

Kronik Karaciğer Hastalıklarında İmmunolojik Özellikler

İlay OKTAY*
Faruk MEMİK**
Osman MANAVOĞLU***

ÖZET

Kronik karaciğer hastalıklarındaki immunolojik özellikler gözden geçirildi. Bu immunolojik özelliklerin tanı, tedavi ve kronik karaciğer hastalığının takibinde kullanımları tartışıldı.

SUMMARY

Immunologic Aspects of Chronic Liver Diseases

The immunological characteristics of chronic liver diseases has been reviewed. The use of this immunological aspects in the diagnosis, treatment and follow up of the chronic liver disease is discussed.

İmmunolojideki yeni gelişmeler bazı karaciğer hastalıklarında özellikle kronik hepatitler, biliyer siroz, alkolik karaciğer hastalıklarında tanı, tedavi seçimi ve takip-te önemli gelişmeler sağlamıştır¹⁻⁴. Bu nedenle kronik karaciğer hastalıklarındaki immunolojik değişimler incelenmiş ve bunların tanı kriteri olarak kullanılması, immun cevaba göre immunsupressif veya immunstimulan tedavi uygulanması ve bu immunolojik parametrelerin hastalığın takibinde kullanılması ile ilgili araştırmalar gözden geçirilmiştir.

Hümonal ve Hücrel İmmunite ve Karaciğer

Karaciğerin immunolojideki en önemli görevi eksojen antijenleri retikuloendothelial sistem vasıtasıyla uzaklaştırmasıdır¹⁻⁵. Karaciğerde immunreaktiviteden so-

* Uzm. Dr.; Bursa Devlet Hastanesi İç Hastalıkları Uzmanı.

** Prof. Dr.; Uludağ Univ. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

*** Yrd. Doç. Dr.; Uludağ Univ. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

rumlu hücreler, humoral immunitede rol alan ve immunglobulin sekrete eden plazma hücreleri ve sellüler immunitiyi sürdüren T lenfositleridir. T lenfositleri aynı zamanda humoral immün cevapta da yardımcı T hücreleri veya baskılayıcı T hücreleri vasıtasıyla rol alır^{1.6-8}.

Karaciğer hastalıklarında hepatik antijenler ve immün kompleksler gösterilmiştir. Nükleer, mitokondrial, mikrozomal, bazal membranlar gibi organa özgül olmayan antijenlere karşı antikorların saptanması hepatik hasarlanmanın tanınması ve takibinde kullanışlıdır^{5.9}. Kronik aktif hepatitiste gösterilen membran antijenler viral hepatit ve akut karaciğer nekrozunda bulunan stoplazmik antijenler, alkolik hepatitiste gösterilen alkolik hyalin antijenler gibi birkaç organa özgül antijen de tespit edilmiştir¹.

Akut ve kronik viral hepatit, biliyer siroz ve alkolik hepatitte immün kompleksler gösterilmiş ve karaciğer hastalıklarındaki sistemik belirtiler ve kompleman düşüklüğü immün komplekslerin varlığı ile açıklanmaya çalışılmıştır^{1.7}. Komplemanın karaciğer disfonksiyonundan bağımsız olarak immünolojik reaktivitede tüketildiği gösterilmiştir. İmmün komplekslerin hepatik nekroz gelişiminde önemli bir etken olduğu düşünülmektedir¹.

Hepatik antijenler ve immün komplekslerin yanında humoral immünite değişikliklerinden en önemlisi bazı karaciğer hastalıklarındaki immunglobulinlerin artmış olmasıdır. Sirozda tüm immunglobulinlerin arttığı, biliyer sirozda IgM in arttığı, alkolik karaciğer hastalığında IgA nin arttığı, kronik aktif hepatitte IgG nin arttığı bulunması karaciğer hastalıklarında humoral immünite değişikliklerinin önemini göstermektedir^{3.4.10.12}.

Hüresel immünite değişiklikleri ile ilgili çalışmalar ise daha yenidir. Özellikle baskılayıcı T hücresi fonksiyonlarının kronik karaciğer hastalığında azaldığı bulunmuş, bu fonksiyonların takibinin karaciğer hasarının izlenmesine yardımcı olabileceği düşünülmüştür^{7.8}.

Karaciğer hastalıklarının tanısında immünolojik metodların kullanımı:

- 1- Humoral immünite için: İmmunglobulinler (IgA, IgG, IgM), kriyoglobulinler, nükleer mitokondrial, mikrozom ve düz kas antikorları serum komplekslerinin araştırılması.
- 2- Etyolojik faktörlerin tespitinde serolojik çalışmalar: Hepatit A ve B antijen ve antikorları, dolaşan antijenler ve antikorlar, karaciğere özgü antijenlerin araştırılması.

İmmunolojik Yönleri Olan Karaciğer Hastalıkları

Kronik Hepatitler:

Altı aydan uzun süren kronik inflamatuvar karaciğer hastalığı şeklinde tanımlanır⁵. Patolojik yönden kronik persistan hepatit ve kronik aktif hepatit olmak üzere iki tiptir.

Kronik persistan hepatit benign nonprogressif olduğuna inanılan bir hastalıktır. Genellikle viral hepatit atağından sonra olur. Histolojik görünümde esasta lobüller yapılar korunmuş olup, portal bölgede lenfosit, plazma hücreleri, nötrofil euzinofilik infiltrasyon ile karakterizedir⁵. Fibrosis yoktur veya minimaldir. Serumda intermittan olarak transaminaz ve bilirubinlerin orta derecede yükselmesi saptanır.

Prognoz iyidir. Kronik persistan hepatitte otoimmün serolojik testler negatiftir^{12, 13}.

Kronik aktif hepatit progressif veya kendi kendini sınırlayan, multi sistemi tutan, immunolojik bozukluğun delilleri olan siroza öncelik eden bir hastalıktır^{5, 13}. Histolojik olarak hepatitlerin piecemeal nekrozu ile beraber parankim içine yayılan kronik portal bölge inflamasyonu ile intralobüler septo oluşumu belirgindir. Kronik aktif hepatitle sınıflama tablo I'de görülmektedir⁵.

Tablo: I
Kronik Aktif Hepatitte Etyolojik Sınıflama

Otoimmün (Lupoid)
Hepatitis B virüs
Non A, non B virüs (kısa inkübasyon)
Non A, non B virüs (uzun inkübasyon)
İlaç alımı (oksifenasetin, metildepa, izoniazid v.s.)
Alkol alımı
Wilson hastalığı
Sebebi bilinmeyen

Otoimmün hepatit genç ve orta yaşlı kadınlarda LE hücresi pozitifliği, ANA (antinükleer antikor) ve düz kas antikorlarının sık olması ile karakterizedir. Bunlarda HBsAg negatiftir.

Kronik aktif hepatitte major immunolojik veriler şunlardır:

- 1- HLA—B8 ve HLA—DW3 gibi doku antijenleri olanlarda daha sık bulunması⁵.
- 2- Karaciğer hücre membranına, çizgisiz kasa, nükleer, mitokondrial antijenlere karşı otoantikorların bulunması (Polimorfonükleer lökositlere karşı antinükleer antikor titrajı HBsAg negatif kronik aktif hepatitte yüksek bulunur ve tedavi ile düşer.)^{1, 9, 12, 13}.
- 3- IgG daha fazla olmak üzere IgM ve IgA hastaların % 75'inde yükselmiştir. Çok yüksek titrede IgG genellikle HBsAg negatif kronik aktif hepatit olanlarda görülür^{5, 12, 13}.
- 4- Düşük serum kompleman aktivitesi bulunur^{12, 13}.

Primer Biliyer Siroz

Orta yaşlı kadınlarda rastlanan intrahepatik kolestazisle karakterize bu nadir hastalığın patogeneğinde uzun zamandır immün mekanizmalar suçlanmaktadır. Bu hastalığı olan vakalarda çok sayıda dolaşan immün kompleksler ve kompleman sisteminin aktivasyonu saptanmıştır. Hipergammoglobulinemi, artmış serum IgM immunglobulini, antimitokondrial antikorlar en önemli karakteristikleridir ve teşhiste yardımcıdır^{1, 5}.

Alkolik Karaciğer Hastalığı

Kronik alkoliklerin sadece % 20'sinde siroz gelişmesi alkolik karaciğer hastalığında immunolojik rol üzerinde durulması gerektiğini düşündürmüştür¹⁴. Alkolik karaciğer hastalarında bulunan bir antijen olan alkolik hyalinin dolaşıma salındığında hücrenel ve humoral immunitiyi uyardığı bulunmuştur ve etanol ve alkolik hya-

linin fibrinogenezisi artırmada sinerjik oldukları saptanmıştır¹. Ayrıca alkolik karaciğer hastalığında serum immun globulin seviyeleri yükselir, hiperglobulinemi, dolaşan immun kompleksler alkolik hyalin antikorlar saptanabilir^{14,15}. Alkolik karaciğer hastalığında immunoglobulinlerin artışı B-hücrelerinin spontan artışına bağlı olarak immunoglobulin sentezinin artması ile açıklanmıştır¹⁶.

Yukarıdaki açıklamalar kronik hepatitler, primer biliyer siroz ve alkolik karaciğer hastalığında immunolojinin önemli rol oynadığını, teşhis ve hastalığın takibinde immunolojik araştırmaların yardımcı olabileceğini düşündürmektedir.

Kronik Karaciğer Hastalıklarında İmmunolojik Cevaba Yönelik Tedavi

Artık karaciğer hastalıklarında immun cevabın azalması veya immunolojik hiperaktivite olup olmadığı tespit edilmekte ve immunolojik aktiviteye yönelik tedavi yapılmaktadır^{1,13,17}.

İmmun cevabın azalması genellikle alkolik hepatit, primer biliyer sirozların çoğunda birçok kronik aktif hepatitte saptanabilir. Buna yönelik olarak Thymosin, Levamisol ve transfer faktör immun cevabı düzeltmek veya hepatik rezervi arttırmak için kullanılmıştır. Sonuçlar çok değişik ve yeterli bir fikir vermeyecek düzeydedir^{1,17}.

İmmunolojik hiperaktiviteye yönelik tedavi ise kortikosteroidler, azotioprin ve penisilamini kapsamaktadır^{17,18,19}. Otoimmun kronik aktif hepatitte kortikosteroid ve azotioprin kombinasyonu ile iyi sonuçlar ve uzun remisyon elde edilmiştir, fakat HBsAg pozitif kronik aktif hepatit'in seyrini ve siroz oluşunu belirgin etkilemediği söylenmiştir^{17,18,20}. Penisilamin ise kronik aktif hepatitte antifibrolitik ajan gibi kullanılmaktadır, hücre sel ve humoral immuniteye etkilidir¹.

Bu bilgiler ışığında bazı karaciğer hastalıklarının immunolojik yönü olduğu, bu immunolojik özelliklerin tanıda kullanılabileceği ve immun cevabın artış veya azalmasının tespit edilerek tedavinin yönlendirilmesi gerektiği, hastalığın takibinde de immunolojik verilerin bize tedavi sonuçları ile ilgili bilgi vereceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. KANAGASUNDARAM, N., CARROL, M.: Immunologic Aspects of Liver Disease. Symposium on Treatment of Liver Disease. Med. Clin. North. Am. 1979, 63: 631-642.
2. CZAJA, A., DAVIS, C., LUDWING, J., BAGGENSTOS, A., TASWELL, H.: Autoimmune features as determinants of prognosis in steroid treated chronic active hepatitis of uncertain etiology. Gastroenterology 1983, 85: 713-7.
3. LADEFOGED, K., ANDERSEN, P., JORGENSEN, J.: Autoantibodies and serum immunoglobulins in chronic liver diseases. Acta. Med. Scan. 1979, 205: 103-109.

4. TEPPA, A., MAURY, C.: Serum prealbumin transferrin and immunoglobulins in fatty liver, alcoholic cirrhosis and primary biliary cirrhosis. *Clin. Chim., Acto.*, 1983, 129: 279-286.
5. TAYLOR, K.B., HOWARD, C.T.: Gastrointestinal and liver Diseases in: Basic and clinical immunology (ed Fudenberg H.) V. th edition, Lange Medical Pub. Los Altos, California, 1984, p. 520.
6. ALEXANDER, G., NOURI-ARIA, K.T., EDDLESTON, A., WILLIAMS, R.: Contrasting relations between suppressor-cell function and suppressor cell number in chronic liver disease. *Lancet* 1983, 8337: 1291-3.
7. HOTTO, R., KURIKI, J., KAKUMU, S.: Loss of Suppressor T cel function and circulating immun complexes in chronic active liver disease. *Clin. Exp. Immunol.* 1981, 46: 375-381.
8. KASHIO, T., HOTTO, R., KAKUMU, S.: Lymphocyte suppressor cell activity in acutand chronic liver disease. *Clin Exp. Immunol.* 1981, 44: 459-466.
9. MELICONI, R., BARALDINI, M., ALBERTI, A., BORTOLLOTTI, F., REALDI, G., FACCHINI, A., GASBARRINI, G., LABO, G.: Circulating hepatocyte membrane specific autoantibodies in chronic active hepatitis typ B. Relation to virus replication activity and liver cell necrosis. *Dig. Dis. Sci.* 1984, 7: 620-4.
10. NALPAS, B., BOGNE, J., ZIMMERMANN, R., BERTHELOT, P.: La rapport Ig/IgM an cours des hepatites chroniques. *Gastroenterol Clin. Biol.* 1982, 11: 950-951.
11. RONG, P.B., KALSI, J., HODGSON, H.G.J.: Hyperglobulinaemia in chronic liver disease: Relationships between in vitro immunoglobulin syntesis, short lived suppressor cell activity and serum immunoglobulin levels. *Clin. Exp. immunol* 1984, 55: 546-552.
12. MAC KAY, J.R.: Immunologic Disorders in Liver Disease. In *Diseases of Liver* (ed Schiff L.) 4 th edition, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, Toronto, 1975, p. 779.
13. TYGSTRUP, N.: The therapy and classification of hepatic diseases. *Ann. Clin. Res.* 1982, 14: 148-153.
14. ZETTERMAN, R., SORREL, M.: Immunologic Aspects of Alcoholic liver Disease. *Gastroenterology*, 1981, 81: 616-29.
15. DELACROIX, D.L., KALSI, J., HODGSON, H.F.: IgA in alcoholic cirrhosis. *Clin. Exp. Path.* 1983, 80: 283-9.
16. KILIÇTURGAY, K.: İmmunologiyeye giriş, 1. Baskı, Yargıçoğlu Matbaası, Ankara, 1987, s. 95.
17. ARNOLD, W.: Was ist gesishert inter therapie virusin duzierter leberenkran-kungen? *Therapie Woche* 1984, 3: 4008-4016.
18. STELLAN, A., HEGARTY, J., PORTMANN, B., WILLIAMS, R.: Rando-mised controlled trial of azothioprine withdrawal in antoimmune chronic active hipatitis *lancet*, 1985, 23: 669-670.
19. ASCIONE, A., LINARDI, C.: Chronic active hepatitis (CAH) critter for treat-ment, *Dig. Dis. Sci.* 1985, 27: 1145.

20. MC FARLANE, I.G., HEGARTY, J., MCSORLEY, C., MCFARLANE, B.:
Antibodies to liver-specific protein predict outcome of treatment withdrawal
in autoimmune chronic active hepatitis lancet. 1984, 84409:954-6.

Uzm. Dr. İlay OKTAY
Devlet Hastanesi
İç Hastalıkları Uzmanı
BURSA