

**T.C.**  
**TRAKYA ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**  
**GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI**

Tez Yöneticisi  
Prof. Dr. Gülbin DÖKMECİ

**HEPATİT B VİRÜSÜ VE ALKOLE BAĞLI KRONİK  
KARACİĞER HASTALARINDA ANA, SMA, LKM<sub>1</sub>,  
ANTİ DNA, pANCA OTOANTİKORLARININ SIKLIĞI**

103004

(Yandal Uzmanlık Tezi)

103404

Uzm. Dr. Muzaffer ERTÜRK

EDİRNE -2001

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU**  
**DOKÜMAN**

## **TEŐEKKÜR**

YetiŐmemde bŸyŸk emekleri geçen değerli hocalarım; İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı , Gastroenteroloji Bilim Dalı BaŐkanı Prof.Dr. GŸlbin DÖKMECİ ve Gastroenteroloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi Doç.Dr. Ahmet TEZEL' e saygılarımla teŐekkŸr ederim. İhtisasımın son aylarında aramıza katılan sayın Yard.Doç. Dr. Ali Rıza SOYLU' ya, ihtisas arkadaşım sayın Uzm. Dr. Mehmet İNCE ve sevgili arkadaşım Uzm. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ'a saygılarımla teŐekkŸr ederim. İç Hastalıkları Ana Bilim Dalında görevli öğretim Ÿyeleri, Uzman ve asistan Dr. arkadaşlarıma , Gastroenteroloji Bilim Dalı Servis hemŐire ve personeline, sağlık teknisyeni sayın Aytiben AKSOY 'a ayrıca teŐekkŸr ederim.

**Dr. Muzaffer ERTŸRK**

## KISALTMALAR

ANA :	Anti nükler antikor
Anti SLA :	Anti solubl antijen
ALM Ab :	Alkolün değiştirdiği karaciğer membran antijenlerine karşı antikor.
APC :	Antigen presenting cell
ASGPR :	Asiyaloglikoprotein reseptör
CTL :	Sitotoksik T lenfosit
dk :	Dakika
ELİSA :	Enzim linked immunasorbant assay
HBV :	Hepatit B virüsü
HCV :	Hepatit C virüsü
IL :	İnterlökin
INF :	İnterferon
KC :	Karaciğer
KKH :	Kronik karaciğer hastalığı
LMA :	Liver membran antijen
LKM <sub>1</sub> :	Liver kidney membran antibody 1
LSP :	Liver membran spesifik lipoprotein
MHC :	Majör histokomplite antijen
mtc :	Mitokondri
OH :	Otoimmün hepatit
pANCA :	Peri nükleer sitoplazmik antikor
PCR :	Polimerase chain reaction
SMA :	Smoot muscle antikor
TNF :	Tümör nekroz faktör

## İÇİNDEKİLER

<b>GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
<b>GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>23</b>
<b>BULGULAR.....</b>	<b>25</b>
<b>TARTIŞMA.....</b>	<b>35</b>
<b>SONUÇ.....</b>	<b>43</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>45</b>
<b>ÖZET (İNGİLİZCE).....</b>	<b>47</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>49</b>

## GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik karaciğer hastalığının (KKH) en sık nedenleri arasında viral hepatitler ve alkol ilk sıralarda yer almaktadır. Diğer nedenler arasında otoimmün hepatitler (OH) , toksik etkenler, genetik ve metabolik hastalıklar sayılabilir. Moloküler biyolojideki gelişmelere paralel olarak hem yeni viral belirteçlerin hem de spesifik otoantikörlerin bulunmasıyla , günümüzde karaciğer (KC) hastalıklarının nedenleri daha iyi tanımlanmaktadır. Daha önceleri etyolojik etkenin bulunamadığı ve kriptojenik hepatit olarak tanımlanan hastalık oranlarının ise giderek azaldığı gözlenmektedir (1,2).

Bununla birlikte KKH'da bazen viral hepatit belirteçlerinin pozitifliğinin yanı sıra , bazı otoantikörlerin serum düzeylerinde anlamlı olabilecek yükseklikler saptanmakta, bazende OH'lerde, Hepatit B virüsü (HBV) ve Hepatit C virüsü (HCV) bulaşı söz konusu olmaktadır. Böyle durumlarda KC hastalığının etyolojisinden hangisinin sorumlu olduğu sorusuna ve tedavi konusunda tesadüflere neden olmaktadır. Bu sorun gerek viral, gerekse otoimmün belirteçlerin klasik anlamlılık değerlerinin irdelenmesi ile aşılmaya çalışılmaktadır (3).

HBV ve özellikle HCV'ne bağlı KC hastalıklı olgularda , diğer sistemlerde de otoimmün hastalıklara sık rastlanması, hepatit virüslerinin otoimmüniteyi tetikleyebileceği düşüncesine neden olmaktadır. AntiHCV'nin 1.kuşak immünoassay'larla saptandığı dönemlerde tip1 OH ile HCV birlikteliğinin yüksek olarak saptanması bu konuya ilgiyi artırmıştır. Daha sonraları 2.kuşak immünoassay yöntemleri "enzyme-linked immunosorbent assay" (ELİSA) ve özellikle "polymerase chain reaction" (PCR) ile viral DNA ve RNA tespitinin yapılabilmesiyle bu birlikteliğin daha düşük oranlarda saptanması; ilk çalışmalardaki sonuçların yalancı pozitifliğe bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte OH'lerdeki tetikleyici etkenlerin kesin olarak bilinmemesi ve klinik seyrin diğer infeksiyonlara olan benzerlikler , bu iki antite arasında bir ilişki olabileceği görüşünü desteklemektedir (4).

OH tanısında önemli olan ve gruplandırılmalarında etken olan organa spesifik olmayan ANA (anti nükleer antikor), " smoot muscle antibody" (SMA) , "liver kidney mikrosomal antibody 1" (LKM<sub>1</sub> ), "peri nükleer sitoplazmik antikor" (pANCA), Anti-DNA gibi otoantikörlerin diğer KC hastalıklarında , özellikle kronik viral hepatitlerdeki sıklığını araştırmaya yönelik çabalar yoğun olarak sürmektedir. Gelişmiş laboratuvarlarda ASGPR (asiyaloglikoprotein reseptör), LSP (liver spesifik protein) , LMA (liver membran antijen) gibi organa spesifik antikörler kanda saptanmaktadır.

Alkolik KC hastalığında da değişik otoantikörlerin pozitif bulunması , bu hastalığın patogenezinde de otoimmün mekanizmaların rolü olduğunu düşündürmektedir (5). Alkolün yıkım ürünü olan asetaldehit ve hidroksietil radikallerinin bazı hepatoselüler proteinlerle birleşerek antijenik yapı (neoantijen) kazandıkları ve immün yanıtı provoke ettikleri ileri sürülmektedir.

Alkol alımının terk edilmesinden sonrada , KC hasarının devam etmesi yine immünolojik mekanizmayla açıklanmaktadır. Alkolik hastalarda ayrıca organa spesifik olmayan antikörlere da rastlanabilir. ANA, Anti-DNA , lenfosit antikörleri ve alkolün değiştirdiği KC hücre membran antijenlerine karşı antikörler (ALM-Ab) bu olgularda pozitif bulunabilmektedir (6).

Bu çalışmada Hepatit B virüs infeksiyonu ve bölgede yaygın olan alkole bağlı KKH'da OH için spesifik olan ANA, SMA, LKM<sub>1</sub>, Anti-DNA, pANCA gibi otoantikörlerin sıklığı , anlamlı titrasyon düzeylerinin belirlenmesi , bulunan değerlerin kendi aralarında ve normal popülasyon değerleriyle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## GENEL BİLGİLER

Kronik karaciğer hastalığı (KKH) tanımı ile kronik hepatitler ve siroz anlatılmaktadır. Altı ayı geçen karaciğer (KC) hastalık belirti ve bulgularının devam etmesi , serum transaminaz değerlerinin normalden yüksek seyrettiği ve KC biyopsisinde iltihabi reaksiyonun devam ettiği KC hastalığına kronik hepatit , KC parankim dokusunun kaybolduğu , bağ dokusunun arttığı ve rejenerasyon nodüllerinin oluştuğu kronik , yaygın , ilerleyici KC hastalığına ise siroz denir (7,8) .

KKH'nun bilinen nedenleri arasında virüsler ( HBV, HCV ,HDV, ve diğerleri ) alkol, otoimmünite , ilaç ve şimik maddeler , alfa 1 antitripsin eksikliği, Wilson hastalığı, hemakromatozis , tip IV glikojen depo hastalığı, galaktozemi, tirozinemi , herediter fruktoz intoleransı gibi herediter ve /veya diğer metabolik KC hastalıkları, primer ve sekonder biliyer siroz, kardiyak siroz ve kriptojenik sirozlar yer almaktadır (1).

Genel olarak dünyada ve ülkemizde KKH'nun en sık nedenleri arasında hepatotropik virüslerin oluşturduğu ve alkole bağlı KKH başta gelmektedir (1,2).

## HEPATİT B VİRÜSÜ

1965 yılında Blumberg'in Avusturalya'lı bir yerlinin serumunda Avusturalya antijenini bulmasıyla, KC hastalıklarının anlaşılmasında gerçek bir devrim yaşanmıştır. HBV ile halen dünyada 350 milyondan fazla kişi enfektedir. Kronik HBV enfeksiyonlu hastaların %60'ında kronik hepatit ,bunların da % 50'sinde siroz , sirozlarında %10'unda hepatoselüler karsinom gelişir (9) .

## **Viroloji**

HBV, hepadnaviridae ailesinin ortohepadnavirüs cinsinde yer alan hepatotropik zarflı ve kısmen çift sarmallı bilinen en küçük DNA virüsüdür (10-12).

HBV DNA'sı 3200 nükleotid taşıyan uzun ve 1800-2700 nükleotid taşıyan kısa zincirden oluşan kısmen çift sarmallı , sirküler DNA' virüsüdür. HBV'de genetik bilginin tamamı uzun sarmal üzerinde kodlanmış ve bu sarmalda S, C, X, P kısaltmaları ile gösterilen dört değişik protein kodlayan nükleik asit dizisinde (ORF) bulunmaktadır (10-12). ORF'lerin transkripsiyonu "promoter" ve "enhancer" (güçlendirici) denilen dizin tarafından kontrol edilmektedir. HBV genomunda tanımlanmış en az dört promoter ( pre S1, S, X, preC ) ve 2 enhancer bölgesi (enh<sub>1</sub> ve enh<sub>2</sub> ) bulunur (12) .

HBV serumda 3 partikül olarak bulunur (9,12).

a- 42 nm çapında infektif özelliğe sahip küresel tam viryon yapısında, Dane partikülü

b- 22 nm çapında içinde nükleik asit bulunmayan infektif olmayan küresel partiküller.

c- 22 nm çapında 50-500 nm uzunluğunda nükleik asit içermeyen noninfektif tübüler partiküller.

Bu üç formdan sadece Dane partikülü infeksiyöz olmasına karşılık üç formda immünojeniktir. Dane partikülü, HBsAg olarak adlandırılan kılıf proteini ve 28 nm çapındaki kor bölgesinden oluşur. Kor bölgesinde HBV DNA, DNA polimeraz ve DNA'ya uzun zincirinin 5' ucundan kovalen olarak bağlanmış bir polipeptid bulunur (12) .

### **Epidemiyoloji ve bulaşma yolları**

HBV enfeksiyonu tüm dünya nüfusunun yaklaşık % 5 'ini yani 350 milyondan fazla insanı etkilemektedir. Dünya HBV yönünden 3 endemik bölgeye ayrılır.

1-Yüksek endemik bölgeler: Özellikle gelişmemiş ülkeleri kapsar. Güneydoğu Asya, Çin, Amazon, Afrika bölgelerinin nüfusunun yarısından fazlası yaşamları boyunca virüs ile karşılaşmıştır. Yaklaşık %10 oranında kronik taşıyıcılık vardır (9,13) .

2- Orta endemik bölgeler: Gelişmekte olan ülkelerdir. Güney Avrupa, Doğu Avrupa, Güney Amerika, Orta Asya'da taşıyıcılık oranı %2-10 oranındadır (13).

3- Düşük endemik bölgeler; Kuzey Avrupa ,Batı Avrupa, Kuzey Amerika, Avustralya gibi gelişmiş bölgeleri kapsar. Kronik taşıyıcılık oranı % 2'den azdır (13) .

Türkiye orta endemik bölgeler arasında yer almaktadır. Ancak ülkemizde bölgeler arasında farklar olup en sık, % 10 'dan fazla oranıyla Güneydoğu bölgesi ve Doğu Anadolu bölgelerinde görülür (13) .

## **Kronik HBV infeksiyonunda doğal seyir**

Semptomlu veya subklinik bir akut infeksiyonu takiben HBsAg pozitifliğinin 6 aydan fazla sürmesi kronik HBV infeksiyonu olarak tanımlanır (14).

HBV infeksiyonu erişkin yaşta kazanıldığında, olguların %2-10 'unda , çocukluk yaşında kazanıldığında, % 30-40'ında , neonatal dönemde kazanıldığında %90 oranında kronikleşir (10). Kronik HBV infeksiyonlarının %40'ında herhangi bir KC hasarı oluşmaz. Bu kişiler asemptomatik taşıyıcı olarak kalırlar. Geri kalan % 60'ında ise kronik hepatit gelişir. Kronik hepatitlerin % 50'si KC sirozuna ilerler, KC sirozlu olguların % 10'unda hepatoselüler karsinom gelişir (15).

İnfekte kişilerde HBV'ünün yaşam siklüsü genel olarak dört döneme ayrılır.

1- İmmün tolerans dönemi: Sağlıklı erişkinde bu inkübasyon dönemi 2-4 hafta sürerken, % 5 'den daha az olguda yıllarca sürebilir. Serumda HBsAg, HBeAg ve HBV DNA belirgin pozitifdir. Aminotransferazlar ise normaldir (9).

2- İmmün aktivasyon dönemi: İmmün yanıt gelişirken sitokin stimülasyonu, direk hücre lizisi ve KC' de inflamasyon gözlenir. Konak, virüs saldırısına cevap oluşturur. Bu dönem , semptomatik hepatit tablosunun görüldüğü dönemdir. Genellikle 3-4 hafta sürer. Kronik hastalıklı kişilerde 2. dönem yıllarca sürebilir. Serumda HBeAg pozitif iken infekte hücre sayısının azalmasına paralel olarak HBV DNA seviyesi düşer. İkinci dönem sonunda infekte hücrelerin eliminasyonu ve HBV replikasyonunun sonlanması ile 3. Dönem başlar (9).

3-Viral klirens dönemi: Bu dönemde serumda HBeAg kaybolurken antiHBe pozitifleşir. HBV DNA PCR yöntemi ile pozitifleşir , aminotransferazlar normale döner. Pratik olarak infeksiyonun bu dönem de temizlendiği söylenebilir (9).

4- Bağışıklık veya dördüncü dönemi: Akut infeksiyonda , anti HBsAg 'nin geliştiği , kronik infeksiyonda ise HBV DNA 'nın PCR ile negatifleştiği dönemdir (9).

Hepatit B virüs infeksiyonunda KC hasarının temelinde HBV'nün direk sitopatik olmadığı, infeksiyonun temelinde immün sistemin rol oynadığı bilinmektedir. Asemptomatik HBV taşıyıcılarında viral replikasyonun devam etmesine rağmen KC hasarının, olgularının büyük çoğunluğunda normal ya da normale yakın olması ve KC fonksiyonlarının normal olması , neonatal vertikal olarak geçen HBV infeksiyonunda , immün sistemi gelişmemiş infantlarda orta derecede KC hasarının olmasına karşın replikasyonun devam etmesi ve yüksek oranda kronikleşme bu düşüncüyü desteklemektedir (9,10,16,17).

Erişkin yaşta kazanılan B virüs infeksiyonunda virüsün persiste etmesi ve infeksiyonun kronikleşmesi tam olarak bilinmemektedir. İnfeksiyonun persiste etmesinde :

1- enfeksiyonun kazanılma yaşı ve cinsiyeti

a- HBeAg pozitif anneden doğan çocuklar da %90 taşıyıcılık olurken, erişkin yaşta alınan enfeksiyonda %5 oranında kronikleşme söz konusudur.

b- Erkekler, kadınlara oranla enfeksiyona daha yatkındır. Burada HBsAg gen ekspresyonunun seks steroidleri ve glukokortikosteroidler tarafından denetlenmesi ve X kromozomu üzerindeki bir genin immün regülatör rol oynadığı düşünülmektedir (18).

2- Virüse ait özellikler ;

a- HBeAg 'nin sentezi; Dolaşımında bulunan HBeAg , sitotoksik T lenfositlerinin (CTL) etkinliğini baskıladığından , HBeAg' nin sentezlenmediği mutant tipler , "wild" tiplere oranla daha agresif seyrederek (18).

b- HBsAg 'nin sentezi: Serumda bulunan HBsAg partikülleri, Anti HBs'leri şaşırtarak gerçek viral partiküllerin nötralizasyonunu engelleyebilir.

c- HBV DNA integrasyonu: Bazı kronik olgularda HBV DNA'nın hepatosit genomuna entegre olduğu durumlarda ,aktif replikasyon olmayıp sadece HBsAg sentezi devam etmektedir. İntegre olmuş virüsün kor gen bölgesi yıkıma uğradığı için CTL'lerin hedef antijenleri olan HBeAg ve HBcAg sentezi olmadığından sadece HBsAg varlığının süregelenliği devam eder.

d- HBV mutant suşları: Bazı kronik HBV' larında orijinal "wild" suşun yanı sıra mutant bazı suşlar da sentezlenebilir. Mutant suşlara karşı immün yanıtın yetersiz kalmasıyla viral persistans devam edebilir (18).

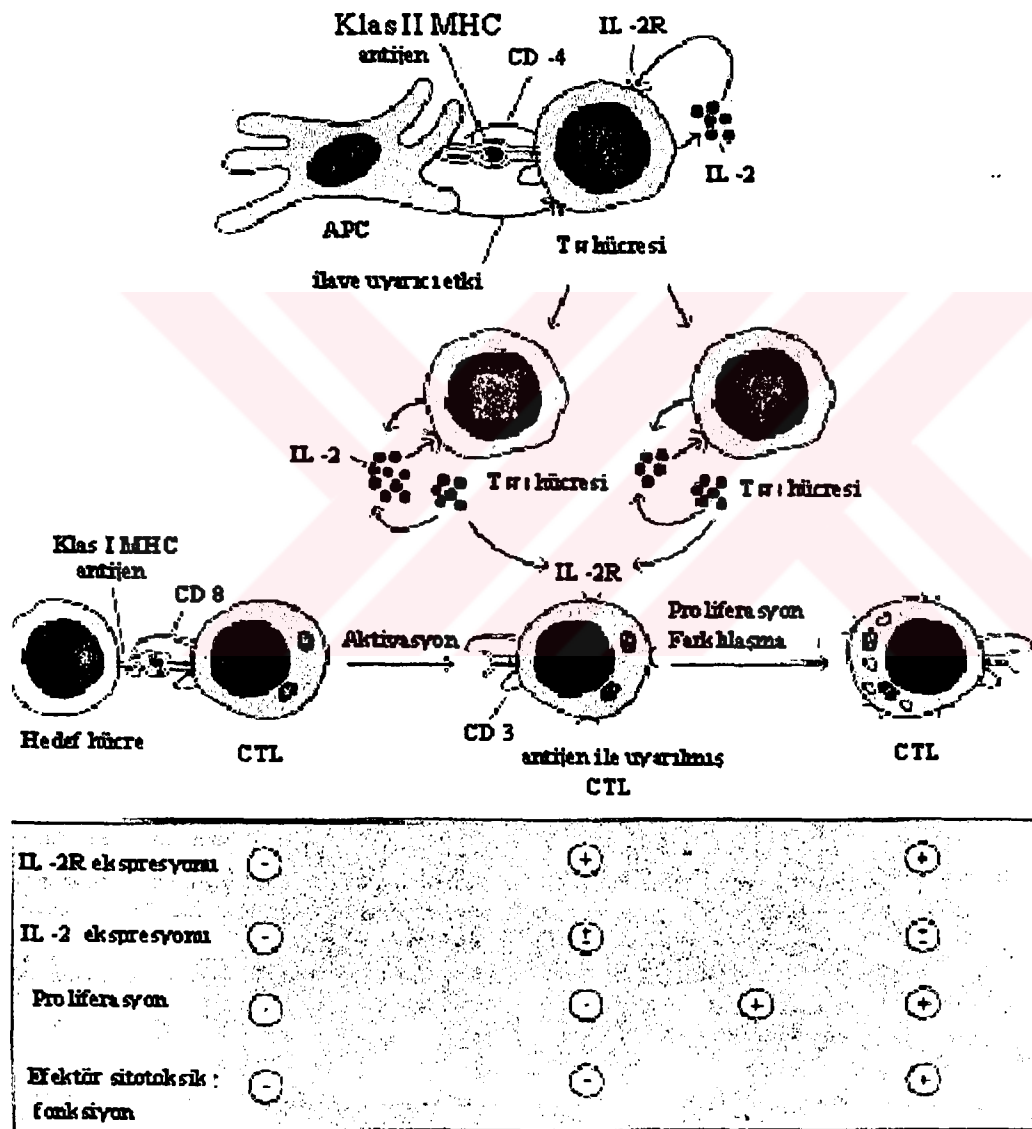
3- Konağa ait genetik özellikler arasında ; immün sistem hücrelerinde defekt ya da INF, TNF , IL2 gibi sitokinlerin salınımindaki bozukluklar sayılabilir (18).

### **İmmünpatogenez**

Hepatit virüslerinin vücuttan temizlenmesi viral antijenlere karşı hem hümmoral hem de hüccresel immün yanıtın etkin gelişmesine bağlıdır. Tam bir viral temizlenme ,nötralizan antikor yapan B lenfositleriyle, infekte hücreleri yok eden CTL'inin uyum içerisinde çalışmasına bağlıdır (17).

Akut hepatit B enfeksiyonu, sırasında viral proteinler, "antigen presenting cell" (APC) hücreleri tarafından tanınıp işlendikten sonra majör histokomplite antijen II (MHC II) molekülleri aracılığıyla, bu moleküllere spesifik CD4<sup>+</sup> reseptör taşıyan T<sub>H</sub> lenfositlerine sunulur. Antijen sunumu ile aktif hale gelen T<sub>H</sub> lenfositleri , "interlökin" 2 (IL2) sekrete ederek CTL ve B lenfositlerinin aktifleşmesine neden olur (şekil 1) (19). Virüsle infekte olmuş hücreden salgılanan "interferon " ( $\alpha$  INF) ve özellikle de IL12, T<sub>H</sub> lenfositlerini T<sub>H1</sub> yönüne kaydırırken, T<sub>H2</sub> yolunu inhibe eder. Aktifleşmiş T<sub>H1</sub> lenfositleri INF, tümör necroz

faktör (TNF) ,IL12 sentezleyerek bir yandan antiviral etkileriyle infekte hücrelerden virüsün replikasyonunu engellerken,diğer bir yandan da CTL' lerini aktive ederek, membranında eksprese olmuş MHC I molekülleri taşıyan infekte hücrelerin sitolizisine yol açar (17,20-22)



Şekil 1 ; sitotoksik T lenfositlerinin gelişimi (19).

## Hepatit B virüs infeksiyonun kronikleşmesindeki etkenler

1- Akut ve kronik infeksiyonda hümmoral immünite normal seyrederken, kronik infeksiyonlarda hümmresel immünitenin zayıf olması beklenmektedir (23,24).

2- İmmün yanıt sırasında oluşan İNF, TNF gibi sitokinlerin yetersizliği (25).

3- İmmün yanıt sırasında rol alan HLA doku gruplarındaki farklılıklar (26).

CTL 'ler, infekte hepatositleri direk ya da sitokinler aracılığıyla yok eder. Nötralizan antikor sentezi ve viral klirensten sorumlu hümmoral immüniteyi uyarır. T<sub>H2</sub> yolunun baskın olması infeksiyonun kronikleşmesinde önemlidir (27). CTL'ler ;  $\gamma$ İNF, TNF $\alpha$  gibi antiviral etkili sitokinleri sekrete eden ve HBcAg, HBeAg antijenlerine karşı duyarlı CD4<sup>+</sup> lenfositleri tarafından aktive edilir (şekil 2) (20,21) . İmmün yanıtta, T<sub>H1</sub> ya da T<sub>H2</sub> tipinden hangisinin baskın olacağı ve dolayısıyla hümmresel ya da hümmoral immüniteden hangisinin gelişeceğini, immün reaksiyon sırasında oluşan sitokinler belirler. CD4<sup>+</sup> T<sub>H</sub> hümmreleri ; IL12 sekresyonuyla T<sub>H1</sub> ve CTL'lerini aktive ederek hümmresel immüniteyi, IL4 sekresyonuyla da , T<sub>H2</sub> ve B lenfositlerini aktive ederek nötralizan antikor sentezi ve viral klirensten sorumlu hümmoral immüniteyi uyarır (27). T<sub>H2</sub> yolunun baskın olması infeksiyonun kronikleşmesinde önemlidir (17,18,28).

HLAII allelerin sekanslarındaki farklılık , CD4<sup>+</sup> T<sub>H</sub> hümmrelerine bağlanmasında ve aktive olmasında sorunlar yaratır. Viral sümmregenlik HLA DR2- HLA DR7 moleküllerini taşıyanlarda daha sık , DRB1 1301 ve DRB1 1302 taşıyanlarda ise daha az ilişkili olması bunu düşündürür (26).

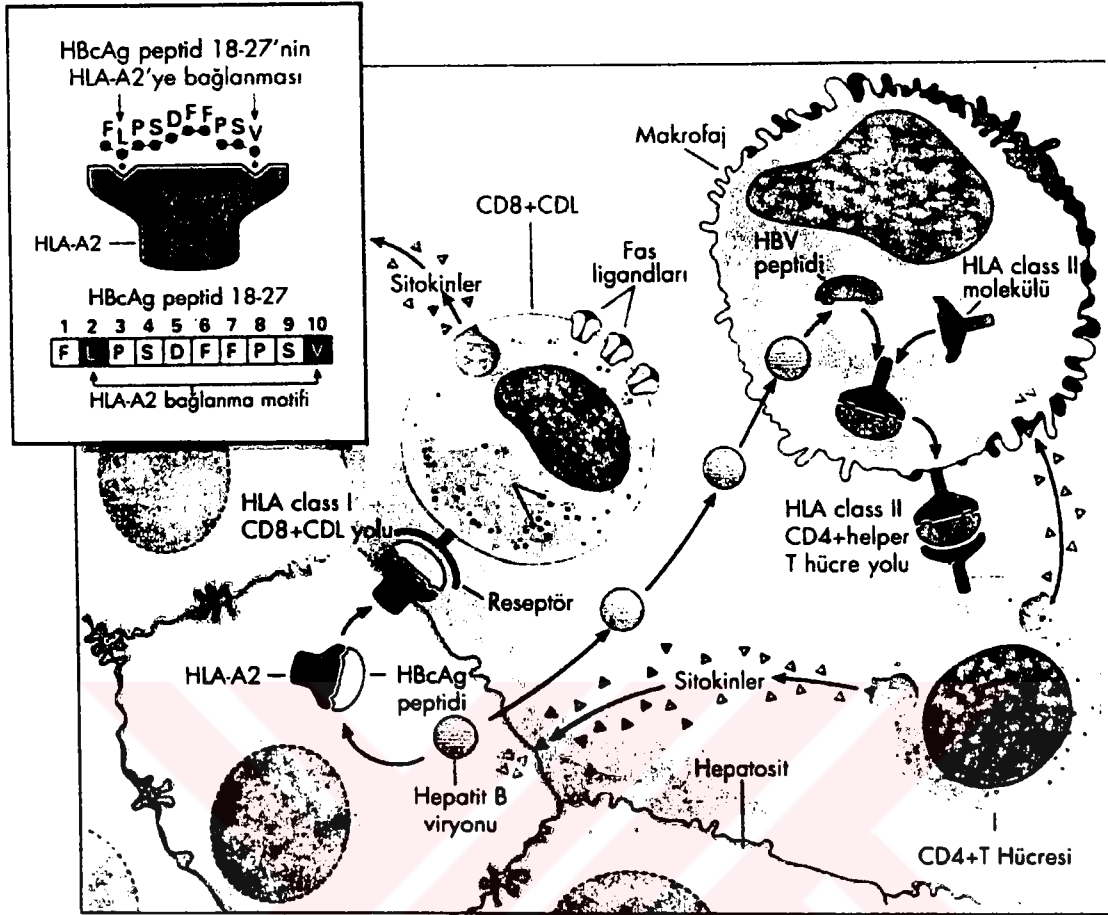
Erişkin yaşta geçirilen infeksiyonda , akut dönemde güçlü T<sub>H1</sub> yolu baskınken , kronikleşmiş ve viral replikasyonun devam ettiği hastalarda T<sub>H2</sub> yolu baskındır. Bu olgularda HBcAg ve HBsAg antijenlerine karşı antikorlar olmasına rağmen viral sümmregenlik devam eder (29).

Sonuç olarak kronikleşmede antijen sunumundaki eksiklikler, zayıf peptid sunumu yapan HLA DR2 ve HLA DR7 alleleri gibi yapısal MHC klas II molekül farklılıkları, İNF sentezindeki defektler, antijenik peptidin T lenfositleri tarafından tanınmasını engelleyen yapısal değişikliklere neden olan mutasyonlar ve CTL'lere antijen sunumundaki bozukluklar kronikleşmede rol alabilirler (21).

Kronik B hepatitinde viral klirens iki şekilde olmaktadır.

1-Sitokin aracılıklı yol ( TNF ve İNF baş rol oynar).

2- CTL aracılıklı yol .Viral klirenste sitokin aracılıklı yol CTL aracılıklı yoldan daha etkilidir (21).



Şekil 2 ; HBcAg'nin MHC molekülleri tarafından bağlanması ve T hücre yanıtı (12) .

## ALKOL VE METABOLİZMASI

Alkol özellikle gelişmiş ülkelerde KKH 'nın etyopatogenezinde ilk sıralarda yer almaktadır. Etanol membranlardan kolayca geçebilen bir moleküldür. Alınan alkolün çoğu proksimal ince barsaktan emilir ve bu miktarın %90 kadarı KC tarafından metabolize edilir. Alkolün metabolizmasında 3 temel yol vardır

- 1- Alkol dehidrogenaz yolu olup, metabolizmadaki en önemli yoldur .
- 2- MEOS yolu, alınan alkolün miktarı ve süresi arttıkça devreye girer.
- 3- Katalaz yolunun alkol metabolizmasında önemli rolü yoktur (30-32).

Alkol dehidrogenaz yolu; Bu yolda etanol, asetaldehit dehidrogenaz (ADH) enzimi ve NAD ile reaksiyona girerek sitoplazmada asetaldehite dönüşür. İkinci Aşamada asetaldehit, Aldehid dehidrogenaz (ALDH) enzimi ve NAD aracılığıyla mitokondride asetik

asite dönüşür. Üçüncü Aşamada asetik asit , kana geçerek dokularda TCA siklüsüne girer , H<sub>2</sub>O ve CO<sub>2</sub>'e dönüşür (30-32).

Alkolden her iki metabolizmada ara ürün olarak asetaldehit ve NADH+, son ürün olarak da asetik asit oluşur. Metabolizma sonucu KC' de NADH / NAD oranı artar. KC' deki bu redoks durumundaki değişiklik glukoneogenezde inhibisyona, yağ asid oksidasyonunda ve sitrik asit siklüsünde bozulma, pruvattan, laktata dönüşümde artışa neden olur. Bunun sonucu KC'de yağlanma ve asidoz gelişir. Oluşan bu ürünler KC üzerine son derece toksiktir. Son ürün olan asetik asit ise asetil koA' ya dönüşerek yağ asiti sentezi veya TCA siklüsüne katılır (30,31-33,34) .

Alkolün oksidasyonu sonucu asetaldehiden ,asetik asit , son aşamada ise asetil koA oluşur, NAD azalırken NADH artar. Alkolün zararlı etkilerinden asetaldehit ve NADH sorumludur. NADH artışının sonucu olarak :

1-Yağ asitlerinin sentezinin stimülasyonu sonucu olarak KC' de yağ birikimi (hepatik steatoz)

2-NADH, pruvattan laktik asit sentezini stimüle eder. Laktik asidoz oluşur. Bunun sonucu ürik asit artışı ve asidoz gelişir.

3-Keton cisimlerinin artışı.

4-TCA siklüsü için NAD gereklidir. NAD konsantrasyonunun azalması sonucu TCA siklüsünün inhibisyonu oluşur.

5-Glukoneogenez için gerekli olan NAD konsantrasyonunun azalması sonucu beslenme bozukluğu olan alkoliklerde hipoglisemiye neden olur.

6- NADH mitokondri DNA' sına zarar vererek oksijen tüketiminde artışa neden olur. Özellikle sentrizonal bölgede hipoksemi sonucu hücre nekrozu gelişir(7,30,31,33,34).

#### **Asetaldehit Etkisi**

Asetaldehit , normal kişilerin KC'inde hızlı bir şekilde asetik asite metabolize olurken, bu metabolizma alkoliklerde yavaştır. Bu durumun sonucunda alkoliklerde asetaldehit artışı olur. Artan asetaldehitten , aldehid ve ksantin oksidaz enzimleri aracılığıyla hidroksietil radikal, superoksit anyon (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) ,hidroksil radikal (OH<sup>•</sup>) gibi serbest radikaller oluşur (35). Oluşan bu radikaller hücre ve organel membranında yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olarak hücre içi komponentlere zarar verirler. Ayrıca Asetaldehitin kendisi de mitokondride (mtc) yağ asitlerinin B oksidasyonunu bozar (36).Asetaldehit , tubulin gibi bazı protein yapılarla birleşir ve mikrotubülleri etkileyerek KC transport sistemini bozar (35) .

Alkolik KC hastalığında mtc'de büyüme olabilir. Alkol , KC'de mtc yapısını ve fonksiyonunu bozarak oksidatif fosforilasyon ve sitrik asit siklüsü inhide eder. Artmış asetaldehit ve serbest radikaller mtc' de hasara neden olur. Bu bileşikler mtc, membran ve DNA 'sı üzerine toksik etkilidir (36). Kronik alkol alımı sonucu KC' de bir çok antioksidan kaybı olur (A,E vit, glutasyon vs.). E vit. eksikliği lipid peroksidasyonuna , A vit. eksikliğiyle lizozomal hasara, glutasyon eksikliği mtc'de fonksiyon bozukluğuna neden olur (30).

Asetaldehit KC hücresinde protein sentezini bozarak hücrede su toplanmasına ve balonlaşmaya neden olur (35).

Asetaldehit hücrede bulunan bazı proteinlerle birleşerek asetaldehit -protein bileşikleri yapar. Bu bileşikler KC'de lobülün perisentral bölgesine yerleşerek fibrozisi stimüle ederler (32,37,38). Asetaldehitin kendisi de ayrıca kollojen sentezini stimüle ederek fibrozise neden olur (33,39). Bunun dışında asetaldehit -protein bileşikleri immün yanıtı uyarak direk olarak KC hasarına da neden olur(39). Alkolün neden olduğu inflamasyona yanıt olarak KC hücrelerinde IL, TNF gibi çeşitli sitokinler salınır. Oluşan sitokinler de fibrozis stimülasyonu artırır (33) .

#### **Alkolik KC hastalığında hasarın mekanizması**

Epidemiyolojik çalışmalar ağır alkol içicilerinin % 30'unda alkolik hepatit, % 10'unda siroz geliştiğini göstermektedir. KC'deki hasarın çoğunda immünolojik olayların rol aldığı düşünülmektedir (5-40,41) .

Alkolik hepatitli hastaların periferik kanında nötrofil ve mononükleer hücrelerin artığı, KC parankiminin plazma hücresi ve T lenfositleri tarafından infiltre edildiği ve bu lenfositlerin CD4<sup>+</sup> ve CD8<sup>+</sup> olduğu görülmüştür (41) .

Alkolik KC hastalarında, hepatosit içinde, sinuzoid de serbest olarak veya dolaşımda bulunan fibriler glikoprotein yapılı Mallory cisimciğinin immünolojik reaksiyonlar için bir antijenik uyarı kaynağı olduğu saptanmış , Mallory cisimciğine karşı hümmoral ve hüccresel tipte immün yanıt görülmüştür (41,42).

Hepatosellüler proteinler, asetaldehit ya da hidroksietil radikalleri ile birleşerek lokal ve genel tanımlanan antijenik yapılara dönüşür (neoantijen) . Neoantijenlere karşı gelişen immün yanıt sonucu oluşan antikorlar alkolik hastaların kanında saptanabilir (35).

Alkolik KC hasarının patogeneğinde otoimmünitenin rolü hala açık değildir. Antijenlerin çoğu ya hepatosit ve immün effektör hücre içinde ya da serbestçe dolaştıklarından neoantijenlerin konumu KC'de immün yanıtın hedefine uygun değildir. Bununla birlikte az sayıda neoantijen hepatosit yüzeyinde ve hepatic ekstra sellüler aralıkta bulunurlar .Deneylerin çoğu, neoantijenlere karşı gelişen antikorların alkolik KC hastalığında

patogenetik bir mekanizma olduğunu desteklemektedir. Yine alkolik KC hastalığında organa spesifik olmayan ANA, dsDNA, ve lenfosit antikorları gibi antikorların sıklığının arttığı gösterilmiştir (34). Alkolik KC hastalarında , alkolün değiştirdiği tavşan KC hücre membran antijenleri ile reaksiyon veren antikorlar görülmüştür (34,43). Alkolik hepatitli hastaların periferik kandaki lenfositleri farklı hedef hücrelerine karşı direk sitotoksiktir. Bununla beraber periferik lenfositler KC' deki olayları yansıtmayabilir. Bütün bu immünolojik olayları yorumlamak zordur ve KC hasarının sebebinden çok sonucu olabilirler (34).

### OTOİMMUN HEPATİT

OH etyolojisi tam açıklanamayan progressif , inflamatuvar bir KC hastalığıdır. Patogeneizde hastanın antijenlerine karşı oluşan immün reaksiyonların olduğu varsayılmaktadır. OH tanısını kesin olarak gösteren bir laboratuvar ve spesifik patolojik bulgu yoktur. Serumda otoantikorların varlığı tanıyı destekler. OH tanısı için ; hepatotropik virüslerin yanısıra CMV, EBV gibi virüslerde dahil olmak üzere tüm viral belirteçlerin yokluğu, alkol, ilaç kullanım öyküsünün olmaması, ANA, SMA, LKM<sub>1</sub> pozitifliği, total serum globülin, gammaglobulin , IgG düzeylerinin 1.5 kat artması , aminotransferaz yüksekliği, lobuler hepatit olsun ya da olmasın piecemeal nekrozun bulunması; biliyer lezyonlar, siderozis, bakır birikimi gibi histolojik değişikliklerin bulunmaması gerekir. OH' te ana histolojik bulgular: piecemeal nekroz , lobuler hepatit, köprüleşme nekrozu, rozet formasyonu, plazma hücre infiltrasyonudur (3,44-52) .

OH' li hastaların en sık yakınması halsizliktir, bazen sarılık yakınması ile gelebilirler. Fizik muayenede hepatosplenomegali saptanabilir. Kadınlar erkeklerden daha fazla etkilenir. Amenore önemli bir bulgudur. Otoimmün tiroidit, diabetes mellitus, Basedow Graves hastalığı, ülseratif kolit, polimiyozit gibi diğer otoimmün hastalıklarla birliktelik gösterebilir (3,46).

OH'ler , tanı ve sınıflamalarında kullanılan immüno serolojik belirteçlerin varlığı temel alınarak üç tipe ayrılmaktadır (3,44,46, 53).

Tip 1 OH: Serumda ANA ve /veya SMA varlığı ile karakterizedir.

Tip 2 OH: Serumda AntiLKM<sub>1</sub> varlığı ile karakterizedir. Hastalık en sık çocuklarda görülür.

Tip 3 OH: Serumda SMA, ANA, AntiLKM<sub>1</sub> yokluğu ve AntiSLA varlığı ile karakterizedir.

### **Tip 1OH**

Yetişkin OH' lerinin %80-85 ini oluşturur. Hastaların %75 'i kadındır. Her yaşta görülmekle birlikte en sık 10-20 yaş arası ve post menopozal (45-70 yaş) dönemde görülür. Serumda ANA, SMA pozitifliği ile karakterizedir (3,48). Tip1OH'te ASGPR'ye karşı antikorlar gösterilmiş ve ASGPR antijenleri bu tip OH için aday bir antijen olarak kabul edilmiştir. Olguların %40'ı akut olarak başlar. Akut başlangıçlı olgular nadiren fulminan gidiş gösterebilir (3).

Tip1OH'li olgular HLA A1,B8,DR3,DR4 pozitifliği gösterir. İmmün supresif tedaviye yanıt oranı genel olarak iyidir(3,4,51) .

### **Tip 2 OH**

Serumda Anti LKM<sub>1</sub> pozitifliği ile karakterizedir. HCV infeksiyonun eşlik etmesine göre 2 gruba ayrılır. Tip 2a ' da HCV infeksiyonu yoktur. Hastalar 2-14 yaş grubundadır. Akut hepatit atağı bu hastalarda daha siktir. Hastalığa diğer otoimmün hastalıkların eşlik etmesi ve organa spesifik otoantikorlar (pariyetal hücre, tiroid ve pankreas adacık hücre antikorları) siktir (3,46,54). Hipergammaglobülinemi tip1 'e oranla daha azdır. İmmün supresif tedavinin başarısı daha düşüktür ve siroza ilerleme daha siktir (3). Tip2 b'de AntiLKM<sub>1</sub> pozitifliğinin yanında HCV RNA pozitifliği vardır. Bu hastalar tip 2a'ya göre yaşlı ve erkek hastalardır. Bu hastalarda AntiLKM<sub>1</sub> titresi düşüktür. Kronik C hepatitli hastaların %7 kadarında anti LKM<sub>1</sub> pozitif bulunabilir (3,51).

### **Tip 3 OH**

Solubl karaciğer antijenine karşı antikor pozitifliği vardır. Bu antikorlar sitokeratin 8 ve 18 'e karşı yönelmiştir. Tip 3 OH klinik ve bazı laboratuvar bulguları ile tip1 OH'e benzer. Olguların %90'ı kadındır (3). Olgularda çoğunlukla ANA ve AntiLKM<sub>1</sub> negatiftir. %35 olguda SMA pozitif, %22 olguda AMA ve romatoid faktör pozitifdir. %26 olguda SLA tek belirteçdir. Hastaların klinik ve prognostik özellikleri değerlendirilmeye alındığında bu grubun ayrı bir OH tipi olmayıp , Tip 1 OH' in varyantı olduğunu kabul edenler de vardır (4).

### **Etyopatogenez**

OH nedeni bilinmeyen bir hastalıktır. Hastalığın etyopatogenezinin açıklanmasında kullanılan bir çok teoride ana etkenin kişinin genetik olarak hastalığa yatkın olması düşünülmektedir. Genetik yatkınlığı olan kişide KC antijenlerine karşı otoimmüniteyi tetikleyici çevresel etkenler nekroinflamatuvar olayların başlamasına neden olur (3,44) .

Virüsler, bakteriler, kimyasal maddeler, ilaçlar otoimmüniteyi tetikleyici en önemli çevresel etkenlerdir. HAV, HBV, HCV, HDV, HSV tip1, EBV, kızamık virüsü tetikleyici olarak düşünülmüştür. Bu virüslerin bir proteini ile KC' deki değişik otoantijenlerden

birisinin aminoasit dizisinin benzerlik göstermesi sonucu (moleküler benzerlik) , infeksiyon sırasında gelişen immün yanıtın, çapraz reaksiyon ile KC'deki otoantijenlere yönelerek olayın başlamasına neden olabileceği ileri sürülmüştür (44,45).

OH'in en önemli özelliği kişinin kendi KC dokusuna karşı toleransın bozulmasıdır. Hümmoral ve hüccresel immünitede saptanan değışiklikler etyopatogenezi tam olarak açıklayacak özellikte olmamakla birlikte hastalık gelişiminde antikora bağımlı hüccresel tipte sitotoksitenin önemli rol oynadığı düşünölmektedir (3,55).

OH'de saptanan otoantikörlerin etyopatogenezdeki rolleri tam olarak bilinmemektedir. Bu antikörlerin kendilerine hedef olarak seçtikleri otoantijenlerin çoğu hücre içinde olup organa spesifik değildir. Bundan dolayı immün mekanizmadaki rollerini anlamak zordur. Hedef antijenlerin KC hücre membranında ekspresyonu ile ilgili ilk çalışmalar karaciğer spesifik membran lipoprotein (LSP) komponentlerine yönelik olmuştur. Deneysel çalışmalarda OH' li hastaların kanlarında LSP'ye karşı antikör saptanmıştır. LSP'nin birer parçası olarak kabul edilen LMA ve ASGPR' nin bulunmasından sonra anti ASGPR antikör düzeylerinin, OH'li olgularda klinik seyir ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Diğer önemli bir hedef antijen de , P45011D6' dır. Bu otoantijenler OH'li hastalarda KC hücrelerinden fazla miktarda eksprese edilebilirler. Ayrıca normal şartlarda KC hücre membranında bulunmayan HLA klas II antijenlerinin hücre membranında eksprese olması bu moleküllerin otoantijen olarak algılanmasına neden olmaktadır (3) .

OH'de T süpresör hücre defekti de vardır. Bu defekt sonucu baskıdan kurtulmuş B hücrelerinden aşırı antikör üretimi olur. IgG türünde olan bu antikörler normal hepatosit membran proteinine yönelirler. OH'de rastlanan defekt özellikle antijene spesifik olan T hücre popölasyonundadır. Bu defekt aktif hastalığı olanlarda da vardır ve kortikosteroid tedavisi ile remisyon sağlandığı zaman düzelir. Otoimmün yanıt; antijen sunucu hücrelerin self antijeni T hücrelerine sunması ile başlar. Self antijeni tanıyan CD4+ T hücrelerin olayda rolleri büyüktür. KC histolojisinde piecemeal nekroz bölgesinde saptanan hücrelerin CD4+ hücreler olması bu düşünceyi destekler. Otoantijenler aktive olmuş T hücreleri tarafından tanandıktan sonra otoreaksiyon başlar. Hepatositler , sitotoksik T lenfositleri , sitokinler, kompleman aracılığıyla yıkıma uğrarlar (3,44,55).

## **OTOİMMÜNİTE VE OTO ANTİKORLAR**

İmmün sistemin temel görevlerinden biriside self / nonself (kendinden olan ve olmayan ) ayrımını yapabilmektir. İmmün sistemin antijenik stimöluslara yanıt vermemesi haline immünolojik tolerans, self toleransın kaybolması halinde kişinin kendi otoantijenlerine

karşı immün yanıt geliştirmesine otoimmünite ve bunun sonucu oluşan hastalıklara da otoimmün hastalıklar denilir ( 56).

Normal olarak her kişinin kanında, hücrelerinde , dokularında immünolojik olan self - antijenler vardır. Bu antijenler kişinin lenfositleriyle sıklıkla karşılaşılır , ancak lenfositler normal kişide bu antijenlere yanıt vermezler. Bu yanıtsızlık , özellikle self reaktif olan lenfositlerin sürekli olarak olgunlaşmasının engellenmesi ile mümkün olmaktadır. Self toleransın devamlılığından bazı mekanizmalar sorumludur. Bu mekanizmalar; kişinin lenfositlerinin olgunlaşması süreci içerisinde self / nonself antijenlerini ayırabilen T hücre reseptörü (TCR ) ve lenfositlerin timik gelişimi sırasında self reaktif olan lenfositlerin klonal olarak yok edilmesi, "negatif delesyon" veya "santral tolerans" ve negatif delesyondan kurtulan lenfositlerinde periferde etkisiz hale getirilmesi "periferik tolerans" ile mümkün olmaktadır (57-59) .

Otoimmünite, immün reaksiyonlarda rol alan T ve B hücrelerinin , vücudun kendi antijenlerini yabancı olarak algılaması ve reaksiyon göstermesi halidir (60). Otoimmünite, otoimmün hastalıkla eş anlamlı değildir. İmmün yanıtın özelliğinin , T hücresi, APC, kostimülâtör l sinyal indüksiyonu ve antijen dozu arasındaki ilişkilere göre aktivasyon ya da tolerans yönünde geliştiği anlaşılmaktadır (57).

Antijenlerin büyük çoğunluğu T hücre bağımlı olduğundan T<sub>H</sub> lenfositleri toleransın gelişmesinden ve devamından birinci derecede sorumlu hücrelerdir. Normalde konağın kendi antijenleri ile reaksiyon verecek B hücreleri organizmada vardır, ancak bunları stimüle edecek T<sub>H</sub> lenfositleri tolerans halinde kaldıkları sürece bu hücreler otoantikör sentezleyemezler (58,61,62) .

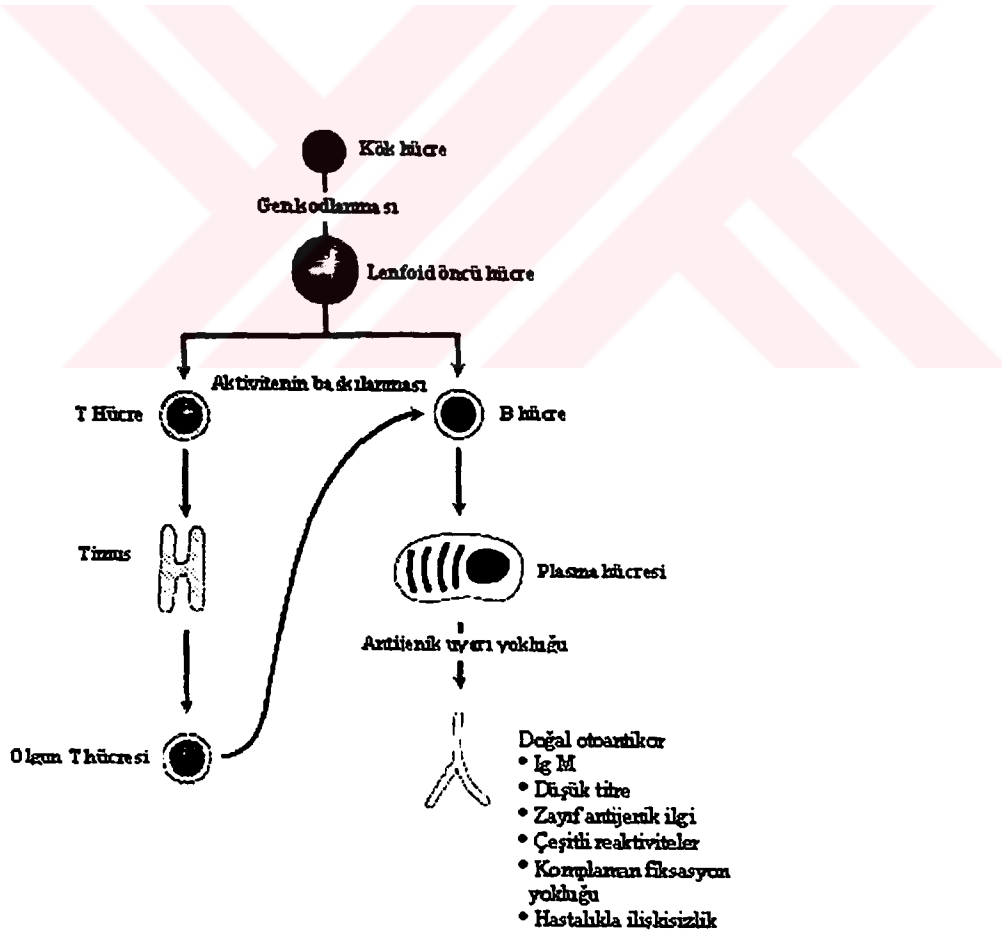
İmmün tolerans herhangi bir nedenle zayıflamaya başlarsa, konak kendi antijenlerine karşı otoantikör ve / veya CTL aracılıklı reaksiyon göstererek doku ve organlarda hasar ya da fonksiyon kaybına neden olan otoimmün hastalıklar oluşur (60).

Tipik otoantikörler IgM yapısında olup natural antikörlerdir. Bu antikörler bir çok otoantijen , bakteri ve haptenler için yaygın olarak zayıf çapraz reaksiyon gösterirler. İmmünölojik olarak naif B hücreleri , düşük afiniteli self antijen bağlayan reseptörlere sahiptirler. Bu hücreler nadir durumlarda az miktarda natural oto antikörler yaparlar. Bunlar bazen serolojik olarak reaksiyonlarda karışıklığa yol açabilirse de genellikle zararsızdırlar (57).

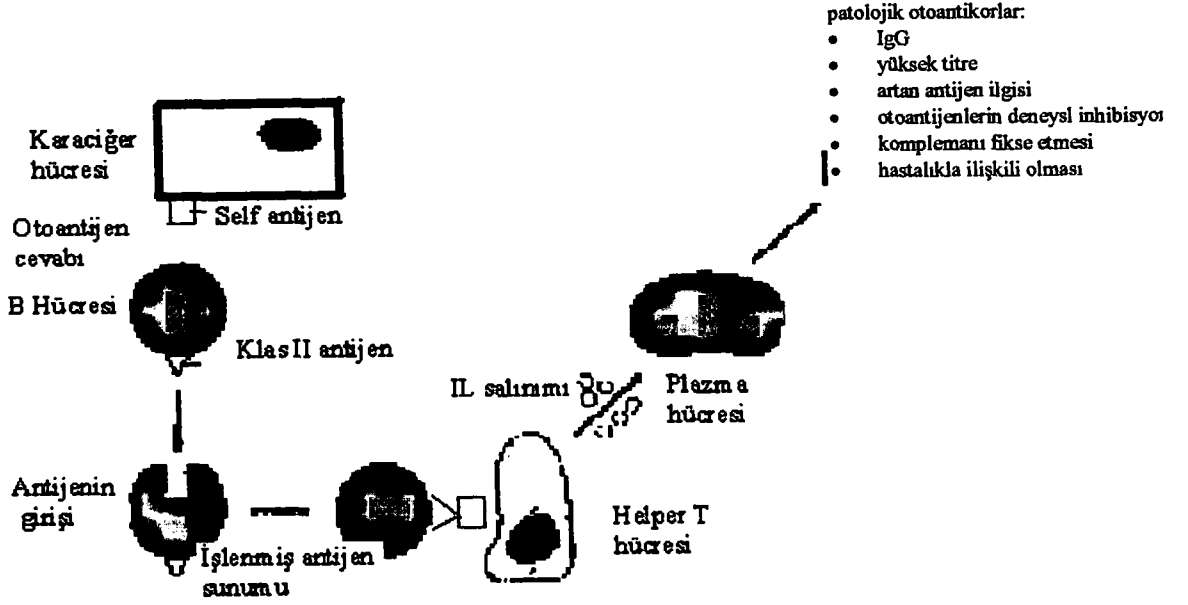
T lenfositleri immün sistem tarafından tolerize edilmeleri gerektiği halde , B hücrelerinin self toleran olmaları gerekmeyebilir. Çünkü self antijen , spesifik T<sub>H</sub> lenfositlerin yardımı olmadıkça B hücrelerini aktive edemezler (57).

T süpresör hücrelerinin toleransın devamında rol oynadıklarına inanılmaktadır. Defektif Ts yapımı , otoreaktif ( anti- self ) T hücrelerinin aktivasyonuna yol açabilmektedir. Otoimmün hastalıklar Ts hücrelerinin kaybına bağlı gelişir. T lenfosit bağımsız antijenlerin , T<sub>H</sub> lenfositlerinden daha çok Ts lenfositlerini stimüle ettikleri gösterilmiştir (60,62).

Otoantikorlar normal konak proteinlerine karşı gelişen immunglobulinlerdir. Genetik programlanma ya da bir antijene yanıt sonucu gelişebilirler. Genetik olarak programlanma sonucu oluşan otoantikorlar sağlıklı kişilerde bulunurlar ve bir antijenik uyarı olmadan gelişirler. Bu doğal antikorlar doğumda bulunabilirler ve bir hastalıkla ilişki göstermezler. Antijene karşı gelişen antikorlar ise spesifik bir hastalıkla ilişkilidir. Patolojik antikorlar antijen sunumu , T<sub>H</sub> hücre aktivasyonu , IL sekresyonu , spesifik B hücre reseptörüne bağlanmış antijen varlığı ve plazma hücrelerinin klonal çoğalmasını da içeren immün mekanizmalar aracılığıyla gelişirler (63).



Şekil 3. Doğal otoantikor oluşumu (62).



Şekil 4. Patolojik otoantikor oluşumu (62).

Akut ve KKH'ında doğal ve patolojik antikolar sık olarak birlikte bulunurlar. Bu antikoların varlığı klinikle birlikte değerlendirilmelidir (64). Akut KC hastalığında otoantikoların tanısal ve prognostik önemi yoktur. Buna karşılık KKH'ında otoantikolar, spesifik klinik sendromların tanınmasında, konağın yatkınlığını yansıtmada, kesin tedavi stratejisini yönlendirmede ve hastalığın seyrinin önceden belirlenmesinde yardımcı olur. Bu antikoların nitelendirilmesi tanı, tedavi ve patogenetik mekanizmaların aydınlatılmasında temel oluştururlar (3).

#### Doğal ve patolojik antikolar

Doğal antikolar rastlantısal olabilir. Bu nedenle karışıklıklara yol açabilirler. Doğal antikolar tipik olarak IgM sınıfından olup komplemanı fikse etmezler (şekil 3). Düşük titrede bulunurlar ve zayıf etkilidirler (65). Sağlıklı kişilerde ANA, SMA, Antitiroid antikolarını da kapsayan doğal antikoların sıklığı % 22 ' dir ve bu oran yaşla artar. Dolayısıyla KKH' da da bu doğal antikolar rastlantısal bulunabilirler ve karışıklığa yol açabilirler (65). Patolojik antikolar, antijen aracılıklı immün yanıtı ifade eder ve otoimmün bir hastalığın nedeni ya da sonucu olabilirler (şekil 4). Patolojik otoantikolar tipik olarak komplemanı fikse ederler. Yüksek titrede IgG izotipleri olarak bulunurlar ancak titre genellikle hastalığın aktivitesi ile birlikte değişir (63).

Yüksek afiniteye sahip olan ve sıklıkla deneysel olarak otoantijen fonksiyonunu inhibe eden bu otoantikoların immün reaktivitesi otoantijenlerin oldukça iyi korunmuş fonksiyonel bölgelerine karşı gelişir (63).

Otoantikörlerin hastalığa özgül olması hastalık oluşturma özelliğini göstermez ve şimdiye kadar yapılan çalışmalarda KKH'ında bu özelliği kanıtlanmış patolojik antikörler bulunmamıştır. Kronik hepatitte patolojik antikörler muhtemelen hastalıktan sorumlu primer olayları yansıtan immünolojik belirtilere sekonder gelişirler (63).

Patolojik antikörler doğal antikörlardan kolayca ayrılırlar. Patolojik antikörlerin tanısı için en az 1/80 titrede olması gerekir. 1/160 dan daha fazla pozitiflik antikörlerin varlığının kesin göstergesidir. KKH' ında patolojik antikörler hastalığın tanısı temelini oluşturmada ve tedavide önemlidir (63).

### **Antikörlerin Önemi**

Doğal antikörler self antijenin eliminasyonunda ve self toleransın devamında rol alabilir. Parçalanmış hücre artıkları ya da self antijenleri taklit eden yabancı antijenleri bağlayarak immunositlerin otoreaktivitesinin ortaya çıkışını sağlayarak hastalığın yaygınlaşmasını önleyebilir (64 ).

Patolojik otoantikörler hastalık anlamına gelir ve immün aracılıklı KKH' nın tanısında yer alır. Patolojik otoantikörler yüksek titrede hastalık spesifitesine sahip olup, hepatosit yüzeyinde ekspresye olan ve hepatosit bütünlüğü için kritik fonksiyonel öneme sahip olabilecek otoantijenlere karşı reaksiyon verme özelliğindedir. OH' te güncel hipotez KC hücre yıkımında ve otoantijenlerin duyarlı hale gelmesinde hücreyel olayların hümmoral olaylardan daha önemli olduğu şeklindedir. Patogenezde dokuyu infiltre eden T lenfositleri önemli rol alırlar. Patolojik antikörler, kritik hücre fonksiyonlarını engelleyerek KC hücre yıkımını kolaylaştırır (3,64) .

Patolojik antikörler ; nukleusa , SMA, mikrozomal yapılar , sitoplazmik komponentlere, mtc, yüzey membran yapılarına ve virüsün indüklediği konak derive proteinlere karşı gelişirler (66).

### **ANA**

Serumda ANA varlığının gösterilmesi OH'in temelini oluşturur. %86-91 oranında SMA ile beraberdir. Tipik olarak ANA (+) veya tip 1 OH 'ler kadındır (3,56-58). Yüksek titrede ANA ekspresyonu genetik faktörler tarafından etkilenir. HLADR4 fenotipli hastalar diğer fenotiplere oranla daha yüksek ANA titresine sahiptirler. Karşıt olarak ANA pozitifliği gösteren kronik viral hepatitli hastalar ise HLADR3 ile ilişkilidir (67). Bu gözlem ANA reaktivitesinin farklı hastalıklarda değişik tetik çekici antijen ve/veya antikör türlerine bağlı olduğunu düşündürmektedir. ANA'nın saptanmasında en sık kullanılan metod Hep-2 hücrelerinde indirekt immün floresan boyamalardır. ANA'nın varlığı homojen nükleer (%58) , benekli (%21) , homojen benekli (%10) , sentromer(%9) homojen perinükleer (%6) olarak

tespit edilir (3,62) .ANA'lar ssDNA, dsDNA, snRNPs, tRNA, lamin A ve C ye yönelmiştir (3, 17,46-49,63).

ANA tip1OH' li hastalarda en az 1/40 titrede pozitif bulunur.%9-14 olguda tek belirteç olarak bulunur. Hastalık ortaya çıktığı zaman ANA pozitivitesi 1/320 (1/40-1/16384) dir. Titrenin 1/40 oluşu %16 olguda görülür (63).

### SMA

Tip 1 OH ile karakterizedir ve tanıda ANA'dan daha spesifiktir. OH' lerde rastlanılan en sık antikorlardan birisidir. Genellikle tip1 OH 'lerde ANA ile birlikte bulunur.%26 olguda ise tek immüno serolojik belirteçtir. SMA ve ANA birlikteliği kronik viral hepatitlerde nadirdir ve birliktelikleri hastalığın otoimmün kökenli olması yönünde güçlü bir kanıt sağlar (3,4, 63).

SMA'lı hastalar sıklıkla HLADR4 grubundadır ve ANA gibi SMA'da normal kişilerde bulunabilirler. Bunlar doğal antikorlardır. Bunların yanında PBS ,viral hepatitlerde , infeksiyöz mononukleoz , malignitelerde de bulunabilirler (68). SMA reaksiyonu aktin ve nonaktin komponentlere (tubulin, vimentin, desmin ve skelitin) karşı gelişen antikorların varlığını gösterir. Fibroblast doku kültürü çalışmaları ile SMA'nın 3 temel tipi ayırt edilmiştir. Bunlar Aktin, tubulin, intermediate filamentlere karşı gelişen antikorlardır (68). OH 'de SMA , polimerize F aktine karşı gelişir. F aktin hepatosit membranıyla ilişkilidir. Bu nedenle Anti-F aktin antikorlar , immüno globülinin hepatosit yüzeyine bağlanmasını kolaylaştırır. Böylece antikora bağımlı hücre sel tipte sitotoksite artar (68). Tek tabaka halinde boyanma , nonaktin sitoflamanlara karşı gelişen aktiviteyi ve zayıf SMA reaksiyonunu gösterir. Bu durum viral hepatitlerde görülebilir (3,63).

SMA seropozitivitesi 1/160 (1/40-1/5120) dir. %29 olguda ise 1/40 gibi düşük titrededir. ANA ile birlikte oluşu düşük titrede de olsa tanıyı kuvvetlendirir. SMA pozitif grup , HLA-DR4 pozitif gruplardır. İlişki yüksek serum titrelerinde kaybolur. Bu da ilişkinin nonspesifik olduğunu gösterir. Antiaktin antikorları pozitif hastalar ise daha gençtir ve daha sıklıkla HLA-DR3 pozitiflerdir. Hastalık daha ciddidir. Hastalığa bağlı ölüm daha sık görülür (3,63).

Intermediate filamentlere karşı gelişen antikorlar bir boyanma paterni ile tanınırlar ve bunlar nukleus çevresindeki filament formlarının kollapsına neden olurlar. Bu antikorlar sıklıkla viral hepatit, kızamık ,kızamıkçık, gibi viral infeksiyonlarda bulunurlar (68, 69) .

### LKM<sub>1</sub>

LKM<sub>1</sub> antikorları tip2 OH'lerin serolojik belirteçleridir (70). 1973'de immünfloresan yöntemiyle böbrek ve karaciğerin mikrozomal antijenlerine karşı gelişen bir antikor olarak

tanımlanmıştır (63). Daha sonraları iki LKM immünfloresan varyantı daha tarif edilmiştir. LKM<sub>2</sub> tienilik asit alımından sonra ortaya çıkan hepatitlerde , LKM<sub>3</sub> ise %10-15 HDV infeksiyonunda tespit edilmiş (17). Orjinal olarak tarif edilen antijen ise LKM<sub>1</sub> dir (71). Bu tip olguların nadiren ANA ve SMA ile birlikteliği saptanmıştır. LKM<sub>1</sub> antikorları KC ve böbrekte sitokrom monooksijenaz p45011D6 olarak bilinen enzimatik özellikteki 55 kd'luk antijenik yapıya karşı reaktifirler (72). Ana antijenik kısım p45011D6 antijenin 254-271 aminoasit dizisinin bulunduğu peptid parçası ve hatta burada bulunan 8 aminoasitlik kor motif bölgesidir (73). Anti-LKM<sub>1</sub> pozitif hastalar İtalya ve Almanya'da sık olarak Anti HVC pozitifliği göstermiş ve bunların çoğunluğu da HCV RNA ile doğrulanmıştır. Buna paralel olarak HCV infeksiyonlu kişilerde Anti-LKM<sub>1</sub> pozitifliği %1 gibi nadir oranlarda bulunmuştur. Bu bulgularda HCV RNA ile p45011D6 arasında moleküler benzerlik olabileceğini ve çapraz reaksiyona bağlı olarak antikorların oluşabileceğini düşündürmektedir (66). HCV infeksiyonu olan olguların hiç biri 254- 271 aminoasitlik kor motifinin sentetik peptidini tanımaz (73).

LKM<sub>1</sub> 'in hücre harabiyetinden sorumlu olup olmadıkları bilinmemektedir. KC hücre harabiyetindeki rolü , LKM<sub>1</sub> antikorlarının hepatosite bağlanarak kompleman aktivasyonu sonucu hücre yıkımına veya bu antikora yönelmiş hücrel sitotoksisite yoluyla olması muhtemeldir (62).

### **ASGPR**

ASGPR KC hücre yüzeyinde eksprese edilen membran lipoprotein kompleksidir. OH'li olguların %88 'inde pozitifdir. Her 3 tip OH'te de bulunur. Tip1 olgularda %82, tip 2 olgularda %67, tip 3 olgularda %67 oranında bulunur (74).

ASGPR transmembran antijenlerine karşı gelişen bir otoantikor olup T hücre proliferasyonunu ve CTL aktivasyonunu sağlayabilir (74). ASGPR tıpkı LMA gibi LSP kompleksinin bir parçasıdır. ASGPR hepatosit yüzeyinde lokalize olup immün reaksiyonlara katılabilir. İntrahepatik lenfositlerin ASGPR'ye karşı duyarlı olduğu gösterilmiştir. OH'de ASGPR ile reaksiyon veren antikorlar yüksek titrede pozitiflik gösterirler. Bu hastalarda ASGPR'ye karşı antijen spesifik T hücre yanıtında genetik defekt saptanmıştır. OH için ASGPR'nin yüksek spesifitesi gösterilmiştir. Bu gözlemlerde ASGPR'nin OH'de önemli bir otoantijen adayı olduğunu desteklemekte ve tanıda Anti ASGPR'nin önemini göstermektedir (63) .

Anti ASGPR OH'li olgularda %88, kronik B hepatitinde %7 , Alkolik KC hastalığında %8 , PBS'de %14 oranında pozitiflik gösterir (75) .

## **pANCA**

Perinukleer antinötrofilik sitoplazmik antikorlar nötrofil granüllerinin sitoplazmik komponentlerine karşı gelişirler. pANCA ülseratif kolit hastalarının % 60-70 'inde, primer sklerozan kolanjitli (PSK) hastaların % 65-82 'inde ve tip1OH' li hastaların % 55-92 'sinde pozitif bulunur (76,77).Tip1OH' li hastalar, primer sklerozan kolanjitli hastalara oranla daha yüksek titrede pANCA pozitifliği gösterir (76). pANCA titrasyonu ile ve hastalık aktivitesi veya OH 'de ANA reaktivitesi arasında korelasyon yoktur.

Tip 1 OH ve ülseratif kolitli hastalar IgG<sub>1</sub> izotipte pANCA eksprese ederken PSK'li hastalar çoğunlukla IgG<sub>1</sub> ve IgG<sub>3</sub> izotipte pANCA eksprese ederler. Tip1 OH'li hastalarda pANCA nötrofiller ve monositlerle reaksiyon verirken PSK'li hastalar sadece nötrofil ile reaksiyona girerler . Bu bulgular pANCA için hedef antijenlerin hastalığa spesifik olduğunu düşündürmektedir (62).

## **Anti-DNA**

Çift zincir DNA molekülüne karşı antikor aktivitesi , radyoaktif antijen kullanımıyla , çok daha fazla ve özgül olarak ortaya konabilir. Sistemik lupus eritematozis (SLE) için oldukça spesifiktir ve klasik olarak periferik tipte ANA pozitifliği yaparlar. Bu antikorlar, sıklıkla dsDNA'nın şeker-fosfat yapısına bağlanırlar. Bu antikorlar ya immünohistokimyasal tekniklerle (DNA bağlanma testi , Farr testi) veya immün floresan yöntemleri ile (Crithidia luciliae testi) bakılır (56,59, 78).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda takip edilen 40 hasta ve 20 sağlıklı kontrol grubu üzerinde yapıldı. Bu hastalardan 20 tanesi HBV enfeksiyonuna ve 20 tanesi de alkole bağlı KKH'dı.

HBV 'ne bağlı KKH'ı saptanan grupta bulunan 20 hastanın yaş ortalaması 42.2 dağılım, 17-70 yıl arasında, alkole bağlı KKH'ı saptanan grupta bulunan hastaların yaş ortalaması 49.5, dağılım 38-70 yıl arasında , kontrol grubunun yaş ortalaması 42.9, dağılım 20-63 yıl arasında idi.

Hastaların tanısı laboratuvar ( biyokimya, tam kan sayımı, protrombin zamanı ve aktivitesi, protein elektroforezi , hepatit markerleri ) radyoloji, karaciğer biyopsileri yapılarak konuldu.

HBV 'ne bağlı grupta 20 hastaya karaciğer biyopsisi uygulandı. Hastaların transaminaz değerlerinin, 6 aydan daha fazla süredir , 1.5 kat yükselmiş olması kriter alındı. Hastaların yazılı izinleri alındı. Alkole bağlı grupta 3 hastaya kontrendikasyon nedeniyle biyopsi uygulanamadı.

HBV'ne bağlı grupta bulunan 17 hastada HBV DNA bakıldı. Alkol öyküsü olan ve beraberinde hepatit markerleri pozitif olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Yaş ortalamaları hasta gruplarına yakın seçilen kontrol grubu; hepatit markerleri negatif, fizik muayenede KKH'nın periferik bulguları ve bilinen sistemik hastalık bulgusu veya öyküsü olmayan, alkol kullanmayan sağlıklı kişilerden seçildi. Bu grupta bulunan kişilerden biyokimya , tam kan sayımı, hepatit markerleri çalışıldı. Hasta ve kontrol grubundan alınan kanlardan ANA, ASMA, LKM<sub>1</sub>, Anti-DNA ve pANCA çalışıldı.

Tüm deneklerden alınan kanlar Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Laboratuvarı'nda santrüfuj aleti ile 2000 devirde 10

(dakika) dk çevrilerek serumlarına ayrıldı. ANA, bu serumlarda indirekt immünfloresans yöntemiyle çalışıldı (79). Alınan serum örnekleri Meridian Diagnostics Europe kiti içindeki simple dilüent ile 1/40 oranında sulandırıldı. Kit içinde bulunan , HEp -2 hücre kültürlerinin bulunduğu kuyucuklardan oluşan lamlardaki özel kuyucuklara sulandırılmış hasta serumunda 20 µl damlatılarak 37°C nemli ortamda 30 dk inkübe edildikten sonra fosfat tampon solüsyonu ile lam 10 dk yıkandı. Daha sonra camın etrafı kurutularak fazla suyu alınıp üzerine FITC solüsyonundan özel kuyucuklara 20 µl damlatılarak 30 dk 37°C de nemli ortamda inkübe edildikten sonra tekrar fosfat tampon solüsyonu ile 10 dk yıkanıp fazla suları alındıktan sonra üzerine "mounting medium" (gliserin) solüsyonundan bir kaç damla damlatılarak lamelle üzeri örtülüp karanlık ortamda immünflorasans mikroskopta (Carl Zeiss jena) incelendi. Kırmızı renk veren örnekler negatif kabul edildi. Parlak yeşil renk pozitif kabul edildi. Pozitif örneklerin titreleri artırıldı. Artırılan titrelerde parlak yeşil rengin kaybolup kırmızıya dönüştüğü titre negatif kabul edildi.

SMA immünofloresans yöntemiyle(79) Meridian Diagnostic Europe kiti ile çalışıldı. Hasta kit içindeki simple dilüent ile 1/20 oranında sulandırıldı . Kit içinde bulunan, rat mide substratının bulunduğu kuyucuklardan oluşan lamlardaki özel kuyucuklara sulandırılmış hasta serumundan 20 µl damlatılarak 37°C nemli ortamda 30 dk inkübe edildikten sonra fosfat tampon solüsyonu ile lam 10 dk yıkandı. Daha sonra camın etrafı kurutularak fazla suyu alınıp üzerine FITC solüsyonundan özel kuyucuklara 20µl damlatılarak 30 dk 37°C de nemli ortamda inkübe edildikten sonra tekrar fosfat tampon solüsyonu ile 10 dk yıkanıp fazla suları alındıktan sonra üzerine "mounting medium" (gliserin) solüsyonundan bir kaç damla damlatılarak lamelle üzeri örtülüp karanlık ortamda immünflorasans mikroskopta ( Carl Zeiss Jena) incelendi. Kırmızı renk veren örnekler negatif kabul edildi. Parlak yeşil renk pozitif kabul edildi. Pozitif örneklerin titreleri artırıldı. Artırılan titrelerde parlak yeşil rengin kaybolup kırmızıya dönüştüğü titre negatif kabul edildi

LKM1 immünfloresans (80) Euroimmun firmasından sağlanan kitlerle çalışıldı. Hasta serumu simple dilüent ile 1/100 oranında sulandırıldı. Kit içinde bulunan, rat mide substratının bulunduğu kuyucuklardan oluşan lamlardaki özel kuyucuklara sulandırılmış hasta serumundan 20 µl damlatılarak 37°C nemli ortamda 30 dk inkübe edildikten sonra fosfat tampon solüsyonu ile lam 10 dk yıkandı. Daha sonra camın etrafı kurutularak fazla suyu alınıp üzerine FITC solüsyonundan özel kuyucuklara 20 µl damlatılarak 30 dk 37°C de nemli ortamda inkübe edilip tekrar fosfat tampon solüsyonu ile 10 dk yıkanıp fazla suları alındıktan sonra üzerine "mounting medium" (gliserin) solüsyonundan bir kaç damla damlatılarak lamelle üzeri örtülüp karanlık ortamda immünflorasans mikroskopta (Carl Zeiss

Jena) incelendi. Kırmızı renk veren örnekler negatif kabul edildi. Parlak yeşil renkpozitif kabul edildi. Pozitif örneklerin titreleri artırıldı. Artırılan titrelerde parlak yeşil rengin kaybolup kırmızıya dönüştüğü titre negatif kabul edildi

Anti-DNA immüno floresans yöntemiyle (81) Euroimmun firmasından sağlanan kitlerle çalışıldı. . Hasta serumu simple dilüent ile 1/10 oranında sulandırıldı. Daha sonra kit içinde bulunan, Anti-DNA ; Crithidia luciliae smearları bulunan kuyucuklardan oluşan lamlardaki özel kuyucuklara sulandırılmış hasta serumundan 20 µl damlatılarak 37°C nemli ortamda 30 dk inkübe edildikten sonra fosfat tampon solüsyonu ile lam 10 dk yıkandı. Daha sonra camın etrafı kurutularak fazla suyu alınıp üzerine FITC solüsyonundan özel kuyucuklara 20 µl damlatılarak 30 dk 37°C de nemli ortamda inkübe edildikten sonra tekrar fosfat tampon solüsyonu ile 10dk yıkanıp fazla suları alındıktan sonra üzerine "mounting medium" (gliserin) solüsyonundan bir kaç damla damlatılarak lamelle üzeri örtülüp karanlık ortamda immün floresans mikroskopta (Carl Zeiss Jena) incelendi. Kırmızı renk veren örnekler negatif kabul edildi. Parlak yeşil renk pozitif kabul edildi. Pozitif örneklerin titreleri yeşil parlak renk kayb olduğu titreye kadar artırıldı.

pANCA İmmüno floresans yöntemiyle (82) Euroimmun firmasından sağlanan kitlerle çalışıldı. Hasta serumu simple dilüent ile 1/10 oranında sulandırıldı. Daha sonra kit içinde bulunan , granülosit içeren kuyucuklardan oluşan lamlardaki özel kuyucuklara sulandırılmış hasta serumundan 20 µl damlatılarak 37°C nemli ortamda 30 dk inkübe edildikten sonra fosfat tampon solüsyonu ile lam 10 dk yıkandı. Daha sonra camın etrafı kurutularak fazla suyu alınıp üzerine FITC solüsyonundan özel kuyucuklara 20 µl damlatılarak 30 dk 37°C de nemli ortamda inkübe edildikten sonra tekrar fosfat tampon solüsyonu ile 10dk yıkanıp fazla suları alındıktan sonra üzerine "mounting medium" (gliserin) solüsyonundan bir kaç damla damlatılarak lamelle üzeri örtülüp karanlık ortamda immün floresans mikroskopta (Carl Zeiss Jena) incelendi. Kırmızı renk veren örnekler negatif kabul edildi. Parlak yeşil renk pozitif kabul edildi. Pozitif örneklerin titreleri yeşil parlak renk kayb olduğu titreye kadar artırıldı.

Veriler sayısal ve kategorik olarak ayrıldıktan sonra Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilgi İşlem Merkezi'ndeki SPSS version 9.0 (lisans no:105192) programı kullanılarak istatistiksel analiz yapıldı. Analiz yöntemi olarak , grupların sayısal değerlerinin karşılaştırılmasında bağımsız student t testi , kategorik olarak değerlendirilmesinde Spearman korelasyon analizi testi kullanıldı. P değeri 0.05 'den küçük olan değerler anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Hepatit B virüsü ve alkole bağı kronik karaciğer hastalığı olan yirmişer kişilik hasta ile 20 kişilik kontrol grubuna ait serumlarda ANA, SMA, LKM<sub>1</sub>, Anti-DNA, pANCA otoantikorları immün floresans yöntemiyle araştırıldı.

Hepatit B virusuna bağı KKH saptanan grupta ortalama yaş  $42.2 \pm 16.8$  yıl (dağılım 17-70 ), alkole bağı KKH 'ı olan grupta  $49.5 \pm 8.3$  yıl (dağılım 38-70), sağlıklı kontrol grubunda  $42.9 \pm 12.8$  yıl (dağılım 25-63) olarak bulundu. Üç çalışma grubunun yaşları arasında istatistiki anlamı olan farklılık saptanmadı ( $p=0.159$ ).

Gruplar cinsiyet açısından karşılaştırıldığında; HBV'ne bağı KKH olan grupla, kontrol grubu arasında fark bulunmazken ( $p= 0.751$ ), alkole bağı KKH saptanan grup, cins açısından diğeri iki gruptan farklıydı. ( $p<0.001$ ).

Hepatit B virüsü ve alkole bağı KKH ile kontrol grubu otoantikor pozitifliği açısından incelendiğinde;

ANA pozitifliği , HBV ve alkole bağı KKH gruplarında dörder olguda, kontrol grubunda iki olguda pozitif saptandı. Gruplar arasında ANA pozitifliği yönünden istatistiksel anlamlılığı olan fark saptanmadı ( $p=0.619$ ). Kontrol ve hasta grupları birlikte değerlendirildiğinde ANA pozitif 10 olgunun yaş ortalaması  $54.5 \pm 9.5$  yıl iken, ANA negatif 50 olgunun yaş ortalaması  $42.9 \pm 13.2$  yıl olarak bulundu, ANA pozitif ve negatif olgular arasında ortalama yaş açısından anlamlı fark saptandı ( $p=0.011$ ).

SMA antikor varlığı , HBV'ne bağı KKH grubunda üç olguda, alkole bağı KKH olan grupta iki olguda pozitif bulunurken, kontrol grubunda SMA antikor pozitifliği saptanmadı. Hasta ve kontrol grupları arasında, SMA antikor pozitifliği açısından istatistiksel anlamı olan fark saptanmadı ( $p=0.550$ ). Kontrol ve hasta grupları birlikte değerlendirildiğinde SMA antikorları pozitif beş olgunun yaş ortalaması  $57.0 \pm 12.8$  yıl, negatif olan 55 olgunun yaş

ortalaması 43.8±12.9 yıl olarak bulundu, ortalama yaş açısından SMA antikoru pozitif ve negatif olgular arasında anlamlı fark saptandı (p=0.033).

LKM<sub>1</sub> antikoru, HBV'ne ve alkole bağlı KKH olan gruplarda birer olguda pozitif bulunurken, kontrol grubundaki hiç bir olguda LKM<sub>1</sub> antikoru pozitif saptanmadı. Gruplar arasında LKM<sub>1</sub> antikor pozitifliği açısından istatistiksel anlamı olan farklılık saptanmadı (P=0.596). Kontrol ve hasta grupları birlikte değerlendirildiğinde LKM<sub>1</sub> antikor pozitifliği saptanan iki olgunun yaş ortalaması 48.0±11.3 yıl, antikor pozitifliği gözlenmeyen 58 olgunun yaş ortalaması 44.8±13.4 yıl bulundu. Antikor pozitif ve negatif olgular arasında ortalama yaş açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0.741).

HBV'ne ve alkole bağlı KKH olan iki grupta ve kontrol grubundaki olguların hiç birinde Anti-DNA antikoru saptanmadı.

pANCA, alkole bağlı KKH olan grupta bir olguda pozitif bulunurken, HBV'ne bağlı KKH olan grupta ve kontrol grubunda hiçbir olguda pozitif bulunmadı.

HBV , alkol ve kontrol gruplarındaki otoantikor değerleri farklı olmakla beraber istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır. Bu nedenle her bir gruba ait otoantikorların pozitiflikleri ayrı ayrı irdelenmiştir.

**Hepatit B virusuna bağlı KKH olan gruptaki otoantikor özelliklerinin irdelenmesi:**

Hepatit B virus enfeksiyonu sonucu gelişen KKH grubunda, dört olguda (%20) ANA pozitifliği, üç olguda (%15) SMA pozitifliği , bir olguda (%5) LKM<sub>1</sub> pozitifliği saptandı. Olguların hiç birinde Anti-DNA ve pANCA pozitifliği saptanmadı.

Bu grupta ANA pozitifliği saptanan olguların ortalama yaşları 60.0±12.5 yıl iken, ANA saptanmayanlarda ortalama yaş 37.7±14.9 yıl bulundu. ANA pozitif ve negatif olgular arasında, ortalama yaş açısından anlamlı farklılık (p=0.013) saptandı. Benzer şekilde SMA pozitifliği saptanan olguların yaş ortalamaları 59.0±16.5 yıl iken, negatif olanların 39.2±15.5 yıl bulundu. SMA pozitif ve negatif olgular arasında ortalama yaş açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0.058).

ANA pozitifliği saptanan olguların üçü (%75) kadın, biri (%25) erkek bulundu. SMA pozitifliği saptanan üç olgunun ikisi (%66) kadın, biri (%33) erkek cinsiyette idi. LKM<sub>1</sub> pozitifliği saptanan tek olgu kadındı.

Hepatit B virusuna bağlı KKH saptanan gruptaki 6 numaralı olguda ANA ve SMA antikor pozitifliği, 18 numaralı olguda SMA ve LKM<sub>1</sub> antikor pozitifliğine bir arada rastlandı (Tablo -1).

**Tablo- I: HBV 'ne bağı KKH olan olguların özellikler ve otoantikor varlığı.**

no	Protokol no	isim	yaş	cins	ANA	SMA	LKM <sub>1</sub>	Anti DNA	pANCA
1	35688	NB	54	E	-	-	-	-	-
2	39816	GK	27	K	-	-	-	-	-
3	4888	HG	44	E	-	-	-	-	-
4	37839	AA	54	E	-	-	-	-	-
5	4305	FP	50	K	-	-	-	-	-
6	3527	EF	70	K	+	+	-	-	-
7	21377	BT	35	E	-	-	-	-	-
8	39156	EA	70	K	+	-	-	-	-
9	38747	AE	17	K	-	-	-	-	-
10	211	SS	25	E	-	-	-	-	-
11	4150	HÇ	44	K	+	-	-	-	-
12	22085	SU	67	E	-	+	-	-	-
13	41302	RI	52	E	-	-	-	-	-
14	42340	CK	56	E	+	-	-	-	-
15	188	ID	27	E	-	-	-	-	-
16	32221	AE	28	E	-	-	-	-	-
17	42691	RÇ	25	E	-	-	-	-	-
18	44159	YÇ	40	K	-	+	+	-	-
19	882	HV	42	K	-	-	-	-	-
20	40611	ST	17	E	-	-	-	-	-

Hepatit B virusuna bağı KKH saptanan grup, ANA antikor titresi açısından incelendiğinde, 6 ve 14 numaralı olgularda 1/160 titre pozitif üst sınır, 8 ve 11 numaralı olgularda 1/80 titre üst sınır idi (Tablo-II).

**Tablo-II: HBV grubunda pozitif ANA titrelerinin dağılımı**

olgu no	isim	Yaş	Cins	ANA 1/40	ANA 1/80	ANA 1/160	ANA 1/320
6	EF	60	K	+	+	+	-
8	EA	70	K	+	+	-	-
11	HÇ	44	K	+	+	-	-
14	CK	56	E	+	+	+	-

HBV infeksiyonuna bağlı oluşan KKH'lıği olgularında SMA antikor titresi açısından yapılan değerlendirmede, 6 numaralı olguda antikor titresi üst sınır 1/80 de pozitif , 18 numaralı olguda üst sınır 1/40 pozitif , 12 numaralı olguda üst sınır değeri 1/20 'de pozitif bulundu (Tablo-III).

**Tablo-III: HBV grubunda pozitif SMA titrelerinin dağılımı**

olgu no	isim	Yaş	Cins	SMA 1/20	SMA 1/40	SMA 1/80
6	EF	65	K	+	+	+
12	SU	67	E	+	-	-
18	YÇ	40	K	+	+	-

LKM1 18 numaralı olguda 1/100 üst sınır titrede pozitif saptanmıştır. Bu olgu da aynı zamanda SMA antikoruda 1/40 üst sınır titrede pozitif saptanmıştır.

HBV infeksiyonuna bağlı KKH saptanan gruptaki 20 olgunun tümüne KC biyopsisi yapıldı. Hastaların KC biyopsi materyallerinin patolojik incelemesinde; masif nekroz, kronik aktif hepatit, kronik hepatit evre-III fibrozisi olan üç (8, 11, 14 numaralı) olguda ANA otoantikoru pozitif, kronik persistan hepatitli bir (6 numaralı) olguda, hem ANA hem de SMA antikoru pozitif, ve evre-IV fibrozisi olan iki olgudan birinde SMA (14 numaralı olgu), diğerinde SMA ve LKM<sub>1</sub> antikorları birlikte pozitif bulundu (18 numaralı olgu). ANA ve SMA pozitif bulunan 6 numaralı olgunun karaciğer patolojisinde kronik persistan hepatit saptanmış ve bu olgunun hem ANA hem de SMA antikorlarının üst sınırı 1/80 'de pozitif 1/160 'da negatif bulunmuştur. Karaciğer biyopsisinde masif nekroz bulunan 8 numaralı olguda ANA antikoru üst sınır olarak 1/80'de pozitif bulundu. Kronik aktif hepatit saptanan 11 numaralı olguda ANA antikoru üst sınır 1/80'de pozitif, 1/160 'da negatif bulunmuştur. Kronik hepatit ve evre-IV fibrozis ve siroz olan 14 numaralı olguda ANA üst sınırı 1/160 'da

pozitif, 1/320 negatif bulunmuş; evre-IV fibrozis ve siroz bulunan 12 numaralı olguda SMA 1/20 titrede pozitif, 1/40 titrede negatif; evre-III fibrozisi olan 18 numaralı olguda SMA üst sınırı 1/40 'da pozitif, 1/80 'de negatif , LKM<sub>1</sub> 1/100 pozitif, 1/200 de negatif bulunmuştur.

Otoantikörler, dört kadın ve iki erkek toplam altı olguda pozitif bulunmuştur. Otoantikörü pozitif olan dört kadın olgunun üçünün karaciğer patolojisinde hasar daha ağırdı ve altı olgunun üçünde ileri derecede fibrozis vardı (%50) (Tablo -IV).

**Tablo-IV: HBV 'ne bağlı KKH 'lı olguların biyopsi bulguları ve otoantikör varlığı**

	protokol no	isim	yaş	cins	Karaciğer biyopsisi	Pozitif antior
1	35688	N B	54	E	Kronik hepatit , orta derecede aktivite ,evre-IV fibrozis	
2	39816	G K	27	K	Kronik aktif hepatit, orta aktivite.	
3	4888	H G	44	E	Kronik aktif hepatit, hafif aktivite .	
4	37839	A A	54	E	Kronik hepatit, orta derecede aktivite, evre-III fibrozis.	
5	4305	F P	50	K	Kronik aktif hepatit, minimal aktivite.	
6	3527	E F	70	K	Kronik persistan hepatit.	ANA/ SMA
7	21377	B T	35	E	Non spesifik reaktif hepatit.	
8	39156	E A	70	K	Masif nekroz, fibrozis.	ANA
9	38747	A E	17	K	Kronik aktif hepatit, hafif aktivite.	
10	211	S S	25	E	Kronik hepatit , orta derecede aktivite, evre-I fibrozis.	
11	4150	H Ç	44	K	Kronik aktif hepatit, hafif aktivite.	ANA
12	22085	S U	67	E	Kronik hepatit, minimal aktivite, evre-IV fibrozis.	SMA
13	41302	R İ	52	E	Kronik persistan hepatit (aktif eğilimli ) yaygın steatoz.	
14	42340	C K	56	E	Kronik hepatit , orta aktivite. evre-IV fibrozis, siroz.	ANA
15	188	İ D	27	E	Kronik hepatit, minimal aktivite	
16	32221	A E	28	E	Kronik hepatit, hafif aktivite, evre I fibrozis.	
17	42691	R Ç	25	E	Kronik aktif hepatit, orta aktivite ,portal fibrozis	
18	44159	Y Ç	40	K	Kronik hepatit, orta derecede aktivite, evre-III fibrozis.	SMA/ LKM <sub>1</sub>
19	882	H V	42	K	Kronik hepatit, ağır aktivite, evre-III fibrozis	
20	40611	S T	17	E	Kronik hepatit, minimal aktivite , evre-I fibrozis	

**Alkole bağlı KKH olan grupta saptanan otoantikör özelliklerinin irdelenmesi:**

Alkole bağlı kronik KC hastalığı olan grupta; dört olguda ANA, iki olguda SMA, bir olguda LKM<sub>1</sub> , bir olguda pANCA antikoru pozitif bulundu. Alkole bağlı karaciğer hastalığı olan gruptaki olguların hiç birinde Anti-DNA otoantikörü pozitif bulunmadı.

ANA pozitif olguları yaş ortalaması  $53.3 \pm 2.4$  yıl iken negatif olguların yaş ortalaması  $48.6 \pm 9.0$  yıldır. Olgular arasında yaş açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $P=0.342$ ). SMA antikorunun pozitif bulunduğu iki olgunun yaş ortalaması  $54.0 \pm 2.8$  yıl iken, negatif olguların yaş ortalaması  $49.1 \pm 8.4$  yıl olarak bulundu, gruplar arasında bu açıdan istatistiksel önemi olan fark gözlenmedi ( $P=0.441$ ). LKM<sub>1</sub> antikoru pozitif olan 18 numaralı olgu 51 yaşında iken, negatif olanların yaş ortalaması  $49.3 \pm 8.4$  yıl; pANCA antikoru pozitif olan 11 numaralı olgunun yaşı 55 yıl iken, negatif olguların yaş ortalaması 49.26 yıl olarak saptandı.

Alkole bağlı KKH saptanan grup, erkek hastalardan oluşmuştu, dolayısıyla bu grupta antikor pozitifliği saptanan tüm olgular erkek cins idi (Tablo-V).

**Tablo- V: Alkole bağlı KKH olan olguların özellikleri ve otoantikor varlığı**

no	Protokol no	isim	yaş	cins	ANA	SMA	LKM <sub>1</sub>	Anti DNA	pANCA
1	36473	S O	70	E	-	-	-	-	-
2	43693	İ A	48	E	-	-	-	-	-
3	315	H C	39	E	-	-	-	-	-
4	19027	Ö İ	52	E	+	+	-	-	-
5	26862	B K	45	E	-	-	-	-	-
6	13049	A T	44	E	-	-	-	-	-
7	20074	Z Ş	38	E	-	-	-	-	-
8	1034	F A	45	E	-	-	-	-	-
9	36085	M Y	45	E	-	-	-	-	-
10	39849	A İ	40	E	-	-	-	-	-
11	41725	H D	55	E	+	-	-	-	+
12	36879	R G	60	E	-	-	-	-	-
13	43100	A Y	56	E	-	+	-	-	-
14	42712	H E	60	E	-	-	-	-	-
15	42482	H K	47	E	-	-	-	-	-
16	42955	B B	53	E	-	-	-	-	-
17	44273	A İ	39	E	-	-	-	-	-
18	43796	İ Y	51	E	+	-	+	-	-
19	700	T Y	56	E	+	-	-	-	-
20	42619	N T	48	E	-	-	-	-	-

Olgular ANA antikor titreleri açısından değerlendirildiğinde antikorlar; 4 ve 11 numaralı olgularda 1/40 da pozitif, 1/80 'de negatif; 18 ve 19 numaralı olgularda 1/80 'de

pozitif, 1/160 'da negatif' bulundu. HBV'li gruptan farklı olarak, bu grupta ANA titrasyon değerlerinin hiç biri 1/80 'in üzerine çıkmadı. Dört numaralı olguda 1/40 üst sınır ANA pozitifliğine ek olarak 1/40 üst titrede SMA antikor pozitifliği, 11 numaralı olguda 1/10 üst sınır titrede pANCA pozitifliği ve 18 numaralı olguda 1/100 üst sınır titrede LKM<sub>1</sub> antikor pozitifliği saptanmıştır (Tablo-VI).

**Tablo-VI: Alkol grubunda pozitif ANA titrelerinin dağılımı**

olgu no	isim	Yaş	Cins	ANA 1/40	ANA 1/80	ANA 1/160
4	Öİ	52	E	+	-	-
11	HD	55	E	+	-	-
18	İY	51	E	+	+	-
19	TY	56	E	+	-	-

Olgular SMA titreleri açısından değerlendirildiğinde 4 ve 13 numaralı olgularda üst sınır 1/40 titrede pozitif saptandı. HBV'li gruptan farklı olarak 1/40'ın üzerinde değildi (Tablo-VII).

**Tablo-VII: Alkol grubunda pozitif SMA titrelerinin dağılımı**

olgu no	isim	Yaş	Cins	SMA 1/20	SMA 1/40	SMA 1/80
4	Öİ	52	E	+	+	-
13	AY	56	E	+	+	-

LKM<sub>1</sub> antikoru 18 numaralı olguda, 1/ 100 üst sınır titrede, pANCA antikoru ise 11 numaralı olguda 1/ 10 üst sınır titrede pozitif bulunmuştur.

Karaciğer biyopsisi uygulanan 17 alkole bağlı kronik karaciğer olgusundan üçünde en az bir otoantikor pozitifliği bulundu. Bu olguların karaciğer patolojilerinde ileri derecede fibrozis mevcuttu . 4 numaralı olguda ANA ve ASMA 1/40 titrede pozitif, 1/80 'de negatif , 11 numaralı olguda ANA 1/40 titrede pozitif, 1/80 titrede negatif, pANCA 1/10 titrede pozitif, 1/20 titrede negatif bulundu. Her iki olguda da otoantikorlar zayıf oranda pozitifdi. 13 numaralı olguda SMA 1/20 ve 1/40 titrede pozitif 1/80 titrede negatifdi (Tablo -VIII).

**Tablo-VIII: Alkole bağı KKH 'lı olguların biyopsi ve otoantikör varlığı.**

	protokol no	isim	yaş	cins	Karaciğer biyopsisi	Pozitif antior
1	36473	SO	70	E	Kronik hepatit, hafif aktivite, evre-II fibrozis	
2	43693	İ A	48	E	Hafif derecede fibrozis	
3	315	H C	39	E	Steatohepatit, kronik minimal hepatit, minimal aktivite	
4	19027	Ö İ	52	E	Steatozis, kronik minimal hepatit, evre-III fibrozis	ANA/SMA
5	26862	B K	45	E	Steatohepatit, evre-III fibrozis	
6	13049	A T	44	E	Hepatosteatozis, evre-I fibrozis	
7	20074	Z Ş	38	E	Mikronodüler siroz	
8	1034	F A	45	E	Steatohepatitis, hafif aktivite	
9	36085	MY	45	E	Alkolik hepatit, orta derecede aktivite ,siroz	
10	39849	A İ	40	E	Kr minimal hepatit, evre-I fibrozis	
11	41725	H D	55	E	Kronik hepatit,ağır aktiviteli siroz, evre-IV fibrozis	ANA/pANCA
12	36879	R G	60	E	Kronik hepatit,ağır aktivite, evre-IV fibrozis	
13	43100	A Y	56	E	Kronik hepatit, evre-III fibrozis	SMA
14	42712	H E	60	E	Kronik hepatit,orta derecede aktivite, evre-IV fibrozis,	
15	42712	H K	47	E	Kronik hepatit, orta aktiviteli,evre-III fibrozis	
16	42955	B B	53	E	Ağır aktiviteli alkolik hepatitle uyumlu siroz	
17	44273	A İ	39	E	Kronikhepatit,orta derecede aktivite, evre-III fibrozis	

**Sağlıklı kontrol grubunun otoantikör özelliklerinin irdelenmesi :**

Sağlıklı kontrol grubunda bulunan 20 olgunun otoantikör incelenmesinde sadece ikisinde ANA (%10) pozitif bulundu. Diğer kontrol olguların hiç birinde SMA, LKM<sub>1</sub>, Anti-DNA, pANCA pozitifliği bulunmadı.

Bu grupta ANA pozitifliği saptanan iki olgunun yaş ortalaması 45.5±6.4 yıl iken ANA pozitifliği saptanmayanların ortalama yaşları 42.6±13.6 yıl bulundu.ANA pozitifliği saptanan grup ile ANA negatif olan grup arasında yaş açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (P=0.775).

ANA pozitifliği saptanan kontrol grubu olgularının ikisinde ( 9 ve10 numaralı ogular ) kadındı (%100). Her iki olguda da ANA 1/40 titrede pozitif, 1/ 80 titrede negatifti. Daha yüksek titrasyonda pozitiflik bulunmadı (Tablo IX).

**Tablo-IX: Sağlıklı kontrol grubundaki olguların özellikleri ve otoantikör varlığı**

no	isim	yaş	cins	ANA	SMA	LKM <sub>1</sub>	Anti DNA	pANCA
1	ZC	35	K	-	-	-	-	-
2	BB	28	K	-	-	-	-	-
3	ÜA	27	K	-	-	-	-	-
4	BB	20	K	-	-	-	-	-
5	NÇ	48	K	-	-	-	-	-
6	FA	62	K	-	-	-	-	-
7	HY	45	E	-	-	-	-	-
8	GC	40	E	-	-	-	-	-
9	SA	41	K	+	-	-	-	-
10	ND	50	K	+	-	-	-	-
11	NA	55	E	-	-	-	-	-
12	ST	43	E	-	-	-	-	-
13	GA	47	E	-	-	-	-	-
14	SA	43	E	-	-	-	-	-
15	HÇ	25	E	-	-	-	-	-
16	YB	30	K	-	-	-	-	-
17	RT	58	K	-	-	-	-	-
18	MB	63	E	-	-	-	-	-
19	ŞB	60	E	-	-	-	-	-
20	ME	39	E	-	-	-	-	-

## TARTIŞMA

Moloküler biyoloji alanındaki hızlı ilerlemelere paralel olarak KKH'larının tanı ve tedavi yöntemlerinde önemli gelişmeler olmuştur. Viral ve immünolojik markerler ile akut ve kronik diğer KC hastalıklarının en sık virüs, toksik ve otoimmün etkenlerle oluştuğu bilinmektedir (1,2).

Günümüzde A,B,C,D,E,G..X olarak adlandırılan hepatotrop virüslerin oluşturdukları farklı hastalık tabloları gerek antijenik yapıları gerekse antikor ölçümleriyle kolayca tanımlanırlar. Çoğu zaman fark edilmeden geçirilen viral hepatitlerden KKH' na yol açan B virüsü yaygınlığı, C virüs infeksiyonu ise kronikleşme oranı yüksekliği nedeniyle önem taşımaktadır (9).

Akut B ve C hepatit infeksiyonun kronik KKH'na dönüşümünde immün yanıt bozukluğunun konağa ve virüse ait diğer etkenlerden daha önemli olduğu belirtilmektedir. Bebek yaşlarda immün yanıt azlığı ile yorumlanan KKH'nın otoimmün patogenezi , yetişkinlerde kesin olarak açıklanmaktadır. Yetersiz ve bozuk immün yanıtın viral (temizlenme ) klirens yetmediği ileri sürülmektedir (10).

B ve C virüsü ile oluşan KKH'da da bazen OH' e benzer klinik ve serolojik bulgulara rastlanmaktadır. Bunlar arasında ürtiker, vaskülit, glomerulonefrit, poliarteritis nodoza, kriyoglobulinemi, Sjögren sendromu, otoimmün bozukluklar; ANA,SMA,AntiLKM<sub>1</sub>, Antitiroid antikorları gibi antikorlar sayılabilir. Bu durum kronik viral hepatitli olgularda virüsle infekte hücrelerin otoantijenik bir yapı oluşturacağı gibi OH'lilerde de otoimmün tetiği çeken etkenler arasında virüslerin önemli olabileceğini düşündürebilir. Ayrıca bu iki KKH'lığının bir arada olma olasılığında söz konusu olabilir (overlap) (67,83,84).

Kronik viral hepatitlere oranla çok daha az olarak görülen OH'ler özellikle genç kadınlarda amenore ile karakterizedir. Otoimmün diğer sistem hastalıklarının varlığı ,aile ve kendilerinde viral bulaşın olmaması ile klinik olarak tanımlanabilirler. Bu olgularda kesin tanı çoğu zaman viral markerlerin yokluğunun yanı sıra oto immün markerlerin anlamlı pozitifliği ile konur. Sağlıklı kişilerde yaşla orantılı olarak bu otoantikörlerin düşük titrasyonlarda pozitifliği doğal olarak kabul edilir (4,44,56).

Benzer olarak OH dışında diğer KKH'da da düşük titrasyonlarda otoimmün marker değerleri normal olarak yorumlanmaktadır. Ancak anlamlı sayılabilecek titrasyonların varlığı tanı ve tedavi konusunda karışıklığa yol açmaktadır. Kronik viral hepatit, OH overlaplı bir olguda hangisinin baskın olduğuna karar verilemezse , diğer otoimmün hastalıklarda dahil olmak üzere bir çok durum göz önüne alınarak önce steroid tedavisi başlanmalı , eğer tedaviden yanıt alınmazsa interferon tedavisine geçilmelidir (4,44).

ANA pozitifliği, çalışmamızda HBV'na bağlı KKH grubunda bulunan 20 olgunun 4'ünde (%20), kontrol grubumuzda ise 2 (%10) olguda pozitif bulundu. Antikor sıklığı açısından istatistiki olarak anlamlı sayılabilecek fark bulunmadı. Ancak hasta grubumuzda titreler, iki olguda 1/80'de, iki olguda 1/160'da pozitif , kontrol grubundaki iki olguda 1/40'ta pozitif. Bu açıdan bakıldığında ANA titresi hasta grubunda ,kontrol grubuna oranla belirgin yükseklik göstermekteydi.

SMA, HBV 'ne bağlı KKH grubumuzda, 3 olguda (%15) en az 1/20'de pozitifken, kontrol grubumuzda pozitiflik bulunamadı (%0) . İki grup açısından istatistiki fark yoktu.

Czaja ve arkadaşları (67) tarafından 20 HBV enfeksiyonuna bağlı KKH'da 4 olguda (%20) ANA, 2 olguda (%10) SMA pozitifliği bulunmuştur. ANA pozitif olgulardan üçünde 1/40 titrede pozitif, birinde 1/160 titrede pozitif bulurken, SMA pozitif 2 olguda titreyi 1/40'ta bulunmuştur.

Aynı araştırıcının yaptığı diğer bir çalışmada, 16 HBV, 47 HCV enfeksiyonuna ve 122 OH'e bağlı KKH'da yaptığı çalışmada; HBV enfeksiyonuna bağlı olan grupta 3 olguda (%19) ANA en az 1/40 titrede, 2 olguda (%12) SMA en az 1/40 titrede pozitif bulmuş (85). Çalışmamızdaki sonuçlar, Czaja ve arkadaşlarının çalışmalarıyla uyumlu bulunmuştur.

Lenzi ve arkadaşlarının (86) yaptıkları çalışmada ; 87 HBV enfeksiyonlu KKH ile 226 kontrol grubunda ANA , SMA incelenmiş , HBV grubunda ANA 2 olguda (%2.3) , SMA 4 olguda (% 4.6) pozitif bulunurken, kontrol grubunda ANA 8 olguda (% 3.5) , SMA 6 olguda (%2.6) pozitif bulunmuştur. Bu çalışmada ANA, SMA otoantikör sıklığı açısından hasta ve kontrol grupları arasında fark bulunmamıştır. Çalışmamızda, gerek hasta gerekse kontrol

gruplarında, ANA değerleri bu çalışmadaki değerlere oranla yüksek bulunmuştur. Hasta grubunda SMA değerleri çalışmamıza oranla düşükken , kontrol grubumuza oranla yüksektir.

Literatür incelendiğinde ülkemizde yayınlanan HBV'lü grubu da içeren bir çalışmada Koşar ve arkadaşlarının (87), 28 HBV, 42 HCV, 9 OH'li olgularda , HBV enfeksiyonuna bağlı KKH'da 1 olguda (%3.6) 1/40 titrede ANA, 2 olguda (%7.1) SMA 1/20 -1/80 titrede değişen oranlarda bulunmuştur. Bu çalışmadaki sonuçlar hem otoantikor sıklığı hemde titre açısından, çalışmamıza oranla düşük bulunmuştur.

Gregoria ve arkadaşlarının (88) çalışmalarında çocuklardan oluşan , 65 HBV enfeksiyonlu KKH ve 24 kontrol grubunu içeren bir çalışmada; HBV grubundaki 21 olguda (%32) ANA, 23 olguda (%35) SMA pozitifliği bulunurken , kontrol grubundaki hiç bir olguda pozitiflik bulunmamıştır. Bu çalışmada hasta grubundaki sonuçlar , çalışmamızdaki sonuçlara oranla yüksek bulunmuştur. Çalışmadaki kontrol grubunda pozitif otoantikor sıklığının, kontrol grubumuza göre az olması , özellikle ileri yaşlarda, sağlıklı bireylerde ANA pozitifliğinin artmasına bağlı olabilir.

LKM<sub>1</sub> pozitifliği , çalışmamızda HBV enfeksiyonlu KKH 'da 1 olguda (%5) , 1/100 titrede bulunurken, kontrol grubundaki olguların hiç birinde pozitiflik bulunmamıştır.

Literatürdeki benzer çalışmalarda HBV enfeksiyonuna bağlı KKH olgularında LKM<sub>1</sub> değerleri ( %0) çalışmamızdaki sonuçlara yakın bulunmuştur. (67,85)

Koşar ve arkadaşlarının (87) ülkemizde yapılan çalışmada; 28 HBV enfeksiyonuna bağlı KKH 'da LKM<sub>1</sub> otoantikoru hiç bir olguda pozitif bulunmamıştır. Bu sonuç çalışmamızdaki sonuçla uyumludur.

Czaja ve arkadaşlarının (89) yaptıkları diğer bir çalışmada; 14 HBV, 24 HCV ve 62 tip 1 OH'e bağlı KKH 'da LKM<sub>1</sub> otoantikorunun, HBV grubundaki hiç bir olguda pozitiflik saptanmamıştır.

Benzer olarak HBV enfeksiyonuna bağlı 87 KKH ile 226 kontrol grubundan oluşan bir çalışmada, Lenzi ve arkadaşları (86) olguların hiç birinde LKM<sub>1</sub> pozitifliği bulamamıştır. Elde edilen bu sonuç olgu sayısının fazla olmasına rağmen, çalışmamızla uyumlu idi. Bu sonuçlar LKM<sub>1</sub> otoantikorunun, diğer otoantikorlara göre hasta ve kontrol gruplarında daha az rastlandığını düşündürmektedir.

Anti-DNA, çalışmamızda HBV enfeksiyonuna bağlı KKH'da ve kontrol grubundaki hiç bir olguda pozitif bulunmamıştır.

Değişik etyolojilere bağlı KKH içeren bir çalışmada, 14 HBV, 61 OH, 24 kriptojenik hepatitten oluşan gruplarda , HBV enfeksiyonlu olguların 6'sında (%43) Anti-DNA, ELİSA yöntemi ile pozitif bulunmuştur. Belirgin transaminaz yüksekliği gösteren bu olgularda, araştırmacı Anti-DNA pozitifliğini hepatoselüler hasar sonucu, açığa çıkan DNA'ya karşı antikor gelişmesine yorumlamıştır (90). Diğer bazı çalışmalarda da Anti-DNA pozitifliğinin hepatosit nekrozunu yansıttığını , dolayısıyla akut viral hepatitlerde tanısal amaçlı bir marker olabileceğini ileri sürülmüştür (91).

Jain , SLE, HBV , kriptojenik ve alkolik KKH ve kontrol grubu ile yaptığı çalışmada kaba , az hassas yöntem olan Farr testi ile Anti-DNA pozitifliğini incelemiş ve 15 HBV enfeksiyonlu olguların 6'sında (%40) normal değer olan %20-32 oranının üzerinde Anti-DNA'yı pozitif bulurken, 27 sağlıklı kontrol grubunun tümünde (%0) Anti-DNA'yı normal sınırlarda bulmuştur (92).

Çalışmamızda, hiçbir olguda Anti-DNA pozitifliği saptanmadı. Bu durum daha önceki araştırmacıların, çalışma yöntemi olarak Farr yada ELİSA testi gibi çalışmamızda kullanılan immünfloresans yöntemine göre kaba ve daha az duyarlı olan yöntem kullanılmasına bağlı olabilir.

pANCA pozitifliği ; çalışmamızda HBV ve kontrol gruplarındaki hiç bir olguda saptanmadı. Literatür incelememizde HBV enfeksiyonuna bağlı KKH'da pANCA çalışmasına rastlayamadığımızdan bu konuya yorum getirilemedi.

Bu durum daha çok primer sklerozan kolanjit , primer biliyer siroz gibi biliyer kanal hasarlarıyla ve OH ile giden karaciğer hastalıklarında yüksek rastlanan pANCA'nın hepatosit hasarında daha az olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda, incelenen hasta grupları ile sağlıklı kontrol grubu bir arada değerlendirildiğinde; ANA ve SMA antikorlarının saptandığı hastaların ortalama yaşlarının bu antikorların saptanmadığı olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu gözlenmiştir. LKM<sub>1</sub> ve pANCA antikorlarının pozitif bulunduğu hastalar, istatitiki olarak anlamlı olamamakla beraber, bu antikorların saptanmadığı hastalara göre daha ileri yaşta bulunmuşlardır. Benzer şekilde HBV enfeksiyonuna bağlı KKH grubunda da ANA pozitif olguların ortalama yaşları, antikor pozitif bulunmayan gruba göre, istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu durum daha önce belirtildiği gibi normal popülasyonda otoantikorların görülme sıklığının artması ile açıklanabileceği gibi, HBV enfeksiyonuna ve alkole bağlı KKH olgularımızda, ANA

antikor pozitifliğinin saptandığı olguların, diğer olgulardan belirgin derecede ileri yaşta olmalarından dolayı , hastalığın yaşı ile de ilgili olarak ortaya çıkmış olabilir.

Alkolik KC hastalığında hasarın nedeni tam olarak bilinmemektedir. Fazla alkol alımı neden olarak gösterilse de her olguda benzer hastalık tablosunun olmaması, alkolün kesilmesinden sonra hasarın devam etmesi, patogeneizde başka mekanizmaların rol alabileceğini düşündürmektedir. Alkolik KC hasarında olası mekanizmalar içinde , alkolün direk toksik etkisi, perivenüler hipoksi, malnütrasyon ve alkolün indüklediği otoimmün olaylar sayılabilir (93).

Ciddi alkolik KC hastalığında kısa süreli steroid tedavisine yanıt alınması, hiper gamma globülinemi ve immün kompleks glomerülofritinin varlığı ve alkolik hepatitli hastaların klinik ve histolojik düzelmeyi takiben yeniden alkol almasıyla başlayan KC hasarının tekrarlaması için kısa bir sürenin olması bu olayların, alkolün indüklediği immünolojik reaksiyona bağlı olduğunu akla getirmektedir. Tüm bu olaylar alkolik KC hasarında immün mekanizmaların rolü olduğunu desteklemektedir (93).

Alkolik KC hasarında hem hümmoral hem de hücreyel immün yanıt rol almaktadır. KC histopatolojisinde CTL infiltrasyonunun varlığı, hücreyel immünitenin hasardaki rolünü göstermesinin yanında (94,95), özellikle bu hastaların serumlarında, alkolün metabolik ürünü olan asetaldehit-protein bileşiklerine, alcohol altered liver cell membran'a (ALM-Ab) ve Hyalin cisimciklerine karşı antikorlarla , organa spesifik olmayan antikorların bulunması hümmoral immünitenin varlığını göstermektedir (44,94,96).

Asetaldehit; hepatosit membranı , albümin, hemoglobin , eritrosit membran proteini , tübülün gibi protein yapıları kovalent bağlarla bağlanarak bu proteinlerin hem yapısını hem de fonksiyonlarını bozar. Asetaldehit-protein bileşikleri immün sisteme "neoantijen" olarak sunulur. İmmün sistem bu neonantijenlere karşı antikorlar oluşturarak KC hasarının artmasına özellikle nekroinflamasyon ve fibrozise yol açar (97,98).

Yine alkolik hastaların serumlarında alkolün değiştirdiği KC hücre membranına karşı antikorların oluştuğu "ALM-Ab" ve bu antikorların bulunduğu hastalarda hasarın daha ağır seyrettiği bildirilmiştir (42). Özellikle alkolik KC hastalığında oluşan hyalin cisimciğine karşı gelişen antikorlar da, immün sistemi uyararak, hem hümmoral yanıtla antihyalin antikor oluşumuyla hem de hücreyel immüniteyi uyararak CTL infiltrasyonu yoluyla hasara neden olmaktadır (96).

Alkolik KC hastalığında poliklonal hipergamma globülinemi , özellikle IgA ve Ig G artışı görölür (39, 96). Hipergammaglobülineminin nedeni tam olarak açıklanamamakta,

immüoglobulinlerin yıkımından çok yapımının artmasına bağlı olabileceği ileri sürülmüştür. Bunun antijenik stimülüse karşı artmış bir immün yanıtla ilişkili olarak regülatör T hücre kaybı veya regülatör T hücrelerinden bağımsız olarak B hücre aktivasyonuna bağlı olabileceği ileri sürülmüştür. Diğer yandan, KKH'ında azalmış parankim ve RES hücre kaybı ile artan portal basınç ve shunt gelişimi sonucu KC'de sekestrasyonun azalması da neden olabilir Alkolik KKH'ında IgA artışı hasarın şiddetini yansıtabileceği gibi, fazla IgA deride ve böbrekte birikerek glomerulonefrit ve böbrek yetmezliğine yol açabilir (97).

Alkolik KC hastalığında alkolün değiştirdiği hepatositlere karşı antikorların yanında organa spesifik olmayan AMA, SMA, ANA gibi antikorlarla, alkolik hyalin, safra proteinleri ve DNA ya karşı antikorlar bulunmuştur. Genellikle OH'e karakteristik olan Anti-DNA antikorları, alkolik KKH'da % 75 oranında bulunmuştur (92).

Çalışmamızda 20 alkole bağlı KKH'sında ANA 4 olguda (%20), SMA 2 olguda (%10) pozitif bulunmuştur. ANA 3 olguda 1/40 titrede ,1 olguda 1/80 titrede pozitif bulunurken, kontrol grubunda 2 olguda (%10) 1/40 titrede pozitif bulundu. Alkole bağlı KKH grubunda, ANA titresi, kontrol grubuna göre bir hastada yüksek bulunmakla beraber, sıklık açısından istatistiki olarak anlamlı fark görülmedi. Alkole bağlı KKH'lığı grubunda SMA 2 olguda 1/20 titrede zayıf pozitif .Bu olgulardan birinde, ANA ve SMA pozitifliğinin bir arada olması ilginç bulundu. Kontrol grubunda, ANA 1/40 titrede 2 olguda pozitif bulunmuş, SMA pozitifliği açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiki anlamı olan fark bulunmadı.

Laskin (98) , 47 alkole bağlı değişik evrede KC hastası ile 20 sağlıklı kontrol grubunu içeren çalışmada; KKH'li olguların 10'unda ANA pozitifliği (%21) bulurken, kontrol grubunda ANA pozitifliği bildirilmemiştir. Bu çalışmada ANA 1/20 titreden başlamaktaydı. ANA sıklığı, çalışmamıza benzer olmakla beraber, titreler düşük değerlerden başlamaktaydı. Bu durum, çalışmacının ANA'u 1/40 titrede incelemiş olması durumunda , çalışmamıza oranla ANA sıklığını daha düşük bulmuş olabilmesi açısından önemlidir.

Gluud (99) , 74 alkole bağlı KC hastasını ve 94 sağlıklı kontrol grubu içeren çalışmada, alkole bağlı KKH grubunda %54 ANA ve %41 SMA pozitifliği bulurken , kontrol grubunda ise %14 ANA , %19 SMA pozitifliği bulmuş. Bu çalışmada, araştırmacı ANA ve SMA'yı IgG, IgA, IgM sınıfındaki antikorların tümünü incelemiş ve başlangıç değeri olarak 1/20 titrede çalışmıştır. Çalışmamızda ANA ve SMA IgG sınıfından tek bir immüoglobulinle, ANA en az 1/40 titrede olmak üzere incelenmiştir. Çalışmamızdaki değerlere oranla yükseklik, ANA'un IgA, IgM, IgG sınıfından üç immüoglobülinle incelenmesine ve titrenin 1/20'den başlamasıyla ilgili olabilir .

Anti-DNA pozitifliği, çalışmamızda alkole bağlı KKH ve kontrol grubunda hiç bir olguda saptanmadı.

Bu konuda yapılan ilk çalışmalardan birinde ; 12 alkole bağlı KKH ve 27 sağlıklı kontrol grubunu içeren bir çalışmada, eski ve kaba bir yöntem olan Farr tekniği kullanılmış, alkol grubunda 6 olguda (%50) Anti-DNA pozitifliği bulurken, kontrol grubunda pozitiflik bulunmamıştır (91).

Kingham (90), alkole bağlı KKH'nıda içeren değişik etyolojili KC hastalıklarında Farr testi ile Anti-DNA antikor düzeylerini, SLE ile kıyasladığı bir çalışmada, alkole bağlı KKH'daki 29 olguda normal oranların üstünde bulmuş, ancak hiç birinde SLE'deki kadar yüksek titrede bulamamıştır .

Yapılan bir çalışmada, 47 alkole bağlı KKH ve 20 sağlıklı kontrol grubunda, immün floresansa göre duyarlılığı daha az olan ELİSA yöntemiyle Anti-DNA'yı , 28 olguda (%59.6) pozitiflik bulurken, kontrol grubunda 4 olguda (%20) Anti-DNA pozitifliği saptamıştır (98).

Bu çalışmaların hemen hepsinde daha az hassas olan Farr veya ELİSA yöntemi kullanılmıştır. Literatürde oldukça hassas olan immün floresans yöntemiyle yapılan çalışmaya rastlanmamıştır. KKH'da Anti-DNA sıklığının güvenilir olarak belirlenebilmesi için benzer yöntemlerle yapılacak yeni çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. Ayrıca bazı çalışmalarda, Anti-DNA'nın alkolik siroz ve alkolik hepatitli hastalarda , alkolik yağlı karaciğere oranla daha fazla bulunması, ileri çalışmalarda histopatolojisinin iyi tanımlandığı alkolik karaciğer hastalarında incelenmesi açısından önemlidir.

Çalışmamızda 20 alkole bağlı KKH'da, 1 olguda 1/100 titrede LKM<sub>1</sub> pozitifliği bulundu. Bu olguda aynı zamanda ANA 1/80 titrede pozitif. Kontrol grubundaki hiç bir olguda LKM<sub>1</sub> pozitifliği saptanmadı.

Literatür incelendiğinde alkole Bağlı KKH'da LKM<sub>1</sub> prevalansını içeren çalışmaya rastlayamadığımızdan bu konuya yorum getirilemedi. Diğer otoimmün hastalıklarda, otoantikorların genellikle birden fazla bulunduğu düşünülürse, LKM<sub>1</sub> 'in alkole bağlı KKH için çok anlamlı olmadığı düşünülebilir. Çalışmamız küçük grupta da olsa LKM<sub>1</sub>'in de incelenmesi açısından ilk adım olarak yorumlanabilir.

pANCA; çalışmamızda alkole bağlı KKH'da 1 olguda 1/10 titrede pozitif bulunmuştur. Bu hastada aynı zamanda ANA 1/40 titrede pozitif.

Yapılan bir çalışmada OH, PBS, PSK, Alkolik KKH, hemokromatozisi kapsayan KC hastalıklarında, 12 alkole bağlı KKH'daki hiç bir olguda pANCA pozitifliği bulunmamıştır (81). Bu değer, çalışmamızdaki sonuca benzer bulunmuştur.

Kolestaz ile giden alkolik KKH 'da pANCA , özellikle sklerozan kolanjitte veya kolitis ülseroza ile seyirli olgularda anlamlıdır. Literatürde bu konuda tek bir çalışmaya rastlanılmıştır. Daha ileri çalışmalar, özellikle kolestazla seyirli KKH 'da anlamlı olması açısından önemlidir.



## SONUÇLAR

Otoimmün karaciğer hastalıkları için özgün olan ANA, SMA, LKM<sub>1</sub>, SLA, Anti-DNA, pANCA gibi bazı otoantikörler diğer KKH'da da değişik titrelere pozitif bulunabilmektedir. Bu durum özellikle B ve C virüsü ile gelişen KKH'da ve alkolik KKH'da patogenez ve tedavi açısından önem taşımaktadır. Ayrıca bu antikörlara çok seyrek olarak sağlıklı kişilerde düşük titrasyonlarda rastlanabilmektedir.

Çalışmada, hemen tümünde viral ve histopatolojik tetkiklerin yapıldığı 20 HBV enfeksiyonu, 20 alkole bağlı KKH ve 20 sağlıklı kontrol grubunda ANA, SMA, LKM<sub>1</sub>, Anti-DNA, pANCA pozitifliği ve titrasyon düzeyleri araştırıldı.

Kontrol grubundan sadece 2 kadın olguda ANA(%10) pozitif bulundu. Bu olgularda herhangi bir otoimmün hastalık söz konusu değildi.

HBV'ye bağlı KKH grubunda 4 olguda ANA(%20), 3 olguda SMA (%15), 1 olguda LKM<sub>1</sub> (%5) pozitifliği olmak üzere toplam 6 HBV enfeksiyonlu hastada, toplam 8 otoantikör varlığı gözlemlendi. Kadın olgulardan birinde (olgu 6) ANA ve SMA birlikteliği , diğerinde ise SMA ve LKM<sub>1</sub> birlikteliği (olgu 18) görüldü. Ancak bu hastalardaki antikör titrasyonu , KVH- OH "overlap" durumunu düşündürecek yükseklikte bulunmadı.

İstatistiki olarak anlamlı bulunmayan bu yüksekliğin daha kapsamlı ve homojen olgu gruplarında incelenmesi yararlı olacaktır. Özellikle viral replikasyonun olmadığı progressif gidişli ve/veya antiviral tedaviye yanıt alınmayan B ve C hepatitli olgularda viral mutasyonun yanı sıra otoimmün patolojilerinde değerlendirilmesi diğer tedavi seçeneklerini gündeme

getirecektir. Bu çalışmada gerçekleştirilemeyen SLA, ASGPR gibi antikorların ve HLA doku tiplerinin araştırılması önemlidir.

Alkole bağlı KKH 'da asetaldehit-protein bileşiklerine karşı gelişen antikorların varlığı alkole bağlı KKH'da immünolojik mekanizmaların varlığını desteklemektedir. Alkole bağlı KKH olan grupta, 4 olguda ANA (%20) , 2 olguda SMA (%10) , 1 olguda LKM<sub>1</sub> (%5) , 1 olguda pANCA (%5) olmak üzere 5 olguda, toplam 8 otoimmün marker pozitif bulunmuştur. 4 nolu olguda ANA ve SMA, 11 nolu olguda ANA ve pANCA , 18 nolu olguda ANA ve LKM<sub>1</sub> pozitifliği birlikte görüldü. Tümü erkeklerden oluşan, alkole bağlı KKH grubundaki otoantikor sıklığı , kadın ve erkeklerden oluşmuş kontrol grubundan yüksek bulundu. Ancak bu yükseklik istatistiki olarak anlamlı bulunmadı. Bununla birlikte alkol bırakıldığında otoimmün doku yıkımının devam etmesi etyopatogenezin daha geniş gruplarda ve diğer tamamlayıcı otoimmün çalışmalarla birlikte değerlendirilmesi konuya açıklık getirecektir. Ayrıca patogenezinde otoimmünitenin daha etkin olduğu ileri sürülen kadın alkolik KKH'larında ayrı bir grup olarak değerlendirilmesi yararlı olacaktır.

## ÖZET

KVH 'lerin seyri sırasında bir çok otoimmün hastalıklar ve otoantikörler gelişebilir. Özellikle HCV infeksiyonunda sık görülen otoimmün hastalıklar ve otoantikörlere HBV infeksiyonunda da rastlanmaktadır. Alkole bağlı KKH 'da alkolün tek başına KC hasarından sorumlu olmadığı, beraberinde immüolojik mekanizmaların da rolü olduğu , özellikle bu hastalarda asetaldehit-ptotein bileşiklerine karşı antikörlerin gösterilmesiyle destek bulunmuştur. Yine alkolik KKH'da özellikle ANA ve Anti-DNA gibi bazı antikörlerin yüksek bulunması hasarda immünolojik mekanizmaların rolünü düşündürmektedir.

Çalışmada; HBV 'ne ve alkole bağlı KKH'da, özellikle OH için spesifik olan ANA, SMA, LKM<sub>1</sub>, Anti-DNA, pANCA antikörlerinin sıklığını immunfloresans yöntemiyle incelenmesi planlandı.

Çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalında, Aralık 1999 - Kasım 2000 tarihleri arasında takip edilen 20 HBV'ne, 20 alkole bağlı KKH ile 20 sağlıklı kontrol grupları üzerinde gerçekleştirildi. HBV'ne bağlı KKH grubundaki tüm hastalara, alkole bağlı KKH grubunda ise 17 hastaya KC biyopsisi uygulandı. HBV'ne bağlı KKH grubunda 17 hastanın HBV DNA'sına bakıldı. Hasta ve kontrol grubundan tam kan sayımı, rutin biyokimya çalışıldı. HBV'na bağlı KKH grubunda ANA 4 hastada (%20) en az 1/80 titrede, SMA 3 hastada (%15) en az 1/20 titrede , LKM<sub>1</sub> 1 hastada (%5) , pozitif bulunurken Anti-DNA ve pANCA bu grupta pozitif bulunmadı. Alkole bağlı KKH grubunda ANA 4 hastada (%20) en az 1/40 titrede pozitif, SMA 2 hastada (%10) en az 1/20 titrede, LKM<sub>1</sub> ve pANCA bir hastada (%5) pozitif bulunmuştur. Kontrol grubunda ANA 2 hastada (%10) 1/40

titrede pozitif bulunurken, SMA, LKM<sub>1</sub>, Anti-DNA, pANCA bu grupta pozitif bulunmadı. Gruplar arasında istatistiki anlamı olan fark görülmedi.

Sonuç olarak; KVH ve alkole bağı KKH'da OH'e spesifik olan ANA, SMA, LKM<sub>1</sub>, Anti-DNA, pANCA antikorları normal popülasyona oranla daha yüksek titrede pozitif bulunmuş olmakla beraber; antikor pozitifliğinin sıklığı açısından hasta gruplarıyla kontrol grubu arasında fark saptanmamıştır.



## **SUMMARY**

### **IN HBV AND ALCOHOL INDUCED CHRONIC LIVER DISEASES PATIENTS, THE FREQUENCY OF THE ANA, SMA, LKM1, ANTI DNA , pANCA AUTOANTIBODIES.**

So many autoimmune diseases and autoantibodies could be seen in the progress of CVH. The autoantibodies which are seen mostly in HCV infection are also seen in HBV infection. In alcohol induced Chronic Liver Disease it is also found that alcohol is not responsible from the liver injury alone but there are also immunologic mechanisms contributing to the etiology by which autoantibodies are formed against the acetaldehyde molecules. And the high titers of ANA and Anti-DNA signals a relationship between the alcohol induced Chronic Liver Disease and the immune mechanisms.

In our study, we planned to search for the frequency of ANA, SMA, LKM1, Anti-DNA, pANCA autoantibodies which are specific for OH, in HBV infection and in alcohol induced Chronic Liver Disease.

This study is held in Trakya University Medicine Faculty Internal Medicine Division's Gastroenterology Department and on 20 HBV infected and on 20 alcohol induced Chronic Liver Disease patients and on 20 healthy control subjects from December 1999 to November 2000. Liver biopsy is performed to all HBV patients and 17 of alcohol induced Chronic Liver Disease patients. 17 HBV infected patient's blood samples are evaluated for HBV DNA. Routine CBC and biochemistry of all patients and controls are taken. In HBV induced CLD group ANA was positive in 4 patients (20%) and at least in 1/80 titer, SMA was positive in 3 patients (15%) at least 1/20 titer, and Anti-ANCA and pANCA was not positive in this group. In alcohol induced

CLD group ANA was positive in 4 patients(20%) at least 1/40 titer, SMA 2 was positive in 2 patients (10%) at least 1/20 titer,LKM1 and pANCA were 5 % positive. In control subjects ANA was positive in 2 subjects (10%) in 1/40 titer.SMA,LKM1, Anti-DNA, pANCA were not positive in this group. There was not a statistical difference between the groups.

As a result although in Chronical Viral Disease and alcohol induced chronic liver disease,the antibodies ANA,SMA,LKM1,Anti-DNA,pANCA which are specific for OH, were positive in higher titer with respect to the normal population ,we could not detect a differance about the positivity frequence between those three groups.



## KAYNAKLAR

- 1- Magun AM :Acute and chronic hepatitis.In: Bongiovanni GL (Ed.). Essential of clinical gastroenterolgy 2 nd Ed. Singopore :Chang Moh offset.,1988:123-165
- 2- Ökten A, Demir K, Kaymakoğlu S, Çakaloğlu Y, Dinçer D, Beşışık F: Kronik hepatitlerin etyolojik dağılımı. Turk J Gastroenterol 1998;(9)2:113-116
- 3- Czaja AJ: Autoimmune hepatitis evolving concepts and treatment strategies. Dig Dis Sci 1995; (40)2: 435-456
- 4- Czaja AJ: Autoimmune hepatitis and viral infection. Gastroenterology 1994 ; (23)3: 547-565
- 5- Perperas A, Tsantoulas D, Portmann B , Eddleston ALWF, Williams R: Autoimmunity to a liver membrane lipoprotein and liver damage in alcoholic liver disease. Gut 1981;22:149-152
- 6- Sherlock S, Dooley J: Diseases of the liver and biliary system. 9 th ed. London: Blackwell Scientific Publ., 1993:260-292
- 7- Canoruç F: Kronik hepatitler. Telatar H, Şimşek H (Editörler). Gastroenterolji 2'de. Ankara:Hekimler Yayın Birliği , 1993:707-727
- 8- Uzunalimoğlu Ö :Kronik hepatitis. Aktan H (Editör). Gastroenteroloji'de. Ankara:Makro yayıncılık, 1988:297-306
- 9- Lee WM: Hepatitis B virus infection. N Eng J Med 1997;(337)24:1733-1745
- 10- Terrault NA, Wright TL: Viral hepatitis A through G. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (Eds.). Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 6 th ed. Vol.2, Philadelphia: W.B.Saunders Co.,1998:1123-1169

- 11-Lau JYN, Wright TL:Moleculer virology and pathogenesis of hepatitis B. The lancet 1993;342:1335-1340
- 12-Kıyan M : HBV Enfeksiyonu. Kılıçturgay K (Editör). Viral hepatit 98'de. Viral hepatitle savaşım derneği yayını . 1998: 66-93
- 13-Taşyaran M:HBV enfeksiyonu epidemiyolojisi. Kılıçturgay K (Editör).Viral hepatit 98 'de . Viral hepatitle savaşım derneği yayını. 1998:94-100
- 14-Sonsuz A:Kronik hepatit B ve delta enfeksiyonunun doğal seyri .Kronik B ve Delta hepatiti tanı ve tedavisi"Ulusal uzlaşma toplantısı"ında 111 Ulusal Hepatoloji kongresi:1999 27-29 mayıs; İstanbul,Türkiye 1999, 19-21
- 15-Kaymakoglu S: Kronik viral hepatitlerin doğal seyri nedir? ÇakaloğluY,Ökten A (Editörler). Kronik viral hepatitlerde tedavi yaklaşımları'nda. Ankara: Bilimsel Tıp yayını.1998:18-23
- 16-DesmetVJ: Immunopathology of chronic viral hepatitis. Hepatogastroenterol 1991;38:14-21
- 17-Meyer zum Büschenfelde KH, Gerken G: Immune mechanisms in the production of liver disease. In: D Zakim,TD Boyer (Eds). Zakim & Boyer hepatology. A text book of liver disease. 1996:3 th ed. Vol:2 1243-58
- 18-Uzunlimoğlu Ö: B hepatiti virüsü enfeksiyonun patogenezi .Viral hepatit 94'te.Viral hepatit savaşım derneği yayını .1994:103-106
- 19-Kuby J :Immunology .3 rd Ed. Newyork: Vonhoffman, 1997:285-310
- 20-Yenen OŞ:Viral hepatitler. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Editörler). İnfeksiyon hastalıkları'nda. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1996:641-700
- 21-Kılıçturgay K: Viral hepatitte immunopatogenez: Kılıçturgay K (Editör).Viral hepatit 98'de.Viral hepatit savaşım derneği yayını. 1998 :238-245
- 22-Rossol.S, Marinos G, Carucci P, Singer MV, Williams R, Naumov NV: Interkeukin -12 induction of Th1 cytokines is important for viral clearance in chronic hepatitis B . J Clin Invest 1997;99(12):3025-3033
- 23-Tsai SL, Chen PJ , Lai MY,Yang PM, Sung JL, Huang JH et al: Acute exacerbations of chronic type B hepatitis are accompained by increased T cell responses to hepatitis B core and e antigens. J Clin Invest 1992; 89:87-96
- 24-Chisari FV:Cytotoxic T cells and viral hepatitis. J Clin Invest 1997;(99):1472-1477
- 25-Chisari FV :Hepatitis B virus transgenic mice : Insights into the virus and the disease. Hepatology 1995;22:1316-1325
- 26-Höhler T, Gerken G, Notghi A, Lubjuhn R, Taheri H, Protzer U et al :HLA-DRB ,1031 and 1302 protect against chronic hepatitis B . J Hepatol 1997;26:503-507

- 27- Guidotti LG , Chisari FV: To kill to cure: Options in host defense against viral infection. *Curr Opin Immun* 1996;8:478-483
- 28- Maruyama T, Lachlan AMC , Lino S, Koike K, Kurkawa K, Milich DR: The Serology of chronic hepatitis B infection revisited. *J Clin Invest* 1993;91:2586-2595
- 29- Chisari FV : Cytotoxic T cell and viral hepatitis. *J Clin Invest* 1997;(99)7: 1472-1477
- 30- Maher JJ: Alcoholic liver disease. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (Eds.). *Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease*. 6 th ed. Vol.2, Philadelphia: W.B.Saunders Co.,1998:1199-1214
- 31- Eastwood GL, Avunduk C: *Manual of Gastroenterology*. 2 nd ed. Boston: Little-Brown Co.,1994:369-377
- 32- Lin RC, Fillenwarth MJ , Minter R, Lumeng L: Formation of the 37-kD protein-acetaldehyde adduct in primary cultured rat hepatocytes exposed to alcohol. *Hepatology* 1990;(11)3:401-407
- 33- Maher JJ: Alcoholic liver disease. In: Grendell JH, McQuaid KR, Friedman SL (Eds.). *Current diagnosis and treatment in gastroenterology*. Stamford:Appleton & Lange Co., 1996:527-539
- 34- Sherlock, Dooley J: *Diseases of the liver and biliary system*. 9 th ed. London: Blackwell Scientific Publ., 1993:370-389
- 35- Hoerner M, Behrens UJ, Worner TM, Blacksberg I, Braly LF ,Schaffner F et al: The role of alcoholism and liver disease in the appearance of serum antibodies against acetaldehyde adducts. *Hepatology* 1988;(8)3:569-574
- 36- Fromenty B, Grimbirt S, Mansouri A, Beagrand M, Erlinger S, Rötig A et al: Hepatic mitochondrial DNA deletion in alcoholics: Association with microvesicular steatosis. *Gastroenterology* 1995;108:193-200
- 37- Chedid A, Chadalawada KR , Morgan TR, Mortiz TE , Mendenhall CL, Hammond JB et al: Phospholipid antibodies in alcoholic liver disease. *Hepatology* 1994;20:1465-1471
- 38- Yokoyama H, Nagata S, Moriya S, Kato S , Ito T, Kamegaya K et al: Hepatic fibrosis produced in guinea pigs chronic ethanol administration and immunization with acetaldehyde adducts. *Hepatology* 1995;(21)5:1438-1442
- 39- Yokoyama H, Ishii H, Nagata S, Kato S, Kagameya K, Tsuchiya M : Experimental hepatitis induced by ethanol after immunization with acetaldehyde adducts. *Hepatology* 1993;(17)1:14-19
- 40- Koskinas J, Kenna JG , Bird GL Alexander GJM , Williams R : Immunoglobulin A antibody to a 200-kilodalton cytosolic acetaldehyde adduct in alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1992;103:1860-1867

- 41- Zetterman RK, Sorrel MF: Immunologic aspects of alcoholic liver disease. Gastroenterology 1981;81:616-624
- 42- Kanagasundaram N, Kakumu S, Chen T, Leevy CM: Alcoholic hyalin antigen (ahag) and antibody (ahab) in alcoholic hepatitis. Gastroenterology 1977; (73)6 :1368-1373
- 43- Takase S, Tsutsumi M, Kawahara H ,Takada N ,Takada A : The alcohol-altered liver membrane antibody and hepatitis C virus infection in the progression of alcoholic liver disease. Hepatology 1993;(17)1:9-13
- 44- Kaymakoğlu S: Otoimmün hepatit. Kılıçturgay K (Editör) . Viral hepatit 98'de. Viral hepatit savaşım derneği yayını. 1998:389-40
- 45- Rahman SM , Chira P, Koff RS : Idiopathic autoimmune chronic hepatitis triggered by hepatitis A. Am J Gastroenterol 1994;(89)1:106-108
- 46- Czaja AJ: Chronic nonviral hepatitis. In: Grendell JH, McQuaid KR, Friedman SL (Eds.). Current diagnosis and treatment in gastroenterology. Stamford: Appleton & Lange Co., 1996:495-508
- 47- Sherlock S, Dooley J: Diseases of the liver and biliary system. 9 th ed. London: Blackwell Scientific Publ., 1993:293-321
- 48- Czaja AJ: Autoimmune hepatitis . In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (Eds.). Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 6 th ed. Vol.2, Philadelphia: W.B.Saunders Co., 1998:1265-1274
- 49- Czaja AJ :Autoimmune hepatitis. In : McNally (Eds) GI/Liver secrets. Philadelphia: Hanley & Belfus, Inc Medical Publ., 1996:104-121
- 50- Johnson PJ , McFarlane IG : Meeting report: International autoimmune hepatitis group . Hepatology 1993 ;18:998-1005
- 51- Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns MP, Scheuer PJ: Classification of chronic hepatitis: Diagnosis, grading and staging. Hepatology 1994;19:1513-1520
- 52- Akarca US: Kronik hepatitler. İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalin S, Süleymanlar G (Editörler) . Temel İç Hastalıkları Cilt 1'de. Ankara :Güneş Kitabevi, 1996:1125-1132
- 53- Ludwig J, McFarlane IG, Rakela J :Terminology of chronic hepatitis. Am J Gastroenterol 1995;(90)2:181-189
- 54- Clifford BD, Donahue D, Smith L, Cable E, Luttig B, Manns M, Bonkovsky HL: High prevalence of serological markers of autoimmunity in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 1995;(21)3:613-619
- 55- Düzgün N: Otoimmün hepatitte immunolojik özellikler. Güncel Gastroenteroloji 1999;(3)1:20-26

- 56- Terzioğlu E: Self tolerans ve otoimmünite. Gümüşdiş G, Avşargil D (Editörler). Klinik romatoloji 'de. İstanbul:Deniz Matbaası, 1999:55-57
- 57- Kılıçturgay K: İmmunoloji. İstanbul: Güneş & Nobel Tıp Kitabevi, 1997 : 191-208
- 58- Dunman AM: (Çeviri:AkoğluT, Akoğlu E) Currey (Ed.). Klinik romatoloji. 4. baskı . Ankara: Renk Ofset Matbaacılık. 1986:22-44
- 59- Hyde RM:NMS Immunology .3 rd ed. Malvern :Williams& Wilkins ,1995:204-220
- 60- Roitt IM: Essantial Immunology. 6 th Ed. Honkong :Blackwell Scientific 1988:116-133
- 61- Özbal Y:Temel immüloji. İstanbul:Nobel Tıp Kitabevi, 1994:99-103
- 62- Czaja AJ: Aurtuantibodies. Bailliere's Clin Gastroenterol 1995;9:723-744
- 63- Tomer Y,Shoefeld Y: The significance of naturel autotibodies. Immunol Invest 1988; 17:389-424
- 64- Hooper B, Whittingham S , Mathews JD: Autoimmunity in a rural community. Clin Exp Immunol 1972; 12:79-87
- 65- Manns MP, Griffin KJ, Sullivan KF, Johnson EF: LKM<sub>1</sub> autuantibodies recognize a short linear sequence in p45011D6 a cytochrome p-450 monooxygenase. J Clin Invest 1991 ;88:1370-1378
- 66- Czaja AJ, Carpenter HA, Sandranch PJ, Moore SB:Immunologic features and HLA associations in chronic viral hepatitis. Gastroenterology 1995;108:157-164
- 67- Toh BH:Smooth muscle autoantibodies and autoantigens. Clin Exp Invest 1979 ;38:91-99
- 68- Pedersen JS,Toh Bh, Mackay Ir: Segregation of autoantibody to cytoskeletal filaments actin and intermediate filaments with two types of chronic active hepatitis. Clin Exp Immun 1982 ;48: 527-532
- 69- Michel G, Ritter A, Gerken G, Meyer Zum Büschenfelde KH, Decker R, Manns MP: Anti GOR and C virus in autoimmune liver disease. The lancet 1992;(339)1:267-269
- 70- Homberg C, Abuaf N, Bernard O: Chronic active hepatitis associated with anti liver-kidney micrososome antibody type 1:A second type of autoimmune hepatitis . Hepatology 1987;7:1333-1339
- 71- Duclos -Valle JC, Hajoui O, Yamamoto AM, Aıgrın EJ, Alvarez F: Conformational epitopes on CYP 2D6 are recognized by liver/ kidney microsomal antibodies Gastroenterology 1995 ;108:470-476
- 72- Yamamoto AM, Cresteil D, Homberg JC, Alvarez F: Characterization of anti-liver kidney micrososome antibody (Anti-LKM<sub>1</sub>) from hepatitis C virus - positive and - negative sera . Gastroenterology 1993;104:1762-1767

- 73- Poralla T, Treichel U, Lohr H, Fleisher B: The asialoglycoprotein receptor as target structure in autoimmune liver diseases . *Semin Liv Dis* 1991;11:215-222
- 74- Treichel T, Poralla T, Hess G, : Autoantibodies to human asialoglycoprotein receptor in autoimmune -type chronic hepatitis. *Hepatology* 1990;11:606-612
- 75- Targan SR, Landers C, Vidrich A, Czaja AJ: High-titer anti neutrophil cytoplasmic antibodies in type-1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1995;108:1159-1166
- 76- Duer RH, Targan SR, Landers CJ: Neutrophil cytoplasmic antibodies : A link between primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1991; 100:1385-1391
- 77- Gurian LE, Rogoff TM, Ware AJ : The immunologic diagnosis of chronic active autoimmune hepatitis : Distinction from systemic lupus erythematosus. *Hepatology* 1985; 5:397-402
- 78- Czaja AJ, Carpenter HA, Manns MP: Antibodies to soluble liver antigen, p45011D6 , and mitochondrial complexes in chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1993;105:1522-1528
- 79- Durazzo M, Philipp T, Pelt FNAMV, Lüttig B, Borghesio E, Michel G et al: Heterogeneity of liver-kidney microsomal autoantibodies in chronic hepatitis C and D virus infection. *Gastroenterology* 1995;108:455-462
- 80- Mayet WJ, Hess G, Gerken G, Rossol S, Voth R, Manns M: Treatment of chronic type B hepatitis with recombinant  $\alpha$  interferon induces autoantibodies not specific for autoimmune chronic hepatitis. *Hepatology* 1989;(10)1:24-28
- 81- Bansi D, Chapman R, Fleming K: Antineutrophil cytoplasmic antibodies in chronic liver diseases: Prevalence, titre, specificity and IgG subclass. *J Hepatol* 1996;24:581-586
- 82- Michitaka K, Durazzo M, Tilmann HJ, Walker D, Philipp T, Manns MP: Analysis of hepatitis C virus genome in patients with autoimmune hepatitis type 2. *Gastroenterology* 1994;106:1603-1610
- 83- Egesel T, Bayraktar Y: Kronik B ve C hepatit'inde otoantikörler ve otoimmün hastalıklar . *Klinik Gelişim* 1999;12:1087-1990
- 84- Czaja AJ ,Carpenter HA, Santrach PJ, Moore B: Genetic predispositions for the immunological features of chronic active hepatitis. *Hepatology* 1993;(18)4:816-822
- 85- Lenzi M, Bellentani S, Saccocio G, Masutti F, Muratori L, Cassani F et al: Prevalence of non-organ-specific autoantibodies and chronic liver disease in the general population: A nested case-control study of the Dionysos cohort. *Gut* 1999;45:435-441.
- 86- Koşar Y, Tezel A, Oğuz P, Şaşmaz N, Oğuz D, Şahin T: Kronik viral hepatitler ile otoimmün hepatitlerde otoantikörlerin prevalansı. *Turk J Gastroenterol* 1997; (8)4:381-384

- 87- Gregorio GV, Choudhuri K, Ma Y, Vegnente A, Vergani GM, Vergani D: Mimicry between the hepatitis B virus DNA polymerase and the antigenic targets of nuclear and smooth muscle antibodies in chronic hepatitis B virus infection. *J Immunol* 1999;162:1802-1810
- 88- Czaja AJ, Manns MP, Homburger HA : Frequency and significance of antibodies to liver/kidney microsome type 1 in adults with chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1992;103:1290-1295
- 89- Wood JR, Czaja AJ, Beaver SJ, Hall B, Ginsburg WW, Kaufman DK et al : Frequency and significance of antibody to double-stranded DNA in chronic active hepatitis. *Hepatology* 1986;(6)5:976-980
- 90- Kingham JGC, Rassam S, Ganguily NK, Mcguire MJ, Nasrat B, Holgate DR et al : DNA-binding antibodies and hepatitis B markers in acute and chronic liver disease. *Clin Exp Immunol* 1978;33:204-210
- 91- Jain S, Markaham R, Thomas HC , Sherlock S: Double-stranded DNA-binding capacity of serum in acute and chronic liver disease. *Clin Exp Immunol* 1976; 26:35-41
- 92- Zetterman RK : Autoimmunity and alcoholic liver disease. *Am J Med* 1990;89: 127-128
- 93- Klassen LW , Tuma D, Sorrel MF : Immun mechanisms of alcohol-induced liver disease. *Hepatology* 1995;(22)1:355-357
- 94- Chedid A, Mendenhall C L, Moritz T E , French S W , Chen T S , Morgan T R et al : Cell-mediated hepatic injury in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1993;105:254-266
- 95- Jensen K, Gluud C: The Mallory Body: Morphological, clinical and experimental studies (part 1 of a literature survey). *Hepatology* 1994; (20)4:1061-1077
- 96- Wiel AVD, Delacroix DO, Hattum JV , Schuurman, HJ, Kater L: Characteristics of serum IgA and liver IgA deposits in alcoholic liver disease. *Hepatology* 1987; (7)7:95-99
- 97- Niemala O, Klajner F, Orrega H, Vidins E, Blendis L, Israel Y: Antibodies against acetaldehyde-modified protein epitopes in human alcoholics. *Hepatology* 1987;(7)6:1210-1214
- 98- Laskin CA , Vidins E, Blendis LM, Soloninka CA :Autoantibodies in alcoholic liver disease. *Am J Med* 1990;9:129-133
- 99- Gluud C, Tage-Jensen U, Rubinstein E, Henriksen JH: Autoantibodies and immunoglobulins in patients with alcoholic cirrhosis. *Digestion* 1984;30:1-6