

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

142466

**OTOİMMÜN KARACİĞER HASTALARINDA
SERUM HEPATOSİT BÜYÜME FAKTÖRÜ
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

GASTROENTEROLOJİ
YANDAL UZMANLIK TEZİ

142466

Uz. Dr. H. YASEMİN BALABAN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Yusuf Bayraktar

ANKARA - 2004

TEŞEKKÜR

Yazar, bu çalışmanın gerçekleşmesindeki katkılarından dolayı aşağıda adı geçen kişilere içtenlikle teşekkür eder:

- Sayın Mahmut Eren, her bir serum örneğini titizlikle sakladığı için,
- Sayın Rûveyda Dönmez, yoğun iş rutini içinde zaman ayırıp testi gerçekleştirdiği için,
- Sayın Pınar Özdemir, istatistik analizdeki değerli katkıları için,
- Sayın Prof. Dr. Yusuf Bayraktar, danışman öğretim üyesi olarak katkıları için,
- Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Fonu, Sayın Prof. Dr. Yusuf Bayraktar'ın yürütücülüğünü yaptığı bu araştırmayı "destek proje" kapsamında (Proje No: 03 D03 101 00) mali olarak destekleri için.



ÖZET

Otoimmün karaciğer hastalıkları (OİKH), hepatosit ve bilier kanallara karşı gelişen kontrolsüz, otoimmün inflamatuvar cevaba bağlı oluşan otoantikörler ile karakterize, ve göreceli olarak geniş bir grup karaciğer hastalığını içerir. Hepatit B, hepatoselüler karsinom (HCC) gelişimi için yıllık %1-5 gibi yüksek bir risk taşır. Diğer yandan OİKH'da, özellikle otoimmün hepatitte HCC nadir olarak gelişir. OİKH'ndaki düşük HCC sıklığının nedeni tam bilinmemekle birlikte, hepatositlerin yenilenme (regeneration) hızı önemli gibi gözükmektedir. Karaciğerin rejenerasyonu karışık bir süreç olup karaciğer hasarının oluş mekanizması ile yakından ilişkilidir. Karaciğer için tam mitojenlerin en potent olanı Hepatosit Büyüme Faktörü (HGF)'dür. HGF vücudun çeşitli hücreleri tarafından üretilir ve pek çok karaciğer hastalığında prognoz ile yakından ilişkilidir. Siroz ve HCC'de serum HGF düzeyi artmıştır. Karaciğerin kansere yatkınlığını HGF, alfa fetoproteinden (AFP)'den daha iyi gösterir. Bu çalışmanın amacı; OİKH'ında serum HGF düzeyini saptamak ve serum AFP ve HGF düzeyleri arasında ki ilişkiyi incelemektir. Serum HGF düzeyleri Biosource ELİSA metodu (International Immunoassay, California, USA) ile ölçüldü. Çalışmaya 13 sağlıklı, 28 OİKH olan (11 otoimmün hepatit, 12 primer bilier siroz, 5 primer sklerozan kolanjit), 12 hepatit B virus taşıyıcısı, ve 19 kronik hepatit B hastası alındı. Tüm hastalarda HCC'nin olmadığı gösterildi. Hastaların yaş aralığı 18-79 (ortalama \pm SD = 40.7 \pm 13.5) yıl idi. OİKH (25/28) ve sağlıklı (10/13) gruplarda kadın daha fazlaydı. Tüm hastalarda serum AFP düzeyi 20 IU/ml'nin altındaydı. İstatistiksel farklılık saptanamasa da, serum HGF düzeyi karaciğer hastalıklarında sağlıklılara göre artmıştı. OİKH ve kronik hepatit B'de serum HGF düzeyleri benzerdi ($p=0.57$). Serum HGF düzeyleri, altta yatan karaciğer hastalığından bağımsız değiştiği için, OİKH'ndaki HCC sıklığının düşük olmasında hepatosit yenilenmesinden farklı faktörlerin rol oynadığı öngörülebilir.

Anahtar Kelimeler: Otoimmün karaciğer hastalıkları, hepatosit büyüme faktörü, hepatoselüler karsinoma.

ABSTRACT

Autoimmune liver diseases (ALD) comprises a relatively diverse group of liver diseases associated with autoantibody formation which are thought to occur as a result of an uncontrolled, self-directed inflammatory attack on hepatocytes or bile ducts. Hepatitis B having a 1-5% per year risk for development of hepatocellular carcinoma (HCC) carries a high risk for HCC. Whereas, patients with ALD, especially with autoimmune hepatitis rarely develop HCC. Although exact reason of the lower HCC prevalence in ALD is unknown, regeneration rates of hepatocytes seem to be important. The regeneration process of liver is quite complicated and depends on the type of initial insult. The most potent complete mitogen for the liver is hepatocyte growth factor (HGF). HGF is produced in various cells of the body and is related to prognosis of several liver disease. Serum level of HGF is elevated in patients with cirrhosis and HCC. HGF represents degree of carcinogenic state in liver better than AFP. The aim of this study is to determine whether the serum HGF levels altered in the patients with ALD and to find out relationship between serum HGF and AFP levels. Serum level of HGF was measured by using Biosource ELISA method (International Immunoassay kit, California, USA). The study groups were as 13 healthy people (HP), 28 patients with ALD (11 autoimmune hepatitis, 12 primary biliary cirrhosis, 5 primary sclerosing cholangitis), 12 carrier of hepatitis B virus (CB), and 19 patients with chronic hepatitis B (CHB). The diagnosis of HCC was excluded in all of the subjects. The age of patients were between 18-79 years-old (mean \pm SD = 40.7 \pm 13.5). There were more female in ALD (25/28) and HP (10/13). Serum level of AFP were <20 IU/ml in all of the patients. Although statistically not significant, HGF is increased in patient with liver diseases compared with healthy people. Serum levels of HGF were not different in ALD and CHB ($p:0.57$). Since the etiology of liver disease seems not to effect the serum level of HGF, the low frequency of HCC in patients with ALD should be independent from regeneration activity of hepatocytes.

Keywords: Autoimmune liver diseases, hepatocyte growth factor, hepatocellular carcinoma.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER	ix
TABLolar	x
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
1. 1. Otoimmüniteye Yatkınlık ve Otoimmün Hastalıkların Mekanizması	2
1. 1. a. Genetik ve Oİ Hastalıklar	3
1. 1. b. İnfeksiyon ve Oİ Hastalıklar	5
1. 1. c. Yaşlanma ve Oİ Hastalıklar	7
1. 2. Otoimmünite ve Karaciğer	8
1. 3. Otoimmün Karaciğer Hastalıkları	10
1. 3. a. Otoimmün Hepatit	11
1. 3. b. Primer Bilier Siroz	13
1. 3. c. Primer Sklerozan Kolanjit	14
1. 3. d. Örtüşen Sendromlar	15
1. 4. Karaciğer Yenilenmesi	17
1. 5. Hepatosit Büyüme Faktörü	19
1. 5. a. HGF Yapısı, Reseptörü ve Hücre İçi Cevabı	19
1. 5. b. HGF ve Morfogenez	21
1. 5. c. HGF ve Doku Yenilenmesi	22
1. 5. d. HGF ve Karsinogenez	24
1. 6. Hepatoselüler Karsinoma	26
1. 7. Hepatoselüler Karsinomanın Otoimmün Karaciğer Hastalıkları ve Hepatosit Büyüme Faktörü ile İlişkisi (Tezin Hipotezi)	28
GEREÇ VE YÖNTEM	30
BULGULAR	32
TARTIŞMA	39
SONUÇLAR	43
KAYNAKLAR	44

SİMGELELER ve KISALTMALAR

Ab	Antikor
AFP	Alfa fetoprotein
Ag	Antijen
AIS	Adaptive immune system
ALD	Autoimmune liver diseases
ALP	Alkalen fosfataz
ALT	Alanin transaminaz
AMA	Anti-mitokondrial antikor
ANA	Anti-nüklear antikor
ANPBS	AMA negatif primer bilier siroz
ASMA	Anti-düz kas antikor
AST	Aspartat transaminaz
BEH	Bilier epitel hücresi
BT	Bilgisayarlı tomografi
CPTS	Child-Pugh-Turcotte Skorlaması
ELISA	Enzyme Linked Immuno Sourbant Assay
ERKP	Endoskopik retrograd kolanjiyo-pankretografi
ERK2	Extracellular signal kinase
GGT	Glutamil transpeptidaz
HCC	Hepatoseluler karsinoma
HGF	Hepatosit büyüme faktörü
HGFA	Hepatocyte growth factor activator
HGFAI	Hepatocyte growth factor activator inhibitor
HLA	Human Leukocyte Antigen
IAHG	International Autoimmune Hepatitis Group
Ig	Immunglobin
IIS	Innate immune system
IL	İnterlökin
INR	International normalized ratio
İHL	İntrahepatik lenfositler
HBV	Hepatit B virüs
HK	Hepatit B kontrol

LC	Karaciğer sitoplazm antijen
LKM	Karaciğer böbrek mikrozomal antikor
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
MHC	Major histocompatibility complex
MRI	Magnetik rezonans görüntüleme
NASH	Non-alkolik steatohepatit
NK	Natural killer hücreler
NKT	Natural killer T lenfositler
Oİ	Otoimmün
OİH	Otoimmün hepatit
OİK	Otoimmün kolanjiyopati
OİKH	Otoimmün karaciğer hastalıkları
OİSK	Otoimmün sklerozan kolanjit
ÖS	Örtüşen sendromlar
pANCA	Perinükleer anti-nötrofil sitoplazmik antikor
PBS	Primer bilier siroz
PDH	Pruvat dehidrogenaz
PI3K	Phosphatidylinositol-3-kinase
PSK	Primer sklerozan kolanjit
PTZ	Protrombin zamanı
SK	Sağlıklı kontrol
SLA/LP	Çözünabilir karaciğer antijen/karaciğer-pankreas antikor
SCKH	Steroide cevaplı kriptojenik hepatit
STAT	Signal transducers and activators of transcription
Th	Yardımcı T hücreleri
TK	Taşıyıcı kontrol
TLR	Toll-like receptor
TGF	Transforming büyüme faktörü
TNF	Tumor necrosis factor
UDKA	Urso deoksikolik asid
VEGF	Vascular endothelial growth factor

ŞEKİLLER

Şekil 1.1. Matur HGF Proteini	20
Şekil 1.2. c-met Proteini ve İntraselüler İleti Şeması	21
Şekil 1.3. HGF'ün MAPK Yolağındaki Farklı Etkileşimleri	25
Şekil 1.4. Sirotik Karaciğerde Saptanan Kitlenin Araştırılması	27
Şekil 3.1. Hastaların Cinsiyet Dağılımı	32
Şekil 3.2. Hasta Gruplarında Serum AFP Düzeyleri	36
Şekil 3.3. Hasta Gruplarında Serum HGF Düzeyleri	37
Şekil 3.4. Hasta Gruplarında Serum AFP ve HGF Düzeyleri	37



TABLÖLAR

Tablo 1. 1. Otoimmün Karaciğer Hastalıklarının Bazı HLA Molekülleri ile İlişkisi	4
Tablo 1. 2. OİH, PBS, ve PSK'in bazı Özellikleri	10
Tablo 1. 3. Child-Pugh-Turcotte Skorlaması	23
Tablo 2. 2. OİH Tanısı İçin Düzeltilmiş AIHG Puanlama Sistemi	31
Tablo 3.1. OİKH Grubunun Abdominal Ultrasonografi Bulguları	34
Tablo 3.2. OİKH Grubunun Yeni AIHG Puanlamasına Göre Değerlendirilmesi	35
Tablo 3.3. Vakaların İzlemde Oldukları ve Yeni Tanımlamalara Göre Aldıkları Tanıların Dağılımı	36
Tablo 3.4. Hasta Gruplarında Serum AFP ve HGF Düzeylerinin Karşılaştırılması	38



GİRİŞ

Otoimmün karaciğer hastalıkları (OİKH), hepatosit ve bilier hücreleri hedef alan otoantikör oluşumu ile karakterize, kontrolsüz inflamatuvar cevabın neden olduğu göreceli olarak geniş bir grup karaciğer hastalıklarını içerir: Otoimmün hepatit, primer bilier siroz, primer sklerozan kolanjit, ve örtüşen sendromlar.

Sirozun varlığı, hepatoseluler karsinoma (HCC) gelişimi için en önemli risk faktörü olmakla birlikte HCC sıklığı altta yatan karaciğer hastalığının etiyojisine göre değişmektedir. Hepatit B ya da C infeksiyonuna bağlı sirozlarda yıllık HCC gelişimi %3-5 gibi yüksek bir oranda iken OİKH'ında genel olarak HCC riski düşüktür. Karaciğer yenilenmesinde önemli rol oynayan ve aynı zamanda pro-inflamatuvar sitokinler olan TNF alfa ve onun uyardığı IL 6; immün cevap, inflamasyon ve hepatik yenilenme arasında sıkı bir bağ kurmaktadır. Diğer yandan yeterince güçlü olduğunda virüsleri karaciğerden temizleyebilen T hücre immün cevabı, virüsü etkili biçimde temizleyemediği zaman kronik nekro-inflamatuvar bir süreç başlatarak pro-karsinogenik olmaktadır.

Mesenkimal hücrelerden salgılanan hepatosit büyüme faktörü (HGF), epitelial hücrelere otokrin, parakrin ve/veya endokrin yolla etki etmektedir. HGF hücrelerin gelişim, inflamasyon ve karsinogenezi sırasında fonksiyon görmektedir. Bir yandan normal hücrelerin bölünme (mitogen), hareketlik (motogen) ve şekillenme (morphogen) fonksiyonlarına etki ederken diğer yandan da malign hücrelerin invazyon ve metastaz fonksiyonlarını kontrol eder. Akut ve kronik karaciğer hasarlarında serum HGF düzeylerinin tekrarlanan ölçümü, karaciğer disfonksiyonunun önemli bir göstergesi olup prognoz ile yakından ilişkilidir. Siroz hastalarında karaciğerin karsinogenik durumunu HGF'ün AFP'den daha iyi gösterdiği ileri sürülmüştür.

Bu çalışmanın amacı HCC riskinin yüksek olduğu hepatit B ile bu riskin düşük olduğu OİKH'nda serum HGF düzeylerini karşılaştırarak HCC riski ile serum HGF düzeyi arasında bir ilişki olup olmadığını değerlendirmektir.

GENEL BİLGİLER

1.1. Otoimmüniteye Yatkınlık ve Otoimmün Hastalıkların Mekanizması

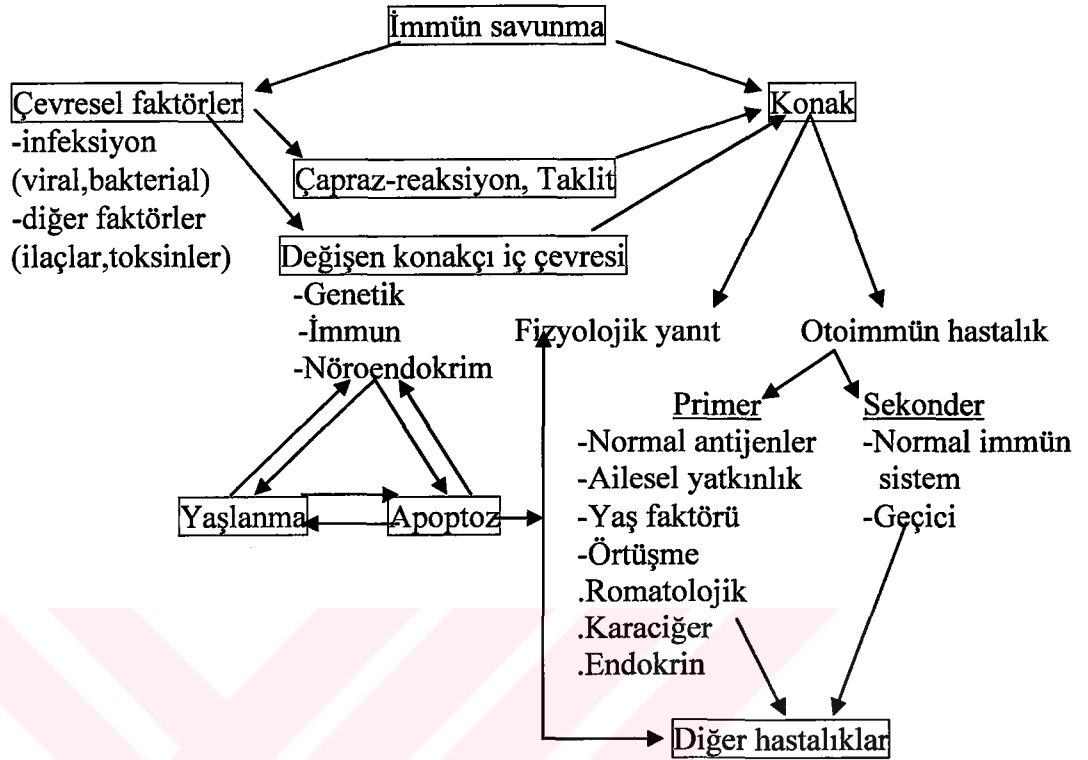
Gelişmiş ülkelerde otoimmün (Oİ) hastalıklar toplumun yaklaşık %5'ini etkilemektedir^{1,2}. Her bir Oİ hastalığın insidansı oldukça düşük olmakla birlikte, Tip 1 diabet ve multiple skleroz için gösterilmiş olduğu üzere, Oİ hastalıkların insidansı giderek artmaktadır².

Otoimmünite, konak immün sisteminin konakta hastalık oluşturması ile karakterizedir³. Otoimmünite patogeneziyle ilgili çok fazla bilgi saptanmış olmakla birlikte Oİ hastalıkların mekanizması henüz tam aydınlatılamamıştır. Genel olarak otoimmünitenin genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin karmaşık etkileşiminden kaynaklandığı kabul edilmektedir (Şekil 1.1). Oİ hastalıklar primer ve sekonder olarak sınıflandırılabilir⁴. Sekonder Oİ hastalıklar normal immün sistem ve bazen otoantijenlerin değişmesi ile karakterize olup geçicidir. Primer Oİ hastalıklarda ise genellikle ailesel yatkınlıkla birlikte yaşlanma, infeksiyonlar ve toksinler gibi faktörler rol alır. Her iki Oİ hastalık grubunun ortak özelliği diğer bazı hastalıklara zemin oluşturmalarıdır.

Omurgasız canlılarda immün cevap infeksiyona özel olmayıp lenfositleri içermediği için immün hafıza oluşmaz. Omurgalı canlılar da ise organizmayı dış (infeksiyon, toksinler, vb) ve iç (yaşlanmaya bağlı değişiklikler, karsinojenik mutasyonlar, vb) pek çok faktöre karşı koruyabilecek karmaşık bir immün sistem mevcuttur. Makrofajlar/kupfer hücreleri (KH), “natural killer” hücreler (NK) ve “natural killer” T lenfositler (NKT) “innate immune system (IIS)”i oluştururken T ve B lenfositler “adaptive immune system (AIS)”i oluşturmaktadır. AIS, etkene özel cevap oluşturma ve immün hafıza özellikleriyle hemen tüm infeksiyonlara karşı koruyuculuk sağlayacak şekilde düzenlenmiştir².

İmmün sistemde rol alan moleküllerin genlerdeki polimorfizmler immünolojik cevapta çeşitlilik sağlayarak türlerin yeni infeksiyon etkenlerine karşı devamlılığını güvenceye alır. Bu çeşitliliğin dezavantajı ise bazen organizmanın

kendi dokusunu yabancı gibi algılayıp immün cevap geliştirerek otoimmüniteyi tetiklemedir.



Şekil 1. 1. İmmün Sistemin Çalışması – Urban ve ark. (4)’ndan alınmıştır.

1.1.a. Genetik ve Oİ Hastalıklar

Oİ hastalıklarının sıklığının bayanlarda belirgin olarak daha fazla olması ve “major histocompatibility complex (MHC)” genleri ile olan ilişkisi genetik yatkınlığın birer işaretidir. MHC, 6. kromozomun kısa kolundaki 4 milyon baz çiftinin oluşturduğu, bazıları belirgin polimorfizm gösteren, 200’den fazla geni içerir. MHC genleri 3 bölgeye ayrılabilir. **Sınıf I MHC genleri**, telomerik uçta toplanmıştır ve klasik “Human Leukocyte Antigen (HLA)” -A, -B, ve -C genlerini içerir. **Sınıf II MHC genleri**, sentromerik uçta toplanmıştır ve klasik HLA -DR, DQ ve DP moleküllerini içerir. Antijenlerin (Ag) hücre içinde işlenmesi ile ilişkili bazı taşıyıcı proteinlerin genleri de bu bölgededir. **Sınıf III MHC genleri**, kompleman sisteminin çok sayıda bileşenini içerir. “Tumor necrosis factor (TNF)” alfa, beta ve lenfotoksin beta sınıf I ve III MHC gen gruplarının arasında yer alır. Genellikle değişik polimorfik MHC genleri birbirinden bağımsız genetik geçiş yerine kuşaktan kuşağa

haplotip denilen sabit kombinasyonlar olarak aktarılırlar. Örneğin, eğer HLA alelleri rastgele dağılsaydı Kuzey Avrupa popülasyonunun %3 A1-B8-DR3 haplotipi taşınması gerekirken %12-16'sı bu haplotipi taşımaktadır⁵. Bu nedenle otoimmüniteye yatkınlık oluşturan haplotipler kuşaktan kuşağa aktarılmaktadır.

Sınıf I ve II MHC molekülleri, Ag'lerin peptid epitoplarını seçip T hücrelerine sundukları için Ag'lerin immün sistemce tanınmasında kilit rol oynamaktadır. Değişik fiziko-kimyasal özellikleri nedeniyle HLA alellerinin Ag bağlama kapasiteleri birbirinden farklıdır. Bu bazı MHC moleküllerinin Oİ geliştirmeye yatkınlığını açıklayabilir. Diğer yandan, değişik HLA moleküllerinin aynı hastalıkla ilişkili bulunması⁶ bu HLA moleküllerinin Ag bağlayıcı bölgelerinin benzer amino asitler içermesi ile, "paylaşılmış epitop hipotezi" açıklanmaktadır⁵. OİKH ile ilişkili bulunan bazı HLA molekülleri Tablo 1.1'de gösterilmiştir.

Tablo 1.1. Otoimmün Karaciğer Hastalıklarının Bazı HLA Molekülleri ile İlişkisi – Feld ve ark. (7)'nden alınmıştır.

HLA molekülü	Primer bilier siroz	Otoimmün hepatit	Primer sklerozan kolanjit
DR8, DRB1*08	Artmış	-	-
DR3	Artmış	Ağır hastalık	Artmış
DPB1*0301	Artmış	-	-
DPB1*0501	Artmış	-	-
DPB1*0803	Artmış	-	-
DR4	İlişki bulunamadı	DR3 negatiflerde artmış	Koruyucu
DRB4*0103	-	Diğer otoimmün hastalıklarla birlikte	-
DRB1*0301	-	Tedaviye kötü cevap	-
DRB1*0401	-	Hafif hastalık	-
DRB1*1301/ DQB1*0603	-	Çocuklarda	-
DRw52a	-	-	Artmış
DR2	-	-	DR3 negatiflerde artmış
DR3/DR2	-	-	Ağır hastalık

-, ilişki saptanamadı.

TNF alfa, immün cevabın düzenlenmesi ve inflamasyonda anahtar faktör olması ve geninin MHC içinde yer alması nedeniyle Oİ olaylarda rol aldığı

düşünülmektedir. TNF antagonistlerinin Crohn hastalığı ve romatoid artrit tedavisindeki etkinliği TNF'in Oİ hastalıkların patogenezindeki rolünü desteklemektedir. TNF ve reseptör genlerinde çok sayıda polimorfizm tanımlanmıştır. Değişik polimorfizmler otoimmün hepatit (OİH), primer bilier siroz (PBS), primer sklerozan kolanjit (PSK) ve hepatik allograft rejeksiyonu ile ilişkili bulunmuştur. Ancak TNF alellerinin bağımsız olarak mı yoksa sınıf I ya da II MHC alelleri ile birlikte mi otoimmünite için risk oluşturdukları açıklığa kavuşmamıştır⁵.

1.1.b. İnfeksiyon ve Oİ Hastalıklar

Oİ hastalıklarda humoral (B lenfositler), hücrel (T lenfositler) ya da her iki tip immün cevap birlikte gelişebilir. Ortamda bulunan Ag'ler B hücre reseptörüne bağlanıp Ag-reseptör kompleksi oluşursa, bu kompleks hücre içine alınarak B hücrelerini aktive eder. Hücre içinde işlenen kompleks, B hücresi üzerindeki sınıf II MHC ile birlikte yardımcı T hücrelerine (Th) tanıtılarak T hücrelerinin aktive olması sağlanır. Aktiv Th hücrelerinden salgılanan sitokinler, B hücrelerinin klonal çoğalmasını ve plazma hücrelerine farklılaşmasını sağlar ve böylece Ag'ne karşı gelişen antikorun (Ab) sürekli üretimi gerçekleşir. Th hücresi tarafından salgılanan sitokinlerin tipi gelişen immün cevabı belirler. Th1 hücrelerinin proinflamatuvar cevabı infeksiyonlara karşı direnç oluştururken, Th2 hücrelerinin anti-inflamatuvar cevabı (interlökin (IL) -4, -5, ve -10 salınır) otoimmüniteyi tetikler. Tek tip B hücrelerine ait sınıf II MHC molekülü, çok sayıda farklı epitoplara Th hücrelerine sunulabileceği gibi tek tip epitop benzer Ag bağlama özelliği gösteren farklı B hücrelerine ait sınıf II MHC molekülleri tarafından Th hücrelerine sunulabilir. Th hücrelerine Ag sunumunda henüz tam aydınlatılmamış olan bir hatanın farklı antikor cevaplarının oluşumuna neden olarak Oİ cevabı tetiklediği düşünülmektedir⁸.

Otoantikorların hepsi patolojik olmayıp bir kısmı doğal otoantikorlardır. Doğal Ab'lar, hücre ölümü ile ortaya çıkan ya da doğal Ag'leri taklit eden yabancı Ag'leri bağlayarak Oİ reaksiyon gösteren hücrelerin oluşmasına engel olur. Doğal Ab'lar genetik olarak programlanmış B hücre klonları tarafından üretilir. Tipik olarak doğal Ab'lar düşük serum düzeyindedirler, Ig M yapısındadırlar, kompleman proteinlerini bağlamazlar, Ag bağlama eğilimleri/affinity düşüktür, çoklu

reaksiyon verirler ve hiçbir hastalıkla ilişkili değildirler. Doğal Ab'lar eğer patolojik Ab'lardan ayırt edilmezlerse tanıda karışıklığa yol açarlar. Patolojik Ab'lar ise tipik olarak serumda yüksek titrede bulunur, Ig G yapısındadır, in-vitro otoantijenleri inhibe ederler, Ag bağlama eğilimleri yüksektir ve kompleman proteinlerini bağlarlar³⁶. Patolojik otoantikolar hastalığa özgül değildirler, serum düzeyleri değişkendir ve zaman içinde aynı hastada kaybolup yeniden oluşabilir. Otoantikolar, Oİ olayları başlatan neden değil Oİ olayların sonucunda oluşan Ab'lardır. Bu nedenle otoantikolar hastalıkların sınıflamasında yardımcı olmakla birlikte genellikle serum düzeyleri klinik seyirle ilişkili olmayıp prognozu saptamada değerleri çok az ya da hiç yoktur⁸.

Lenfositlerin gelişimi, **ontogeni**, sırasında Oİ cevap oluşturan (self-reacting) B hücreler kemik iliğinde, T hücreler ise timusta yok edilirler. Ontogeni sürecinde otoantijenlerin MHC molekülleri tarafından yeterince güçlü olarak lenfositlere tanıtılmaması sonucu Oİ cevap oluşturan "self-reacting" lenfositlerin yok edilmemesinin Oİ hastalıklara zemin oluşturduğu düşünülmektedir. Diğer yandan Oİ cevap oluşturan tüm lenfositlerin yok edilmesi immün sistemin tanıyabildiği infeksiyöz epitoplardan çeşitliliğini azaltarak dezavantaj oluşturabilir. Her bir T hücresinin 1 milyondan fazla sayıda tamamen farklı peptid epitopunu tanıyabildiği hesaplanmıştır². Fakat bu epitoplardan sadece birkaç tanesi naif T hücresini aktive edebilecek kadar güçlü iken diğerleri T hücresinin timusta pozitif seçimi ya da periferde yaşaması için uyarır.

İnfeksiyonlar, Ag'den bağımsız mekanizmalarla da (bystander activation) Oİ hastalıkları tetikleyebilir. IIS bir parçası olan dentritik, epitel ve endotel hücreleri ortamdaki Ag'leri membranlarında bulunan "Toll-like receptor (TLR)" ile taramaktadır. Diğer bir deyişle IIS, ortamdaki otoantijenleri ve patojenleri sürekli olarak tarayıp patojenlere karşı ilk immün cevabı oluşturabilecek şekilde gelişmiştir. Bugüne kadar tanımlanmış olan 9 değişik TLR, farklı molekül yapılarındaki patojenleri tanıyıp AIS cevabını başlatırken otoantijenleri tanıyamadığı için Oİ cevap geliştirmez⁹. Diğer yandan TLR'lere infeksiyöz Ag'lerin bağlanması, MHC ve eş-uyarıcı (co-stimulatory) moleküllerin artmasını ve de sitokinlerin salımını sağlayarak

genel olarak T hücre uyarılabilirliğini kolaylaştırır. İnfeksiyonlar tarafından, Ag sunan hücreler üzerindeki saklı (sequestered) otoantijenlerin ortaya çıkarılıp uyarılabilirliği artmış, otoantijenleri tanıyan T hücrelerine tanıtılması IIS aktive ederek Oİ hastalıkları başlatabilir². Örneğin barsak epiteli, barsak florasındaki mikroorganizmalar ve gıdalardaki Ag'lerle kronik temas halinde olmasına rağmen IIS cevabı gelişmez. Bunun nedeni normal şartlar altında barsak epitel hücreleri üzerindeki TLR'lerin aktiv olmamasıdır (down-regulated). Diğer yandan patojen mikroorganizmaların mukozadaki lenfoid hücreleri uyarmasıyla birlikte ortama sitokinler salındığında TLR'ler aktive olarak (up-regulated) patojene karşı AIS cevabının gelişmesini sağlarlar. TLR ve IIS'in kontrolünün bozulmasının, patojen ve normal flora Ag'lerinin ayırt edilememesine ve sonuçta inflamatuvar barsak hastalığına yol açtığı düşünülmektedir⁹.

İmmün sistemin homeostatik mekanizmaları, IIS'in infeksiyonlar tarafından değişik mekanizmalarla uyularak Oİ olayları tetiklemesine engel olmaya çalışmaktadır. Örneğin lenfositler, Ag ve büyüme faktörlerine bağlanmak için diğer lenfositlerle yarışmak zorundadır. Ayrıca T hücrelerinin Ag cevabı, aktivasyonun tetiklediği (activation induced) hücre ölümü ile sınırlıdır. İmmün sistem hücreleri için aktivasyon ve ölüm eşiklerinin yakın olması immün cevabın Ag'i tam hedeflemesini sağlar. Bütün bu homeostatik kontrol mekanizmalarındaki aksaklıklar da Oİ hastalıkları tetiklemektedir².

1.1.c. Yaşlanma ve Oİ Hastalıklar

Organizmanın yaşlanmasına paralel olarak hücre ölümü ve apoptozun artması otoantijenlerin ortama daha fazla çıkmasına neden olmaktadır. Yaşlanmanın oluşturduğu bu doğal faktörler fizyolojik otoimmüniteyi doğurmaktadır. Diğer yandan yaşlanmaya bağlı kendiliğinden (spontan) genetik bozulmalar ve kazanılmış mutasyonlar oluşmaktadır. Primer otoimmün hastalıklar, yaşlanmaya bağlı genetik akıcılığın ve genel genetik yapının bozulmasından kaynaklanmaktadır. Yaşlılıkta Oİ hastalıkların artmasının diğer bir nedeni ise organizmanın tüm hücreleri gibi timusun dolayısıyla immün sistemin yaşlanmasıdır⁴.

1. 2. Otoimmünite ve Karaciğer

Karaciğer fetal hayatta en önemli hematopoetik organdır. Erişkin hayatta ise İİS içinde major organ olarak karaciğerin rolü giderek daha iyi anlaşılmaktadır. Diğer tüm organlardan farklı olarak karaciğerin kanlanması çift sistemden (portal ve arteriyel) olmaktadır. Portal sistem barsak, pankreas ve dalaktan aldığı kan ile birlikte pek çok Ag'ni karaciğere taşır. Karaciğerdeki endotel hücreleri farklılaşarak kasılma ve açılma özelliği gösteren pencereci (fenestrated) bir yapı kazanmıştır. Bu sayede hepatositler, Ag'lerle ve immün hücrelerle kolaylıkla etkileşebilir. Karaciğer bir yandan infeksiyöz, toksik ve karsinogenik ajanlar mikro-çevreden uzaklaştırırken diğer yandan hepatositler ve bilier hücreler hızla kendilerini yenileyebilmektedir (regeneration). Karaciğer yenilenmesinde önemli rol oynayan ve aynı zamanda pro-inflamatuvar sitokinler olan TNF alfa ve onun uyardığı IL 6; immün cevap, inflamasyon ve hepatic yenilenme arasında sıkı bir bağ kurmaktadır¹⁰.

Karaciğerin parenkimal olmayan hücrelerinin %25'ini intrahepatik lenfositler (İHL) ve %20'sini makrofajlar (kupffer hücreleri) oluşturur¹¹. Vücuttaki toplam 10^{12} lenfositin 10^{9-11} tanesi İHL'dir. İHL'in %50'den fazlasını NK ve NKT hücreleridir. Ag'leri klonal olarak tanıma özelliği bulunan T ve B hücrelerinden farklı olarak NK ya da NKT hücreleri, Ag'den bağımsız aktive olarak pro-inflamatuvar (Th1) ve anti-inflamatuvar (Th2) İİS cevabı oluşturabilirler. NK hücreleri, interferon gama üretirken NKT hücreleri, interferon gama (pro-inflamatuvar) ya da IL-4 (anti-inflamatuvar) üretebilir. NKT hücrelerin timus ya da perifer dokulardaki gelişimi (maturation), oluşturacağı sitokin cevabının tipini belirler¹⁰. İHL normal şartlarda immün toleran bir mikro-çevre oluşturarak homeostazı sağlarken, patojenlerin varlığında immün cevabı başlatır.

Allojenik grafların, immün supresif ilaçların baskısı olmaksızın vücut tarafından kabul edilmesi ve fonksiyon görebilmesi karaciğere özgü bir durumdur. Allo-MHC taşıyan T hücreleri in-vitro testlerde aktif olmalarına rağmen in-vivo rejeksiyon oluşmamaktadır. Bu durum, allo-MHC taşıyan T hücrelerinin hepatositler tarafından uyarılmaması ve de periferde apoptoza uğratılması ile açıklanmaktadır¹⁰.

Ag'lerle ve immün sistemle bu kadar yakın ve karmaşık etkileşimi bulunan karaciğerde çok sayıda İO hastalığın gelişmesi doğaldır. OİKH'nın patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte PBS, patogenezi üzerinde en çok çalışılmış OİKH'dır. PBS, T ve B hücrelerinin mitokondrial Ag (pruvat dehidrogenaza (PDH)) karşı otoreaksiyon göstermesi sonucu gelişen bilier epitel hücresi (BEH) hasarıyla karakterizedir^{12,13,14}. Anti-mitokondrial antikor (AMA), PDH kompleksi -özellikle E₂ bileşeni- ile reaksiyon verir ve hastaların %95'ten fazlasının serumunda saptanır. Ayrıca hastaların serumlarında ve hepatik portal alanlarda PDH kompleksine reaksiyon gösteren yardımcı ve supresor T hücreleri saptanmıştır. Normal şartlarda mitokondrilerin iç zarında bulunan PDH kompleksi, ekstra-sellüler boşluktaki immün sistem hücrelerinden 3 zar ile ayrılmıştır. Diğer yandan PBS hastalarının BEH'i ile diğer apoptotik hücrelerin sitoplazma ve hücre zarlarında PDH kompleksinin bulunduğu gösterilmiştir. Tüm nükleuslu hücrelerde bulunan bu Ag'e karşı immün toleransın bozulmasının neden sadece intra-hepatik BEH'inde hasara neden olduğu bilinmemektedir. PBS patogenezi ile ilişkili değişik hipotezler tek bir birleştirici hipotezde toplanmıştır¹³. Bu birleştirici hipoteze göre immünolojik yatkınlığı bulunan kişilerde, apoptotik hücrelerin PDH kompleksiyle çapraz reaksiyon gösteren bakteriyel PDH kompleksi ya da zenobiotik ajanların etkisi ile yapısal değişikliğe uğramış olan konakçı PDH kompleksi B hücresinde Oİ cevabı uyarmakta ve eş zamanlı olarak T hücresinin immün toteransını da bozmasıyla BEH'inde hasar oluşmaktadır.

1. 3. Otoimmün Karaciğer Hastalıkları

OİKH, hepatosit ve bilier hücreleri hedef alan otoantikör oluşumu ile karakterize, kontrolsüz inflamatuvar cevabın neden olduğu göreceli olarak geniş bir grup karaciğer hastalıklarını içerir¹⁵: OİH, PBS, PSK, ve örtüşen sendromlar (ÖS). Uygun şekilde tedavi edilmediğinde otoimmün hasar hızlı seyirli ve ilerleyici karaciğer hastalığına, fibrozis ve sonuçta siroza neden olmaktadır. OİKH'nın insidans ve prevelansı tam olarak bilinmemekle birlikte populasyondaki nokta prevelansı 13-20/100 000'dir^{7,15}.

Erken dönem OİKH'ında semptomlar tanısız olmadığı için tanı basit klinik, biyokimyasal, radyolojik ve histopatolojik kriterlere göre konur (Tablo 1. 2). OİKH başlıca hepatitik tip ve kolestatik tip olmak üzere sınıflandırılır. Kolestatik grupta PBS ve PSK, hepatitik grupta OİH'in subgrupları yer alır. Diğer yandan hiçbir test mutlak özgül olmadığı için tek başına tanısız değildir. Bu nedenle birden çok OİKH ile örtüşen bulgular taşıyan geniş bir hasta grubu mevcuttur. OİKH etiolojisinin tam aydınlatılamamasından kaynaklanan tanıdaki belirsizlikler ÖS kavramını gerekli kılmakla birlikte ÖS çatısı altındaki subgrupların klinik önemleri yeni yeni saptanmaya çalışılmaktadır¹⁶.

Tablo 1. 2. OİH, PBS, ve PSK'in bazı Özellikleri – Woodward ve ark. (16)'ndan alınmıştır.

	OİH	PBS	PSK
Çocukta görülmesi	Evet	Hayır	Evet
Kadınların oranı	%60	%95	%40
HLA B8, DR3	+++	(+)	+
İBH	(+)	(+)	+++
İlgili otoantikörler	ANA	AMA	(ANCA)
Steroid cevabı	+++	Yok	Yok
Küçük ve büyük safra kanalı değişiklikleri	Yok	Yok	+++

ANA; anti-nükleer antikör, AMA; anti-mitokondrial antikör, ANCA; anti-nötrofil sitoplazmik antikör, İBH; inflamatuvar barsak hastalığı.

1. 3. a. Otoimmün Hepatit

OİH, bilinmeyen bir etkenin neden olduğu karaciğerin kronik inflamasyonudur. Prevalansı 8.5-16.9/100 000 olup karaciğer transplantasyon hastalarının %2.6-5.9'unu OİH'li hastalar oluşturur^{31,47}. Hastalar birkaç aydır devam eden halsizlik, letarji, sağ üst kadranda ağrısı gibi tanısız olmayan semptomlar ile başvurabileceği gibi akut ya da fulminan hepatit kliniği de görülebilir. Tedavi edilmediğinde 6 aylık mortalite %40 iken 5 ve 10 yıllık yaşam beklentisi sırasıyla %50 ve %10'dur^{7,17}.

OİH için patognomonik bir özellik bulunmaması nedeniyle tanı için uluslararası bir panelle (International Autoimmun Hepatitis Group, IAHG) puanlama sistemi geliştirilmiştir¹⁸. Ancak IAHG puanlama sisteminin OİH tanısı için duyarlılığı %97-100 iken kronik Hepatit C hastalarında OİH tanısının olmadığını gösterme açısından özgüllüğü %66'dır¹⁹. Benzer şekilde IAHG puanlama sistemi kullanıldığında klinik olarak kesin PBS ve PSK tanısı konulan hastaların, sırasıyla, %29 ve %35-54'ü muhtemel ya da kesin OİH tanısı almaktadır¹⁶. Bu nedenle IAHG puanlama sistemi yeniden düzenlenmiştir: alkalen fosfataz (ALP)/aspartat transaminaz (AST) oranı, AMA, ve eşlik eden diğer Oİ hastalıklar için verilen puanlar değiştirilip HLA tipi puanlamadan çıkartılmıştır²⁰ (Tablo 1. 3). Düzeltilmiş IAHG puanlama sistemi uygulandığında PBS hastalarına kesin ve muhtemel olarak OİH tanısı konulma oranları, sırasıyla %2.2'den %0'a ve %62'den %19'a inmiştir. Diğer bir deyişle düzeltilmiş IAHG puanlama sistemi ile OİH-PBS örtüşme oranı %64'den %19'a inmiştir²¹. Klinikte OİH tanısı için her hastada IAHG puanlama sistemini kriterlerinin sağlanması gerekmeyecek şekilde birlikte OİH ile ilgili çalışmalarda bu sistemin kullanılması hasta gruplarını daha iyi tanımlayarak homojen bir hasta grubu oluşturulmasına imkan vermektedir.

OİH tanısı için transaminaz düzeylerinin artmış olması, biyopside porto-parenkimal inflamasyona (interface hepatitis) eşlik eden ya da etmeyen lobular hepatit ya da porto-santral köprüleşme nekrozunun bulunması ve özgül otoantikörlerin (anti-nükleer antikor (ANA), anti-düz kas antikor (ASMA), karaciğer-böbrek mikrozomal antikor (LKM), çözünebilir karaciğer

antijen/karaciğer-pankreas antikor (SLA/LP)) pozitifliği anahtar noktalar. Ayırıcı tanı için OİH ile aynı klinik bulgular veren ve otoantikörlerin saptanabildiği diğer karaciğer hastalıklarının olmadığı gösterilmelidir. OİH'i taklit edebilen herediter (Wilson Hastalığı, α -1 antitripsin eksikliği, ve herediter hemokromatozis), infeksiyöz (hepatit A, B ve özellikle C), ve toksik (minosiklin, nitrofrontoin, haloten, isoniazid, propil-thiourasil, ve α -dopa) karaciğer hastalıkları mevcuttur. Özellikle hepatit B ve C tedavisinde kullanılan interferonun OİH kliniğini alevlendirebileceği göz ardı edilmemelidir.

Otoantikörlerin varlığı OİH tanısı için karakteristik olmakla birlikte OİH hastaların %13'ünde ANA, ASMA, LKM gibi tipik antikörler negatif bulunabilir²¹. Ayrıca karaciğer dışı Oİ hastalıklarda ya da OİH dışındaki OİKH'ında bu Ab'lar pozitif bulunabilir. diğer yandan otoantikörlerin pozitif olması OİH tanısını desteklemesinin dışında OİH subgruplarının ayrılması için önemlidir²²:

- **Tip 1 OİH**; karakteristik ANA ve/veya ASMA pozitifliği perinükleer anti-nötrofil stoplazmik antikor (pANCA) ile birlikte olabilir,
- **Tip 2 OİH**; karakteristik LKM 1-3 ve karaciğer sitoplazm antijen 1 (LC) pozitifliği,
- **Tip 3 OİH**; karakteristik SLA/LP pozitifliği mevcuttur.

Ancak yeni klinik, serolojik ve genetik bulgular ışığında OİH hastalarını 2 subgruba ayırmak daha doğrudur¹⁹:

- **Tip 1 OİH**; ANA ASMA, pANCA ve/veya SLA/LP pozitif,
- **Tip 2 OİH**; LKM, LC pozitif grup.

OİH tedavisinde etkin olduğu ve yaşam süresini uzattığı gösterilmiş tek ajan steroidlerdir. Tedaviye dirençli hastalarda steroidin azotioprin ile kombine edilmesi tedavi başarısını artırmaktadır.

1. 3. b. Primer Bilier Siroz

PBS; etiolojisi bilinmeyen kronik kolestatik bir karaciğer hastalığı olup, orta çaplı intra-hepatik safra kanallarının supurativ olmayan granümatöz kolanjiti ile seyreder. Çocukluk çağında hiç tanımlanmamış olup hastaların %90'dan fazlasını kadınlar oluşturur^{16,23}. Kullanılan tanı kriterlerine göre prevalansı 1.9-40.2/100 000 gibi geniş bir aralıkta değişmektedir^{7,23}.

Kesin PBS tanısı için karaciğer kolestatik enzimlerinde yükseklik, 1:40'in üzerinde AMA pozitifliği ve tanısal patolojik bulgulardan oluşan triadın bulunması gerekirken muhtemel PBS tanısı ise bu bulgulardan 2'sinin bulunmasıyla konulur²⁴. Rutin testlerle hastaların %90-95'inde AMA pozitif saptanırken daha duyarlı yöntemlerin kullanılması ile bu oran daha da artmaktadır^{16,25}. AMA negatif PBS hastalarının klinik seyri ve prognozu AMA pozitif hastalarla aynıdır²³. Sakoidoz, Hodgkin lenfoma, ilaç reaksiyonları, karaciğer allograft rejeksiyonları ve kronik hepatit C infeksiyonunda da portal granülomlar görülebilir.

AMA pozitifliği saptanan karaciğer enzimleri normal asemptomatik kişilerin karaciğer biyopsileri PBS ile uyumlu olup uzun dönem takiplerinde çoğunluğunun semptomatik hale geçmektedir. Bu nedenle AMA pozitifliği saptanan asemptomatik kişilerin de PBS gibi tedavi edilmeleri önerilmektedir. Nitekim PBS tanısı alanlar içinde asemptomatik kişilerin oranı %60'a yükselmiştir²⁵.

PBS seyrini yavaşlatan ve belki durduran tek ajan urso deoksikolik asittir (UDKA) ^{23,25}. Ancak UDKA, PBS'in erken evrelerinde BEH'ndeki hasarı önleyebilirken oluşmuş olan fibrozisi geri döndürememektedir²⁶. Bu nedenle tanıda PBS düşünülen hastalara UDKA erken dönemde başlanmalıdır. İmmün supresif ilaçların kombinasyonu tedavide etkili değildir. İleri evre PBS hastalarında ise karaciğer transplantasyonunun zamanlaması önemli olup grafta PBS gelişimi %15-30 gibi yüksek bir orandadır^{15,23,25}.

1. 3. c. Primer Sklerozan Kolanjit

PSK, her çaptaki intra ve ekstra-hepatik safra kanallarını tutabilen kronik kolestatik bir karaciğer hastalığıdır. Hastaların %40-98'inde eşlik eden İBH bulunurken İBH olanların ancak %5'inde PSK gelişmektedir^{7,16}. pANCA pozitifliği %85 oranında ise de, diğer OİKH'nın aksine otoantikör pozitifliğinin tanısal önemi yoktur. Tanı koydurucu patolojik bulgu olan fibro-obliterativ kolanjit hastaların ancak %12'sinin karaciğer iğne biyopsilerinde saptanabilir. Klinik, biyokimyasal ve serolojik kriterler tanısal olmadığı için tanı kolanjiyografik bulgulara göre konur. Diğer yandan kolanjiyografi bulguları tipik olan hastalarda sekonder sklerozan kolanjit nedenlerinin olmadığı gösterilmesi gerekmektedir.

PBS'un klinik seyrini değiştirmese de kolestatik enzim yüksekliğini düzelttiği için tedavide ilk seçenek UDKA'dır. İmmüne supresif ajanların tedavide yeri yoktur. Palyasyon tedavisi ise safra kanallarında gelişen darlıkların endoskopik tedavisini ve gelişen portal hipertansiyon komplikasyonlarının tedavisini içerir. Hastaların izleminde %7-15 oranında kolanjiyo karsinom gelişir¹⁵ ve kolon kanserinin sıklığı İBH'ndan bağımsız olarak artmıştır⁷. Bu nedenlerle hastalar kanser gelişimi için yakın takip edilmelidir. Karaciğer transplantasyonu kesin tedavi gibi gözükse de grafta PSK'in tekrarlama oranı %37 olup transplant öncesi İBH için kolektomi yapılmamışlarda risk 8.7 kat fazladır²⁷.

3. d. Örtüşen Sendromlar

ÖS, birden çok OİKH'nın karakteristik bulgularını birlikte bulunduran hastaları sınıflamak üzere geliştirilmiş bir kavramdır. ÖS klinik önemi ve tanımı tam olarak aydınlatılmamıştır ve değişik şekillerde yorumlanabilir:

- Özelliklerini taşıdığı her iki OİKH'ndan farklı bir grup olarak değerlendirilebilir,
- Bir hastada değişik OİKH aynı anda bulunuyor gibi değerlendirilebilir,
- OİKH'nın tanısal bulgularının diğer OİKH'nın klinik, serolojik, radyolojik ya da patolojik bulgularını içerebileceği dolayısıyla gerçekte ÖS'in olmadığı şeklinde değerlendirilebilir¹⁶.

ÖS tanısı konulan hastaların çoğunu 3. görüşe uyduğu düşünülmektedir. Diğer bir ifadeyle kolestatik ve hepatitik tipteki OİKH bir spektrum oluşturmaktadır. ÖS kavramı, OİKH'nın etiolojisi bilinmemesi ve her bir Oİ karaciğer hastası için tanı kriterlerinin yetersiz kalmasından kaynaklanmaktadır.

ÖS tanımı net olmayıp iki tipte olabilir:

- **Geçiş (crossover):** Bir OİKH bulguları daha belirgin iken diğer bir OİKH'nın bazı özelliklerinin de olması.
- **Gerçek örtüşme:** Bir OİKH ile eş zamanlı ya da seyri sırasında diğer bir OİKH'nın karakteristik özelliklerinin saptanması.

ÖS'in en sık görülme şekli OİH ile PBS ya da PSK'in örtüşmesi olup (sırasıyla %2-8 ve %6-25) PBS ve PSK'in örtüşmesi daha nadirdir¹⁵. Aşağıda ÖS bazı subgrupları gözden geçirilmiştir:

- **Otoimmün Kolanjiyopati (OİK) = İmmünkolanjit = Primer Otoimmün Kolanjit = AMA-negatif PBS:**

Bu hastalar genellikle asemptomatik olup biyopsileri PBS ile uyumludur. Kolestatik karaciğer enzimleri yüksektir. Negatif ya da düşük serum AMA düzeyleri ile birlikte yüksek titrede ANA veya ASMA pozitifliği saptanır. İmmunglobin (Ig) M düzeyi normal ya da hafif yüksek iken Ig G düzeyleri artmıştır¹⁶.

- **Otoimmüne Sklerozan Kolanjit (OİSK):**

Çocuklarda daha sık tanımlanmış olmakla birlikte erişkin yaşta da görülebilmektedir. OİH tanısı ile izlenen ve endoskopik retrograd kolanjiyo-pankretografileri (ERKP) normal olan pediatrik hastaların bazılarında izlemde PSK'in tipik ERKP bulguları gelişmiştir. Erişkin PSK hastalarının bazılarında serum Ig G düzeylerinin yüksek ve ANA ya da ASMA pozitifliğinin saptanması çocukluk çağında OİH/PSK örtüşmesinin erişkin yaştaki yansıması olabilir¹⁶.

- **PBS/PSK Örtüşmesi:**

Bu iki kolestatik OİKH birarada görülmekle birlikte klinik, histolojik ve serolojik özellikler tanısal olmadığı için bu hastalara tanı koymak zordur³².

- **Steroide Cevaplı Kriptojenik Hepatit (SCKH):**

Bazı idiopatik hepatit, kriptojenik siroz ya da etiolojisi bulunamayan fulminan hepatit hastaları steroid tedavisine cevap vermektedir. Bu hastaların aile öyküleri ya da özgeçmişlerinde Oİ hastalıklarının bulunması tanı için tek ip ucunu oluşturur¹⁵.

ÖS'in tanı zorluklarının yanı sıra patolojik bulguların yorumlanması ve tedavi planlarını geliştirilmesinde de güçlükler doğurmaktadır. Steroidler OİH tedavisinin temelini oluştururken PBS ve PSK tedavisinde UDKA'e steroidin eklenmesinin bir yararını olmadığı gösterilmiştir. Diğer yandan ÖS tanısı konan hasta sayısı az olduğu için değişik tedavilerin etkinliğinin karşılaştıran çalışmaların yapılması mümkün değildir. Ancak UDKA tedavisine cevabın yetersiz olduğu hastalara steroid başlanması, hastanın steroid tedavisine cevabının değerlendirilmesini kolaylaştırmaktadır. Ayrıca steroid tedavisinden fayda görmeyen hastalarda erken dönemde steroidin kesilmesi, hastaları kronik steroid kullanımının neden olduğu yan etkilerden korumaktadır. Her hasta ayrı değerlendirilmeli ve özellikle biyopside porto-parenkimal inflamasyon saptanan hastaların, UDKA tedavisinin steroid ile kombine verilmesinden fayda görebileceği göz ardı edilmemelidir¹⁶.

1. 4. Karaciğer Yenilenmesi

Karaciğerin kendini yenileyebilme özelliği mitolojik efsanelere konu olacak kadar eski dönemlerden beri bilinen bir özelliktir. Rat deneylerinden her bir hepatositin 34'den fazla kez bölüne bildiği ve böylece bir rat karaciğerinin 50 rat karaciğeri oluşturacak yenilenme kapasitesine sahip olduğu saptanmıştır²⁸. Karmaşık bir yapısı ve 5000'den fazla fonksiyonu olan karaciğerin kendini yenilemesinden daha şaşırtıcı özelliği; karaciğerin dokusunun %33 kaldığında ve kalan hücrelerin %90'i kendisini yenilerken dahi tüm fonksiyonlarını yapabiliyor olmasıdır.

Hepatektomi sonrası hepatositlerin çoğalması ilk 24 saat içinde periportal bölgeden başlayıp 36-48 saat içinde perisantral bölgeye doğru yayılır. Diğer karaciğer hücreleri hepatositlerden 24 saat sonra çoğalmaya başlar. Hepatektomiden 3-4 gün sonra karaciğer histolojisi, kapillerler çevresinde küçük gruplar yapan hepatositlerden oluşur. Daha sonra bir dizi olayla normal karaciğer histolojisi oluşur: İto hücreleri, hepatosit gruplarının içine uzantılar gönderir ve laminin sentezlemeye başlar. Böylece hepatosit tabakaları (plates) oluşmaya başlar. Hepatositleri çevreleyen kapillerler sinusoidlere dönüşür. Yüksek oranda laminin içeren matriks, matur karaciğer matriksine (fibronektin, tip IV-I kollojen, diğer proteinler ve glukozaminoglikanları içeren çok az miktardaki matrikse) dönüşür. Hepatektominin 7. gününde çift sıra hepatosit tabakalarından oluşan ve matur karaciğer lobulunden daha büyük olan lobuller oluşmuştur²⁸.

Tam-mitojenler, hepatosit kültürlerinde DNA sentezini uyarabilen bileşikler olarak tanımlanır. Tam-mitojenlere örnekler; epidermal büyüme faktörü, "transforming" büyüme faktörü (TGF) ve -en potent olan- HGF'dür²⁹. Ratlarda %70 parsiyel hepatektomi sonrası bu faktörlerin düzeyleri belirgin artar ve hepatektomi yapılmış ratların serumları normal ratlara verildiğinde DNA sentezi uyarılır. Ancak sadece HGF ve TGF-alfa, kültür ortamında hepatositlerin çoğalmasını uyarır. Çok sayıda değişik ko-mitojenler (örneğin; insülin, glukagon, adrenalın, noradrenalin) tam-mitojenlerin in-vitro etkilerini güçlendirir.

Hepatositler karaciğer hasarı olmaksızın tam-mitojenlerle karşılaştığında, karaciğerde hiperplazi gelişmekte ve tam-mitojenler ortamdan uzaklaştığında regresyon olmaktadır¹⁷. Normal ratlara sadece hepatosit büyüme faktörü (HGF) verilmesi az sayıda hepatositin çoğalmasını uyarırken HGF kolejenaz ile birlikte verildiğinde hepatositlerin %60'ında DNA sentezi uyarılmaktadır. Bu da karaciğer yenilenmesini “başlatıcı (priming)” bir matriks hasarının gerekliliğini vurgulamaktadır²⁸.

Karaciğer yenilenmesinde pek çok faktör rol oynar ve değişik hepatosit çoğalma (proliferasyon) şekilleri mevcuttur. Ratlarda CCl₄ ile santral ven çevresindeki hepatositlerde oluşturulan nekrozdan sonra lobul içindeki hepatositler rast gele çoğalırlar. Hepatektomi sonrası hepatosit çoğalması ise uzaklaştırılan doku miktarına bağlıdır. Parsiyel hepatektomi %30 olduğunda periportal bölgedeki hepatositler çoğalırken, %70 olduğunda hepatik lobul içindeki hepatositler rastgele çoğalırlar. Bu farklılaşma hepatik lobulun değişik bölgelerindeki hepatositlerin HGF duyarlılıklarının farklı olmasından kaynaklanmaktadır: HGF, periportal hepatositlerde perisantral hepatositlerden daha fazla DNA sentezini uyarmaktadır³⁰. Diğer bir neden ise “hepatocyte growth factor activator” (HGFA)’ün daha çok efferent venler çevresindeki hepatositler tarafından sentezlenmesidir³⁰.

1. 5. Hepatosit Büyüme Faktörü

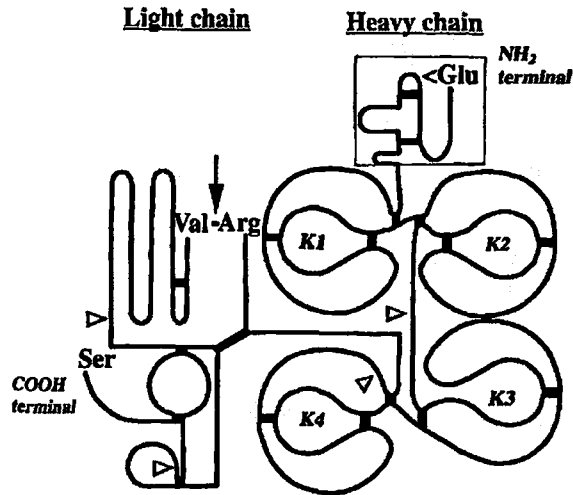
HGF, stromal bir glikoprotein olup epitel ve endotel hücreleri ile parenkimal olmayan karaciğer hücreleri gibi pek çok hücre tarafından sentezlenmektedir. İlk kez fulminan karaciğer yetmezlikli hastaların plazmalarından, erişkin hepatositlerin için potent bir mitojen olarak izole edilmiştir. “Scatter factor (SF)”, “plasminogen-related growth factor-1 (PRGF-1)”, ve “tumor cytotoxic factor (TCF)” isimli faktörlerin HGF ile aynı olduğu gösterilmiştir^{31,32}.

İnsan HGF geni 7q11.1-21 kromozom bölgesine yerleşmiş 18 ekzon ve 17 introndan oluşur ve insan plasentasından HGF cDNA’sı klonlanmıştır. Serum HGF düzeyleri ölçülebilmektedir. Rekombinan HGF’ün, Japonya’da yakında klinik uygulamalarda kullanılması planlanmaktadır.

Mesenkimal hücrelerden salgılanan HGF, epitelial hücelere otokrin, parakrin ve/veya endokrin yolla etki etmektedir. HGF hücrelerin gelişim, inflamasyon ve karsinogenezi sırasında fonksiyon görmektedir. Bir yandan normal hücrelerin bölünme (mitogen), hareketlik (motogen) ve şekillenme (morphogen) fonksiyonlarına etki ederken diğer yandan da malign hücrelerin invazyon ve metastaz fonksiyonlarını kontrol eder.

1. 5. a. HGF Yapısı, Reseptörü ve Hücre İçi Cevabı

Biyolojik olarak inaktif (inert) olan pro-HGF, tek zincir olarak sentezlenir ve amino asit dizisi fibrinolitik sistemin bir serin proteaz pro-enzimi olan plazminojen ile büyük benzerlik gösterir. Pro-HGF, hücre yüzeyi ve matris glikoproteinleri arasına yer alırken (sequestered) matur HGF, hücre içine fagosite edilerek sitoplazma ve nukleusta pek çok yolağı (pathway) uyarır. Matur HGF disulfid bağı ile bağlanmış α (ağır zincir, 62 kdal) ve β (hafif zincir, 32 kdal) zincirlerinden oluşur (Şekil 1.1). α zinciri reseptöre bağlanırken β zinciri reseptörün aktivasyonu ve biyolojik cevabın oluşturulmasından sorumludur³¹.

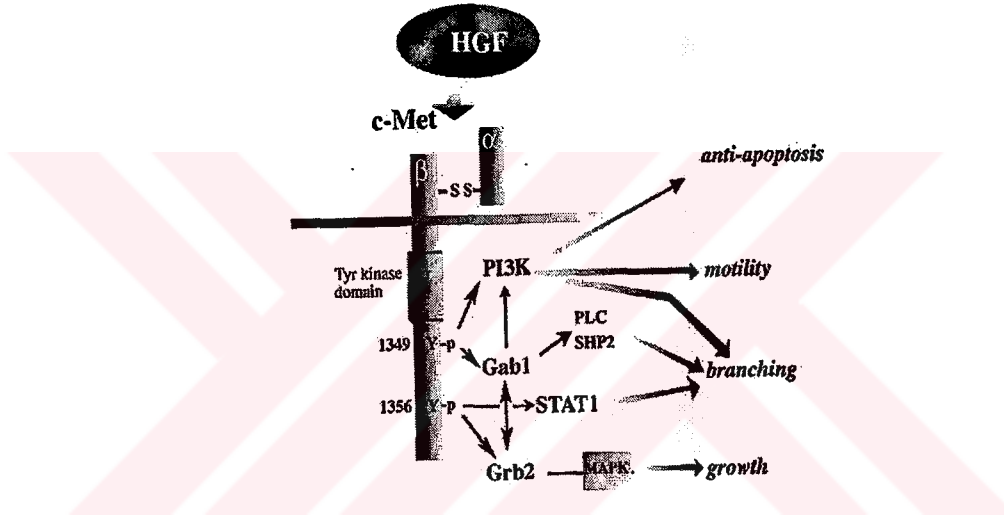


Şekil 1. 1. Matur HGF Proteini – Ohnishi Y ve ark. (33)'dan alınmıştır.

Pro-HGF'ü Arg-Val bölgesinden kırarak matur HGF'e dönüşümünü çeşitli serin proteazlar -örneğin koagulasyon faktörü XIIa, doku tipi plazminojen aktivatör, ve urokinaz gibi- yapabilirse de en potent olan HGFA'dür. HGF'ne benzer şekilde HGFA de pro-HGFA olarak sentezlenir ve trombin gibi serin proteazlar tarafından kırılarak matur forma dönüştürülür. Bir yandan da HGFA aktivitesi, "hepatocyte growth factor activator inhibitor" (HGFAI) tarafından kontrol edilir. Diğer bir deyişle HGF aktivasyonu kompleks bir kaskat reaksiyondur. Doku yaralanması sırasında damarlar da yaralandığı için trombus oluşur. Pro-HGFA, trombus oluşumu sırasında trombin tarafından aktive edilir ve pro-HGF'ü matur HGF'e dönüştürür. Ayrıca aktif HGFA'ün hücre üzerindeki heparin benzeri moleküllere bağlanabilme özelliği sayesinde HGF'ün yenilenecek yaralı dokuya tutunması sağlanır. HGFA ile birlikte aktive olan HGFAI ise matur HGF oluşumunu kontrol ederek doku yenilenmesini sınırlar³¹.

Bugüne kadar HGF ile ilişkili tanımlanan tek reseptör bir proto-onkogen ürünü olan c-met proteindir. HGF'ün hedef hücrelerdeki çeşitli biyolojik fonksiyonlarının, intra-selüler iletilerdeki (signal transductions) farklılaşmadan kaynaklandığı düşünülmektedir (Şekil 1.2). c-met proteinin yapısındaki α zincirine (145 kdal) HGF'ün bağlanmasıyla birlikte β zincirinde bulunan (50 kdal) tyrozin

protein kinaz aktive olarak c-met proteinini otofosforüle eder. Aktiv c-met proteini; “immediate transducers” olan “phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)”, Grb2, Gab1, “signal transducers and activators of transcription (STAT)”, Ras, ya da “mitogen-activated protein kinase (MAPK)” ile birleşir (coupling). Farklı “immediate transducers” intra-selüler yolağı mitogenez, motogenez ya da morfogenez yönünde işletir. Diğer yandan tek başlarına “immediate transducers” hücre cevabını belirleyemezler. Bunun için ikinci aşamada intra-selüler iletilerin birleştirilmesi gerekmektedir. Diğer bir ifadeyle belirli bir hücre cevabının oluşması için intra-selüler iletilerin birbirleri ile yarışarak birbirlerinin etkisini ortadan kaldırması ya da güçlendirmeleri gerekmektedir³².



Şekil 1. 2. c-met Proteini ve İntra-selüler İleti Şeması – Ohnishi Y ve ark. (33)'dan alınmıştır.

1. 5. b. HGF ve Morfogenez

Hücrelerin birbirinden ayrılarak hareketliliğinde (scatter) ve anjiyogenezde önemli fonksiyonları olan HGF; akciğer, diş, saç folikülleri, kemik, kartilaj, sinir ve eritropoetik öncüller gibi pek çok dokunun fetal hayatta gelişimi için önemlidir. Transgenik *Hgf* ^{-/-} ratlar inra-uterin hayatta ölmektedir. Bu ratların trofoblastları maternal doku içine doğru büyümemekte, karaciğer parenkimleri normalden çok küçük olmakta, ve üst ekstremitte, diafram ve dil ucu kas dokusu gelişmemektedir³¹.

1. 5. c. HGF ve Doku Yenilenmesi

Subepitelial fibroblastların ürettiği HGF, epitelial hücreleri parakrin yolla uyararak yara iyileşmesini sağlamaktadır. Oral mukazadaki fibroblastlarda deri fibroblastlarından daha fazla HGF sentezlendiği (expression) için oral mukozanın deriye göre daha az skar dokusu oluşturarak iyileşmediği düşünülmektedir³³.

Gastrik ülserlerin iyileşmesinde HGF'ün, "extracellular signal kinase (ERK2)" yolağı üzerinden COX2 genini aktive ettiği düşünülmektedir. Nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçların, HGF genini dolayısıyla COX2 genini baskılayarak ülser iyileşmesini geciktirdiği öne sürülmektedir^{34,35}. Benzer şekilde ülseratif kolit oluşturulan deneysel rat modellerinde ekzogen rekombinan HGF'in kolon mukozasının iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir³⁶. Yine ratlardaki Langerhans adacık transplantasyon deneylerinde, neovaskülerizasyon oluşmasında HGF'ün "vascular endothelial growth factor (VEGF)"den daha önemli olduğu gösterilmiştir³⁷.

Endotel ve vasküler düz kas hücreleri tarafından sentezlenen HGF, endotel hücrelerini otokrim-parakrin yolla etkileyen en potent mitojenik büyüme faktörlerinden birisidir. HGF'ün endotel disfonksiyonuna karşı-düzenleyici (counter-regulator) rolü olduğu düşünülmektedir. Hipertansiyonun şiddeti ile orantılı olarak serum HGF düzeyi arttığı için HGF'ün, hipertansiyonun şiddetini gösteren yeni bir indeks olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca hipertansiv kadınlarda hormon-replasman tedavisinin, tansiyon kontrolünden bağımsız olarak serum HGF düzeyini azalttığı gösterilmiştir³⁸.

HGF, renal tubul hücrelerinin en güçlü mitojenlerinden biridir. Akut böbrek yetmezliği ya da tek taraflı nefrektomi sonrası ekzojen HGF verilmesi renal tübül hücrelerinin yenilenmesini hızlandırmaktadır. Kronik böbrek yetmezliğinde serum HGF düzeyleri artmakta ve böbrek transplantasyonundan sonra hızla düşmektedir. Transplantasyon sonrası akut rejeksiyon gelişen farelerde HGF düzeyinin düşmediği ve rekombinan HGF verilmesi ile akut rejeksiyon tamamen tedavi edilebilmesi de düşük doz siklosporin ile baskılanabileceği gösterilmiştir³⁹.

Akut ve kronik karaciğer hasarlarında serum HGF düzeylerinin tekrarlanan ölçümü, karaciğer disfonksiyonunun önemli bir göstergesi olup prognoz ile yakından ilişkilidir. Fulminan karaciğer yetmezliği ya da hepatektomi sonrası serum HGF düzeyinin çok artması (>2.0 ng/ml) kötü prognostik bir bulgudur^{40,41}. Benzer şekilde alkolik hepatitli hastaların serum HGF düzeyleri, karaciğer hasarını derecelendirmesinde kullanılan “Child-Pugh-Turcotte Skorlaması (CPTS)”nın parametrelerinden olan bilirubin ve protrombin zamanı ile güçlü korelasyon göstermektedir⁴².

Tablo 1. 3. Child-Pugh-Turcotte Skorlaması Araştırılması – Andy S ve ark. (43)’dan alınmıştır.

Parametreler	1 Puan	2 Puan	3 Puan
Bilirubin (mg/dl)	<2	2-3	>3
PBS ve PSK için	<4	4-10	>10
Albumin (g/dl)	>3.5	3.5-2.8	<2.8
PTZ (saniye uzaması)	<3	4-6	>6
INR	>1.7	1.7-2.3	2.3
Asid	Yok	Az ya da medikal kontrol edilebilir	Orta derecede ya da fazla
Ensefalopati	Yok	Evre 1-2	Evre 3-4

PTZ, protrombin zamanı; INR, International normalized ratio. Toplam puanın değerlendirilmesi: A = 5-6 puan; B = 7-9 puan; C = 10-15 puan.

Sirozda serum HGF düzeyi artmıştır. Ancak siroz oluşturulan rat modelinde, matur HGF düzeyinin azalmış olduğu gösterilmiştir¹⁴. Sirozda artmış fibrozis nedeniyle hepatosit-matriks etkileşiminin bozulduğu dolayısıyla hepatositlerden HGFA sentezinin bozulduğu ve ayrıca parenkimal olmayan hücrelerden sentezlenen HGF’ün HGFA ile etkileşemediği düşünülmektedir⁴⁴. Sirozda HGF düzeyinin artması, parakrin etki gösteremeyen pro-HGF’ün serumda birikmesinin bir yansıması olarak değerlendirilmelidir. Sirotik ratlara ekzojen HGF verilmesinin, HGFA sentezini (expression) artırarak matur HGF oluşumunu sağladığı ve MAPK yolağı üzerinden sirotik karaciğerde proliferasyonu uyardığı gösterilmiştir⁴⁵.

Akut böbrek rejeksiyon modeline benzer olarak allojenik karaciğer transplantasyonu sonrası kronik allograft disfonksiyonu gelişen ratların tedavisinde ekzojen HGF kullanılmıştır. Böylece kronik allograft disfonksiyonun düşük doz takrolimus ile tedavisini mümkün olmuştur⁴⁶.

1. 5. d. HGF ve Karsinogenez

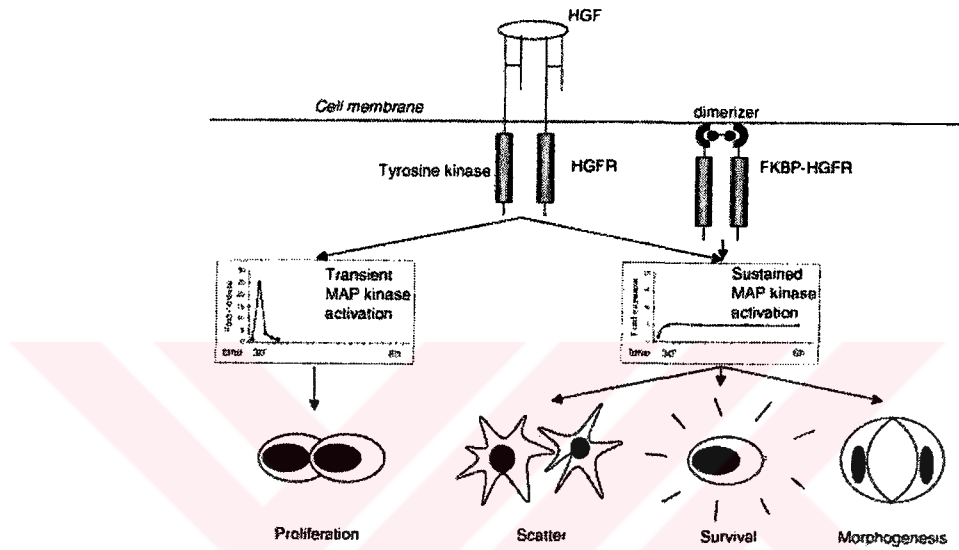
HGF'ün c-met ile kompleks oluşturması epitelial hücrelerinin büyüme ve hareketliliğini artırır. Ayrıca HGF, malign epitelial hücrelerin invazyon yapabilmesi için gerekli olan "matrix metalloproteinase" sentezini artırır. Diğer bir deyişle c-met yolağı tümör hücrelerinin büyümesini ve metastazını etkilemektedir. c-met geninin kalıtsal ya da kazanılmış mutasyonlarının c-met onkogeninin aşırı sentezine (overexpression) neden olduğu tiroid, meme, renal papiller, over, baş-boyun bölgesi, pankreas, mide kanserleri, rhabdomyosarkom ve HCC'da gösterilmiştir³¹. Kolo-rektal ve tirod kanserlerinde artmış karaciğer metastazı ve kötü prognoz, c-met aşırı sentezi ile ilişkilidir. Multiple myeloma hastalarında artmış serum HGF düzeyinin (>1.5 ng/ml) kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁴⁷.

İlginç olarak c-met onkogeninin rol oynadığı tümöröenez ligand bağımlıdır ve HGF antagonistleri tarafından baskılanabilir. Glioblastoma rat modellerinde HGF antagonisti olan NK4'nin intra-serebral verilmesiyle yapılan lokal tedavi, glioblastomanın büyümesi baskılanmaktadır⁴⁸. Benzer şekilde HepG2 hepatoma hücrelerinin invazyon özelliğinin aspirin ve NS-398 ile baskılandığı gösterilmiştir⁴⁹.

HGF'nin tümör karsinogenez ve metastazını güçlendirici özelliği ile çelişki oluşturacak şekilde HGF, reaktif oksijen ürünleri aracılığı ile sarkom hücrelerinde apoptozu uyarmaktadır. Benzer şekilde HGF, hepatoma hücrelerinin çoğalmasını baskılaya bilmektedir⁵⁰. Ratlarda diethylnitrosamin ile oluşturulan HCC'nın büyümesi HGF ile durdurulabilmektedir³³.

Klinik olarak HCC'da c-met onkogen mutasyonu sıkken HGF'ün ratlarda ve in-vivo olarak HCC büyümesini baskılaması çelişki oluşturmaktadır. Diğer yandan rekombinan HGF'ün pek çok potansiyel klinik kullanım alanının bulunması HGF-karsinogenez ilişkisinin aydınlatılmasını gerekli kılmaktadır. HGF, MAPK yolağını geçici (transient) aktive ettiğinde hepatositlerin çoğalması uyarılırken, uzun süreli (sustained) aktivasyon hepatositlerin farklılaşmasını (differentiation) ve canlı kalmasını (survival) sağlamaktadır⁵¹ (Şekil 1.3). Değişik düzeylerde HGF sentezleyen transgenik fare modeli de HGF'ün HCC gelişimindeki paradoks

etkilerinin açıklanmasında diğer bir ip ucunu oluşturmaktadır. Albumin geninin kontrolünde 1.5-5 ng/ml düzeyinde sentezlenen HGF, HCC metastazını baskılamaktadır. Diğer yandan metallothionein gen promotor kontrolünde serum HGF düzeyleri 5 kattan fazla arttığına ise HCC gelişimi hızlanmaktadır. Bu bulgular c-met uyarılma (signalling) düzeyinin karsinogenezi kontrol ettiğini göstermektedir³³.



Şekil 1.3. HGF'ün MAPK Yolağındaki Farklı Etkileşimleri – Boccaccio C ve ark. (51)'den alınmıştır.

1. 6. Hepatoselüler Karsinoma

HCC erişkin yaştaki primer karaciğer kanserlerinin %90'dan fazlasını oluşturur⁴³. Tüm dünyadaki kanserlerin %5'ten fazlasını HCC oluşturmakta ve her yıl 500 000'den fazla ölüme neden olmaktadır⁵². Amerika Birleşik Devletleri'nde 1980 öncesi ve 1990 sonrası karşılaştırıldığında HCC insidansının %70 ve mortalitesinin %41 arttığı saptanmıştır⁵³. Bu artışlar, hepatit C enfeksiyonuna bağlı siroz hastalarının sayısının artması ve sirozun diğer komplikasyonlarından kaynaklanan ölümlerin azalması sonucunda siroz hastaların yaşam süresinin uzamasıyla açıklanmaktadır^{53,54}.

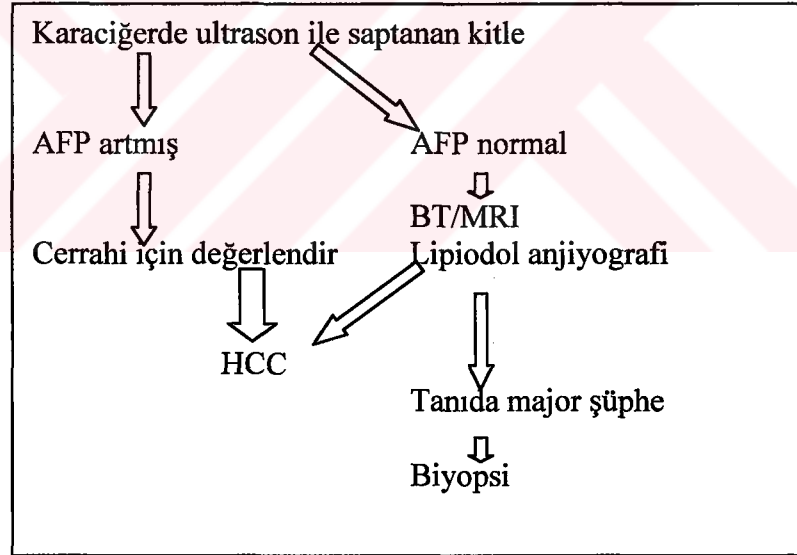
HCC, %75 siroz zemininde gelişmekte ve genellikle karaciğer içinde küçük nodul(ler) halinde başlamaktadır. Karaciğer transplantasyonu sırasında çıkartılan (eksplante edilen) karaciğerlerin %50-60'ında çok odaklı HCC saptanmış ve bunların en az %30'u görünlüleme yöntemleri ile saptanamamıştır⁵⁵. Benzer şekilde tarama programlarında saptanan HCC'lerin en az %20-60'ı çok odaklı tümörlerdir⁵⁶. HCC için tümörün iki kat büyüme süresinin (doubling time) tahmini olarak 1-19 ay arasında olup median süre 6 aydır⁵⁷. Hastaların yaşam süresini belirleyen en önemli iki faktör sirozun evresi ve tanı anında ki tümör çapıdır. Tedavisiz ortalama yaşam süresi CPTS A, B, C sirozlu hastalar için sırasıyla 20.6, 8.4 ve 6 aydır. Hiçbir tedavi yapılmaksızın 5 cm'den küçük tümörler için beklenen 1 ve 3 yıllık yaşam oranları, sırasıyla, %81-100 ve %17-21'dir⁵⁷.

Son 20 yılda HCC tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen beklenen yaşam süresinde belirgin iyileşme olamamıştır. Cerrahi (transplantasyon ya da karaciğer rezeksiyonu) tek küratif tedavi şekli olup hastaların ancak %20-25'i tanı anında küratif tedavi potansiyeli vardır. Bu nedenle HCC hastalarını erken saptayabilmek için tarama programları geliştirilmeye çalışılmaktadır. Siroz hastalarının 6 ayda bir ultrasonografi ve AFP ile HCC gelişimi yönünden taranması en çok kabul gören tarama programıdır⁵⁸. Ancak mevcut tarama programlarının hepsi 2cm'den küçük HCC odaklarını saptamada yeteriz kalmaktadır ve hiç birisinin maliyet-etkinlik analizleri ideal sınırlarda değildir^{54,59,60}.

British Society of Gastroenterology, HCC tanısı için aşağıdaki kriterleri ön görmüştür⁵⁷:

- Sirotik karaciğerde fokal lezyon kuvvetle muhtemel HCC'dir.
- Hastaların lokal yayılım ve metastaz yönünden ilk değerlendirmesi karaciğer ve toraks bölgelerini içeren bilgisayarlı tomografi (BT) ile olmalıdır.
- Kontrastlı magnetik rezonans görüntüleme (MRI) ya da lipiodol anjiyografi sonrası BT takibi karaciğerdeki lezyonun değerlendirilmesinde doğruluğu artırır.
- Tanısal biyopsi nadiren gereklidir ve %1-3 oranında tümör ekimi (seeding) olabilir. Cerrahi tedavi yapılabilme potansiyeli olan hastalarda mümkün olduğunca biyopsiden kaçınılmalıdır.

Sirotik karaciğerde ultrasonografi ile saptanan 2 cm'den büyük ve küçük kitlelerin, sırasıyla %95 ve %75 oranlarında HCC olma ihtimali vardır⁵⁷. Sirotik karaciğerde saptanan kitlelerin tanı algoritması Şekil 1.3'deki gibi olmalıdır.



Şekil 1. 4. Sirotik Karaciğerde Saptanan Kitlenin Araştırılması – Ohnishi Y ve ark. (57)'dan alınmıştır.

1. 7. Hepatoselüler Karsinomanın Otoimmün Karaciğer Hastalıkları ve Hepatosit Büyüme Faktörü ile İlişkisi (Tezin Hipotezi)

Hepatit B ya da C infeksiyonuna bağlı sirozlarda yıllık HCC gelişimi %3-5 (%0.5-12) gibi yüksek bir orandadır⁵⁷. Hepatit B virüs (HBV) proteinlerini sentezleyen transgenik fare modellerinde, sitotoksik T lenfositlerin kronik olarak oluşturduğu karaciğer hasarının HCC gelişimini artırdığı gösterilmiştir. Yeterince güçlü olduğunda HBV virüsünü karaciğerden temizleyebilen T hücre immün cevabı, virüsü etkili biçimde temizleyemediğinde kronik nekro-inflamatuvar bir süreç başlatarak pro-karsinogenik olmaktadır. Ayrıca karaciğerde virüsün replikasyonunu sınırlayan inflamatuvar cevabı güçlendiren pek çok sitokin, hepatositlerin yenilenmesine de katkıda bulunmaktadır. Sonuç olarak faydalı ve potansiyel olarak pro-karsinogenik immün cevab arasında hassas bir denge vardır¹⁰.

Sirozun varlığı HCC gelişimi için en önemli risk faktörüdür. Diğer yandan AIH ve PSK'e bağlı sirozu olan erkek ve kadınlar ile PBS'a bağlı sirozu olan kadınlarda genel olarak HCC riski düşüktür^{25,31}. Literatürde bugüne kadar sadece 28 tane AIH zemininde gelişen HCC hastası rapor edilmiş olup yıllık AIH hastalarında yıllık HCC gelişim oranının %0.5-1 olduğu hesaplanmıştır^{57,61}. OIH'li hastalarda eğer Hepatit C infeksiyonu yoksa, immün supresif tedavi ve tedaviyle yaşam süresinin uzamasına rağmen HCC sıklığının artmadığı gösterilmiştir. Bu konunun AIH'e bağlı sirozlu hastaların HCC gelişimi yönünden taranması sırasında göz önünde bulundurulması gerektirir^{61,62}. PBS'e bağlı sirozlu kadın hastalarda (PBS hastalarının %90'dan fazlasını temsil etmektedir) HCC riski düşük olmakla birlikte erkeklerde HCC riski alkolik hepatite benzerdir^{63,64}.

Kronik hepatit C hastalarında HCC taraması için AFP >20 µg/L kullanıldığında özgüllük %41-65 ve duyarlılık %80-90'dır⁶⁵. Diğer yandan HCC için tanısal olduğu kabul edilen AFP >200 µg/L'nin özgüllüğü çok yüksekken (%99-100) duyarlılığı %20-45'dir. Kronik hepatit C ve siroz hastalarında karaciğerin karsinogenik durumunu HGF'ün AFP'den daha iyi gösterdiği ileri sürülmüştür. Serum HGF düzeyi, HCC geliştirmemiş kronik hepatit C ve siroz hastalarının ölçülebilir sınırın altında (0.3 ng/ml) iken HCC hastalarının hepsinde bu sınırın

üzerinde bulunmuştur. Ayrıca 5 yıllık prospektiv takipte kumulatif HCC insidansı, HGF düzeyi düşük (51 hasta) ve yüksek (20 hasta) hastalarda, sırasıyla %3 ve %70 olarak belirlenmiştir. Ayrıca HGF düzeyi 0.6 ng/ml'nin üzerinde olan tüm hastalarda -AFP normal dahi olsa- HCC'in bulunduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde serum AFP ve HGF düzeyleri arasında korelasyon saptanamamıştır⁶⁶.

Bu çalışmanın amacı HCC riskinin yüksek olduğu hepatit B ile bu riskin düşük olduğu OİKH'nda serum HGF düzeylerini karşılaştırarak HCC riski ile serum HGF düzeyi arasında bir ilişki olup olmadığını değerlendirmektir.



GEREÇ ve YÖNTEMLER

Hacettepe Üniversitesi, gastroenteroloji polikliniğinde 2001-2003 tarihleri arasında OİKH tanısı ile izlenen hastalar çalışmaya alındı. Kontrol grubları fonksiyonel gastrointestinal yakınmaları olan sağlıklı kişiler, HBV taşıyıcıları, ve kronik hepatit B hastaları arasından oluşturuldu. Hastalar, Hacettepe Üniversitesi Etik Kurulu tarafından uygun görülen bilgi ve onay formunu imzaladıktan sonra çalışmaya alındı.

Hastaların dosyaları demografik bilgiler, ilk başvurudaki şikayetler, eşlik eden diğer hastalıklar, tanı anındaki fizik inceleme ve laboratuvar bulguları yönünden retrospektif olarak incelendi. kullanılarak OİKH tanısı ile izlenen her hastanın AİH tanısı yönünden puanı düzeltilmiş AIHG puanlama sistemi hesaplanarak hesaplandı. Hastalar ilaca ve alkolle bağlı transaminaz yüksekliği, viral, otoimmün ve metabolik nedenler yönünden araştırıldı. Tüm hastalarda klinik ve ultrasonografik olarak HCC'nin olmadığı gösterildi.

OİKH hastaları ve kontrol gruplardan alınan serum örnekleri -20C'de saklandı. Serum HGF düzeyleri, Biosource Enzyme Linked Immuno Sourbant Assay (ELISA) (International Immunoassay kit, California, USA) yöntemi kullanılarak ölçüldü. Ölçüm için kullanılan 8 adet HGF standardı 0-10 000 pg/ml arasında hazırlandı. 50 µL serum, 50 µL buffer ve 50 µL biotin- anti-HGF ile 2 saatoda ısısında inkube edildi. Solusyon aspire edildikten sonra 4 kez yıkama yapıp 100 µL "streptavidin-HRP working solution" ile oda ısısında 30 dakika inkubasyon yapıldı. Solusyon aspire edildikten sonra 4 kez yıkama yapıp 100 µL "stabilized chromogen" ile oda ısısında ve karanlıkta 30 dakika inkubasyon yapıldı. 100 µL "stop solution" eklendikten sonra ölçümler 450nm optik dansite kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ng/ml olarak değerlendirildi.

Serum AFP düzeylerinin ölçümü için satın alınan kit laboratuvardaki teknik sorunlar nedeniyle kullanılmadı. Bu nedenle hastaların en son kontrollerinde rutinde kullanılan Immulite ELISA (2000 AFP, Los Angeles, USA) yöntemi ile ölçülen serum AFP düzeyleri ile değerlendirme yapıldı.

İstatistik değerlendirme Oneway Anova, Mann-Wihitney U, Kruskal-Wallis and “independent samples t test” kullanılarak yapıldı. p değerinin <0.05 bulunması anlamlı kabul edildi. Bütün analizler için SPSS 10.0 yazılım programı kullanıldı.

Tablo 2. 2. OİH Tanısı İçin Düzeltilmiş AIHG Puanlama Sistemi.

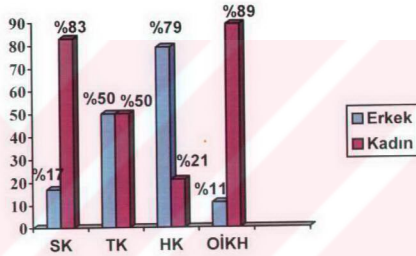
Klinik Özellik	Puan
1. Kadın olma	+2
2. ALP:AST	
<1.5	+2
1.5-3.0	0
>3.0	-2
3. Serum globin ya da Ig G artış oranı	
>2.0	+3
2.0-1.5	+2
1.5-1.0	+1
<1.0	0
4. ANA, SMA, LKM-1	
>1:80	+3
1:80	+2
1:40	+1
<1:40	0
5. İlaç öyküsü	
Var	-4
Yok	+1
6. Histolojik bulgular	
Porto-parenkimal inflamasyon	+3
Lenfoplazmositer infiltrasyon	+1
Roset oluşumu	+1
Yukardakilerin hiçbiri	-5
Bilier değişiklikler	-3
Diğer değişiklikler	-3
7. Diğer otoimmün hastalıklar	+2
8. AMA >1:40	-4
9. Viral hepatit belirleyicileri	
Pozitif	-3
Negatif	+3
10. Steroid tedavisine cevap var	+2

Toplam puanın değerlendirilmesi: Tedavi öncesi >15 ya da tedavi sonrası >17 olması kesin OİH tanısı koydururken tedavi öncesi 10-15 ya da tedavi sonrası 12-17 olması muhtemel OİH tanısı koydurur.

BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 28 OİKH hastasından 11 tanesi (%39) OİH, 12 tanesi (%43) PBS ve 5 tanesi (%18) PSK tanısıyla izlenmekte idi. Kontrol grupları ise fonksiyonel gastrointestinal yakınmaları olan 13 sağlıklı kişi (sağlıklı kontrol (SK)), 12 HBV taşıyıcısı (taşıyıcı kontrol (TK)), ve 19 kronik hepatit B hastasından (hepatit B kontrol (HK)) oluşturuldu.

OİKH grubu cinsiyet dağılımı açısından SK grupları benzer ($p=0.606$) iken TK ve HK gruplarından farklı (sırasıyla $p=0.007$ ve $p=0.000$) idi. OİKH ve SK gruplarında kadın hastalar çoğunlukta iken HK grubunda erkekler fazla idi.



Şekil 3.1. Hastaların Cinsiyet Dağılımı.

Tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde ortalama yaşı 40.7 ± 13.5 (en küçük: 18, en büyük: 79) idi. SK grubu (33.1 ± 7.3) istatistiksel olarak anlamlı biçimde OİKH grubundan (47.3 ± 14.7) daha gençti ($p=0.011$). Diğer gruplarda yaş dağılımı benzerdi.

Ortalama izlem süresi SK, TK, HK ve OİKH grupları için sırasıyla 6.1 ± 2.7 , 10.1 ± 2.4 , 29.5 ± 32.9 , ve 78.4 ± 71.8 ay olarak hesaplandı. Tüm vakalar birlikte değerlendirildiğinde ortalama izlem süresi 44.3 ay (izlem aralığı: 2-312 ay) idi. OİKH grubunun izlem süresi diğer tüm gruplardan istatistiksel anlamlı biçimde daha uzundu ($p:0.000$).

Hastaların hiçbirinde dekompanze siroz mevcut değildi. SK ve TK gruplarında tanı anındaki ve en son kontroldeki AST, alanin transaminaz (ALT), gama-glutamil transpeptidaz (GGT), ALP, total bilirubin ve albumin değerleri normal sınırlarda idi. Bu parametreler HK ve OİKH gruplarında karşılaştırıldığında farklılık tanı anındaki GGT (sırasıyla 23.4 ± 39.2 ve 224 ± 202.9 , $p=0.000$) ve albumin (sırasıyla 4.2 ± 0.7 ve 3.7 ± 0.6 , $p=0.02$) değerleri ile en son kontroldeki ALP (sırasıyla 211.4 ± 85.7 ve 338.8 ± 215.1 , $p=0.009$) değerinde saptandı. HK ve OİKH gruplarının son kontrollerindeki trombosit ve INR değerleri benzerken OİKH grubunun hemoglobin değeri istatistiksel anlamlı biçimde HK grubundan düşüktü (sırasıyla 12.5 ± 1.6 ve 14.8 ± 1.5 , $p=0.000$).

Akut faz reaktanları olan kompleman 3-4, c-reaktif protein, anti-streptosin O, seruloplazmin ve alfa-1 anti-tripsinin düzeyleri yönünden gruplar arasında fark saptanamadı.

Serum lipid düzeyleri yönünden gruplar benzer olup tüm vakalar için ortalama serum trigliserid 112 ± 46 mg/dl, LDL kolesterol 104 ± 68 mg/dl, HDL kolesterol 56 ± 18 mg/dl olarak saptandı.

OİKH grubunda karaciğer enzim yüksekliğinin ilk kez saptanmasından tanı konuluncaya kadar geçen sürenin ortalaması 30.5 ± 38.8 ay ve ortancası 16 ay (en az: 1 ay, en fazla: 182 ay) idi. OİKH grubunda 8 (%28.6) hastada karaciğer enzimlerinde yükseklik tesadüfen saptanmıştır. Halsizlik, sarılık, sağ üst kadran ağrısı ve kaşıntı 3'er (%10.7) hastada başvuru nedeniyle 6 (%21.4) hasta diğer şikayetlerle başvurmuştur.

OİKH grubunda fizik inceleme 14 (%50) hastada normal sınırlarda bulunmuştur. Hepatomegali 4 (%14), splenomegali 3 (%11), vitiligo 2 (%7) hastada ve 1'er (%3.5) hastada hirsutizm, hiperpigmentasyon ve de spider hemanjiyom saptanmıştır.

Eşlik eden diğer Oİ hastalıklar açısından bakıldığında diabetes mellitus tip 1, vitiligo, ülseratif kolit 2'şer (%7) hastada ve Hashimoto tiroiditi, atrofik gastrit, skleroderma, sjögren sendromu 1'er (%3.5) hastada mevcuttu. Birer hastada OİKH dışında toplam 4 ve 3 değişik Oİ hastalık birarada bulunduğu saptandı. Ayrıca OİKH hastalığına eşlik eden diğer hastalıklar değerlendirildiğinde 3'er (%10.7) hastada hipertansiyon, diabetes mellitus tip 2, basit noduler guatr ve 1'er hastada ailesel akdeniz ateşi, migren, sinuzit mevcuttu.

Karaciğer biyopsileri dosyadaki raporlara dayanarak değerlendirildi. OİKH grubunu karaciğer biyopsileri raporları değerlendirildiğinde 13 (%46) hepatitik tip zedelenme, 12 (%43) safra kanalikül hasarı, 3 (%10.7) yağlanma ve 2 (%7) granülom saptandı.

Endoskopik retrograd kolanjiyo-pankreatografi, 11 hastaya (6 PBS ve 5 PSK) yapılmıştır. Tüm PSK hastalarında ve 4 PBS hastasında intra-hepatik safra kanallarında düzensizleşme saptanırken, 1 PBS hastasında kolelitiazis ve bir diğerinde ise normal bulgular olduğu rapor edilmiştir.

OİKH grubunun dosyada kayıtlı abdominal ultrasonografilerinde saptanan bulgular Tablo 3.2'deki gibidir.

Tablo 3. 1. OİKH Grubunun Abdominal Ultrasonografi Bulguları.

Bulgular	Sayı (%)
Yağlı karaciğer	7 (%25)
Hepatomegali	6 (%21.4)
Splenomegali	5 (%17.9)
Portal hipertansiyon	5 (%17.9)
Kolelitiazis, safra çamuru	5 (%17.5)
İntra-hepatik safra yollarında genişleme	3 (%10.7)
Normal bulgular	3 (%10.7)
Hiler lenfadenopati	2 (%7)
Karaciğer/dalakta basit kist	1 (%3.5)
Safra kesesinde polip	1 (%3.5)
Karaciğerde kalsifikasyon	1 (%3.5)

OİKH grubunda, dosya verilerine dayanarak düzeltilmiş AIHG puanlama sistemine göre OİH tanısı yönünden değerlendirildiğinde toplam puanların çok düşük olduğu görüldü. Düzeltilmiş AIHG puanlama sistemine göre hiçbir hastada ÖS saptanamazken sadece 1 hasta muhtemel OİH tanısı aldı (Tablo 3.3).

Tablo 3. 2. OİKH Grubunun Yeni AIHG Puanlamasına Döre Değerlendirilmesi.

Hasta	Tanı	1*	2*	3*	4*	5*	6*	7*	8*	9*	10*	Toplam
ŞE	OİH	2	-2	?	3	1	-3	0	0	3	0	4
DT	OİH	2	0	?	0	1	-3	0	0	3	2	5
KK	OİH	2	-2	0	1	1	3	0	-4	3	2	6
HS	OİH	2	-2	?	0	1	-3	0	0	3	2	3
NO	OİH	2	2	2	0	1	-3	0	-4	3	0	3
EK	OİH	2	-2	?	0	1	-3	2	0	3	?	3
MS	OİH	0	0	3	3	1	3	0	0	3	2	15
HM	OİH	2	-2	?	0	1	-3	2	0	3	2	5
SE	OİH	2	2	3	0	1	-3	0	0	3	2	10
AU	OİH	2	-2	2	1	1	-3	2	0	3	?	6
KA	OİH	2	-2	?	?	1	3	0	?	3	?	7
AD	OİH	2	-2	0	0	1	-3	0	-4	3	?	-3
SA	PBS	2	-2	0	0	1	-3	0	0	3	?	1
SA	PBS	2	-2	0	0	1	-3	0	0	3	?	1
MK	PBS	2	-2	?	3	1	-3	2	-4	3	0	2
AÇ	PBS	0	-2	?	?	1	-3	0	0	3	0	-1
ZM	PBS	2	-2	?	?	1	-3	0	?	3	0	1
NG	PBS	2	0	?	?	1	-3	0	0	3	0	3
Zİ	PBS	2	-2	0	0	1	-3	0	-4	3	0	-3
LA	PBS	2	-2	?	?	1	-3	?	?	3	0	1
AÖ	PBS	2	-2	0	2	1	-3	2	-4	3	0	1
DP	PBS	2	-2	0	3	1	-3	0	0	3	0	4
NS	PBS	2	-2	2	?	1	-3	0	?	3	0	3
AÖ	PSK	2	-2	0	0	1	-3	0	0	3	0	1
NA	PSK	2	-2	0	0	1	-3	2	0	3	2	5
CK	PSK	2	-2	2	0	1	-3	2	0	3	0	5
HY	PSK	2	-2	0	0	1	-3	0	0	3	0	1
CA	PSK	0	-2	3	1	1	-3	0	0	3	0	2

* , parametreler Tablo 2.2'deki sıraya göre değerlendirildi; ?, bilinmiyor.

Düzeltilmiş AIHG puanlama sistemi dikkate alınmaksızın, yeni ÖS tanımları kullanılarak tanılar gözden geçirildiğinde OİKH grubundaki hastaların %50'sinde (14/28) tanının değiştiği görüldü (Tablo 3.4). Ayrıca hastaların %35.7'sinde tanıda

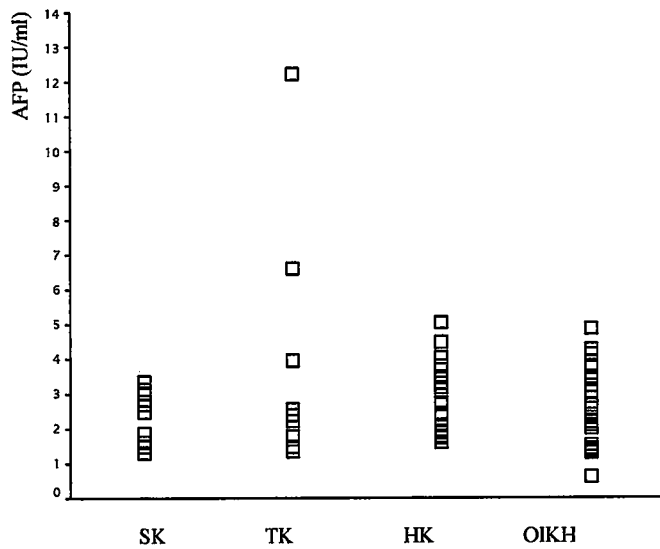
değişiklik oluşturmayacak düzeylerde mevcut karaciğer hastalığından farklı OİKH'na ait otoantikörlerin pozitifliği ya da immunglobin yüksekliği saptandı.

Tablo 3.3. Vakaların İzlemde Oldukları ve Yeni Tanımlamalara Göre Aldıkları Tanıların Dağılımı.

Yeni Tanılar	Eski Tanılar			Toplam Sayı (%)
	OİH	PBS	PSK	
OİH	6	0	0	6 (21.4)
PBS	0	6	0	6 (21.4)
PSK	0	0	2	2 (7.1)
OİH/PBS	2	1	0	3 (10.7)
OİH/PSK	1	0	3	4 (14.3)
OİK	0	1	0	1 (3.6)
OİSK	0	4	0	4 (14.3)
SCKH	1	0	0	1 (3.6)
NASH	1	0	0	1 (3.6)
Toplam Sayı(%)	11 (39)	12 (43)	5 (18)	28 (100)

OİK, otoimmün kolanjiyopati; OİSK, otoimmüne sklerozan kolanjit; SCKH, steroide cevaplı kriptojenik hepatit; NASH, non-alkolik steatohepatit.

Tüm hastalarda serum AFP düzeyleri, HCC gelişimi için anlamlı kabul edilen en düşük düzey olan 20 IU/ml'nin altında idi (ortalama \pm SD = 2.77 ± 1.61) (Şekil 3.2). Serum AFP düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanamadı ($p=0.496$) (Tablo 3.5).



Şekil 3.2. Hasta Gruplarında Serum AFP Düzeyleri.

HK ve OİKH gruplarında serum HGF düzeyleri SK grubuna göre yaklaşık 1.5 kat artmış olmakla birlikte gruplar arasında serum HGF düzeyleri yönünden istatistiksel anlamlı farklılık saptanamadı ($p=0.264$) (Tablo 3.5). Ayrıca HK ve OİKH grupları serum HGF düzeyleri açısından benzerdi ($p=0.57$).

Tablo 3. 5. Hasta Gruplarında Serum AFP ve HGF Düzeylerinin Karşılaştırılması.

Gruplar	AFP (IU/ml)			HGF (ng/ml)		
	Ortalama	SD	p	Ortalama	Min.-Maks.	p
SK	0.33	0.16	0.496	0.88	0.55-1.15	0.264
TK	0.42	0.28		1.07	0.79-1.46	
HK	0.44	0.15		1.31	0.59-4.53	
OİKH	0.37	0.22		1.31	0.54-4.53	

TARTIŞMA

HGF çeşitli hücreler üzerinde pek çok farklı biyolojik etki oluşturur; hücre büyümesinin uyarılması, hücre hareketliliğinin artırılması, hücre farklılaşmasının uyarılması ile morfolojik değişikliklerin oluşturulması. Bütün bu etkiler HGF'ün, bir c-met proto-onkogen ürünü olan transmembran tyrozin kinaz reseptörüne bağlanarak onun aktive etmesi sonucunda oluşur⁶⁷. Hem sirozlu hastalarda hemde HCC geliştiğinde serum HGF düzeyleri artmaktadır^{31,44,66,68}. Sirozda HGF aktivasyonu bozulduğu için artmış serum düzeylerine rağmen karaciğer yenilenmesi gerçekleşmemektedir. HCC'de ise hem karsinogenetik değişikliğe uğramış hepatositler hem de kanser gelişimine karşı immün cevap oluşturan hepatosit dışı hücreler HGF sentezlemektedir. HGF'ün insan hepatoma hücrelerinde invazyonu uyardığı⁶⁹ ve HCC hastalarında yüksek serum HGF düzeylerinin tümör metastazı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁷⁰. Ayrıca bazı HCC hastalarında c-met proteininin aşırı sentezlendiği (overexpression) ve yüksek c-met düzeylerinin artmış karaciğer içi metastaz ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir⁷¹. Bu bulgular insan hepatoma hücrelerinin metastaz ya da invazyonunda HGF/c-met sisteminin rol oynadığını düşündürmektedir.

Tüm dünyada HCC sıklığı ve dolayısıyla HCC'ye bağlı ölümler giderek artmaktadır. HCC, sirozda yaşam süresini belirleyen en önemli komplikasyon haline gelmiştir^{61,64,23}. Diğer yandan bugün için HCC için küratif tedavi, ancak erken evrede tanı konulan ve cerrahi yapılabilen hastalarda mümkün olmaktadır⁵⁸. Erken evre HCC hastalarının saptanması, HCC gelişimi için yüksek risk taşıyan hasta gruplarının tarama programlarına alınması ile mümkün gibi gözükse de mevcut tarama programlarının hiçbirisi ideal değildir^{54,59,60}. Siroz hastalarının 6 ayda bir ultrasonografi ve AFP ile HCC gelişimi yönünden taranması en çok kabul gören tarama programıdır⁵⁸. HCC taraması için AFP'in üst sınırı olarak >20 µg/L kullanıldığında duyarlılık %41-65'tir^{59,65} iken ultrasonografinin duyarlılığı ise %34-100 gibi geniş bir aralıktadır⁶⁵. HCC gelişimini göstermede "pozitif prediktif değer" AFP için %12 iken ultrasonografi için %78'dir⁶⁵. Bu çalışmada tüm hastaların serum AFP düzeyi 20 IU/ml'nin altında saptandı ve ultrasonografi ile hiçbir hastada HCC şüphesi uyandıran lezyon mevcut değildi.

Diğer yandan HGF/c-met sisteminin HCC gelişimindeki önemine gösteren verilere paralel olarak HGF'ün karaciğerin karsinogeneze yatkınlığını AFP'den daha iyi gösteren bir serum belirteci olduğu ileri sürülmüştür¹. Bu çalışmada HCC gelişimi yönünden düşük riske sahip olan OİKH tanısı almış hastalarının^{7,57,61,72} ve HCC gelişimi yönünden yüksek risk grubundaki kronik hepatit B hastalarının⁵⁷ serum AFP ve HGF düzeyleri karşılaştırıldı. Böylelikle serum HGF düzeylerinin, bu iki hasta grubundaki farklı HCC gelişim riskini ne kadar yansıttığı değerlendirildi.

Altta yatan karaciğer hastalığı siroz varlığından bağımsız olarak HCC gelişim riskini değiştirmektedir. Viral hepatitlerde ve alkolik hepatitte fibrozis derecesine göre yıllık HCC gelişimi %3-5 (%0.5-12) gibi yüksek bir oranda⁵⁷ iken OİKH'na bağlı sirozlarda genel olarak HCC riski düşüktür^{7,57}. Bu farklılığın nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır. Karaciğerde virüsün replikasyonunu sınırlayan inflamatuvar cevabı güçlendiren pek çok sitokin, hepatositlerin yenilenmesine de katkıda bulunmaktadır. Yeterince güçlü olduğunda virüsleri karaciğerden temizleyen T hücre immün cevabı, virüsleri etkin biçimde temizleyemediğinde kronik nekro-inflamatuvar bir süreç başlatarak pro-karsinogenik olmaktadır. Viral ve alkolik hepatitlerde görülen artmış HCC gelişiminin bir nedeni de virus ya da alkolün hepatosit genomu üzerindeki direk karsinogenetik etkisi olabilir. Literatürde farklı karaciğer hastalıklarına bağlı olarak gelişen sirozlardaki farklı HCC görülme sıklığının patofizyolojisini açıklamaya yönelik çalışma mevcut değildir. İlk kez bu çalışmada hepatosit yenilenmesinin bir belirteci olan serum HGF düzeyleri ile HCC gelişim riski aralarındaki ilişki değerlendirildi.

OİKH, hepatosit ve bilier hücreleri hedef alan otoantikör oluşumu ile karakterize OİH, PBS, PSK, ve ÖS'dan oluşan geniş bir grup karaciğer hastalığını içerir¹⁵. OİKH; patofizyolojilerinin tam aydınlatılmamış olması, tanı kriterlerinin kesin olmaması ve toplumdaki nokta prevalansı 13-20/100 000 gibi düşük bir oranda olması^{7,15} nedeniyle araştırma yapılması zor bir hastalık grubudur. Nitekim bu çalışmaya dahil edilen 11 OİH, 12 PBS ve 5 PSK hastası yeni tamlamalara göre gözden geçirildiğinde hastaların %50'sinde tanı değişmiştir.

Karaciğer hastalarında HCC gelişim riskini ve HCC geliştikten sonra sağ kalım süresini belirleyen en önemli faktör sirozun varlığı ve evresidir²⁵. Bu çalışmada patolojik değerlendirme, hastaların dosya kayıtlarına dayanması nedeniyle siroz varlığını sağlıklı bir biçimde yansıtmamaktadır. Ancak hastalar CTPS ile evrelendirildiğinde OİKH ve HK grupları benzerdi ve hiçbir hastada dekompanze siroz mevcut değildi. Bu nedenlerle OİKH ve HK gruplarında karaciğer hastalığının ve dolayısıyla HCC gelişim riskinin benzer olduğu varsayıldı.

HCC erkeklerde kadınlara göre daha sık olup yaşla birlikte sıklığı artmakta⁵⁷ iken literatürde cinsiyet ve yaş ile HGF arasında bir ilişki bildirilmemiştir. OİKH grubundan erkek hastaların oranı (% 11), HK grubundan daha az (%79) iken bu iki grubun yaş dağılımları ise benzerdi.

Hastaların serum HGF düzeyleri 0.54-4.53 ng/ml değer aralığında saptandı. Ortalama serum HGF değerleri SK (0.88 ng/ml) ve TK (1.07 ng/ml) gruplarına göre HK ve OİKH (1.31 ng/ml) gruplarında artmış olmakla birlikte fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Ayrıca serum HGF düzeylerinde kontrollere göre 2-3 kat artış saptanan hastaların HCC gelişimi açısından prospektif takibi gerekmektedir. Bu hastalarda HCC gelişimi, HGF-HCC ilişkisinin aydınlatılmasında ve HGF'nin erken evre HCC tanısındaki yerinin belirlenmesinde önemlidir.

Yamagamim ve ark. serum HGF düzeyinin 0.3 ng/ml'nin üzerinde olmasının artmış HCC gelişim riskini gösterdiği ve 0.6 ng/ml'nin üzerindeki değerlerin ise HCC için tanısal olduğu bildirmiştir⁶⁶. Ancak bu çalışmada HGF ölçümü için kullanılan kitin Yamagamim ve ark. çalışmasındakinden farklıdır. Bu çalışmada kullanılan kit ile 0-10 ng/ml arasındaki HGF düzeylerini ölçülebilir iken Yamagamim ve ark. kullandığı kit ile 0.3 ng/ml'nin altındaki değerler ölçülememektedir. Dolayısıyla her iki çalışmanın sonuçlarının direkt karşılaştırılması mümkün değildir. Nitekim bu çalışmada serum HGF düzeyleri tüm sağlıklı kontroller ve HBV taşıyıcılarında, Yamagamim ve ark.'nın artmış HCC riski için önerdiği düzeylerin üzerinde ölçülmüştür.

Serum HGF düzeyi OİKH ve HK gruplarında sağlıklı ve taşıyıcı kontrollere göre –istatistiksel fark oluşturmamakla birlikte- artmış bulundu. Karaciğer hastaların kontrollere göre artmış serum HGF düzeyleri karaciğerde devam etmekte olan hepatosit yıkım-yenilenme sürecini yansıtıyor ya da karaciğerdeki karsinogenetik gelişimi gösteriyor olabilir.

Serum HGF düzeylerinin hepatosit yıkım-yenilenme sürecinin sonunda gelişen sirozun bir göstergesi olarak kabul edilirse, OİKH ve HK gruplarında serum HGF düzeylerinin benzer olması altta yatan karaciğer hasarının dolayısıyla hepatosit yenilenmesinin benzer düzeyde olması ile açıklanabilir. Nitekim çalışmada bu hasta gruplarının CTPS benzerlik göstermekteydi.

Karaciğer hastalığı zemininde oluşan karsinogenetik gelişime bağlı olarak serum HGF düzeylerinin arttığı düşünülebilir. Bu durumda HCC gelişimi yönünden farklı riske sahip olan OİKH ve HK gruplarında serum HGF düzeyinin benzer olması gruplardaki hasta sayılarının azlığı nedeniyle gruplar arasındaki farkın gösterilememesi ile açıklanabilir. Özellikle OİKH grubunun heterojen bir hastalık grubu olması muhtemel farkı maskeleyebilir. Daha çok sayıda OİKH bulunan hastalarla ya da sadece bir grup otoimmün karaciğer hastalığıyla (örneğin OİH) bir çalışma yapıldığında fark saptanabilir.

Sonuç olarak bu çalışmada serum HGF düzeyleri OİKH ve hepatit B hastalarında sağlıklı ve taşıyıcı kontrollere göre artmış bulunmuştur. Serum HGF düzeylerinin OİKH ve hepatit B hastaların benzer oranda artması altta yatan karaciğer hasarının benzer oluşu ile açıklanabilir. Ancak serum HGF düzeylerinin HCC gelişim riskinin bir göstergesi olarak rolünün daha net ortaya konulabilmesi için daha çok sayıda homojen bir grup otoimmün karaciğer hastalarını içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

Hacettepe Üniversitesi, gastroenteroloji polikliniğinde 2001-2003 yılları arasında OİKH tanısı ile izlenen hastaların klinik özellikleri ve tanıları gözden geçirilmiştir. OİKH tanısıyla izlenen hastaların serum HGF ve AFP düzeyleri, sağlıklı kontroller ve HBV enfeksiyonu bulunan hastalar ile karşılaştırılmıştır.

Bulgular:

- OİKH tanısı alan hastaların çoğunu kadınlar (%89) oluşturmakta olup OİH %39, PBS %43 ve PSK %18 oranlarındadır.
- OİKH tanısı alan hastaların çoğunluğunda tesadüfen (%28.6) veya diğer şikayetler için araştırılırken (%21.4) karaciğer enzim yüksekliği saptanan hastalardır.
- OİKH tanısı konuluncaya kadar geçen sürenin ortancası 16 ay gibi uzun bir süredir.
- OİKH tanısı alan hastaların hiç birinde dekompanse siroz bulunmayıp, ortalama 78.4 aylık izlem süresinde CTPS'nda kötüleşme saptanmamıştır.
- Dosya verilerine dayanılarak düzeltilmiş AIHG puanlama sistemine göre hesaplanan toplam puanlar OİH tanısında yetersiz kalmaktadır.
- OİKH tanısı alan hastalar yeni kavramlara göre tanıları gözden geçirildiğinde hastaların %46'sına ÖS tanısı konulmuştur.
- Tüm hastalarda serum AFP düzeyleri, HCC gelişimi için anlamlı kabul edilen en düşük düzey olan 20 IU/ml'nin altındadır.
- HK ve OİKH gruplarında serum HGF düzeyleri SK grubuna göre yaklaşık 1.5 kat artmış olmakla birlikte gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Jacobson DL, Ganger SJ, Rose NR ve ark. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmun diseases in the United States. *Glin Immunol Immunopathol.* 1997; 84: 223-43.
2. Wraith DC, Goldman M, Lambert PH. Vaccination and autoimmun disease: what is evidence? *Lancet.* 2003; 362: 1659-66.
3. Buskila D, Shoenfeld Y (1995). Disorders of the immun systemleading to autoimmunity. "Multi-systemic Autoimmun Diseases" (Ed. L Kater, H Baart de la Faille) **de**, Elsevier Science, Amsterdam, s. 1-15.
4. Urban L, Bessenyei B, marka M, ve ark. On the role of aging in the etiology of autoimmunity. *Gerontology.* 202; 48: 179-84.
5. Splengler U. Unravelling complexity- the scientific basis of genetic predisposition in autoimmun liver disease. *J hepatology.* 2001; 35: 127-9.
6. Czaja AJ, Santrach PJ, Moore SB. Shared genetic risk factors in autoimmun liver disease. *Dig Dis Sci.* 2001; 46: 140-7.
7. Feld JJ, Heathcote EJ. Epidemiology of autoimmun liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003; 18: 1118-28.
8. Czaja AJ, Norman GL. Autoantibodies in the diagnosis and management of liver disease. *J Clin Gastroenterol.* 2003; 37: 315-29.
9. Abreu MT. Immunologic regulation of toll-like receptors in gut epithelium. *Curr Opin Gastroenterol.* 2003; 19: 559-64.
10. Bertolino P, Klimpel G, Lemon SM. Hepatik inflamation and immunity: a summary of a conference on the function of the immune system within the liver. *Hepatology.* 2000; 31:1374-8.
11. Li Z, Diehl AM. Innate immunity in the liver. *Curr Opin Gastroenterol.* 2003; 19: 565-71.

12. Sutton I, Neuberger J. Primary biliary cirrhosis: seeking the silent partner of autoimmunity. *Gut*. 2002; 50: 743-6.
13. Palmer JM, Kirby JA, Jones DEJ. The immunology of primary biliary cirrhosis: the end of the beginning? *Clin Exp Immunol*. 2002; 129: 191-7.
14. Nishio A, Keefe EB, Gershwin ME. Immunopathogenesis of primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 2002; 22: 291-302.
15. Gish RG, Mason A. Autoimmun liver disease. Current standarts, future directions. *Clin Liver Dis*. 2001; 5: 287-334.
16. Woodward J, Neuberger J. Autoimmun overlap syndromes. *Hepatology*. 2001; 33: 994-1002.
17. Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmun hepatitis. *Hepatology*. 2002; 36: 479-97.
18. Johnson PJ, McFarlane IG, Alvarez F, ve ark. Meeting report. International autoimmun hepatitis group. *Hepatology*. 1993; 25: 55-63.
19. Obermayer-Straub P, Strassburg CP, manns MP. Autoimmun hepatitis. *J Hepatology*. 2000; 32 (Suppl 1):181-97.
20. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, ve ark. International autoimmun hepatitis groupreport: review of criteria for diagnosis of autoimmun hepatitis. *J Hepatol*. 1999; 31: 929-38.
21. Talwarkal JA, Keach JC, Angulo P, ve ark. Overlap of autoimmun hepatitis and primary biliary cirrhosis: an evaluation of a modified scoring system. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97: 1191-7.
22. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnaagle JH, ve ark. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology*. 1994; 19: 1513-20.
23. Talwarkar JA, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. *Lancet*. 2003; 362: 53-61.

24. James OFW (2000). Definition and epidemiology of primary biliary cirrhosis. "Primary biliary cirrhosis" (Ed. J Neuberger) de, West End Studios, Eastborn, s. 53-59.
25. Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2000. 31; 1005-13.
26. Paumgartner G. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis: treat early to slow progression. *J Hepatology*. 2003; 39: 112-4.
27. Vera A, Moledina S, Gunson B, ve ark. risk factors for recurrence of primary sclerosing colangitis if liver allograft. *Lancet*. 2003; 360: 1943-4.
28. Michapoulos GK, DeFrances MC. Liver regeneration. *Science*. 1997; 276: 60-66.
29. Court FG, Wemyss-Holden SA, Dennison AR, ve ark. the mystery of liver regeneration. *Br J Surg*. 2002; 89: 1089-95.
30. Lida I, Johkura K, Teng R, ve ark. Immunohistochemical localization of hepatocyte growth factor activator (HGFA) in developing mouse liver tissues: heterogenous distribution of HGFA protein. *J Histochem Cytochem*. 2003; 51: 1139-49.
31. Comoglio P, Trusolino L. Invasive growth: from development to metastasis. *J Clin Invest*. 2002; 109:857-62.
32. Stuart KA, Riordan SM, Lidder S, ve ark. Hepatocyte growth factor/scatter factor-induced intracellular signalling. *Int J Exp Path*. 2000; 81: 17-30.
33. Ohnishi T, Daikuhara T. Hepatocyte growth factor/scatter factor in development, inflammation and carcinogenesis: its expression and role in oral tissues. *Arch Oral Bio*. 2003; 48: 797-804.
34. Chen JH, Liu TH, Wu CW. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for treatment of advanced gastric cancer: cyclooxygenase-2 is involved in hepatocyte growth

- factor mediated tumor development and progression. *Med Hypotheses*. 2001; 57: 503-5.
35. Netzer P, Halter F, ma TY, ve ark. Interaction of hepatocyte growth factor and non-steroidal anti-inflammatory drugs drug gastric epithelial wound healing. *Digestion*. 2003; 67: 118-28.
 36. Tahara Y, Ido A, Yamamoto S, ve ark. Hepatocyte growth factor facilitates colonic mucosal repair in experimental ulcerative colitis in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 307; 146-51.
 37. Watanabe H, Sumi S, Kitamura Y, ve ark. Immunohistochemical analysis of vascular endothelial growth factor and hepatocyte growth factor, and their receptors, in transplanted islets in rats. *Surg Today*. 2003; 33: 854-60.
 38. Tamama K, Sumino H, Ichikawa S, ve ark. Hormon replacement therapy causes a decrease in hepatocyte growth factor in hypertensive women. *J Heypertens*. 2003; 21:1151-6.
 39. Yoshimura R, Watanabe Y, Kasai S, ve ark. Hepatocyte growth factor (HGF) as a rapid diagnostic marker and its potential in the prevention of acute renal rejection. *Transpl int*. 2002; 15: 156-62.
 40. Ueno S, Tanabe G, Kawaida K, ve ark. Serum hepatocyte growth factor (HGF) levels predict the outcome in hepatectomized patients with postoperative hyperbilirubinemia. *J Internal Hepatol Commun*. 1997; 6: 294-9.
 41. Chijiiwa K, Saiki S, Tanaka M. Serum interleukin-6 and hepatocyte growth factor levels in patient after hepatectomy. *Hepatogastroenterology*. 2002; 49: 467-71.
 42. Taieb J, Delarche C, Paradis V, ve ark. Polymotphonuclear neutrophils are a source of hepatocyte growth factorin patients with severe alcoholic hepatitis. *J Hepatology*. 2002; 36: 342-8.
 43. Yu AS, Keeffe EM. Management of hepatocellular carcinoma. *Rev Gastroenterol Disord*. 2003; 3:8-24.

44. Kaibori M, Inoue T, Sakakura Y, ve ark. Impairment of activation of hepatocyte growth factor precursor into its mature form in rats with liver cirrhosis. *J Surg Res.* 2002; 106:108-14.
45. Xue F, Takahara T, Yata Y, ve ark. Hepatocyte growth factor gene therapy accelerates regeneration in cirrhotic mouse livers after hepatectomy. *Gut.* 2003; 52: 694-700.
46. Tashiro H, Fudaba Y, Itoh H, ve ark. Hepatocyte growth factor prevents chronic allograft dysfunction in liver-transplanted rats. *Transplantation.* 2003; 76: 761-5.
47. Sano H, Iwasaki T. Predicting treatment responses and disease progression in myeloma using serum vascular endothelial growth factor and hepatocyte growth factor levels. *Leuk Lymphoma.* 2003; 44: 1275-9.
48. Brockmann MA, Papadimitriou A, Brandt M, ve ark. Inhibition of intracerebral glioblastoma growth by local treatment with the scatter factor/hepatocyte growth factor-antagonist NK4. *Clin Cancer Res.* 2003; 9: 4578-85.
49. Abiru S, Nakao K, Ichikawa T, ve ark. Aspirin and NS-398 inhibit hepatocyte growth factor-induced invasiveness of human hepatoma cells. *Hepatology.* 2002;35: 1117-24.
50. Matteucci E, modora S, Simone M, ve ark. Hepatocyte growth factor induces apoptosis through the extrinsic pathway in hepatoma cells: favouring role of hypoxia-inducible factor-1 deficiency. *Oncogene.* 2003; 22: 4062-73.
51. Boccaccio C, Ando M, Comoglio PM. A differentiation switch for genetically modified hepatocytes. *FASEB J.* 2002 Jan; 16 :120-2.
52. Bosch FX, Ribes J, Borrás J. Epidemiology of primary liver cancer. *Semin Liver Dis.* 1999; 19: 271-85.
53. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Eng J Med.* 1999; 340: 745-50.

54. Llovet JM, Beaugrand M. Hepatocellular carcinoma: present status and future prospects. *J Hepatology*. 2003;38: S136-49.
55. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology*. 1999; 39: 1434-40.
56. Bolondi L, Sofia S, Siringo S, et al. Surveillance program of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost-effectiveness analysis. *Gut*. 2001; 48: 251-9.
57. Ryder SD. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults. *Gut*. 2003; 52 (Suppl III): iii1-8.
58. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. *J Hepatol*. 2001; 35: 421-30.
59. Arduenas MR. Screening for hepatocellular carcinoma: Why, when, how? *Curr Gastroenterol Rep*. 2003; 5: 57-62.
60. Wolf DC. Screening for hepatocellular carcinoma: is it cost effective? *Liver Transpl*. 2003; 9: 682-3.
61. Saung ZP, Nagorney DM, Czaja AJ. Hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci*. 2000; 45:1944-8.
62. Park SZ, Nagorney DM, Czaja AJ. Hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci*. 2000, 45: 1944-8.
63. Jones DE, Melcaft JV, Collier JD, et al. Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis and its impact on outcomes. *Hepatology*. 1997; 26: 1138-42.
64. Nijhawan PK, Therneau TM, Dickson ER, et al. Incidence of cancer in primary biliary cirrhosis: the Mayo experience. *Hepatology*. 1999; 29: 1396- 8.

65. Gupta S, Bent S, Kohlwes J. The characteristics of α -fetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C. Asystematic review and clinical analysis. *Ann Intern Med.* 2003; 139: 46-50.
66. Yamagamin H, Moriyama M, Matsumura H, ve ark. Serum concentrations of human hepatocyte growth factor is a useful indicator for predicting the occurrence of hepatocellular carcinomas in C-viral chronic liver diseases. *Cancer.* 2002; 95: 824-34.
67. Bottato DP, Rubin JS, Faletto DL, ve ark. Identification of the hepatocyte growth factor receptor as the c-met proto-oncogene product. *Science.* 1991; 251: 802-4.
68. Shiota G, Okano J, Kawamoto H, ve ark. Serum hepatocyte growth factor levels in liver diseases: clinical implications. *Hepatology.* 1995; 21: 106-112.
69. Monvoisin A, Neaud V, De Ledinghen V, ve ark. Direct evidence that hepatocyte growth factor- induced invasion of hepatocellular carcinoma cells is mediated by urokinase. *J Hepatol.* 1999; 30: 511-8.
70. Junbo H, Li Q, Zaide W, ve ark. Increased level of serum hepatocyte growth factor/scatter factor in liver cancer is associated with tumor metastasis. *In Vivo.* 1999; 13: 177-80.
71. Ueki T, Fujimoto, Suzuki T, ve ark. Expression of hepatocyte growth factor and its receptor, the c-met proto-oncogene, in hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 1997; 25: 619-23.
72. Hardee JT, Breth GF, El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma associated with autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2003; 3: 271-2.