaescu T. et al. Changes in immune reactions (Cellular and humoral) in the development chronic hepatopathi *Es. Rev. Med. Interna* 29 (5): 433-40 Sep-oct 77.
17. Eddleston Al. Genetically determined immune hyperreactivity in human liver disease. *Proc. R. Soc. Med* 70 (8): 525-9, Aug. 77.
18. Buligecu L. et al. Significance of antialbumin antibodies in chronic liver disease. *Rev. Med. Intern.* 29 (4) : 363-70, jul-Aug 77.
19. Koyama S. et al. Liver tissue HBsAg distribution and cellular immunity in liver disease, *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi.* 74 (9): 1136-45, Sep 77.
20. Zuberi, S. j. et al. Immunoglobulins in liver disease *JAMA.* 27 (9): 391-2, Sep 77.

SUMMARY

LIVER DISEASES AND IMMUNITY

Liver cirrhosis can be described as a chronic and diffutees inflammatory condition of this organ, in which there is a progressive connective tissue proliferation and degenerative-regenerative changes caususing destruction of architecture and damage of parenchimal cells.

If one searches the literature of immunology of last ten to fifteen years it is seen that some types of liver cirrhosis were already included into non-organ specific autoimmune diseases and henceforth many investigations are present for various antigens and their role on the etiology and pathogenesis of cirrhosis without taking its classifications into concideration.

Cirrhosis was discussed briefly in this article from the point of wiew of immune and autoimmune factors on etiology and pathogenesis.