

20247

T.C.
Sağlık Bakanlığı
Şişli Etfal Hastanesi
Aile Hekimliği Uzmanlık Tezi
Koordinatör: Dr.Hikmet Yurtsever

**AKUT VİRAL HEPATİT VAKALARINDA
LEGALON (SİLYMARİN) KULLANIMI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr.Ahmet Karamolla

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

İstanbul - 1991



*Bu tezin hazırlanmasında yardımlarından ötürü
Dr.Nimet Kayaalp ve Dr.Hoşsen Özcan'a teşekkürü bir
borç bilirim*

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
MATERYAL ve METOD	27
VAKALAR	28
TARTIŞMA	39
ÖZET	41
LİTERATÜR	42

G İ R İ Ő

A.Hepatit epidemileri halen tüm dünyada yaygın olarak görülmektedir. Tedavi yöntemleri ise sınırlıdır ve etkileri kesin bir Şekilde kanıtlanmamıştır. Son yıllarda üzerinde durulan (Carduus Marianus) adlı bitkiden elde edilen Silymarin halen bu konuda ve diŐer karaciŐer hastalıklarında incelenmektedir. ŐeŐitli deŐiŐik merkezlerde yapılan araştırmalarda silymarinin alkolik karaciŐer hastalıŐı, mantar zehirlenmelerinde, sirozlarda hepatitlerde etkili olduğu ortaya ŐıkarılmıŐtır.

Biz de kliniğimize baŐvuran, Akut Hepatit hastalarında Legalonun (Silymarin) etkisini araŐtırmayı uygun bulduk.

GENEL BİLGİLER

ICTERUS

Sarılık, hiperbilirubinemi sklera, deri ve mukozanın sarıya boyanması ile kendini gösteren bir sendromdur. Sarılığın gözde görülebilir hale gelmesi için kandaki bilirubinün % 2 mg.ın üzerinde olması gerekmektedir.

BİLİRUBİN METABOLİZMASI

Bilirubin 4 pirollu "Hem" halkasının parçalanması sonucu oluşur "Hem" in çoğu hemoglobinin kökenlidir. Fakat hemoglobin dışında da "Hem" sentezi vardır(1).

Ortalama 120 günlük ömürlerini tamamlamış eritrositler özellikle KC ve dalak olmak üzere RES'te parçalanırlar. Açığa çıkan Hemoglobinden (globulin) ayrılır ve yeniden Hb sentezinde kullanılmak üzere kemik iliğine gönderilir. Globulin ayrıldıktan sonra geriye 4 pirol halkası ve demirden oluşan, "Hem" kalır.

"Hem'i bilirubine çeviren enzim mikrozomal "Hem oksijenaz"dır. Bu iş oksijene ve NADPH'ya gereksinim gösterir. Bu reaksiyonların sonun-

da son ürünler CO ve yeşil "verdehem"dir. "Verdehem" demirini kaybeder ve "biliverdin" haline gelir. Bu da diğer bir NADPH'ya gereksinim gösteren enzim olan "bilirubin reduktaz" ile bilirubine indirgenir. 1 gr. Hemoglobinden 35 mg bilirubin oluşur.

Dolaşımdaki bilirubinin % 20 kadarı olgun eritrositlerin dışındaki kaynaklardan gelir. Eritropoetik olmayan bölüm KC'de sentez edilir. (Hem serbest "Hem"den ve hem de myoglobin, katalaz ve sitokromlar gibi "Hem" içeren proteinlerden yapılır. Hb dışı kaynaklardan oluşan bilirubine şant bilirubinemi adı verilir. Bazı patolojik hallerde ve bazı ilaçların alınması ile bu tip bilirubinemi artar. Pernisiöze anemi, Talasemi, eritropoetik porfiri gibi patolojik durumlarda, kemik iliğinde eritrositlerin ana hücreleri yıkılıp büyük miktarda "Hem" açığa çıkar. Bu "Hem"den oluşan bilirubin bu hastalarda artmış olan bilirubinin yarıdan çoğunun kökeni olabilir.

Bilirubin suda erimez. Plazmada albumine bağlanarak taşınabilir. (Serbest veya indirekt bilirubin) Sulfanomidler, salisilatlar, bazı antibiyotikler tiroksin ve serbest yağ asitleri bilirubinin albumine bağlantısının zayıflatırlar. Yeni doğanlarda ise albuminin bilirubine affinitesi daha düşüktür.

Daha sonra konjuge olmayan bilirubin alınıp KC hücresine taşınır. Bu işlemde iki protein "Y" ve "Z" proteinleri rol oynar, bu sayede bilirubinin yeniden kana geçişi önlenir. Serbest bilirubin, polar değildir ve lipide çözünür. KC'de hepatositlerin mikrosomlarında bulunan (glukoronil transferaz) enzimi serbest bilirubini glukronik asitle bağlar, bilirubin diglukoronid halini alınca suda erir. Buna konjuge veya direkt bilirubin denir (Her ne kadar en önemli konjugasyon diglukorozid şeklinde ise de, sülfat, manoglukoronid, skiloz ve glukoz konjugasyonu da olur) safra salgısının bozulduğu hallerde kompleki konjugasyon ürünleri bulunmuştur.

Bağlı (Konjuge) bilirubinin safra kanaliküllerine atılması karışık bir mekanizma ile olur. Safra asitleri, kolesterol, diğer anyonlarla birlikte

bağlı bilirubin de safraya geçer. Safra yollarında tıkanma veya daralma olup safra kanalikullerinde basınę arttığında bağlı bilirubin, safra kanalikulu yerine kan kapillerine (sinusoidlere) atılabilir. Kanda bağlı bilirubin artmaya başlar. Plazmadaki seviyesi % 2 mgr geğtiği zaman bağlı bilirubin böbrek glomerul kapillerlerinden idrara geçer. Halbuki serbest bilirubin düzeyi ne kadar artarsa artsın idrara geğemez.

Konjuge bilirubin barsağa, kolesterol, fosfolipidlerle safra tuzları ile miğel kompleksleri halinde itrah edilir. Kolonda bakteriyel glukoronidazlar konjuge olmayan bilirubine hidrolize ederler. Daha sonrada bu ürobilinojene ve sterkobilinojene indirgenir. Sterkobilinojenin küçük bir kısmı barsaktan emilip portal ven yolu ile Kc'e gelir ve yeniden safraya atılır. (Enterohepatik Dolaşım) Küçük bir kısmı da plazmada serbest halde bulunur ve ürobilinojen halinde idrara geçer. İdrarla atılan ürobilinojen, robilin halini alır ve idrarın normal rengini verir.

Hemolitik ikterlerde barsağa fazla bilirubin atıldığından ürobilinojen oluşumu ve idrarla atılışı artar. Safranın barsağa akmadığı hallerde idrarda ürobilinojen hiç bulunmaz. Uzun süre antibiyotik alan kimselerde barsak bakteri florası ortadan kalkacağı için bilirubinden, sterkobilinojen ve ürobilinojen oluşumu durabilir.

Hepatitlerde kanda hem direkt hem de indirekt bilirubin artmıştır. İdrarda ise bilirubin (+) robilinojen artmıştır.

*)SARILIKLAR

Sarılıklar. hepatobiliyer veya hematolojik hastalıkların bir belirtisidir. Fizik muayenede öncelikle yumuşak damak ve skleralar, bakılacak bölgelerdir. Hastalar idrarların renginin koyulaştığını ifade ederler. Gaitanın camcı macunu renginde çıkması; gaitada safra pigmentlerinin yokluğunu gösterir ve total bilier obstrüksiyona delalet eder. Safra asitlerinin retansiyonu deride şiddetli kaşıntıya yol açar.

Normal bilirubin metabolizması içinde sarılığın ortaya çıkmasında defektlerin yerlerini şöyle şematize edebiliriz.

PREHEPATİK SARILIK NEDENLERİ *) Non Konjuge Bil. Abnormalite

*) Hemolitik

Fazla yapımdan oluşan sarılık, Hemoliz, infektif eritropoezis, neonatal sarılık, ilaçlar tarafından kompetitif bağlanma

HEPATİK SARILIK NEDENLERİ

*) Kongugasyon yetmezliği

Neonatal sarılık, Gilbert sendromu, Açlığın hiperbilirubinemisi, Rifampisin ve kolesistografik boyalar tarafından rekabet

*) Bilirubin taşınma bozukluğu

Crigler najar, sendr, UDGA transferaz yetmezliği, Arias sendr. Gilbert sendr. Progesteron, Novobio-cin, Konjugasyon inhibitörleri

*) Hepatoselüler

*) Konjuge Bil. Abnormalite

Viral Hepatitis, Alkol, toksinler, İlaçlar. Dubin Johnson sendr. 7-alfa alkyletad hormonlar.

*) Intrahepatik tıkanma

Kolestaz, Kanalikuler (intra hepatic) Estrojenler, Phethiazinler, Lobüler kolestaz. Primer Bilier siroz, Sklerozan prekolonjit Metastazlar, granülomalar, Apseler, Skleroz edici kolonjitis.

POSTHEPATİK SARILIK NEDENLERİ

- Karsinoma, ekstrahepatik kanalların safra taşları. Pankreasın karsinoma veya fibrozisi.

TARİHÇE

Epidemik sarılık konusundaki ilk bilgiler Hipokrata dayanır. Batı Avrupa'da ilk yazılı belge, MS. 751'de Pape Zacharias tarafından Mainz Başpiskoposu St. Banificusa yazılan mektuplardır. Fransız-Prusya Savaşı, Napolyonun Mısır seferi, Amerikan İç Savaşı, Birinci Dünya Savaşı ve İkinci Dünya Savaşında epidemilerin olduğu bilinmektedir.

Pioner (1866) Puince (1903) kataral ikterin epidemik şekilleri olduğunu bildirmişlerdir. İnfeksiyonun bir virüsten meydana geldiğini Veegt (1942) tarafından ortaya atılmıştır. Kameron (1943) virusun hastalığın akut döneminde kan da olduğunu bildirmiştir.

Türkiyede de Trakya ve Ege bölgelerinde sarılık epidemileri görülmüştür. Halen bütün yurttta yaygındır.

AKUT HEPATİTİS

Toksinler, viruslar ve çeşitli ilaçlar akut hepatitise neden olabilirler. Karaciğer hücrelerinin inflamatuvar ve nekrotik dejenerasyonu ile karakterize olan A.hepatitisin en önemli sebebi viruslardır. Klinik ve histolojik araştırmalar viral ve ilaca bağlı hepatitin ayırtedilmesinde yeterli bul-

guları ortaya koymaz. Ancak dikkatli bir anamnezde ayırıcı tanıya ulaşılabilir. Hepatitis, karaciğer hücre yetersizliği belirtileri ve genellikle sarılıkla seyreden, karaciğerin ön planda tutulduğu sistemik bir infeksiyon hastalığıdır(2).

Hastalığa yol açan virusleri şu şekilde sıralayabiliriz.

- A virusu
- B virusu
- C virusu
- D virusu (non-A, non-B virusu)
- E virusu (epidemik non-A, non B virusu)

*) Diğerleri

- Ebstein Barr virusu
- Sarı Humma virusu
- Paramikrsviruslar
- Enteroviruslar (coxaki A ve B)
- Herpes simpleks virusu
- Rubella virusu

KRONİK HEPATİTİS

Viruslerin, ilaçların ve bilinmeyen bazı faktörlerin yol açtığı ve yeterince çözümlenemeyen bir hastalığı ifade etmektedir. Akut hepatitisi takip edebilir. 6 ila 12 aylık bir period sonunda kronik hepatitis terimi kullanılabilir.

Hastalığın kliniğinde çeşitli formlar bulunabilir, hızlı gelişen ciddi bir hastalıktan, sadece aminotransferaz anormallikleri gösteren formları mevcut olabilir. Genellikle, kronik aktif ve kronik persistan hepatitis olarak iki grupta incelenebilir. Kronik aktif hepatitis çeşitli biçimlerde ilerleyen ve sonunda siroz ve karaciğer yetmezliği bulguları olan bir formdur. Kronik persistan hepatit ise, nadiren gelişen, hepatik hücre nekrozu azala-

bilen bir formdur. Her iki formu birbirinden ayırtmak güçtür.

A ve B tipi viruslar AVH yapan etkenlerin başında gelmektedir(5).

A virusu (HAV) 27 nm. çapında, kübik kapsirimetrik ve RNA genomuna sahip bir pikorna veristir. Etken diğer enteroviruslara göre ısıya daha dirençlidir. Subhuman primatlara geçirilebilir. Doku kültürleri yapılabilmektedir. Hastalığın erken döneminde virusa karşı antikorlar oluşmaya başlar. IgM mevcudiyeti 3-4 ay süre ile serumda gösterilebilir. IgG antikorları ise yıllarca kalır ve bağışıklığı sürdürülebilir.

B virusu (HBV) bir hepadnavirustur. 42 nm çapındadır. 27 nm çapında bir core'a sahiptir. Olgun virusa Dane partikulu denmektedir. Virus çift sarmallı bir DNA genomu taşır. Subhuman primatlara geçilemekle beraber doku kültürü yapılamamıştır. Virusun Hbs Ag (yüzey antijeni) Hbe Ag (eneksiyozite antijeni) ve Hbc Ag (jenkisiyonite antijeni) olmak üzere farklı antijenleri bulunduğu anlaşılmıştır. Hbs (Ag)'nin adw, ayw, adr ve ayr olmak üzere 4 alt tipi vardır.

	A	B	C	D	E
*) Yayılma yolu	- Fekal oral, kontamine birinler	- Parenteral cinsel	Parenteral	Parenteral	Fekal-oral
*) İnkubasyon süresi	20-37 (15-49)	60-110 (25-160)	35-70 (21-84)	B gibi	10-56
*) Serum antijen antibody testleri	Önce IgM antibody IgG antibody	Antigen (HbsAg) ve anti Hbc	Anti HCV (6 ayda)	Anti HDV (geç görünür kısa süreli)	Bilinmiyor
*) Immunitite	Populasyonun % 45'i bağışık	% 5-% 15 anti Hbs	Bilinmiyor	B ye immun olanlar D ye karşı da korunuyor	Bilinmiyor
*) Sıklık	Artıyor	Artıyor	Transfüzyon hepatilerin % 80-90, % 10-% 40	U5A da az	U5A da az
*) Prognoz	Kronik KC hastalığına dönüşmüyor	% 1-% 10 kronik KC hast.	kronik KC hast.	Sık bifazik aminofazik yükselmeler	Kronik KC hast. dönüşmüyor
*) Korunma	Y-globulin	Hepatitis B immune globulin	γ globulin etkisi belirgin değil	Bilinmiyor	Kesin değil
*) Mortalite	0%-0.2% Fulminant hepatit	Hepatitis B aşısı % 0.3-1.5	B ye yakın	% 2-20	% 1-2 gebelerde % 10-15

USA da hepatitlerin özellikleri (2)

KARACİĞER

Karaciğer, vücudun hemen bütün sistemleriyle ilişkin bulunan ve son derece karmaşık ve önemli fonksiyonları olan bir organdır(23). Karaciğerin, karbonhidratların depolanması ve metabolizmalarının kontrolü, safra yapımı, keton bileşiklerinin yapımı, plazma proteinlerinin sentezi, çeşitli ilaç ve zehirlerin detoksifikasyonu, üre yapımı, bazı hormonların inaktivasyonu, yağ metabolizması gibi fonksiyonları vardır. Karaciğerin bu önemli fonksiyonları başlıca 3 grupta toplanabilir. Bunlar; a) Kanın depolanması ve filtrasyonu ile ilgili vasküler fonksiyonlar, b) Sindirim sistemiyle ilgili olarak safra yapımı ve sekresyonu fonksiyonları, c) Tüm vücut dokularıyla ilgili olarak metabolik fonksiyonları

- Hücre Yapısı

Karaciğerin fonksiyonel birimi lobüldür. Her lobülde bir santral ven bulunur. Vena centralis, vena hepaticaya bunlarda vena kavaya eklenirler. Santral venaya çok sayıda venöz (hepatik) sinusoidler açılır. Bu sinüzoidler portal venüllerden kan alırlar. İki venöz sinüzoid arasında hepatik hücreler yer alır. Bu hücreler genellikle iki tabaka halinde dizilmişlerdir ve iki komşu hücre arasında ince bir safra kanalı (bile canaliculi) uzanır. Karaciğer hücreleri tarafından sürekli olarak sentezlenen safra bu kanala verilir. Safra bu ince kanallar boyunca akarak terminal safra kanallarında toplanır. Bu yüzeyleri ince safra kanalına bakan karaciğer hücrelerinin diğer yüzeyleri venöz sinüzoidlere bakar. Hücrelerin bu yüzeyleri ile sinüzoid arasında çok ince bir boşluk uzanır ki buna disse boşluğu adı verilir. Venöz sinüzoidlerin çeperi bu iki tip hücreden oluşmuştur; tipik endotel hücreleri ve Kupfer hücreleri (fagositoz yeteneği büyük olan retikuloendotelial hücreleridir). Endotel hücreleri geniş porlar taşırlar. Lobüller arasındaki boşluklarda yer almış olan hepatik arteriyoller, sinüzoidlerle bağlantı kurarlar ve arter kanı, sinüzoid endotel hücrelerinin geniş parları sayesinde kolaylıkla Disse boşluğuna geçebilir. Lobüller arası boşlukta ayrıca terminal lenf damarları yer almıştır.

PATOLOJİ

Hepatit virusu su ve besin maddeleri ile ağızdan sindirim kanalına girdikten sonra, barsak mukoza hücrelerine ve lenf ganglionlarına yerleşir. Hücre içi üreme olanağı bulunca sitoplazma ve hücre kapsülünü çatlatır. Barsaktan genel dolaşıma geçer. Virusun lenf foliküllerinde de üremesi lenfa aralıkları yolunda viremi yapmasına sebep olur.

Virus venaporta ile karaciğere ulaşırken diğer yönden de genel dolaşıma karışır. Dalakta yerleşir, dalak büyür, konjesyon, foliküllerde hiperplazi oluşur. Histolojik bulgular viral hepatit için her ne kadar spesifik sayılmasa da bu çeşit değişikliklerin bir arada ortaya çıkışı bazı kaynaklara göre bu tip hepatitis teşhisi için yeterli diagnostik değerdedir, hatta patogomonik sayılabilir. Venaporta ile karaciğere ulaşan viruslar parankim hücrelerine yerleşir. Sitoplazmalarda üreme sonucu şişme yapar ve hücredeki dizim düzeni dejenerasyonla bozulur. Patolojik etkinin ilerlemesi nekroz ile sonuçlanır. Parenkim nekrozu virusun yoğun halde infekte ettiği lobul ortalarındadır. Periferdeki hücreler daha az etkilenirler. Aralarında sağlam kalanları da bulunur. Karaciğerdeki patolojik değişim retikulum lifleri katılmadığından lobüller yapı genellikle bozulmaz.

Karaciğerde retikolendotelyal aktivite artar. Portal alanda ve sinuzoidlerde lenfosit plazma hücreleri ve monositlerden oluşan bir infiltrasyon vardır. Hepatositlerin bazılarının sitoplazmalarında hyalinizasyon ve eosinofil cisimler (Councilman cisimlerinden oluşur) Bu cisimlerin viral hepatit için tanım değeri vardır. Sağlam kalan karaciğer hücrelerinde glikojen bulunur. Bu bulgu ile toksik hepatitlerden ayrılır. Siderozis ve yağlı dejenerasyon görülür. Parankim nekrozu sonucunda açığa çıkan Lipofuscin Kupfer hücreleri tutar. Cholestasis ortalama vakada aşikar ve hakim değişiklikler arasında sayılmaz. Ancak kolestatik tiplerde safra retansiyonu ve obstrüktif sarılıklardakine benzer safra trombusleri vardır. Tipik vakalarda rejenerasyonla karaciğerin tekrar anatomik olarak eski haline dönmesi mutaddır (6 ay). Bununla beraber tam klinik ve bioşimik sifa bulan vakalarda dahi hafif derecede periportal fibrozis kalabilir. Buna kar-

şılık nekroz alanın lobülü taşıdığı ve rejenarasyonun ancak uzaktaki nispeten sağlam nodüllerden başladığı vakalarda yapı normale dönmez.

Viral hepatitte karaciğerden başka gastroentestinal kanalda ve böbrekte iltihabi değişiklikler bazen pankreatit ganglionlarına ait dejenerasyon bulunur. Ayrıca bütün sarılıklarda görülen tubulilerin dejeneratif değişiklikleri (Tübüler nefroz) bulunabilir(16-17).

EPİDEMİYOLOJİ

Virusların değişik formlarının, prognozları farklı olduğu için ayırımının çeşitli testlerle ortaya çıkarılması önemlidir.

HAV esas itibariyle fekal-oral yoldan bulaşır, kan yoluyla da bulaşabilir ve hijyen şartlarının iyi olmadığı ortamlarda salgınlara yol açabilir. Enfeksiyon kişiden kişiye veya kontamine besinlerde kolayca yayılabilir. Aile içi yayılım oldukça sıktır. Çalışma ortamlarında, okullarda, yuvalarda (özellikle küçük çocuklar) ve aile içi ortamlarda salgınlar görülebilir. HAV hasta dışkısından ve kandan hastalığın ortaya çıkışından 2-3 hafta öncesinden başlayarak akut dönem boyunca, ancak gittikçe azalarak izole edilebilir. USA'da populasyonun yaklaşık yarısında serumda hepatitis A virusuna karşı antibody bulunmaktadır. Hepatitis A için bilinen bir rezervuar yoktur.

HBV, yeryüzünde yaklaşık 200 milyon insanın HBV taşıyıcısı olduğu bilinmektedir. HBV esas itibariyle kan ve kan ürünleri yoluyla yayılmaktadır. Ancak virusun ter, salya, vaginal sekresyon, semen, anne sütü gibi vücut sekresyon sıvıları ile de geçebileceği kabul edilmektedir. Homoseksüeller de görülme oranı yüksektir. Hepatitis B virusu taşıyıcı hamileler, bebeklerine bulaştırabilirler. HbsAg taşıyan, anneden doğan çocukların % 5 kadarı enfeksiyonu in utero alırlar. HBV'nin infeksiyozitesi fazladır. Sosyoekonomik şartları iyi ülkelerde bile kontrolü güç, ciddi bir sorun oluşturmaktadır.

C viral Hepatitte bulaşım genellikle kan ve kan ürünleri ile parenteral yoldan ve enfekte materyalin yenilip, içilmesi ilk oral yoldan bulaşabilir. Hepatik salgınlarının % 15'inin C virusu ile olduğu bilinmektedir.

D virus hepatiti de başlıca kan ve kan ürünleri ile bulaşır. Perinatal transmisyon görülebilir.

Hepatitis E, gelişmekte olan ülkelerde salgınlar yapar. Genellikle erişkinlerde görülür ve hamilelerde yüksek mortalite gösterir. Hastalık epidemisine gösterir(2).

KLİNİK TABLO

Viral hepatitler genellikle oldukça karakteristik devreler ile seyreder. A tipi hepatit genellikle gürültülü bir tablo ile başlar ve hafif gidiş gösterir. B tipi hepatit ise çoğunlukla sinsi bir başlangıç ağır bir gidiş gösterir. Viral hepatitis vakalarının % 85'inde hastalık tam şifa ile sonlanır(4).

Viral Hepatis 3 devrede incelenir.

1) Preikterik (prodromol) devre: Yorgunluk halsizlik en sık rastlanılan şikayetlerdir, orta derecede ateş, iştahsızlık, gastrointestinal ve solunum yolları semptomları eşlik eder. Bazı vakalarda artralji, myalji, döküntüler, başağrısı, gözlerin hareketinde ağrı vardır. (Serum hastalığının belirtilerine benzer ven bu bulgular daha çok B tip hepatitte bulunur ve hepatit antijeni ile buna karşı gelişen antikorun yaptığı immun komplekslere bağlıdır). Bu dönemin sonuna doğru KC büyüyebilir, arka servikal lenf düğümlerinde büyüme olabilir. Vakaların yarısında transaminazlarda ve BSP retansiyonunda artma olur. Hastaların % 20'sinde splenomegali bulunur.

2) İkterik Dönem; Bir hafta içinde idrar rengi koyulaşır, dışkı rengi açılır ve arkasından göz akları ve deri rengi sararmaya başlar. Bu dönemde genel durumda düzelme görülür, ateş düşer, kusmalar durur. İkterik dönemde bilirubin takip edilirse sarılığın ilk günlerde süratle arttığı, 3-14 günde maksimum seviyeye vardığı ve arada plato yapmadan tekrar düşmeğe başladığı görülür. İkterik dönem 1-10 hafta arasında değişir. Çocuklarda ikterik dönem ortalama 8-11 gün sürer.

Sarılığın açılması bilhassa bilirubin seviyesinin normale yaklaştığı devrelerde daha yavaş bir tempo ile olur. Ağır hastalar infeksiyonun ilk haftasında ölürlür. Ağır vakalarda mide kanamaları olur, melena görülür. Bunlar prognoz bakımından iyi değildirler. Erişkinlerde ölüm oranı % 1.8, çocuklarda ise prognoz daha iyidir. Vakaların % 15'inde hastalık şifaya giderken tekrar şiddetlenmeler görülür, bazen ikter görülmez. Hastalık hali bu tipte genel belirtiler ile 6-8 ay devam edebilir. Uzayan infeksiyonun KC. sirozuna dönüşmesi ihtimali kuvvetlidir.

Sarılık kaybolduktan sonra bazı hastalar kendilerini tam olarak iyi hisseder, bazılarında ise halsizlik yorgunluk daha bir süre devam edebilir. Bu şekilde seyreden tipik AVH tablosudur. Hastalık bazen akut ikter-siz hepatit, akut kolestatik hepatit, akut fulminant hepatik gibi komplikasyonlar gösterir.

3- Sarılık Sonrası (Post-İkterik) Dönem.

İkter kaybolduktan sonra hasta şifaya kavuşmuş sayılmamalıdır. Hastalık KC fonksiyon testleri, kandaki biyokimyasal değişiklikler ve sonunda KC biopsisi ile saptanan histolojik bulguların düzelmesi ile değerlendirilir. Bu süre 4-8 aydır. İnfeksiyonun üçüncü döneminde yeterli önlemler alınmazsa, gerekli istirahat ve beslenme düzenine riayet edilmesine tehlikeli tekrarlamalar meydana gelebilir. Sarılık sonrası dönem ikterli dönemin süresine göre değerlendirilir ve genellikle 2-6 haftadır.

Bu süre içinde hastalar yataktan kalkınca az hareketle yorgunluk

duyarlar, hazımsızlık bazı besinlere özellikle yağlara isteksizlik ve intolerans vardır. Hastalar epigostrium ve KC bölgesinde dolgunluk ve ağrıdan şikayet ederler. Bu şikayetler bazen laboratuvar bulguları normale dönmesine ve KC histolojisi normal olsa bile birkaç yıla kadar uzayabilir ve post-hepatitis sendromu olarak değerlendirilir.

LABORATUAR BULGULARI

Birçok hastada hafif hemolitik anemi ve relativ lenfositoz vardır. Sedimentasyon; ikterli dönem dışında aktivite süresince hızlıdır. Sarılık kaybolduğu halde uzun süre yüksek kalması, karaciğerdeki iltihabi aktivitenin devamına işaret eder. Lökopeni preikterik dönemde lökopeni vardır. bir sarılık esnasında lökopeni, bilhassa yüksek değerler virus hepatitisin aleyhinedir. Atipik lenfositler perifer kanında görülebilir.

Havens tarafından viral hepatitislerin % 70'inde kanda ve bilhassa erken devrede, bir günlük civciv eritrositlerini soğukta aglutine eden bir maddenin (hemaglutin) bulunduğu gösterildi. Protrombin zamanı. Bir kısım ağır hepatit vakalarında protrombin zamanı uzar, karaciğer harabiyetinden dolayı ve K vit zerkine rağmen mekanik ikterdekinin aksine (Koller testi) normale dönmez.

Total Serum Bilirubin Seviyesi anikterik ve kolestatik varyetler dışında çoğunda en fazla 5-15 ay arasında bulunur. 20 mg civarındaki kıymetler nadirdir ve uzun sürebilecek hepatitisin belirtisidir. Hastalığın erken döneminde direkt (konjuge) fraksiyon, total bilirubinin daha yüksek kısmını teşkil eder. Sonraları her iki fraksiyon eşit olabilir.

Serum albumin ve globulin miktarı değişmediği halde, protein elektroforezinde beta ve gammaglobulin artması, Alfa 1, Alfa 2 azalması olur.

Immunoglobulinler bilhassa IgG artmıştır. Ağır vakalarda Serum Albumin azalması da olur, serum protein değişikliklerine dayanan Timol

bulanıklık ve benzeri flokulasyon testleri, preikterik dönem sonundan itibaren vakaların % 80'inde (+) olur ve postikterik dönemde normale dönme-ye başlar.

SGOT, SGPT serum transaminazların değeri, erken teşhis bakımından çok önemlidir. Harap olan parenkim hücrelerinden kana karışan ikterle birlikte (SGOT daha önce yükselir) çok yükselir. (Çok defa 500'ün üstü, 1000-2000) Daha ileri safhalarda hastalık ağırlaşırsa bile düşme görülür. Bu sebeple prognoz tayininde kullanılmaz. Bundan başka İCD (İscocitric dehidrogenaz) LDH (Laktik dehidrogenaz) 5 Nukleotidas adı verilen enzim testleri vardır.

Kolestatis bulunmamak şartı ile Alkalin fosfataz seviyesi normal veya hafif derecede artmıştır. Hücre harabiyetinden açığa çıkmak sureti ile serum Fe düzeyinde yükselme olmaktadır.

Sarılığın ilk teşekkül ettiği dönemde birkaç gün süre ile feçeste sterkobilinojen (-) olabilir. Sarılıklı devrede fotal yağ itrahi artabilir (Steatore)

Sarılıktan önce başlamak üzere idrarda bilirubin bulunur ve bulgu tanıyı sağlayan kriter olabilir. Hepatitte böbrek bilirubin eşiği hastalığın gidişinde değişiklikler gösterir. Başlangıçta bilirubinemi teşekkülünden önce idrarda bilirubin (+) olduğu halde, iyileşme döneminde serum bilirubinleri henüz yüksek seviyede olmasına rağmen idrarda bilirubin kaybolmaktadır. İdrarla çıkan ürobilinojen miktarında da değişiklikler olur. Karaciğerin enterohepatik dolaşımına gelen ürobilinojeni idrarla çıkan ürobilinojen, hepatitin aktif döneminde genel olarak artmıştır. Ancak ikterik dönem başında barsağa akan safranın azalması dolayısıyla idrarda ürobilinojen menfi olur. Ve tekrar idrarda görülmesi iyiliğin başladığını müjdelir. Hepatitis sırasında hafif miktarda albumin bulunabilir.

Gastrointestinal sistemin radyolojik incelenmesi intravenöz kolanjiografi, karaciğer sistografisi, histopatolojik değişimleri, araştırmada

büyük ve kesin değeri olan karaciğer iğne biopsisi ayırıcı tanım ve prognoz tayini için uygulanır(20-24).

SEROLOJİK TESTLER

Viral hepatitlerin tanımında en güvenilir yol serolojik testlerdir. Tip A ve B'de ayırım daha da kesin olarak yapılabilir. D hepatitiste testler giderek gelişmektedir. Tip C'de ise bazı testler yeni kullanılmaya başlanmıştır.

Hepatitis A: Semptomlarla beraber serumda anti HAV tesbit edilir. Anti HAV uzun süre kanda bulunan muhtemelen ömür boyu bağışıklık sağlayan bir antikordur. Anti HAV içinde bulunan IgM anti HAV, akut devrede görülen, 3-12 ay yüksek kalan ve yeni infeksiyonu gösteren bir antikordur. IgG anti HAV ise geçirilmiş ve bağışıklık bırakmış HA'yı göstermektedir. Günümüzde IgM anti HAV ile akut A tipi hpatit tanısı konmaktadır.

Hepatitis B: Hepatitis B ilgili serolojik göstergeler çok iyi incelenmiştir. Inkubasyon devresinde serumda değişmez şekilde HbeAg vardır. Bunun yanısıra bu devrede HbsAg, HBV-DNA ve DNA-polimeraz aktiviteleri tesbit edilir. Bu durum birkaç hafta sürer. Hastalık tablosu tam olarak ortaya çıkınca titreler düşmeye başlar. Önce HBV-DNA ve DNA polimeraz daha sonra HbeAg seviyeleritayin edilebilir seviyelerin altında iner. HbsAg ise hastalık boyunca sürer ve iyileşme ile beraber kaybolur. HbeAg, HBV DNA ve DNA polimeraz serum enzimlerinin en yüksek olduğu devrede düşmeye başlarlar. Bu işaretler canlı virusun organizmada varlığını gösterirler. Bu işaretlerin yüksekliği virusun çoğalmasını (replikasyonu) gösterir. Viral replikasyon hastalığın erken devresinde yükselir, bu nedenle hastalığın bulaşıcılık şansı bu devrede daha fazladır. HbeAg'nin kaybolmasını takiben serumda anti Hbe ortaya çıkar. Bu durum virus çoğalmasının durduğunu ve kronikleşmenin olmadığını gösterir. Bu değişime serekonversiyon denir. Bütün hastalarda semptomlardan kısa bir süre önce serumda anti-Hbc görülür. Anti Hbc içinde bulunan IgM anti-Hbc, akut tip B'yi gös-

teren en değerli bulgudur. IgG anti Hbe ise geçirilmiş HB'yi gösterir ve serumda uzun süre kalır. Nekahat döneminde HbsAg kaybolduktan sonra serumda anti Hbs ortaya çıkar. Anti Hbs bağışıklığı gösteren ve ömür boyu devam eden bir antikordur.

HB vakalarının yaklaşık yarısında HbsAg'nin kandan kaybolmasını takiben anti Hbs'nin görülmediği bir pencere dönemi görülür. Bu dönemde anti Hbe ve bazende anti Hbc'nin tesbiti geçirilmekte olan Hb'yi gösterir.

HBV enfeksiyona seyrinde görülebilen önemli bir durum "HbsAg taşıyıcılığıdır" Taşıyıcıların görünüşleri sağlıklı olsa bile karaciğerlerinde minimal bozukluklar olabilir. Serumda anti Hbc'nin bulunması prognozun iyi olduğunu gösterir.

Hepatiti D hepatiti akut HB ile beraber veya kronik HbsAg taşıyıcılarında görülebilir. Bu durumlara D superinjeksiyonu denir. Anti D'nin IgM veya IgG titreleri akut ve kronik enfeksiyonları hakkında fikir verebilir. Pratikte daha çoktotal anti D ölçülmektedir. Anti D'nin düşük titrede bulunması akut, yüksek titrede bulunması kronik enfeksiyonu gösterir.

C Hepatiti: Bu tip hepatit için yaygın olarak kullanılan serlojik bulgular yoktur. Son zamanlarda anti-HCV müsbetliğinin bulunması parenteral C hepatiti için bir gösterge olarak kullanılmaya başlanmıştır. C Hepatitlerde trasaminaz yüksekliğinin ani başlaması oynamalar göstermesi tanıda önemlidir(22).

PROGNOZ

Viral Hepatitiste prognoz genellikle iyidir. Hastanın yaşı, virusu aldığı dönemdeki genel sağlık durumu ve virusun tipi hastalığın gidiş ve sonucunu etkiler. Klasik infeksiöz hepatit ortalama 8 hafta içinde klinik 4 ay içinde bioşimik, histolojik şifa ile sonlanır.

Virus A ile husule gelen hepatitte mortalite % 1-0.2 dolayındadır. Virus B ile seyreden serum hepatitis prognozunun daha ağır olduğu ve bazı serilerde mortalitenin % 10-20'yi bulduğu biliniyor.

A tipi hepatitte % 98'i tam olarak iyileşir, B tipi hepattite ise % 10'a kronikleşir.

İstirahat ve tedavi prognoza tesir eden önemli faktörlerdir.

KOMPLİKASYONLAR

Viral hepatitislerin en korkulan komplikasyonu fulminant hepatittir. Fulminant hepatitise göre daha sık görülen iki komplikasyon kronik persistan ve kronik aktif hepatittir.

Fulminant Hepatit: AVH'nin en ağır şeklidir. Başlangıçta akut ikterli hepatiti gibidir, birden ateş yükselir, inatçı kusmalar başlar. Sarılık koyulaşır, hastada karaciğer ensefolapatisi bulguları gelişir. Foeter hepatitiuss görülür. Flapping Tremor, Babinski +, Şuur bulanık, uykuya eğilim vardır. Ajitasyon olabilir ve hasta komaya girebilir. Bu ağır tablonun nedeni yaygın karaciğer nekrozudur. Fizik muayenede karaciğer hızla küçülür. Pıhtılaşma faktörlerinin yapılamamasına bağlı burun kanaması, gastrointestinal kanamalar peteşi ve ekimozlar ortaya çıkar. Derin koma gelişen hasta ortalama 1 hafta içinde kaybedilir. Eğer hasta 2 hafta yaşayabilirse karaciğer kendisini toparlar ve hasta yaşayabilir.

Kronik persistan hepatitte hasta çoğu kez semptomsuzdur, hafif hepatomegali bulunur. Serum transaminazları yüksek, serumda (e) antijeni akut dönemden sonrada mevcuttur. Bir yıl ya da daha uzun sürebilen bu durumda prognoz iyi, siroza dönüşüm nadirdir.

Diğer bir komplikasyon olan kronik Aktif Hepatitte siroza dönüşme eğilimi vardır. Histopatolojik incelemede "güve yeniği" şeklinde karaciğer nekrozu görülür.

Uzun devam eden hepatit sirozla sonuçlanabilir. Nadir olarak nevrit, myelit, akut pankreatit, Aplastik anemi, miyokardit, perikardit, A tipik pnömoni, görülebilir. Hastalığa pnömoni ve bronkopnömeni eklenmesi tehlikelidir.

TEDAVİ

İstirahat: Tam yatak istirahati tavsiye edilmektedir. Hasta kendini iyi hissettiği zaman oda içinde hareketini serbest bırakmak mümkündür. Ancak bu durumda prodrom semptomları yeniden başlar veya sarılık artma eğilimi gösterirse kesin yatak istirahatine dönüş gerekmektedir. Hasta asemptomatik olup serum bilirbini % 1.5 mg. altına inerse ve transaminazlar normal seviyesine dönene kadar istirahata devam edilir. Hastanın günlük aktif yaşantısına dönebilmesi için gerekli nekahat süresi istirahat süresinin 2 katı olmalıdır.

Diyet; Hastalığın ilk günlerinde alımı kolay olduğu için az yağ ve karbonhidratlı diyet uygulanır. Fakat yağ miktarını sınırlamak hiç bir fayda sağlamaz. Diyette en önemli husus ihtiyacı olan kaloringin temini için yeteri kadar protein ve glikozu ağız veya zerk yolu ile temin etmektir. Hastalığın ilk günlerinde hasta ağız yoluyla gıda alamıyorsa damar yoluyla % 10 glikoz solusyonu zerke edilir.

İlaç tedavisi

Spesifik tedavi için ilacımız yoktur. Bu zamana kadar yapılan çalışmaların, teşhise yönelik çalışmalar kadar başarılı olduğu söylenemez. Antibiyotikler viruse etkisizdir.

Hastalığın ilaçla tedavisinde iki ana yaklaşım mevcuttur. İmmunomodülatörler ve Antiviral ajanlar. Virus üremesinin baskılanması ve immunolojik yanıtın güçlendirilmesi, hastalığın ilerlemesine etkili olabilmektedir.

KC. biyopsilerinden anlaşıldığında göre kronik hepatit B virüsü

taşıyıcılarında ciddi KC. hasarı mevcut olabilmektedir. Ve yine araştırmalarla kronik persistan hepatitin, kronik aktif hepatite dönüşmesi (% 15) mümkündür. Tedavi ilkeleri arasında kronik hepatitlerin, siroza ve KC. yetmezliğine dönüşmesinin engellenmesi belirtilmektedir.

Steroidler

1955 yılından beri denenen bir metoddur. Bunların hepatitlerdeki etki mekanizması akut ve kronik hepatitlerde ayrıntılıdır. Akut formlarda antienflamatuar etkileri vardır. Diğer yönden bağ dokusunun artışı engelleyici etkileri görülür. Kronik hepatitlerde ise immunolojik öncelikle otoimmunolojik reaksiyonların baskı altına alınmasında yararlanılır. Steroid tedavisi sırasında tedavi esnasında barsak florası bakterilerinin aktivite kazanmalarını önlemek amacıyla hastaya oral antibiyotik (ampisilin) verilir.

Lam ve arkadaşları (Hong Kong)'ta yapılan araştırmalarda prednison tedavi verilen hastalarda, tedaviye yanıtın olumlu olduğu söylenmiyor.

Hatta KC. dekompozisyonunda steroidin tehlikeli, zararlı olabileceği ve ileri KC hasarı bulunan hastalarda steroid kullanımından kaçınılması gerektiği belirtiliyor(3).

Interferon, viral enfeksiyonlara maruz kalan hücrelerde sentez edilen, glikoprotein yapısında olan interferonun, düşük dozlarda, spesifik hücre reseptörlerini bağlayıcı ve hücre içi enzimleri aktive edici etkisiyle antiviral bir rol oynadığı biliniyor. Hepatitli hastalarda yapılan çalışmalarda, viral proteinlerin üremesini bloke edici etkisi olduğu düşünülüyor. Fakat yapılan araştırmalarda, interferonun etkisi kesin olarak kanıtlanmış değil, özellikle alpha interferonun hepatitteki etkisini ortaya çıkarmak için daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyulduğu ifade ediliyor.

Vidarabine; DNA virüslerinin çoğalmasını inhibe ettiği in vitro

ve in vivo olarak kanıtlanmış, bir sentetik nukleosiddir. Yapılan araştırmalarda etkisi kanıtlanmamıştır.

Asiklovir; Herpes simpleks ve varicella zosterde etkili olan, asiklik nakkosid analogudur. Hepatitlerde etkisi kanıtlanmamıştır.

Ribavirin; çeşitli DNA ve RNA viruslerinde inhibitör etkisi olan bir sentetik nukleosid analogudur. Hepatitlerde etkisi kanıtlanmamıştır.

Levamisol; Monosit kemotaktik fonksiyonunu arttırıcı etkisi olan sentetik bir antihelmintiktir. Hepatitlerde etkisi kanıtlanmamıştır.

Transfer Faktör; geçilmiş aşırı duyarlıkla ilgili bir faktördür. Donörden alınıp hastaya nakli ile yapılan deneylerde etkili olduğu kanıtlanmamıştır.

Değişik Ajanlar; Bunların arasında klorokin difosfat, klorpromozin, primakin difosfat, kinikarın hidroklorid denenmiştir. Bunlardan başka kalp kuvvetlendirici ilaçlar, özellikle B. kompleks, K, C. vitaminleri uygulanabilir.

İmmunomodülatörlerin ve antiviral ajanların terapisi ile yüzdürücü neticeler alınmaması, kombine terapileri gündeme getirmiştir. Bu tedavilerde Prednison + antiviral ajan, özellikle interferonla yapılan çalışmalarda, kısmen başarılı neticeler bildirilmiştir.

Sarılık dönemindeki kaşınmalara karşı % 1 phenol solusyonu ile pansuman, damar içinden kalsiyum, çok rahatsızlık veren kaşıntılarda ise deri altından ufak dozlarda atropin şırıngaları yapılabilir. Tedavide gamma globulin ve kan naklinden yararlanılabilir.

İMMUNİTE

Viral hepatitis immunolojik olarak birbirinden ayrılan en aşağı 2 tiptir. A virüs hepatit infeksiyonlarını homolog bir immunité verir. Fakat bu immunité hepatit B infeksiyonuna karşı korunmaz. Aynı şey hepatit B virusu içinde geçerlidir.

A tipi hepatit ömür boyu bağışıklık bırakır. B tipi hepatite karşı gelişen bağışıklığın ne kadar süre ile geçerli olduğu bilinmemektedir.

KORUNMA

Birçok infeksiyon hastalığında olduğu gibi viral hepatitlerde de barsak, ağız yolunu kontrol altında bulundurmak lazımdır. Hepatit B virus infeksiyonundan korunmada kan ve kan ürünlerinin antijen yönünden taranması ve parenteral araçların uygun şekilde sterilize edilmesi gereklidir.

A tipi hepattite standart gammaglobulin yeterlidir. B tipi hepattite standart gammaglobulin yetersizdir. Son yıllarda özel olarak hazırlanmış HbsAg'ye karşı oluşan antikorları bol miktarda içeren spesifik bir immunoglobulin (HBIG) B tipi hepatitin korunmasında kullanılmaktadır. Son yıllarda B tipi hepatitis için, HbsAg içeren plazmanın inaktivasyonu ile hazırlanan ölü bir aşı geliştirilerek kullanılmaya başlanılmıştır.

SİLYMARİN

Silymarin Silybum marianum adlı meyvenin aktif özüdür. (Cardus marianus) Ana komponent silibinin 3,5,7 Trihidroxi -2[3-(4-hidroksi met.hoksifenil-2- (hidroksimetil) -1,4-benz-odioksan-6.)]-4- kromamon, $C_{25} H_{22} O_{10} = 482.4$.

Silimarin KC. bozukluklarında tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Silimarin ve disodyum silibinin dihemisusinat, Aminata phalloides zehirlen-

melerinde kullanılmıştır. Silimarin suda az çözünür ve oral olarak verilir, disodyum hesiisusinat suda çözünebilir ve i.v. olarak verilir(14).

Ticari isim olarak DuraSilymarin (Almanya) Epacardo (İtalya) Cardemarin, Escarmin, Silarin ve Legalen (Madaus - Belçika, Bellon, Fransa, Modaur, Almanya) olarak üretilmektedir.

KC bozukluklarında mantar zehirlenmeleri, sirozlarda (CC_{14} 'e bağlı sirozlarda) güncel olarak araştırılmaktadır ve etkisi büyük ölçüde kanıtlanmıştır. Kronik hepatitlerde de KC histolojisinin düzelmesine katkısı, siroza dönüşümünü engellemesi nedeniyle kullanım alanı vardır. Kolanjiolitlerde de silimarinin tedavi edici olduğu üzerine araştırmalar vardır.

Hayvan deneyleri ve in vitro çalışmalarla Silymarinin karaciğerde (hepatositler üzerinde) selüler ve sabselüler seviyelerde; membratopik ve membran stabilizatörü, antioksidatif ve glutathionu arttırıcı, RES'in fagositik aktivitesini güçlendirici ve ribozomal RNA'yı uyararak protein sentezini arttırıcı etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Bu etkiler, Silymarinin antihepatotoksik ve hepatoprotektif bir ajan olduğunun alkol toksik maddeler [$CCCl_4$ ve Amanita Phalloides)] ve hepatotoksik ilaçlara (anestezik, antipsikotik ve antitüberküloz ilaçlar gibi) bağlı karaciğer hastalıkları vakalarındaki çalışmalarla gösterilmesiyle klinik olarak teyid edilmiştir(21).

Karbon tetrakloride zehirlenmeleri ile ilgili olarak yapılan bir deneyde, CCl_4 ile siroz meydana getirilen farelerin ve Silimarin kullanılan CCl_4 sirotik farelerin karaciğerlerinde plazma membranlarında $Ca^{2(+)}$, Na^+ , K^+ , ATP az aktiviteleri incelendi. (CCl_4) verilen farelerde belirgin şekilde Na^+ , K^+ ve $Ca^{(2)}$ ATP az düşmeleri meydana getirmesine rağmen, silimarinle tedavi edilen (CCl_4) verilen farelerde ATP az aktivitelerinde düşme olmadı. Plazma membranlarında lipid analizleri (CCl_4 sirotik grupta) kolesterol/fosfolipid ve sfingomyelin/fosfatidilcoline oranlarının yükseldiğini ortaya koydu. Silimarin olan (CCl_4 sirotik) grupta, ise izole olan membranlarda normal (Ko/Fo ve Sf/fo) oranları saptandı. (Ko/fo ve

Sf/fo) oranlarının membran vizkositesi ile ilgili olduğu düşünülerek, bu çalışma bize membranda daha düşük bir akıcılığın (CCl₄ sirotik) gruptaki ATPaz aktivitesinin düşüklüğünden sorumlu olabileceğini gösteriyor. Silimarinin etkisinin ise (CCl₄ sirotik) farelerde membran düzeyinde (Ko/fo ve Sf/Fo) oranlarının yükselmesini engelleyerek Karaciğer fonksiyonlarını arttırdığını ortaya çıkarıyor(7).

- Akut (CCl₄) Karaciğer hasarında membran değişimlerinin silimarinle korunması (CCl₄) akut dozunda, karaciğer lipid peroksidasyonu ve membran lipid değişimlerini azaltıcı etkisi incelendi. (CCl₄) grupta, (silimarin verilmeyen), Karaciğer lipid peroksidasyonu 3 kat arttı. Silimarin verilmesi bu artışı engelledi. Membran lipidlerinin kromatografik incelemesiyle; 1. grupta plazma membranında fosfatidilinositol (PI) arttı, Fosfatidilatanolamine (PEA) azaldı. Silimarin verilen grupta PEA'da düşme olmadı, PI de kısmi bir düşme engellemesi görüldü. 1. grupta, membran aktivitelerinde gamma-glutamil transpeptidas ve Alkaline fosfotaz membran aktivitelerini düşürdü. Silimarin verilen grupta; GÇTP (kısmen), AP (tamamen) düşüşleri engelledi. Silimarinin Alkali fosfataz membran aktivitesini arttırdığı gözlemlendi. Silimarin verilen hayvanlarda, membran PEA ile zenginleştirilmiş normal karaciğer membranı arasında belirgin bir alaka saptandı. Bu sonuçlar; silimarinin CCl₄ tarafından azaltılan Karaciğer plazma membran değişikliklerini antioksidant özelliği (plazma membran fosfolipid muhtevasının korunması) ile koruduğunu ortaya çıkardı(8).

Bir diğer araştırmada, silimarinin (CCl₄) ile m.g. lipid peroksidasyonunda ve hepatotoksitesinde birinci olarak (CCl₄)'ün metabolik aktivasyonunu azaltıcı, ikinci olarak da zincir kırıcı antioksidant olarak etkili olduğunu gösteren bulgular elde edildi(9).

D galaktozamine toksilasyonunda, silimarinin, hepatosit nekrozunun gelişmesini, dolayısı ile hepatiti meydana gelmesini engellediği, ortaya çıkarıldı. Silimarin D galaktozaminin Karaciğerin antitoksik fonksiyonunu baskılayışını ortadan kaldırdı(10).

Son araştırmalar legalonun karaciğer hasarlarında çok ilginç bir ilaç olduğunu ortaya koyuyor ve üzerinde daha birçok araştırmaların yapılması gerektiğini düşündürüyor.

Alkolik karaciğer hastalarında yapılan araştırmalarda; silimarin tedavisi ile serum bilirubin, aspartat aminotransferaz ve alanin-amino transferaz düzeyleri normalleşti, gamma glutamil transferaz aktivitesi ve precollagen III peptid derecesi azaldı. Histolojik araştırmalarda silimarinin karaciğeri koruyucu etkisini ve alkolik hastalarda karaciğer fonksiyonlarını arttırıcı olduğu sonucunu ortaya koydu(11).

Kronik Alkolik karaciğer hastalarında, silimarin tedavisinin immunomodulatr etkisi üzerinde de duruldu. Lenfositlerin proliferativ etkilerinin arttığı, önceki düşük T hücre yüzdesinin ve önceki yüksek CD8⁺ hücre yüzdelerinin normale döndüğü, lenfositlerin antibody-bağımlılığı ve tabii sitotoksitelerinin azaldığı görüldü. Silimarinin immunomodulatr aktivitesinin karaciğer koruyucu aktivitesine dahil olduğu ve hastanın azalmış immun cevabını desteklediğini ortaya koydu(12).

Silimarin etkisinin membran stabilizasyonunun yanı sıra immun yanıt, destekleme yönünde de olduğuna dair bulgular yapılan araştırmalarda ortaya çıkarıldı.

Hepatitis B virusn etkilerine karşı da silimarinin kullanılması ile ilgili araştırmalar yapıldı.

HbsAG (+) serumlarında yapılan araştırmalarda (in vitro), mit verici bir şekilde anti HbsAg aktivitesi gözlendi(13).

Bu alışmalar karaciğer hastalıklarında silimarinin önemli bir yeri olduğu ve yapılacak ilerki çalışmaların bu konuya daha fazla ışık tutacağını ortaya koymaktadır. Mantar zehirlenmelerinde silimarinin karaciğer fonksiyonlarını koruduğu bildirilmiştir ve hastanemizde sonbaharda meydana gelen mantar intoksikasyonlarında silimarin tedavide kullanılmıştır.

MATERYAL ve METOD

Kliniğimizde yatmış, klinik ve biyokimik olarak tanısı konmuş 40 hepatit vakası incelenmiş. Bütün vakalarda başlangıçta SGOT, SGPT, ALP, ADH, Total protein, Albumin globülin, Total Bilurubin, Direkt Bilurubin, indirekt bilurubin, Protrombin zamanı, Protrombin aktivitesi alındı. 20 vakaya sadece Becozyme sir. diğer 20 vakayada ilave olarak legalon 3x1 kullanıldı. 15 gün sonra aynı testler yapıldı. İki grup arasında sonuçlar istatistiki olarak değerlendirildi (Standart sapma ve ortalama ile eşlenmiş seri testi)

VAKALAR

Legalon (+)	SGOT	SGPT	ALP	LDH	Total Protein	Alb.	Glb.	Total Bil.	Direkt Bil.	İnol Bil.	Prof. Zamani	Prof. Aktiv.
V.K. Prot.:2426/10 12 y	Ö: 871	1790	269	313	6.5	3.8	2.7	21.6	1367	899	15"	%60
	İ: 270	288	172	223	7.2	3.8	3.3	34	291	0.49	12"	%80
E.G. 24536/268 3 y.	Ö: 4930	3592	410	3259	6.4	3.7	3.7	19.62	13.75	5.87	16"	%56
	İ: 375	60	259	3024	6.1	2.8	3.3	193	0.3	19	18"	%50
S.A.	Ö: 110	216	419	217	7.8	3.1	4.7	3.2	2.1	1.1	12"	%78
	İ: 56	47	275	250	7.5	3.3	3.2	0.4	0.3	0.1	12"	%88
A.Ö. 6507/52 Hepatit A 7 y	Ö: 334	524	236	229	6.1	3.1	3.0	2.90	1.82	1.08	13"	%70
	İ: 33	52	236	220	6.7	3.5	3.2	0.90	0.80	0.10	14"	%80
P.T. 25112/252 14 aylık Hepatit B	Ö: 674	775	222	215	4.8	2.3	2.5	8.8	7.1	1.7	35"	%50
	İ: 167	195	256	275	4.5	1.9	2.6	2.3	1.8	0.5	10"	%75

Legalon (+)		SGOT	SGPT	ALP	LDH	Total Protein	Alb.	Glb.	Total Bil.	Direkt Bil.	İnol Bil.	Prot. Zamamı	Prot. Aktiv.
D.Y. 30921/303 6 y Hepatit A	Ö.F.	1718	515	345	303	6.5	3.2	3.3	14.2	12.4	1.8	36"	%17.3
	İ.S.	157	121	360	312	7.2	4.1	3.1	3.4	2.1	1.3	12"	%68
Ç.E. 17800/189 9 y Hepatit A	Ö.F.	1760	870	216	275	6.71	4.40	2.31	13.4	12.8	0.6	38"	%52
	İ.S.	180	279	242	290	6.0	3.2	2.8	0.50	0.20	0.30	16"	%60
S.E. 1277093/1306 6 y Hepatit A	Ö.F.	145	320	4.6	518	606	3.5	2.56	5.13	4	1.13	27"	%68
	İ.S.	42	48	5.6	450	65	3.8	2.7	1.34	0.71	0.63	14"	%88
E.Ö. 20968/105 7 y	Ö.F.	1064	1420	518	377	6.7	3.3	3.4	16.88	11.50	5.38	22"	%68
	İ.S.	51	52	203	303	7.5	3.7	3.8	2.55	0.95	1.60	14"	%72
G.S. 22465/175 6 y Hepatit A	Ö.F.	1450	1600	288	307	7.4	3.9	3.5	6	4.6	1.4	30"	%57
	İ.S.	450	600	250	270	7.1	3.4	3.7	0.42	0.12	0.30	15"	%70

Legalon (+)														
	SGOT	SGPT	ALP	LDH	Total Protein	Alb.	Glb.	Total Bil.	Direkt Bil.	İnol Bil.	Prot. Zamani	Prot. Aktiv.		
E.Ç.	431	626	552	415	3.1	1.4	1.7	1.11	0.65	0.46	15"	%57		
	190	409	154	370	7.3	3.1	4.2	0.8	0.6	0.2	14"	%80		
Ş.S. 12516/35 12 y Hepatit A	1205	1390	106	561	6.5	3.2	3.3	9.30	2.29	7.01	14.5"	%48		
	190	184	204	507	7.0	3.3	3.7	3.30	1.80	1.50	12"	%70		
E.K. 13926/106 9 y Hepatit B	487	542	270	304	5.8	25.	3.3	13.44	9.39	4.05	28"	%57		
	59	39	250	350	6.7	3.3	3.4	3.96	2.46	1.50	12"	%78		
M.D. 20074/159 Hepatit A	297	417	302	375	6.5	2.9	3.6	6.21	4.71	1.50	16"	%60		
	43	56	445	355	7.1	3.4	3.7	6.67	5.52	1.25	12"	%78		
M.H. 28871 10 y Hepatit B	2682	3660	370	386	6.5	3.19	3.3	7.02	4.42	2.16	27"	%50		
	41	42	242	314	7.1	3.8	3.3	2.40	150	0.90	17"	%44		

Legalon (+)	SGOT	SGPT	ALP	LDH	Total Protein	Alb.	Glb.	Total Bil.	Direkt Bil.	İnol Bil.	Prot. Zamani	Prot. Aktiv.
E.Y.	753	364	237	387	6.6	3.7	2.9	7.80	4.00	3.80	6"	%40
	144	195	250	350	6.9	3.5	3.4	3.82	2.40	1.42	14.5"	%65
G.Ö. 12 y Hepatit A	706	781	325	414	6.5	3.2	3.3	5.82	4.2	1.6	16"	%56
	106	170	270	375	7.1	3.9	3.2	1.02	0.80	0.22	12"	%78
O.K. 9 y	2088	1545	276	557	6.3	3.2	3.1	13.47	9.75	3.72	15"	%51
	213	332	167	374	6.5	3.3	3.2	3.36	2.31	1.05	12"	%74
O.Ö. 3 y Hepatit A	542	565	139	313	4.1	2.3	1.9	18.8	13.5	5.3	60"	-
	506	245	179	350	4.8	2.7	2.1	17.4	16.8	0.6	50"	-
S.D. 4 y Hepatit A	3340	1510	99	6.15	4.02	2.01	2.01	9.37	3.43	5.94	50"	-
	3120	1424	104	5087	4.5	2.3	2.2	8.40	3.04	5.36	60"	-

Legalon (-)	SGOT	SGPT	ALP	LDH	Total Protein	Alb.	Glob.	Total Bil.	Direkt Bil.	İnol Bil.	Prot. Zamani	Prot. Aktiv.
P.A. Hepatit A	2406	1092	317	414	5.8	2.8	3.00	5.52	3.82	1.70	17"	%44
	97	156	213	370	6.4	3.4	3.00	1.02	0.84	0.18	12"	%64
E.Ö. Hepatit A	1959	1896	644	517	6.4	3.4	3.0	1981	8.12	2.69	18"	%56
	87	274	426	198	6.8	3.6	3.2	3.42	2.04	1.38	14"	%76
C.G. Hepatit B	579	930	286	312	7.3	3.4	3.9	4.30	2.8	1.40	14.5"	%55
	133	237	271	361	7.1	3.6	3.5	0.30	0.10	0.20	13.5"	%82
A.N.	743	1660	391	276	7.1	3.6	3.5	4.03	2.99	1.04	16"	%56
	104	216	370	96	8.4	3.7	4.7	2.04	1.98	0.06	12"	%72
O.M.	709	1788	256	317	8.7	3.7	5	8.58	5.07	3.51	16"	%56
	57	225	197	276	7.4	3.9	3.5	4.26	3.04	1.22	12"	%80

Legalon (-)	SGOT	SGPT	ALP	LDH	Total Protein	Alb.	Gib.	Total Bil.	Direkt Bil.	İnol Bil.	Prot. Zamamı	Prot. Aktiv.
N.A. Hepatit A	6767	1610	316	419	6.90	2.90	4.00	14.26	12.08	2.18	15"	%65
	804	302	270	376	6.8	3.1	3.4	4.08	2.76	1.22	14"	%70
Y.Ş. Hepatit A	584	1614	535	288	6.1	3.6	2.5	5.86	3.07	2.79	15.5"	%48
	88	104	278	300	6.8	3.4	3.4	2.24	1.96	0.28	14"	%61
S.Y. 10 y Hepatit B	208	575	493	276	6.9	3.3	3.6	2.61	1.49	1.12	16"	%76
	53	121	263	182	7.1	3.6	3.5	0.82	0.32	0.50	12"	%88
M.E. Hepatit B	409	469	640	388	6.7	3.6	3.1	4.10	1.16	2.94	14"	%68
	13	84	371	356	6.9	3.8	3.1	0.26	0.11	0.15	12"	%78
T.İ. Hepatit A	254	567	257	378	7.5	3.5	4.0	7.25	5.85	1.40	16"	%65
	28	104	262	356	7.3	3.8	3.5	1.25	0.75	0.50	12"	%88

Legalon (-)	SGOT	SGPT	ALP	LDH	Total Protein	Alb.	Glob.	Total Bil.	Direkt Bil.	İnol Bil.	Prot. Zamani	Prot. Aktiv.
S.S. Hepatit A	597	1100	465	407	7	3.5	3.5	7.5	4.30	2.85	12.2"	%38
	104	202	278	378	6.9	3.5	3.4	2.25	1.98	0.27	12"	%60
M.D. Hepatit A	330	407	452	414	7.7	3.9	3.8	1.8	0.7	1.1	14"	%68
	98	104	371	421	7.5	3.9	3.6	0.44	0.31	0.11	12"	%74
M.Ö. Hepatit A	497	1010	265	370	7.6	4.0	3.6	4.36	2.36	2.00	13.7"	%47
	104	302	278	356	7.1	3.6	3.5	1.04	0.86	0.20	12"	%68
G.Ö. Hepatit B	853	944	282	348	7.8	3.2	4.6	4.21	2.8	1.41	14.5"	%41
	37	81	265	375	7.1	3.6	3.5	0.44	0.26	0.18	12"	%60
C.D. 13 y Hepatit B	294	943	342	404	6.9	3.3	3.6	10.20	5.50	4.70	16"	%60
	69	104	396	371	7.3	3.8	3.5	1.56	1.03	0.53	12.5"	%88

Legalon (-)	SGOT	SGPT	ALP	LDH	Total Protein	Alb.	Glb.	Total Bil.	Direkt Bil.	İnol Bil.	Prot. Zamanı	Prot. Aktiv.
V.Ş.	1929	1809	464	525	6.9	3.1	3.8	7.04	5.06	1.98	20"	%55
	154	442	452	407	71	3.6	3.5	1.8	1.7	0.1	13.5"	%90
D.B. Hepatit B	411	536	531	371	6.7	3.8	2.9	1.09	0.10	0.99	11"	%100
	35	115	495	288	7.1	3.6	3.5	0.01	0.01	0.01	11"	%90
C.S. Hepatit A	1940	1434	244	356	6.1	3.2	2.9	3.4	2.52	0.88	20.5"	%36
	67	295	483	303	6.9	3.8	3.1	1.74	1.02	0.72	14	%60
N.T. 11 y Hepatit A	2401	2778	339	856	6.1	3.4	2.7	9.76	7.8	1.96	13.5"	%65
	67	132	218	370	6.5	3.5	3	1.04	0.86	0.18	13.5"	%65
R.Ç. Hepatit A	345	737	724	779	64	3.1	3.3	3.56	2.56	1.00	13"	%71
	31	73	374	570	6.9	3.9	3.00	1.5	0.8	0.7	11.9"	%100

Vakalar istatistiki yöntemlerle analiz edildi. (Standart sapma ve ortalama ile eşleşmiş seri testi) formülüne göre değerlendirildi.

$p < 0.05$ "anlamlı fark"

$p < 0.01$ "ileri düzeyde anlamlı fark"

$p < 0.001$ "Çok ileri düzeyde anlamlı fark" olarak değerlendirildi.

Bu durumda ortaya çıkan tabloya göre;

Δ SGOT

Legalon (-)
1042.15±1354.32
t: 3.441
 $p < 0.01$

Legalon (+)
959.7±1091.02
t: 3.934
 $p < 0.001$

Δ SGPT

Legalon (-)
1011.3±573.73
t: 7.883
 $p < 0.01$

Legalon (+)
909.1±1005.14
t: 4.045
 $p < 0.01$

ALP

Legalon (-)
85.45±135.42
t: 2.822
 $p < 0.01$

Legalon (+)
53.85±129.72
t: 1.856
 $p < 0.05$

Δ LDH	legalon (-) 94.9 \pm 121.26 t: 3.499 p<0.01	legalon (+) 110.7 \pm 204.32 t: 2.423 p<0.05
Δ Albumin	legalon (-) 0.34 \pm 0.26 t: 5.848 p<0.01	legalon (+) 0.53 \pm 0.42 t: 5.643 p<0.01
Δ globulin	legalon (-) 0.45 \pm 0.43 t: 4.680 p<0.01	legalon (+) 0.527 \pm 0.62 t: 3.751 p<0.001
Δ Direkt Bilurubin	legalon (-) 2.35 \pm 2.41 t: 5.289 p<0.01	legalon (+) 5.08 \pm 4.35 t: 5.223 p<0.01
Δ İndirekt Bilurubin	legalon (-) 1.55 \pm 0.96 t: 7.221 p<0.01	legalon (+) 2.63 \pm 3.26 t: 3.608 p<0.01
Δ Protrombin zamanı	legalon (-) 3.43 \pm 2.95 t: 5.199 p<0.01	legalon (+) 9.1 \pm 7.87 t: 5.171 p<0.01
Δ Protrombin aktivitesi	legalon (-) 19.7 \pm 13.05 t: 6.751 p<0.01	legalon (+) 12.65 \pm 8.98 t: 6.299 p<0.01

Kliniğimizde yatan 40 hasta üzerinde inceleme yapılmıştır. Hastaların yaşları 1.5 ile 12 arasında değişmektedir. Legalon kullanılan vakaların 10 u kız 10 u erkektir. Bunlardan 4 tanesi Hepatit B, 16 tanesi Hepatit A dır. Legalon kullanılmayan vakaların 7 si erkek, 13 ü kızdır. Bunlardan

15 tanesi hepatit A, 5 tanesi Hepatit B dir.

Hastaların bulguları (legalon + legalon - grupların) başlangıç ve 15 er gün sonraki ölçüleri değerlendirilmiştir.

Bu durumda ortaya çıkan tabloya göre;

Bu sonuçlara göre;

SGOT, gamma globulin değerleri, legalon tedavisi sonucu anlamlı olarak değişmiştir. SGPT, Albumin, Direkt Biluribin, indirekt Bilurubin, protrombin zamanı, protrombin aktivitesi değerleri arasında önemli bir değişiklik olmamıştır. Alkalen fosfataz ve LDH değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur.

T A R T I Ő M A

Silymarin ile ilgili klinik araştırmalar alkolik karaciğer hastalıkları ve toksik maddeler ve ilaçlara bağlı karaciğer hastalıkları üzerinde yoğunlaşmıştır. Silymarinin antihepatotoksik ve hepatoprotektif bir ajan olduğu alkol, toksik maddeler [CCl₄, Amanita Phallosdes], hepatotoksik ilaçlar ve kronik hepatitlerde endike olduğu yapılan çalışmalarla teyid edilmiştir. Çeşitli merkezlerde sürdürülen bu alışmalar KC hastalıklarında silymarinin çok mit verici bir drog olduğunu ortaya koymaktadır.

Bizim alışmamızda sadece hepatit vakaları kullanılmıştır. Legalon kullanımı sonunda yapılan laboratuvar incelemelerinde ortaya çıkan sonuçlara göre SGOT ve gammaglobulin değerleri arasında çok ileri düzeyde anlamlı fark, alkalen fosfataz ve LDH değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur. SGPT, Albumin, Direkt Bilirubin, indirekt Bilirubin, Protrombin zamanı, Protrombin aktivitesi değerleri arasında önemli bir değişiklik olmamıştır.

- Silymarin 1990 senesi sonunda İstanbul'da görülen mantar zehirlenmesi vakalarında hastanemizde kullanılmış ve olumlu sonuçlar alınmıştır.

- Silymarinin terapetik etkinliğini arttıran önemli bir özelliği idrarla itrahının çok az (%1) olması ve büyük kısmının safra ile atılarak

enterohepatik dolaşıma girmesidir.

Silymarinin etkisinin membran stabilizasyonunun yanısıra immun yanıtı destekleme yönünde olduğu, ayrıca silymarinin anti HbeAg özelliğine sahip olduğu şeklinde gözlemler mevcuttur.

- Hepatitlerde steroid tedavisinin etkili olmadığı, interferonun kullanılabileceği diğer ajanların da etkilerinin kanıtlanamadığı belirtilmektedir. Çeşitli kombine tedavi metodları da önerilmektedir.

Literatürde en çarpıcı neticeleri sunan drog olarak karşımıza silymarin çıkmaktadır. Yapılan araştırmalarda mantar zehirlenmelerinde CCl_4 'e bağlı sirozlarda alkolik karaciğer hastalıklarında kronik hepatitlerde karaciğer histolojisinin düzelmesine katkısı siroza dönüşümünü engellemesi nedeniyle kullanım alanı vardır.

Yaptığımız araştırmada hepatitli hastaların laboratuvar bulgularında legalonun kısmen pozitif etkisini (özellikle SGOT ve gammaglobulin değerleri) açısından gördük. Bu konuda daha kapsamlı çalışmaların yapılması gerektiğini düşünüyoruz ve silymarinin yararlı olacağı ümidini taşıyoruz.

Sonuç olarak silymarinin karaciğer fonksiyon testlerini olumlu yönde etkileyerek karaciğerde özellikle protein sentezini arttırdığını, literatüre paralel sonuçlarla hepatit vakaları, karaciğer sirozu ve diğer karaciğer hastalıklarının tedavisinde yararlı olabileceği kanısındayız.

Ö Z E T

Bir bitki (*Cardus Marianus Marianus*) ektresinden elde edilen ve aktif maddesi "silybin" olan Silymarinin (Legalon dr. 70 mg) Akut hepatitlerde tedavi değerini ortaya koymak amacıyla 40 Akut Hepatit vakası ele alındı. Silymarin (3x1) verilen ve verilmeyen iki grup olarak vakalar ele alındı. Karaciğer fonksiyon testleri tedavisi öncesi ve 15 gün sonrası değerler incelendi. SGOT, gamma globulin değerleri legalon tedavisi sonucu anlamlı olarak değişmiştir. SGPT Albumin, Direkt Bilurubin, indirekt Bilurubin, protrombin zamanı, protrombin aktivitesi değerleri arasında önemli bir değişiklik olmamıştır. Alkalen fosfataz ve LDH değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur.

LİTERATÜR

- 1- Abaoğlu Cihat Semptomdan Teşhise s.102-104.
- 2- Scientific American Inc 1990 - 7/90.
- 3- Medical Clinics of North America Vol.73 No.4 Temmuz 1989.
- 4- Neyzi Olcay Pediatri s.658-664.
- 5- Kılıçturgay Kaya. İç hastalıkları. İnfeksiyon Hast. s.185-190.
- 6- Viral Hepatitlerde LDH değerleri Uzmanlık Tezi Dr. Fehamet Yurtseven.
- 7- The role of membrane composition in ATPas activities of cirrhotic rat liver, effect of silymarin J. Appl. Toxicol 1990 Ağust. 10(4) s.281-4.
- 8- Prevention by silymarin of membrane alterations in accute CCl₄ lixer damage J. Appl. Toxicol 1990 Ağust. 10(4) s.275-9.
- 9- Biochem pharmacol 1990 Temmuz 39(12) s. 2027-34.
- 10- Farmacol Toksicol 1990 Mart-Nisan 53 (2) s.38-40.

- 11- Liver-protective action of silymarin therapy in chronic alcoholic liver diseases. Orv. Hetil 1989 Ardık 130 (51) s.2723-7.
- 12- Immunomodulatör effect of silymarin therapy in chronic alcoholic liver diseases. Orv. Hetil 1990 (Temmuz) 131 (24 S.1291 -2 1295-6.
- 13- In vitro studies on the effect of certain naturel products against Hepatitis B virus. İndian J. Med Res. 1990 Nisan 92 s.133.8.
- 14- Martindale The Extra Pharmacopenia 189, s.1613.
- 15- Gata Bülteni 18. Viral Hepatitler s.165-172, 1976.
- 16- Onul Behiç: İnfeksiyon Hastalıkları 1974, s.329-347.
- 17- Titiz, İ., Oktay S. Aktaç,H.: İç Hastalıkları Semptomatolojisi ve Tedavisi 1970 s.403-501.
- 18- Çakaloğlu Y: Serum Prealbuminin karaciğer Fonksiyon testi olarak değerlendirilmesi Uzmanlık Tezi. İstanbul Tıp Fak. 1986.
- 19- Çetin Tali E.: Virüs ve Riketsiye Hastalıkları 1963, s.158.
- 20- İmren,A.H.: Klinik Tanıda Laboratuar 1975 s.200-215.
- 21- Dirim Aylık Tıp Dergisi 1987 sayı 1-2, s.10-11.
- 22- Yeni Tıp Dergisi Akut Viral Hepatitler (1990) 7(4) s.110-113.
- 23- Noyan Ahmet Fizyoloji Ders Kitabı s.882-885.
- 24- Harrison T.R. Principles of Internal Medicine 1970. s.1047-1055.