

TÜRKİYE'DE KRONİK HEPATİTİN ÖZELLİKLERİ VE ETYOLOJİK FAKTÖRLER

Dr. Uğur KANDİLCİ (*) Dr. Özden UZUNALIMOĞLU ()
Dr. Zafer PAYKOÇ (***)**

Karaciğer parankimasında çeşitli faktörlerin sebep olduğu iltihabi reaksiyonun devamlılığı ile karakterize olan kronik hepatit, histopatolojik olarak başlıca kronik aktif hepatit ve kronik persistant hepatit olarak ikiye ayrılmaktadır (1). Histopatolojik olarak birbirinden ayrılan bu iki kronik hepatit örneğinin klinik gidişi ve prognozu da farklıdır (2-5).

Çalışmamızdaki amaç, kliniğimizde incelenen kronik hepatit vak'a dizisinin klinik ve laboratuvar özelliklerinin analizi ile memleketimizde kronik hepatit etyolojisine yaklaşımı sağlamaktır.

MATERYEL VE METODLAR

A. Ü. Tıp Fakültesi Gastroenteroloji kliniğine yatırılarak tetkik edilen kronik hepatit tanısı konan 40 vak'a, çalışmamızın materyelini teşkil etmiştir. Vak'alarımızda aşağıdaki kriterler esas alınarak tanıya varılmıştır:

- 1 — Serum transaminaz düzeyinin yüksekliği.
- 2 — Hiperglobulinemi.
- 3 — Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk.

*: Dr. Uğur Kandilci A.Ü. Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kürsüsü uzman asistanı

** : Dr. Özden Uzunalımoğlu A.Ü. Tıp Fakültesi Gastroenteroloji kürsüsü profesörü

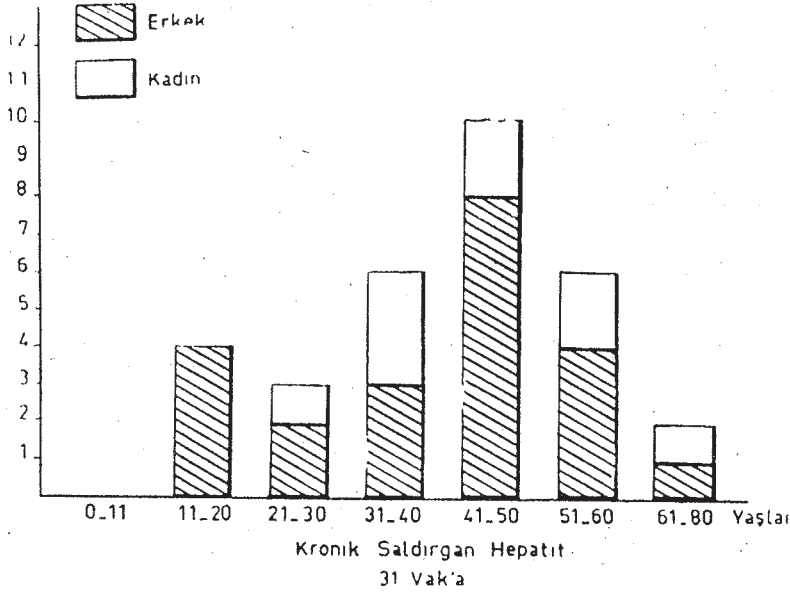
***: Dr. Zafer Paykoç A.Ü. Tıp Fakültesi Gastroenteroloji kürsüsü başkanı
A. Ü. T. F. M. Vol. XXIX, Sayı III, 613-622, 1976.

- 4 — Protrombin zamanı ve aktivasyonundaki bozukluk.
- 5 — Karaciğer hastalığını düşündürecek klinik belirtiler (hepatomegali, splenomegali, sarılık, örümcek nevüs, palmar eritem)
- 6 — Histopatolojik bulgular. Vak'alarımızın hepsinde tanı, karaciğer biyopsisi yapılarak değerlendirilmiştir. Karaciğer biyopsisinde histopatolojik değerlendirme Mac Kay ve arkadaşlarının kriterlerine göre yapılmıştır (6).

Serum albumin ve globulin tayini için Biuret - Kringsley modifiye metodu kullanılmıştır. Normal değerleri albumin için % 3.8 - 6.7 gr. dır. Globulin değeri ise % 2.1 - 3.2 gr. dır. Timol bulanıklık testinin normal değeri 0 - 4 Maclagan ünitesi, çinko sulfatın normal değeri 2 - 10 Shank ünitesidir. SGOT ve SGPT testleri için Reitman - Frankal metodu kullanılmıştır. SGOT için normal değer 8 - 45 UK, SGPT için ise 5 - 35 UK dır. Protrombin zamanı Quick metodu ile yapılmıştır. Normali 11 - 13 saniyedir. Protein elektroforezi için standart allogen protein elektroforezi metodu kullanılmıştır. Serumda HBAG, karışık a-kımlı immünelektroforez, Gocke ve Kavey ile Pesendarfer ve arkadaşlarının ortaya attığı metodu, laboratuvarımızda modifiye edilerek uygulanan teknik ile yapılmıştır (7). Karaciğer iğne biyopsisi mengini karaciğer biyopsi iğnesi kullanılarak yapılmıştır.

BULGULAR

Kronik hepatitli 40 vak'anın histopatolojik ve klinik bulgulara göre ayırımı yapıldığında, 31 vak'a kronik aktif hepatit, **9 vak'anın kronik persistant hepatit olduğu** saptanmıştır. 31 kronik aktif hepatitli hastanın 22 si erkek (% 70), 9 u kadındı (**% 30**). Yaş ortalaması erkeklerin 39.0 (12 - 62), kadınların 44.0 (23 - 63) idi. Toplam 31 kronik aktif hepatitli hastanın yaş ortalaması 40.5 (12 - 63) idi. Kronik aktif hepatitli hastaların dekadlara ve cinse göre dağılımı, erkek/kadın oranı grafik - I de gösterilmiştir.



GRAFİK - I : Vak'aların dekadlara ve cinse göre dağılımı, erkek/kadın oranı

9 persistant hepatitli hastanın 6 sı erkek (% 66.6) ve üç tanesi kadındı (% 33.3). Erkeklerin yaş ortalaması 44.6 (19-62), kadınlarınki 32.7 (19-62) idi.

Kronik hepatitli 40 vak'anın 19 unda (% 47.5) serumda HBa_g (+) idi. Kronik aktif hepatitli 31 vak'anın 16 sında (% 51.0) HBa_g (+), 15 inde (% 49.0) HBa_g (—) idi. 9 kronik persistant hepatit vak'asının 3 ünde HBa_g (+) bulundu (% 33.3).

Vak'a dizimizde saptadığımız klinik belirtiler Tablo: 1 de gösterilmiştir.

KLİNİK BULGU	Kr. Aktif Hepatit (%)	Kr. Persiste Hepatit (%)
Hepatomegali	87	55
Splenomegali	45.1	33.3
Sarılık	45	—
Palmar eritem	16.1	11.1
Örümcek nevüs	13	11.1
Asit	10	—
Artritis	3	—

TABLO : 1. Kronik aktif ve persiste hepatitli vak'alarda klinik bulgular

Kronik aktif hepatit ve kronik persiste hepatitli hastalarımızın, ortalama kan albuminleri, kan globulinleri, karaciğer fonksiyon testleri, protrombin zamanı, gamma globulinleri ve serum transaminaz değerleri Tablo : 2 de gösterilmiştir.

Laboratuvar Bulguları	Kr. Aktif Hepatit	Kr. Persiste Hepatit
Kan albuminleri (%) gr.	3.67	4.2
Kan globulinleri (% gr.)	3.35	2.47
Timol bulanıklık	5.8	4.52
Çinko sulfat	14.32	10.6
Protrombin ve ak.	15.45"	14.1"
Zamanı ve ak.	% 78.51	% 84.4
Gamma - glob.	% 29.3	% 23.8
SGOT (UK.)	144.7	63.6
SGPT (UK.)	124.6	60.6

TABLO : 2. Kronik aktif ve persiste hepatitli hastalarda bir kısım laboratuvar bulgularının ortalama değerleri

TARTIŞMA

Kronik hepatit tanısı karaciğerdeki inflamasyonun en az 6 aydan beri devam ettiği kanıtlanarak konur. Bu sürenin 3 - 12 ay olduğunu kabul edenler varsa da genellikle bu süre 6 ay kabul edilmektedir (8 - 10). Morfolojik bulguları ile kronik aktif hepatit ve kronik persistant hepatit ayırımı kesinleşirse de klinik ve laboratuvar bulguları da yardımcıdır.

Kronik persistant hepatit siroza dönmiyen selim gidişli kronik hepatit örneği olarak tanımlanır. Kronik hepatit dizimizin yaklaşık 1/4 ü persiste hepatit idi. Kronik persiste hepatit vak'aları B tipi ve A tipi viral hepatit sonucu husule gelir. Bundan başka çeşitli kronik hastalıklar, en önemli olarak ta kronik iltihabi barsak hastalıklarının sonunda husule gelir (II.) Bizim vak'alarımızın 1/3 ünde HBAg (+) bulunmuştur. Bu tip hepatitin genellikle her iki tip te aynı oranda olduğu yayınlanmıştır (II). Her yaşta görülebilirse de daha çok orta yaşlarda görülmektedir. Bizim vak'alarımızda yaş ortalaması 40.6 dır. Fizik bulgu olarak % 50 vak'ada hepatomegali saptadık. Vak'alarımızın hiç birinde ikter, ayrıca karaciğer yetersizliğini aksettiren palmar eritem, örümcek nevüs gibi bulgular yoktu. Yalnız 3 vak'ada dalak palpab idi. Tablo : I. Bu bulgular morfolojik olarak kanıtlanan persistant hepatitin klinik bulgularına uymaktadır (5). Laboratuvar bulgularından kan albuminleri ve globulinleri normal değerdedir. Vak'alarımızın gamma - globulin ortalama değerleri % 23 idi. (Normal değerimiz % 19 - 21). Karaciğer flokulasyon testleri ve protrombin zamanı normaldi. Kronik persiste hepatitte yegâne laboratuvar değişikliği serum transaminazlarında zaman zaman görülen yükselmelerdir. Hakikaten vak'alarımızda da SGOT ve SGPT normalin üstünde idi. Ve bu yükselme normalin 1.5 katı oranında idi.

Kronik aktif hepatit vak'a dizimizde HBAg yi vak'alarımızın yarısında müsbet bulduk. Bundan evvel kronik aktif hepatit vak'alarında % 34.3 bulunmuştur (12). Bugün kabul edilen etyolojik faktörler Tablo : III de özetlenmiştir.

HBağ virüsü

İlaç ve toksik madde

Alkolizm

Bilinmiyen nedenler (Hormonal - İmmün)

HA ve diğer virüsler?.

TABLO : III. Kronik aktif hepatitis etyolojisi

Kuzey Amerika, Batı ve Kuzey Avrupa'da otoimmün (Lupoid hepatit) ve ilaçlara bağlı kronik aktif hepatit oranı yüksektir (13 - 16). Halbuki akdeniz ülkelerinde kronik aktif hepatit vak'alarının en az 1/3 ü viral etyoloji ile husule gelir (17, 18). Kullandığımız karşıt akımlı immünoelektroforez metodu, uygulamada yanlış pozitif netice vermiyen, fakat hassasiyeti hemaglutinasyon ve radyoimmünoassey metodlarına göre daha az duyarlı bir metoddur. (19). Memleketimizde kronik aktif hepatit etyolojisinde bu metodla en az 1/3 vak'ada B tipi viral hepatitin sorumluluğunun tesbit edilmiş olması, daha hassas metodlarla bu sorumluluğun daha da yüksek oranda tesbit edilebileceğini düşündürmektedir. Klinikte edindiğimiz izlenim Türkiye de otoimmün «Lupoid» ve ilaca bağlı kronik aktif hepatit örneklerinin az görüldüğüdür. A tipi viral hepatitin kronik hepatit etyolojisindeki rolü tartışmalıdır. Bugün kabul edilen A tipi viral hepatitin kronikleşmediğidir (20, 22) Buna rağmen A tipi viral hepatiti kanıtlayan laboratuvar bulgusu olmadığı için bu konu bilimsel olarak isbat edilememiştir.

Kronik aktif hepatitin klinik özellikleri etyolojiye göre bazı ayrılıklar gösterir (23). Bu özellikleri en kolay HBağ (—) ve (+) kronik aktif hepatit guruplandırılmış dizilerin karşılaştırılması ile anlıyabiliriz (23, 24). Yalnız HBağ (—) gurub etyolojik homojen bir gurub olmadığı için tam fikir vermemekte ve çeşitli memleketlerde yapılan bu tip araştırmalarda da çelişkili neticeler alınmaktadır (3, 8, 10, 23, 24).

Lupoid hepatit, genç kızlarda ve kadınlarda çeşitli sistem belirtileri özellikle amenore ve endokrin sistem bulguları ile seyrederek ve HBAG (—) dir. Serum transaminaz ve gammaglobulin değerleri çok yüksektir. Ayrıca L. E. hücreleri ve otoantikorları yüksek titrasyonda bulunurlar (15, 23, 25). Bu karşılık kronik viral etyolojili hepatit orta yaşlı erkeklerde çoğu kez sinsi başlangıçlı ve sinsi gidişli ilerleyicidir. Orta derecede hipergammaglobulinemi ve serum transaminaz yüksekliği ile seyreden ve genellikle HBAG (+) dir. Vak'a dizimizdeki olguların çoğu bu bulgulara uymaktadır. Hakikaten kronik aktif hepatit kliniği ve laboratuvar bulgularını aksettiren Tablo I ve II incelenirse vak'alarda sistemik belirtilerin az (% 3), yaklaşık yarısı sarılıklı, 1/3 ü karaciğer yetmezliği belirtileri olan, laboratuvar bulgularından da belirgin transaminaz ve gammaglobulin yüksekliği ile seyreden vak'alar olduğu anlaşılabılır. Kronik aktif hepatit vak'a dizimizin serum transaminaz değerleri normalin hemen hemen 3 katı olup kronik persiste hepatite nazaran istatistikî olarak anlamlı şekilde yüksektir ($P < 0.01$). Ayrıca kronik aktif hepatitte karaciğer flokulasyon testleri de bozuktur. Protrombin zamanı ve aktivitesi, serum albumin düzeyleri de kronik persiste hepatite göre düşüktür.

Kronik aktif hepatit vak'a dizimizde lupoid hepatit klinik ve laboratuvar bulguları gösteren 2 vak'a mevcuttur. Bu bulgu lupoid (otoimmün) hepatitin memleketimizde oldukça nadir olduğu izlenimini destekler.

Ö Z E T

A. Ü. Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniğinde takip edilen kronik hepatit vak'a gurubu incelenerek Türkiye'de kronik hepatit etyolojisine yaklaşımda bulunulmuştur.

40 Kronik hepatit vak'asında yapılan klinik, serolojik ve histopatolojik inceleme ile 9 kronik persistant hepatit, 31 kronik aktif hepatit örneği saptanmıştır.

Vak'alarımızın tümünde HB ag pozitivliği % 47 bulundu bu oran kronik aktif hepatitte % 51.0 kronik persistant hepa-

titde % 33.3 dür. Kronik aktif hepatit vak'alarının yalnız 3 tane-si sistemik belirtileri ile Lupoid hepatit tipindedir. Bu bulgu-lar ile memleketimizde Kronik hepatit vak'alarının hemen ya-rısı HB ağ (+), sinsi seyirli sistemik belirtileri bulunmayan ve laboratuvarda orta derecede transaminaz) globilin yüksekliği ile karakterize vak'alar olduğunu göstermektedir. Etyolojide so-rumlu ilaçlar, alkol, otoimmün mekanizma ile oluşan kronik aktif hepatit örneğinin memleketimizde oldukça nadir olduğu ka-nısındayız.

S U M M A R Y

THE AETIOLOGICAL AND CLİUICAL FEATURES OF CHRONIC HEPATİTİS IN TURKEY

40 patients with chronic hepatitis were studied clinically, and histopatologically. These cases were diided into two groups. 9 of these cases proved to be persistant hepatitis, 31 of these to be chronic active hepatitis.

In 47 % of he chronic hepatitis cases HB Ag was positiv. This relation was found 51 percent in the patients with chronic active hepatitis and 33 percent in chronic persistant hepatitis only 3 of all the chronic active hepatitis cases were lupoid he-patitis type.

The results suggest thet in our cauntry aetiologically alc Alcohol hol, drugs, or autoimmun mechanisms is quite rare in pathogenesis of chronic hepatitis.

L İ T E R A T Ü R

- 1 — Groote J. D, Desmet V.J, Popper H, Schener P. A.A Classification of chronic hepatitis Lancet II: 626,1968
- 2 — Popper H, Theproblemofhepatitis. Amer. J. Gastroenterology 55: 355, 1971
- 3 — Wright R. Chronic hepatitis. Brit. Med. Bull. 28; 120,1972

- 13 — Mac Kay Ir, Weiden S, Hasker J. Autoimmun hepatitis. Ann NY Acad. sci 124: 767, 1965
- 14 — Popper H, and MacKey IR: Relation between Australia antigen and autoimmune hepatitis Lancet I: III, 1972.
- 15 — Soloway RD, Summershill WHJ, Bagentoss AH ve ark. «Lupoid» hepatitis non entity in the spectrum of active chronic disease Gastroenterology 63: 458, 1972.
- 16 — MacKay IR, Taft LI cowlng DC Lupocolhepatit is Lancet 2: 1323, 1956
- 17 — Paykoç Z, Uzunalimoğlu Ö. Alptuna E ve ark, Hepatitis B (Avustralya) antijeni: II Kronik karaciğer hastalıklarında Ank. Üniv. Tıp Fak. Mec. 27: 717, 1974
- 18 — Hadziyaninis SJ, Merikas GE, Afroudakis A. Hepatitis associated antigen in chronic liver chsease Lancet II, 100, 1970
- 19 — Reed WD, Stern RD. Eddleston ALW Williams R Detection of hepatitis B antigen by radioimmunoassay in chrom liver cliseose and hepatocellular carcinoma in Great Britain Lancet 11, 690, 1973
- 20 — Cullinan ER, King RC, Rivers JS theprogiosis of Infective hepatitis Bri. Med. J. I: 1315, 1958
- 21 — Zieve L, Hill E, Nesbitt S, Zieve B the incidence of residuals of viral hepatitis Gastroenterology 25: 495, 1953.
- 22 — Chuttam HK, Sidhu AS, Gupta III Ramanligaswani V. Follow - up study of cases from the Delhi epidemic of infections hepatitis Bri. Med. J. 11.676 1966
- 23 — Dudley F.T, O'shea M.J, A.J. dukiewicz Ave Sherlock S. Serum autoantibodies and immunglobillus in hepatitis - associated autigen (HAAJ - positive and negative liver disease Gut 14: 360, 1973.
- 24 — Bolun T.D. Davis E.A. ve Liddelow A b Liver disease and cell wediated immunity inhepotitis associated (HAA) Corriers. Gut 14. 365, 1973.
- 25 — Mackay IR. The cauceptof autommune luer disease. Bull. N.Y. Acad. Med. 52, 453, 1976.
- 4 — Mac Kay. L I. Chronic hepatitis Can. Med. Ass J. 106: 518,1972
- 5 — Thaler H, Naturel history of chronic hepatitis. In the liver and its disease. Intercontinental Med Book Pub New York 1974, S. 207-209
- 6 — Mac Kay, I R Morris J. P. Association of outoimmune active chronichepatitis with HI - 8 Lancet 2: 793,1971

- 7 — Alptuna E, TürkvanM, Koca Y, Uzunalimoğlu Ö. Konrimunelektroforezme todü ile Avustralya antijeni araştırılmasında yenibirtampon solusyon denenmesi Ank. Üniv. Tıp Fak. Mec. 25: 601,1972
- 8 — Sherlock S. Cronic hepatitis Gut. 15: 581,1974
- 9 — Baggenstoss A. H, Summershill W.H.J. and Ammon H.V. The morphology of chronic hepatitis the liver and its disease. Intercontinental med. Book Pub. Newyor 1974, I. 189 - 206.
- 10 — Summerskill WHJ. Chronic active liver disease reexamined, prognosis hopeful Gastroenterology 66: 450, 1974
- 11 — Becker M D - Schener PJ? Baptista A, et ol. Prognosis of chronic per-sistant hepatitis Lancet I: 53, 1970.
- 12 — Uzunalimoğlu Ö. Kronik hepatit ve Avustralya antijeni Ak. Üni. Tıp Fak, mec. 25: sup No: 61, 1972.