

KALITSAL KARACİĞER HASTALIKLARI

Nihat Sipahi*

Bir klinisyen gerektiğinde yeterli ayrıntılı ve geçerli kalıtsal sorgu bulgularını toplamakta güçlük çekmez. Öte yandan bizler herhangi bir hasta ile ilk temasımızda, niçin hasta bu hastalığa yakalanmıştır? ailede başka bir reyde bu hastalık ortaya çıkabilir mi? gibi soruların cevabını vermeğe çalışırız. İşte genetik matematiksel hesaplara ihtiyaç duymaksızın bu soruların cevabını vermeğe çalışan bir bilim dalıdır.

Doğada gelişen hastalıkların kalıtsal yönüne son zamanlardaki aşırı ilgi; kısmen genetik bilimindeki yeni gelişmelere, kısmen de bakteriyel hastalıkların nedenini araştıran çevresel faktörlerin yetersizliğine bağlanabilir. Bununla beraber gluten ile çöliyak hastalığı, sigara içmekle akciğer kanseri, alkol ile karaciğer sirozu ve pankreatit arasındaki ilişkileri 30 yıl öncesine kıyasla bugün oldukça daha iyi bilmekteyiz. Bütün sık görülen hastalıkların dış nedenlere bağlı olduğu hakkında genel bir kanı ve genetik çalışmaların esas hastalık projesini açıklayabileceği ümidi vardır. Daha ileri giderek kalıtım araştırmaları geniş hastalık bölümlerini küçük bölümlere ayırabilir ve bu guruplar yakın ilişki nedeniyle değişik tedaviyi gerektirebilirler denilebilir. Başka bir özellik, genetik teknikler bilhassa biyo - kimyasal bozuklukları incelemekte faydalıdır.

Bir hastalığın kalıtımının, canlının hücre yapısındaki Phosphat Şeker ve Adenin, Cytosine, Thymine, Guaninin yapısındaki basamaklara ve bugün artık iyi bilinen DNA (desoxy-ribo-nucleic-acide) helozoni merdivenlerine ilişkin olduğunu iyice bilmekteyiz. Genetik materyelde bu üç nükleotidin kendine özgü sıralanışı ve RNA ara basamağından transcriptase enzimi aracılığı ile ortaya çıkan protein yapısındaki maddeler kalıtımın esasını teşkil ederler. Bu nükleotidler genetik prensiplerinde özel aminoasitlere tekabül eder ki biz bu yapıta CODON diyoruz.

Bazı genler yapısaldır ve protein ve enzimlerin sentezinden sorumludurlar. Bir kısım genler de tanzim edici (regülatör) genlerdir. Ve yapısal olanların çalışmalarını düzenlerler. Kalıtsal hastalıklar tek veya birçok genin etkisiyle gelişirler. Moleküller biyolojinin bu sahası hala gelişmektedir. Son zamanlarda RNA'dan DNA yapan transcriptase enziminin karşısı olan yeni bir enzim keşfedilmiştir.

* A.Ü. Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kürsüsü Profesörü

KARACİĞER HASTALIKLARININ KALITIMI

Bu konuda ilk büyük literatür araştırması 1966 da Mc CONNELL ve onu takiben 1976 da SHERLOCK tarafından yapıldı. Onlardan bu yana bu konudaki bilgilerimize çok şeyler eklendi. İyi tanımlanmış bazı hastalıkların tıptaki yeri nedeniyle genetik sınırlı bir ilgi toplamış ve doğuştan oluşan karaciğer metabolizma hastalıklarını tanımlamak için bugüne kadar yeteri gayret sarf edilmemiştir. Karaciğerde gelişen hastalığa göre genetiğin etkisi üçyol'dan biri ile oluşur.

1. Geçişli basit Mendelian şekilde olan geniş etkili, tek değişken allel fakat bu genlerin diğer bir yerde ve genetik olmayan koşullarda etkisi değişmiş olabilir.

2. Birkaç yerde değişik ilave etkiler yapan, fakat kalıtımı aşikar Mendelian tarzda olmayan mütipl genler (Poligenik kalıtım)

3. Kromozom bozuklukları

Karaciğer hastalıkları bütün bu üç mekanizmanın bol örneklerini verebilirler.

POLİKİSTİK HASTALIK VE FİBROSİZ

Karaciğer ve böbreğin kalıtsal kistik hastalığı 80 yıldanberi bilinmektedir, fakat bu husustaki literatür fazlalığı bizleri karışık bir manzara ile karşılaştırır. Son zamanlarda 1971 yılında yayınlanan Blyth ve Ockerland¹ ve Lieberman⁶ iki mü-kemmel araştırması bu konuyu aydınlatmağa yardım etti. Aşağıdaki tablo 1 bu kaynaklardan istifade edilerek çıkarıldı.

SİROZ DAHİL KRONİK KARACİĞER HASTALIĞI

Siroz ve diğer kronik karaciğer hastalıklarının ailevi olarak meydana çıkışı oldukça seyrek. Pankreasın kistik fibrozis'i hatta belki alfa₁ antitrypsin yetmezliği hariç tek gen nedeniyle sirozlar çok nadirdir. Bunlar bütün sirozların yalnız küçük bir kısmını fakat önemli bir kısmını teşkil ederler. MADDREY⁷ (1964) ve IBER (1964) bilinen metabolizma bozukluklarını bağlı olmaksızın ailevi siroz literatürünü incelediler ve böyle sekiz ailenin ayrıntılarını literatüre eklediler. Hepsinde fakat birçok aileden bilhassa birinde ailevi oluşum vertikal intikalden ziyade (kendi vak'alarında ve diğerlerinde) SİBLİNG tarzında idi. Onlar bu suretle bazı siroz vak'alarında hafif veya değişebilen bir üstünlükte abirotrophy'nin sebebini ressessif gen nedeniyle olduğuna ispatsız olarak kabullendiler. Bu izah şekli muhtemelen fazla basitleştirilmiş veya kifayetsizdir. Bu grup heterojendir ve şüphesiz bir taraftan bazı tek gen belirtilerinin değişen yoğunlukta eksojen faktörlerle ilişkin basit Mendel prensiplerine tabi olur, diğer taraftan bir kısım ilâve mütipl faktörlere bağlı bazı hastalıklar kompleks poligenik katılımlıdır. Alfa₁ antitrypsine yetmezliği ve alkolik siroz bir örnek olabilir. İlaveten viral hepatitis gibi bazı çevresel ailevi faktörler hastaların hepsinde genetik faktörlere bağlanmanın gereği olmaksızın bir kısım ailevi toplanmaları izah edebilir. Mamafih herhangi bir hastalığın tamamen çevresel olması imkânsızdır ve viral hepatitise ait muhtemel belirtiler vardır ve kronik viremi genetik olarak etkilenir. Bu nedenlerle konu güçtür ve henüz kesin bir cevap verilememiştir.

TABLO : I

KARACİĞERİN FİBROPOLİKİSTİK HASTALIĞI

Alt tipler	Kalıtım	Ortaya çıkış	Böbrek lezyonu	Karaciğer lezyonu	Portal	
					Hipertansiyon	Netice
I. Yetişkin Hepatorenal Fibropolikistik Hast.	Autosomal Dominant	Ekseriya yetişkin çağı, nadiren çocuklukta	Tek veya iki taraflı kistler	Yalnız 1/3 hastada bir veya birçok kistler, minimal fibrozis	Çok nadir	Ölümlü ekseriya yetişkin yaşında üremi veya hipertansiyondan
II. Çocukluk çağı Fibropolikistik Hast.						
II. A. Perinatal	Autosomal Resesive	Doğuşta	Yaygın böbrek lezyonu, tubulusların % 90'ı afettede	dilate safra kanalları	-	Ölümlü doğumdan hemen sonra
II. B. Neonatal	Autosomal Resesive	1. Ayda	Büyük böbrek tubuluslarının % 60'ı afettede	Hafif fibrozis, dilate safra kanalları	-	Ölümlü ilk aylarda böbrek yetmezliğinden
I. C. Infantil	Autosomal Resesive	3-6. aylarda	Tubulusların % 25'i afettede	Orta derecede fibrozis, dilate safra kanalları	Sık	Kronik böbrek yetmezliği G. i. Kanama
II. D. Juvenil	Autosomal Resesive	Aydan - 6. Yıla kadar	Tubulusların % 10'u afettede	Grosfibrozis, dilate safra kanalları	Sıklıkla	G. i. Kanama
III. Hepatik Fibrozis (Böbrek lezyonu olmaksızın)	Autosomal Resesive	Ekseriya çocukluk çağında, 3-10 yaşlarında	Yok	Değişen derecede fibrozis, çok sıklıkla dilate safra kanalları	Sıklıkla	G. i. Kanama, iyi muhafaza edilmiş KC. fonksiyonları

VİRAL HEPATİTİS VE KRONİK KARACİĞER HASTALIĞI

Enfeksiyon ajanlarına bağlı hastalıkların kalıtsal hassasiyeti ve direnciliği iyi saptanmış bir kavramdır. J.B.S. HALDANE hastalığın gelişiminde hastalığın major seçkin güç olduğu telkinine itibar etti ve böyle bir hassasiyet ve dirençlilik iddia edilebilir dedi. Hayvanlarda iyi tanımlanmış civcivlerin ROUS tümörü, sıçanların hepatitis'i örnekleri taraftan hastalığın ultrafiltrabl ajanlar ile başka bir deyimle bir virus ile geçebildiğini gösterir, halbuki diğer taraftan endemi hallerinde toplum içinde hastalıklı şahısların tefriki basit mendelian şekli takip eder. Bu özellik DRAPER ve PARRY'nin terimlediği "çevrede yüksek musabiyet unsuru"dur ve açıkça enfeksiyon ajani ile host cevabı arasındaki zararı temsil eder.

Son zamanlara kadar insanlarda bu konu ile ilişkili açık, seçik bir örnek gösterilemedi, fakat (SH veya B Hepatitis'i ile asosiy) Avustralya antijenin keşfiyle BLUMBERG'in kendisi ve genetikçiler viral hepatitis teşekkülü gibi bir örneğin imkânı fikrini yakın zamanlarda bildirdiler. Hemen kesin olarak viremiyi gösteren antijenimi önceden bir akut hepatitis olsun veya olmasın veya araya giren bir kronik karaciğer hastalığı bulunsun veya bulunmasın enfeksiyona karşı bazı anormal liği bulunan bazı hastalıklarda virus enfeksiyonu antijen taşıma safhasının devamına münce olur. Bunun örneği DOWN sendromu ve Lepramos lepra gibi görünür. Amerikada asemptomatik avustralya antijeni taşıyıcılarının sıklığı çok yüksektir (bazı az gelişmiş ülkeler % 20 veya daha fazla). BLUMBERG ve arkadaşları Filipinli ve Bouganville'li hastaları kullandılar. İtalyan araştırmacılar bunu bir otosomal ressesif trait gibi kabul edip Blumbergin tefrik farklarını doğruladılar. Bu malumat otosomal ressesif trait hipotezini mükemmelen doğrular. Böylece homozygot safhasında bir Au antijeni, antijeneminin devamından sorunludur.

Kronik karaciğer hastalığının teşekkülünde bu genetik etki'nin ilişkisi açık değildir. İnatçı devamlı antijeneminin kronik hepatitis, siroz ve hepatoma ile birlikte bulunuşu bilinmektedir. Bu hastalıkların hepsinde gene ailevi kümelenmenin husule gelebileceği gösterilmiştir. Yakın ailevi kontakt, Tip B (serum) hepatitisinin geçişi ile müterafıktır ve materno-fötal veya belkide daha muhtemelen materno-neonatal enfeksiyon maternal vertikal geçişi izah edebilir. Bu nedenle çoğunda genetik komponent ve onun doğru yaygınlığı yalnız yardımcı olabilir ve hakiki bir anlam, ileri çalışmaları gerektirir.

Akut viral hepatitisin gelişiminde bazı yandaş belirtileri vardır. ABD guruplarını genetik işaretleyici olarak kullanan ZUCKERMAN ve Mc DONALD (1963) akut hepatitis'e musap olanlarda O gurubunda bir azlık ve A gurubunda bir fazlalık tesbit ettiler (Muhtemelen Tip A-Enfeksiyöz hepatitis). Diğer araştırmacılar bu-

nun aksini B tipi (serum) hepatitisinin 0 gurubu şahıslarda lüzumundan fazla arttığını tesbit ettiler. Hastalıkların kan grupları ilişkisi sınırlı fakat anlamlıdır.

Şimdi öncelikle A² ve B4-5 grupları arasında hepatitis teşekkülünün bozulması ile iştirakte kromozomların sapıklık gösterdiği hususunda bazı belirtiler vardır. Bu değişiklikler sabit gibi görünmez, ilk üç hafta süresince ortaya çıkar ve tekrar altıncı haftaya kadar kaybolur. Ne yaş, ne cins ne de hastalığın ciddiyeti değişimleri etkiler, muhtemelen bunların anlamı yoktur.

OTOALLERJİK KRONİK KARACİĞER HASTALIĞI

Kronik aktif hepatitis (LUPOİD), primer biliyer siroz ve kriptojenik siroz gibi bazı karaciğer hastalıklarında bugün artık otoimmün mekanizma ile ilişkili vücut yapısı arasında değerli belirtiler vardır. OTOIMMUN Mide-Thyroid eksenli hastalıklarının değişik örneklerinde genetik etki iyi tanımlanmıştır. Bugün artık karaciğer hastalıkları içinde bunun doğruluğu hakkında deliller artmaktadır. Kronik karaciğer hastalığından muzdarip şahıslarda otoimmün fenomenlere ilişkin hypergammaglobulinemi, antinükleer faktör, ve romatoid faktör, thyoid antikorlarının her ikisinin armış olduğunu gösteren muhtelif çalışmalar vardır. Yakınlarda ayrıntılı bir çalışmada, 126 primer biliyer sirozlu hastanın % 7sinde (beklenenden 7 misli bir fazlalıkla) mitokondrial antikorların mevcut olduğu saptandı. Mamafih antikor titrasyonu aktif karaciğer hastalıklarında tesbit edilenlerden daha aşağı seviyelerde idi. Bu bulgu immun cevabın kalıtsal bir anormalliğini telkin eder. Kronik aktif hepatitis'in bildirilen ailevi sıklığı nadirdir. Walker ve çalışma arkadaşları, Krook tarafından bildirilen bu hastalığa musap kız kardeşlerinkine benzer görünüşte, kız kardeşlerde bu hastalığın görünüşüne dair ilk yazıyı son zadanlarda (1972) yayınladılar.

Sicca sendromu ve Osler-Weher-Rendu tipi telenjiektazinin her ikisi ile birlikte primer biliyer siroz bildirildi. En az iki ailede hastalık sibling ve parental geçişin her ikisiyle birlikte vukubulur.

Genetik etki kuvvetlidir fakat açıkca basit Mendelian bir tarz takip etmez. Daha ziyade onlar bazı eksojen ajanların tetik etkisi ile hakim olunan vücut yapısı ve çevre faktörleri arasındaki etkilerin bir kısmı ile şekillenir. Böyle bir ajan için muhtemel aday hepatitis virus'udur. Virus'un kendi kendine sebatı kalıtsal olarak tespit edilebilir. Kronik aktif hepatitisli hastaların bir kısmı Avustralya antijenine sahiptir ve bu hastalarda sebep ilişkisi kuvvetlidir. Mamafih görünüm primer biliyer sirozda dahada az ikna edicidir ve Milan antijeninin mevcudiyeti özellikle A virüsü hepatitis'i ile ilişkili olmaktan ziyade yalnızca karaciğer yaralanmasını yansıtabilir. Böyle bir tetik mekanizmasına cevapta otoagressif hastalığın teşekkül mekanizması henüz anlaşılamamıştır. Burch bunun «yasak aseksüel çift-

leştirme ile meydana gelecek gebelik hipotezi» ile izah edilebileceğini telkin etti. Gen veya genler merkezi mitotik kontrol proteinlerinin polipeptik komponentleri için hastalığa temayülü şifreler ve doku şifreleme faktöründe hedef hücrelerini tayin eder. Son zamanlarda ifade edildiği veçhile otoagresyon T Lymphocyt'leri aracılığı ile aktive edilir.

ALKOLİK KARACİĞER HASTALIĞI

Sirozlu hastaların büyük bir çoğunluğunda alkol alışkanlığı hikâyesi vardır. Şimdi artık alkol'ün direkt toksisitesinin kabul edildiği açıkça görülmektedir (2). Fakat aşırı ağır derecede alkol alanların yalnız % 8-12 irreversibl karaciğer bozukluğuna duçar olmalarının nedeni bilinmemektedir. İçki alışkanlığı, beslenme, muhtemelen asosiy hastalıkların (viral hepatitis gibi) hepsi şüphesiz önemlidirler, fakat doğuştan bir predispozisyonun mevcut olduğu hakkında dahi bazı kuvvetli izlenimler vardır. Yalnız ailevi bir toplanma olmayan bu hastalıkta bir nevi ırksal predispozisyonun kısmî mevcudiyeti görülmektedir. Açıkça hepsinden fazla tek genin etkisi muhtemel değildir, fakat muhtelif araştırmalarda bilinen genetik işaretleyicileri kullanarak çeşitli araştırmalar yapıldı. Portal sirozu inceleyen bazı araştırmacılar (alkolik sirozun hakimiyeti ile) A kan gurubunda bir fazlalık olduğunu gösterdiler, ancak diğer araştırmacılar bunu doğrulayamadılar. Ried ve arkadaşları karşılıklı kontrollü bir seride Duffy kan gurubu ile zencilerde ve (kahverengi saç ve zayıf cilt gibi) muayyen fizik karakterleri ile Kafkasyalılarda hernasılsa birlikte oluşu gösterdiler. Cruz-Coke 1965'de renk körlüğü ile bir ilişkiyi telkin ettiler³ (X'e bağlı hususiyet), fakat müteakip araştırmacılar gerçek bir doğrulamaya muvaffak olamadılar. Bu fenomen sadece hastalığa ikincildir. Son zamanlarda Cruz-Coke ilişkinin daha esasdan olduğunu telkin etti : Alkole karşı iştah seviyesi. Şimdi Amerika'da büyük sıhhi bir problem olan bu grup hastalarda daha yoğun acil çalışmalara ihtiyaç vardır. İleri çalışmalar birbiri ardına yoldadır. Halihazırda bu hastalıkta hereditenin bu hastalıktaki rolünün ihtimali olduğu söylenilebilir.

FARKLI METABOLİK BOZUKLUKLARA İLİŞKİLİ SİROZ

Bu grupta genetik etki daha aşikardır ve tek genin geniş etkisine bağlıdır. Bunların hepsi bütün sirozlar içerisinde % 4-5 den fazla hesap edilmez, major itibar edilen sebepler tablo 2'de gösterilmiştir ve metabolik tarif biraz genişletilmiştir. Thalessemia gibi bir hastalık bu grup tamamlanması gayesiyle buraya ithal edilmiştir. Bu tablo sirozuz karaciğer büyümesi ile müterafık kalıtsal hastalıkları ihtiva eder ki karaciğer bozukluğu mutaddır fakat bazı metabolik sustrat veya mahsüller istisna edilemezler.

TABLO : II

**DOĞUŞTAN METABOLİZMA BOZUKLUKLARI İLE BİRLİKTE KARACİĞER BÜYÜMESİ VE SİROZ
(BÜTÜN SİROZLARIN % 4-5'i) TEK GENİN GENİŞ ETKİSİ**

Hastalık	Enzim yetmezliği	Kalıtım	Karaciğer lezyonu
1. Karbonhidratlar ve onlara ilişkin maddelerle alâkalı bozukluklar Galactosemi (ve variantları)	Galactose 1 - phosphate uridyiltransferaz	X'e bağı Autosomal Recessive	Hepatitis ve Siroz
Glycogen depolama hastalıkları	1. Glucose 6 - phosphate 3. Amylo - 1,6 - glucosidase 4. Alfa - glucan glycosyltransferaz 6. Glycogen phosphorylase	» » » »	Glycogen toplanması Glycogen toplanması Siroz Glycogen toplanması
Fructose entoleransı	Ketose - 1 - phosphate aldolase	»	Hepatitis ve Siroz
2. Gangliosid ve benzeri maddelere ilişkin bozukluklar GM ₁ Gangliosidosis GM ₂ Tay-Sachs hastalığı GM ₃ Gangliosidosis	Beta Galactosidase Beta Acetyl glucosaminase Beta Acetyl glucosaminase	» » »	Hafif büyüme Hafif büyüme Hafif büyüme
Gaucher hastalığı	Cerebroside beta glucosidase	»	Glycosyl ceramid toplanması
3. Lipidler ve ilişkili maddelerle alâkalı bozukluklar Allevi hiperlipoproteinemia	- 1 Lipoprotein lipase	»	Karaciğer yağlanması
Ester kolesterol depolama Hastalığı Wolman Hastalığı Neuman-Pick Hastalığı	- 2 Bilinmiyor - 3 Bilinmiyor Bilinmiyor Acide lipase Sphingomyelinase	X'e bağı Autosomal Recessive » » » » »	Karaciğer yağlanması Karaciğer yağlanması Siroz Triglyceride ve esterlerinin toplanması Sphingomyelin toplanması ve nadiren Hepatitis

Hastalık	Enzim yetmezliği	Kalıtım	Karaciğer lezyonu
4. Mucopolisaccharid'lere ilişkin bozukluklar Mucopolysaccharidos'ler (Hurler Syndrome) (Hunter Syndrome) (San Filippo Syndrome) Mareteaux Syndrome)	Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor	Autosomal recessive » » » »	Karaciğer ve diğer dokularda dermatan ve heparan sulfat toplanması
5. Metalik iyon'lara ilişkin Hastalıklar Wilson Hastalığı Hemachromatosis (Primer)	Ceruloplasmin p-phenyl diamine oxydase Bilinmiyor	» »	Hepatitis ve Siroz Öncelikle yetişkinlerin sirozu
6. Hemoglobin ve kırmızı kan hücreleri metabolizması ile ilişkili bozukluklar Pruvate - Kinase yetmezliği	Pruvate kinase - - Uroporphyrinogen III cosynthetase	» » » » » »	Hafif Karaciğer ve Dalak büyümesi Siroz Siroz Siroz
7. Aminoasit metabolizmasına ilişkin bozukluklar Tyrosinosis Arginosuccinic acideeria Dibasic aminoaciduria De-Toni Fanconi Syndrome	Hydroxy phenyl pruvate hydroxylase Arginosuccinatelyase - Heterojen grup	» » » » »	Hepatitis ve Siroz Karaciğer büyümesi Karaciğer büyümesi Hepatitis ve Siroz
8. Çeşitli bozukluklar Hereditör sistemik amiloidozis Glutathion reductase yetm. Alfa ₁ Antitrypsin yetmezliği	Bilinmiyor Glutathion reductase Alfa ₁ Antitrypsin	» » » »	Amiloid toplanması Hafif Karaciğer büyümesi Hepatitis ve Siroz

HYPERBİLİRUBİNEMİ

Karaciğerin yapısında bozukluk olmadan inatçı ve tekrarlayıcı sarılık geniş heterojen bir gurubu kapsar fakat bununla beraber esasta hem teşhis ve hemde hastalığın idaresinde uygun klinik tariftir. Hemolizin hüviyetinin ispatı gerekir ve teferruatlı münakaşa burada yapılmamıştır. Eğer Kernicterus'dan hayatın erken safhasında kaçınılabilirse geri kalan bu tür hadiseler esasen beningdir ve teşhis çok geniş karıştırıcı araştırmalar ve potansiyel tehlikesi olan cerrahiden kaçınmaya dayanır.

Hemen hepsi mana verilemeyecek derecede nadirdirler. Hemolitik olmayan unkonjuge hiperbilirubinemilerin tavsiye edilen sınıflandırılması bir kalıtım modeli ile yeni bilgilerin ışığı altında değişmeye konu olabilir gibi telakki edilmelidir. Bu konudaki aşırı hacimli literatür nedeniyle konu genetik karaciğer hastalıklarının en fazla karışık ve muğlak alanlarından biridir. Problemin bir kısmı bilirubin metabolizmasının natam anlaşılmasına bağlanılır. Geçerli bilgiler son zamanlarda SCHMID, LESTER ve TROXLER⁵ tarafından toplandı. Bu belkide bilirubini direkt ve indirekt fraksiyonlarına ayırmak için klinikte değerli bir kullanışdadır. Bu hastalıkların kalıtım Tablo III'de özetlenmiştir.

1. POSTHEPATİTİK HYPERBİLİRUBİNEMİA

Bu terim açık bir anlamı olmaksızın geçerli bir antiteyi temsil eder veya etmeyebilir. Bu tür hastalar basitçe Gilbert hastalığından şikayetçi olabilir. Açığa kavuşmuş bir kalıtım delili yoktur.

2. SHUNT HYPERBİLUBİNEMİA

Bu nadir halde hemolizden ziyade "erken etiketlenmiş" tipte bir bilirubin artışı vardır. Ailevi gibi görünürsede kalıtım kesin değildir. (ISRAEL ve SUDERMAN)

GILBERT SENDROMU (yapısal karaciğer fonksiyon bozukluğu)

Bu hal hemen hemen kesin olarak heterojendir ve bir ihtimalle değişik mekanizmalara bağlıdır. Sonuç intermittant mutedil sarılıktır, bazen hafif yapısal bozulma ve ağrı ile mütefiktir. Gilbert'in orijinal vak'aları kompanse hemoliz ihtiva edebilir, fakat bu terim aşık bir hemoliz olmaksızın yalnız hastayı kapsar, kırmızı kan hücrelerinin yaşama süresinin sekonder olarak kısalmış olduğu gösterilmiş bazı vak'alara vardır.

Bazı vak'alarda da hepatositlerin içine bilirubin alınmasının bozulduğu hakkında deliller vardır. Başka çalışmalarda bilirubin konjugasyonu bozukluğu için Gilbert sendromu tabiri telkin edildi isede bu muhtemelen ARIAS tip₂ içine katılmalıdır.

TABLO : III

İNATÇI veya TEKRARLAYICI SARILIKLA MINİMAL YAPISAL KARACİĞER DEĞİŞİKLİKLERİ (veya yokluğu)

Mütebariz Bilirubin şekli	Alt gruplar	Bilirubin metabolizması defektinin tabiatı	Hastalık	Kalıtım Şekli	Teşhis
Konjuge olmamış (İndirekt) Bilirubin	Hemoliz ile Hemolizsiz	Artmış imal	Çok çeşitli	-	-
		Bilinmiyor	Post hepatik hiperbilirubinemi	?	Karaciğer biyopsisi
		Artmış imal	Shunt hiperbilirubinemi	Bilinmiyor	-
		Bozuk alış	Gilbert Hastalığı	Autosomal Dominant	KC. Biyopsisi Normal Bilirubin 2-6
		Bozuk konjugasyon	Arias tip 1 Crigler-Najjar	Autosomal Recessive	Bilirubin 17-40 Pnehobarbitona cevap vermez, "Beyaz Safra"
Konjuge olmuş (Direkt) Bilirubin	Hakiki Cholestasis ile	"	Arias tip 2	Autosomal Dominant	Bilirubin 4-20, Phenobarbitale cevap verir. "Pigmentli safra"
		Bozuk çıkış	Dubin-Johnson ve Rotor Syn.	Autosomal Dominant	BSP testi ve Karaciğer biyopsisi
		Kanaliküler defektler	cholestasis Bening tekrarlayan	Autosomal Recessive	Hikaye ve tıkanma yokluğunun tesbiti

Bu hastalıkta ailevi husule geliş iyice belirlenmiştir. En fazla mevcut olan şekil otosomal dominant hali telkin ediyor ve bilirubinün karaciğere alınış ve naklinin bir kısmını kontrol eden tek geni ilgilendirebilir. Müessiriyet oldukça aşağı derecede görünür. Ailevi olan Vak'alarda ailevi olmayanlara nazaran daha fazla artmış bir ortalama bilirubin seviyesine sahip oldukları hakkında emareler vardır. Bu hal küçük metabolik bozuklukların karışık tablosunun muhtemel kanıtıdır.

Gilbert hastalığı nisbeten sıklaştıkça, hastalığa musap iki şahıstan hastalığın görünüş kesreti nadir kabul edilir. Maalesef Arias Tip 1 hastalığı ile bu tarz hastalığa musap bir şahsın tefriki bugün bu olaydaki kesin olmayan teşhis ve nosoloji ile güç olabilir.

BİLİRUBİN KONJUGASYONU YETMEZLİĞİNE BAĞLI BOZUKLUKLAR

ARIAS ve arkadaşları birtakım farklı münasebette iki grup hasta tarif etti. Birincisinde (ARIAS tip 1) konjugasyondaki bozukluk tamdır. Hastalık böylece yüksek bilirubin seviyesi (17-43 mgr. 100 ml.), ve kernicterus, ve çok zayıf prognozlu taşıyıcılar ile birlikte. Bu grup 1952'de Crigler-Najjar tarafından tarif edilen hastalığa tekabül eder. Deliller o kadar belirgindir ki bu otosomal resessif halde bir kalıttır. Orijinal küçük çocuklar, MORQUIO sendromunun değişik bir şeklini ihtiva eden en az 4 diğer nadir resessif hastalıktan muzdarip ve mültipl kan akrabalığı ile yaratılmışlardı. Diğer konjugasyon substratları ile (salicylate ve menthol gibi) heterozygot karşılaştırmada konjugasyon bozukluğunun kısmen gösterilmesiyle bu hipotezin doğrulanması yavaş oldu. Gunn faresi bu durumun aşikar bir kopyesi gibi görünmektedir.

İkinci şekil Arias Tip 2 de konjugasyon bozukluğu aşikar olarak natamdır. Bilirubin seviyesi tip 1 de olduğu kadar yüksek değildir (2-22 mgr/100 ml.) Kernicterus nadirdir ve devamlı ikterin stresi bir yana sıhhi durum az bozulmuştur. Bundan başka bilirubin seviyesi tip 1'e kıyasla daha sıçrayıcıdır. Şüphesiz eskiden bildirilen birçok vak'alar ciddi Gilbert hastalığı gibi doğrudan doğruya bu guruba dahildir. Tip 1'in aksine bilirubin naklini kısmen işaretlercesine safra boyalıdır. Phenobarbiton kullanarak enzim indüksiyonu bu grupta dramatik bir bilirubin seviyesi düşüşüne yol açar. Penobarbitonun (Grigler-Najjar) Tip 1'de etkisi yoktur. Arias ve arkadaşları bu tip iki hastalığın bir otosomal dominant trait gibi hareket ettiğine dair ikna edici deliller gösterdiler. Gerçi ebeveynlerin bu kadar az bir kısmının hakikaten sarılıklı olduklarının aşikar bir nedeni olmaksızın yalnız bir ebeveyn menthol testi ile anormal gibi görünebilir.

Hunter ve arkadaşları⁴ son zamanlarda orta derecede unkonjuge hiperbilirubinemi ile Arias Tip 2'de olduğu gibi phenobarbiton'a cevap veren 3 hastanın aile araştırmalarını bildirdiler. Her vak'anın her iki ebeveyni anormal bilirubin göster-

diler. Onlar her ebeveynden farklı genlerin kalıtım ihtimallerini telkin ettiler (belki-fakat ister istemeksizin alleik). Hatta onlar hafif anormal bilirubin tesbit güçlüklerini herhangi bir zamanda bu seviyeyi etkileyen birçok faktörlere (gece değişiklikleri, açlık, ilaçlar, v.s. v.s.) atfettiler.

DUBIN-JOHNSON ve ROTOR SENDROMU

Tekrarlayan hafif konjuge hiperbilirubinemiyle yakinen ilişkili bu haller malası ve müphem karın ağrısı ile birlikte. Dubin-Johnson sendromunda karakteristik karaciğer pigmentasyonu husule gelir. Bir çok vak'alarda multipl ailevi örnekler bildirilmiştir. Kalıtım şekli her zaman net olmamıştır; Mc Connell kalıtımın diğer bir yerde, locus da bazı değiştirici genler ile major gene ait olduğu kararına vardı. Butt ve çalışma arkadaşları karaciğer iğne biyopsisi dahil geniş bir aile araştırmasında bu geçişin dominant genin değişik ifadesine bağlı olduğunu anladılar fakat SHANI ve arkadaşları kendi literatür araştırmalarında kendilerinin otosomal resessif kalıtım hipotezi için Butt'un bulgularına itibar eder gibi göründüler. Problemin bir kısmı anlamlıdır, karakteristiği olan esas pernsibi hatırlamak gerektir, fakat dominantlık ve resessiflik özelliğine sahip olan genler değildir. Bu özellikler böylelikle kullanılan klinik veya biyokimyasal tesbit metodları ile ortaya çıkan heterozygotun olup olmadığına istinad eder ve tefrik bir dereceye kadar sun'i olur. Belkide Mc Connell'in izahı doğru olacaktır.

Dubin-Johnson syndromlu hastalarda idrarda coproporphyrin itrahının anormal olacağı gösterilmiştir (Coproporphyrine III'ün redüksiyonu ve Coproporphyrine I de nisbi artma) ve son zamanlarda Wolkoff, Cohen ve Arias (1973) bu şekildeki anormalliklerin hastaların görünüşte normal akrabalarının bazılarında hafif derecelerde dahi olsa ortaya çıkabildiğini gösterdiler. Onların bilgileri kalıtımın ikna edici şekline imkan vermez fakat o Coproporphyrine'in bu anormalliği için bir otosomal dominant trait gibi davrandığı halde Homozygot bu anormallik için Dubin-Johnson sendromu geliştirir (ki böylece otosomal resessif trait gibi davranır). Onlar daha ileri giderek sendromun esas bozukluğunun Coproporphyrine II co-sentezinin yetmezliği olabileceğini iddia etmektedirler ki bilirubin ekskresyonundan sorunlu karaciğerde hem proteinin istihsalinin azalması sonucu olması muhtemeldir.

Dubin-Johnson sendromunu faktör⁷ yetmezliği ile birlikte görülebileceği yakınlarında neşredildi (Seligsohn ve arkadaşları 1970)⁸.

Safra tuzlarının ekstresyonunun blokajı ile hakiki kolestasis bu sendromda husule gelmez, kaşıntı, malabsorbsiyon ve ishal özellikleri değildir.

İNTRAHEPATİK SAFRA YOLLARI HASTALIKLARI

Biliyer atresie :

Doğum sonrasında safra yolları şekil bozuklukları ile uzamış kolestasis kombinasyonu, biliyer atresi, klinik nosolojik ve genetik açıdan güç bir görünüm arz

eder. Dev hücre transformasyonu iyi tetkik edilmiş vak'aların en azından % 15 inde meydana gelir ve doğum sonrası hepatitisinden biliyer atresinin tefriki bazı ötürlerin yapmayı arzu ettikleri gibi aşikar kesin olmayabilir.

Biliyer kanal malformasyonları :

1. Hipoplazi veya intrahepatik safra kanalları yokluğu
2. İntrahepatik kanalların geniş yaygınlıkta intizamsız disorganizasyonu
3. Karaciğer dışı stenoz veya atrezi
4. İlk üç şeklin kombinasyonu hallerini kapsar.

Doğum sonrası kolestez teşhis ve değerlendirme problemi son zamanlarda tekrar gözden geçirildi. Sonunda ölüme götüren biliyer siroz hemen hemen daima biliyer atresinin sonucudur. Biliyer atresinin birçok vak'alarında aşikar genetik sebep mevcut değildir, virusler ve dikkate şayan bir şekilde kızamık ve C.M.V. mevcuttur. Çok az vak'ada ailevi toplanma tesbit edildi. Fakat Krauss (1964'de) literatürde ekstrahepatik atresi ile müterafık topladığı yalnız beş vak'ada sibhsips tesbit edebildi.

Şimdi, dev hücreli hepatitis intrahepatik ve ekstrahepatik safra yolları oluşum bozukluklarının her ikisinin, örneğin Edward sendromu gibi bir sendromla zincirlenmesine ait birçok araştırmanın sonuçları vardır, örneğin 17-18 trisomy. Tek genetik sebepten husule gelebilen birleşme tam doğrulanmış ve hastalığın devam spekt rumu genişlemiş gibi görünmektedir.

DiĞER İNTRAHEPATİK SAFRA YAPI BOZUKLUKLARI

Dikkat, şimdiden hepatik fibrozis ile safra kanalları proliferasyon ve genişlemesi ile birlikte oluşuna, çekildi. Hatta ekstrahepatik tıkayıcı kolanjit'in yokluğunda septisemi ve ölüm husule gelebilir. Fibrozisin yokluğunda primer ektazi Caroli sendromuna atfedildi, fakat kalıtımın çok az olduğu hususunda belirtiler vardır.

UZAMIŞ CHOLESTASİS SENDROMLARI

Ailevi uzamış veya tekrarlayıcı safra stazı vak'alarının bir kısmının ortaya çıkışı ve prognoz yönünden geniş değişiklikleri saptanmıştır.

TİP 1 : Benign tekrarlayan kolestazis : Bu ilk defa Summerskil ve Walshe tarafından tarif edildi ve bazı ailevi vak'alarda bildirildi. Hastalığın seyri kısmen benign ve ilerleyişi, ekseriya kendi kendine sınırlanır. Kalıtım muhtemelen otosomal resessiftir. Goldberg ve HENDRY aile için bağlantısını telkin ederler, fakat aslını söylemek gerekirse hadise natamdır.

TİP 2 Tekrarlayan gebelik kolestasis'i : Bu öyle bir duruma örnektir ki genin anlamı farz edilir. Fizyolojik faktörler, gebelik ve muhtemelen bir çevresel

faktör (haplara maruz kalmak gibi) tarafından sınırlanmıştır. Minimal doku anormallığı ile kaşıntı ve ikter gebeliğin son üçüncü üç ayında ortaya çıkar, durum kendi kendini sınırlar, yalnız % 50 şansla ileri gebeliklerde tekrarlar. Birçok ailevi vak'alar tarif edildi ve dominant kalıtımın en azından biri telkin edildi, böylece tip 1 den ayırır. Şili ve Skandinavya gibi bazı bölgelerde haplara bağlı sarılık sıktır ileri bir telkin ile bu iki durum arasında gebelik tekrarlayıcı sarılığı keza daha sık olabilir.

TİP 3 İnاتçı kolestasi ile doğum sonrası Hepatit'i : Bu durum tip 1 ile tip 4 arasında bir ciddilikte ara bir grubu temsil eder. Başlangıç doğum sonrası perionduktadır ve neonatal hepatitis'in üstünlüğü dikkate şayandır. Grup Aganaes ve çalışma arkadaşları tarafından tiplendirildi. Kendi ailelerindeki farklılık ve mültipl akrabalıkta yoğun kan birliği hemen hemen otosomal ressessif kalıtım şekliyle kesindir.

Tip 4 Öldürücü ve ilerleyici intrahepatik Cholestasis : BYLER HASTALIĞI bu hastalığın adı Claytonun incelediği ilk ailenin isminden ortaya çıkmış teleffuzu hoş bir kelimedir. Hastalık otosomal ressessif bir trait gibi görünür. İlerleyici kaşıntı malabsorbsiyon, gelişme geriliği ve intermittant sarılık, hastalığın ilk yıllarındaki belirtilerdir. Ölümüne gidiş hastalığın ilk dekadında vuku bulur. Safranın safra tuzlarında karakteristik değişimler vardır.

Ö Z E T

Fibropolikistik karaciğer hastalığı hepsi genetik olarak farklı birkaç şekilde olabilir. Çocukluk şekli tamamen ayrı olarak otozomal ressessif trait gibi intikal eder, yetişkin şekli otozomal dominant triat gibidir.

Genetik etkenler viral hepatit ve daha fazla, özellikle Avustralya antijenemisinin kronik devam hassasiyetinin her ikisinde de önemli olabilir. Bu etkenlerin değişik otoallerjik kronik karaciğer hastalıklarını gelişiminde önemide açıktır. Kronik alkolik karaciğer hasarının teşekkülünde genetik etkinin rolü daha az tesbit edilmiştir.

Hemakromatozis ve bazı porfiria şekillerinin dışında siroza sebep olan doğuştan metabolizma bozukluklarının bir çoğu otozomal ressessif trait gibi davranır. Alfa-1-Antitripsin yetmezliği yeni ve neonatal hepatitis ve sirozun muhtemel sebebidir.

Henüz Hiperbilirubinemileri sınıflandırmak güçtür ve kalıtım şekli birçok vakaide berraklaşmamıştır.

Biliyer atrezi ve neonatal hepatitisin her ikiside kromozom, anormallikleri ile müterafiktir (1-18 trisomy).

Bening tekrarlayan, kolestaz muhtemelen otozomal ressessif bir trait halidir halbuki gebelik kolestaz sendromu dominant bir durum olabilir. Kötü prognoz ile otozomal ressessif trait gibi davranan nadir kolestaz sebepleri vardır.

SUMMARY

Hepatic fibropolyeystic disease may take several form all genetically distinet. The childhood forms are inherited as separate autosomal recessive traits, the adult form as an autosomal dominant trait.

Genetic factors may be important both in susceptibility to viral hepatitis and also more particularly, in chronic persistenc of Australia antigenemia. They ara also clearly important in the developmant of chronic alcoholic liver damage is less well established.

Most of the inborn errors of metabolism causing cirrhosis, with the exception of haemochromatosis and some forms of porphyria, behave as autosomal recessive trait. Alfa 1 antitrypsin deficiency is a new, potentially important cause of neonatal hepatitis and cirrhosis.

Hyperbilirubinemias are diffucult to classify as yet and the modes of inheritance in many instances remain unclear.

Biliary atresia and neonatal hepatitis may both be associated with chromosomal abnormalities (17-18 trisomy).

Bening recurrent cholestasis is probably an autosomal recessive condition whereas the cholestasis of pregnancy syndrome may be a dominant condition. There are rare causes of cholestasis behaving as autosomal recessive traits and with poor prognosis.

LİTERATÜR

1. Blyth, H. and Ockenden, B.G. Polycystic disease of kidneys and liver presenting in childhood. *Journal of medical genetics*. 8, 257-284, 1971.
2. Brunt, P.W. Alcohol and liver. *Gut*, 12, 222-229, 1971.
3. Cruz-Coke. Colaur - Blindness and cirrhosis of the liver. *Lancet* i, 1131-1133, 1965.
4. Hunter, J.O., Thompson, R.P.H., Dunn, P.M., and Williams, R. Inheritance of the type 2 Crigler-Najjar hyperbilirubinemia. *Gut*, 14, 46-49, 1973.
5. Lester, Rand Troxler, R.F. Recent advances in bile pigment metabolism. *Gastroenterology*. 56, 143-169, 1969.
6. Lieberman, E., Salinag-Madrigal, L., Gwinn, J.L., Brennan, L.C., Fine, R.N., and Landing, B.H. Infantile polycystic disease of the kidneys and liver. *Medicine*, 50, 277-318, 1971.
7. Maddrey, W.C., and Iber, F.L. Famielial cirrhosis : aclinical and pahological study. *Annals of Internal Medicine*. 61, 667 - 679, 1964.
8. Mc Connell, R.B. Genetic of gastrointestinal disorder. *Clinics in gastroenterology*. 2. 487, 1973.
9. Seligsohn, U., Shani, M., Ramot, B., Adam, A., and Sheba, C. Dubin Johnson syndrom in İsrail. 1. Clinical, Laboratory, and genetic aspects of 101 cases. *Quarterly Journal of Medicine*. 39. 569 - 584, 1970.
10. Walker, J.G., Bates, D., Doniach, D., Ball, P.A., and Sherlock, S. Chronic liver disease and mitochondrial antibodies : a family study. *British Medical Journal*. i, 146-148, 1972.
11. Zuckerman, A.J., and Mc Donald, J.C. ABO Blood groups and acute hepatitis. *British Medical Journal*. ii, 537-538, 1963.