

Fulminan Karaciğer Yetmezliğinde Etyopatogenez

Fügen ÇOKÇA¹

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyojoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

Fulminan karaciğer yetmezliği (FKY), daha önce bilinen bir karaciğer hastalığı olmayan kişide, ani olarak ortaya çıkan ağır karaciğer hasarı ve hepatic ensefalopati olarak tanımlanır. Hastalık çoklu organ yetmezliğine neden olur ve mortalitesi yüksektir. Karaciğer transplantasyonu yapılmayan FKY'li hastaların yarısından fazlası kaybedilir. FKY'de prognozun kötü olması; karaciğer hasarının ciddiyeti, karaciğer hücrelerinin kendini yenileyememesi ve proinflatuvar sitokin salınımına bağlı olarak gelişen çoklu organ yetmezliği ile ilişkilidir (1).

“King's College Hospital”da 1993-1994 yıllarında takip edilen 342 akut karaciğer yetmezliği vakasında saptanan nedenler Tablo 1'de verilmiştir (2).

Kuzey Amerika ve Avrupa'da akut karaciğer yetmezliği vakalarının %50 kadarını akut viral hepatitler oluşturur. Ancak vakaların önemli bir kısmında, klinik tablo viral hepatitle uyumlu olmasına karşın spesifik bir ajan saptanamamıştır. Yeni tarif edilen GB virüsünün fulminan viral hepatit etyolojisindeki yeri bilinmemektedir. Hepatit E daha çok gebelerde fulminan hepatit nedeni olarak görülmektedir. Ülkemizden, Yurtaydın ve arkadaşlarının Türkiye'de altı merkezden toplanan verilerde; 135 fulminan hepatit vakasında; viral hepatit %39.3, ilaca bağlı %20.7, kriptojenik %19.3, Wilson hastalığı %6.7, amanita phalloides %5.2, gebelik %3, diğer nedenler %5.2 olarak bildirilmiştir (3).

Tablo 1. Akut karaciğer yetmezliğinde etyoloji.

• Aşırı doz
Asetaminofen
Ekstazi
• Viral hepatitler
Hepatit A virüsü
Hepatit B virüsü
Non A, B, C, D, E (kriptojenik)
• Diğer nedenler
Wilson hastalığı
Gebelikte yağlı karaciğer
Lenfoma/malign infiltrasyon
Sepsis
Budd-Chiari
İskemik hepatit
Çeşitli diğer nedenler
• İdiyosenkratik ilaç reaksiyonu
Lamotrijin
Siproteron
Nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar
Klorokin
Rifampisin/izoniazid
Halotan
Flukloksasilin



FULMİNAN KARACİĞER YETMEZLİĞİNDE VİRAL ETYOLOJİ

FKY'nin en sık nedeni viral hepatitlerdir. Gelişmiş ülkelerde hepatit B virüsü (HBV) infeksiyonu tek başına veya diğer virüslerle koinfeksiyon şeklinde FKY'ye neden olabilir. Bununla birlikte en yüksek fatal hepatit insidansı, sporadik akut ne A ne B hepatitlerinde bildirilmiştir. Hepatit C virüsü (HCV) ve hepatit E virüsü (HEV) infeksiyonlarında FKY gelişimi daha nadirdir. HBV taşıyıcılarında, viral replikasyonun reaktivasyonu da fulminan hepatite neden olabilir. Bu durum, onkoloji hastalarında veya transplant hastalarında immünsüpresif tedavinin kesilmesini takiben görülebilir. Hepatit virüsü dışındaki virüslerden; herpes simpleks virüs, adenovirüs, Epstein-Barr virüs (EBV), sitomegalovirüs (CMV) ve varisella da özellikle immünsüpresif konakta fulminan hepatite yol açabilir (1,4).

Hepatit virüslerinin çoğu sitopatik etki göstermez. Bu virüslerin neden olduğu hepatik hasar, infekte hepatosit yüzeyinde MHC aracılığıyla eksprese olan viral antijenlere yönelik immün yanıtın sonucudur. İnfeksiyon sırasında hem karaciğer hücrelerinden virüsün temizlenmesi hem de karaciğer hasarı, bir veya daha çok viral proteine karşı gelişen immün yanıtın bir sonucudur (1,5).

HBV'nin neden olduğu FKY'de HBV'nin prekor bölgesinde mutasyon insidansı yüksektir. Prekor bölgesinde kor proteini (HBcAg) için promotör elemanlar yer alır. Prekor ve core promotör bölgesindeki mutasyonların fulminan hepatit gelişimindeki önemi tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte prekor 1896 ve 1862 nükleotid mutasyonları ile core promotör 1762, 1764, 1768, 1770 nükleotid mutasyonlarının fulminan hepatitle ilişkisini bildiren çok sayıda çalışma vardır (6-10). Replikasyon yeteneği artmış ve/veya HBeAg ekspresyonu defektli viral varyantlar, bazı fulminan hepatit vakalarının patogeneğinde rol oynayabilir ancak diğer viral ve konak faktörlerini de dikkate almak gerekir (11).

KONAĞIN CEVABI

Sitotoksik T-Lenfosit Cevabı

Akut hepatit ve fulminan hepatitte, infekte hepatositlerin MHC-1 aracılıklı CD8+ sitotoksik T-lenfositleri tarafından direkt olarak ortadan kaldırılması, viral klerensin en önemli belirleyicisidir. Kronik infekte hastalarda sitotoksik T-lenfosit cevabı nispeten zayıf ve sınırlıdır. Akut veya fulminan B hepatitinde spesifik sitotoksik T-lenfosit

cevabı gözlenmekle birlikte, genellikle tek başına masif karaciğer nekrozuna yol açacak yeterlilikte değildir. Antijene spesifik sitotoksik T-lenfositler, direkt sitosidal etkinin yanı sıra, infekte hepatositleri haraplamak üzere diğer inflamatuvar hücreleri de harekete geçiren bir dizi immün yanıtı da başlatır. Dahası, antijene spesifik T-lenfositlerinin aktif olarak salgıladığı interferon-gama (IFN- γ), makrofajlardan tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ve interlökin (IL)-1 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımına yol açar. Bu durum da fulminan hepatit patogeneğine katkıda bulunabilir (1,5).

Makrofaj Aktivasyonu

Viral FKY için belirleyici olan masif karaciğer harabiyetinde, anahtar rolü makrofaj aktivasyonu oynar. Viral FKY'nin klasik bulgusu, aktive Kupffer hücrelerinin sayıca artması ve makrofaj infiltrasyonudur. Aktive makrofajlar, sitokin salınımı, reaktif oksijen üretimi, lizozomal protein salınımı gibi çeşitli mekanizmalarla doku hasarına neden olur. Makrofajlardan salınan sitokinler, inflamasyonun sistemik etkilerinden sorumlu diğer inflamatuvar hücreleri (özellikle nötrofiller) harekete geçirir. Ayrıca aktive makrofajlar, doku faktörü (FVII için ko-reseptör) ve fg12 gibi immün koagulanlar üretir ve bunların her ikisi de hepatik mikrosirkülasyonu bozarak fibrinoid nekroza neden olur (1).

Sitokinlerin Etkisi

Viral FKY'de IL-1, TNF- α ve IL-6'nın sistemik olarak arttığı saptanır. Bu proinflamatuvar sitokinlerin kaynağı, karaciğerdeki Kupffer hücreleridir. Veriler, TNF- α ve IFN- γ gibi sitokinlerin lokal olarak üretilmesinin, karaciğer nekrozu için gerekli olduğunu düşündürmektedir. Sitokinlerin lokal olarak salınımının; hücre yenilenmesinin engellenmesi, hepatosit apoptozu, lökositlerin infiltrasyonu ve aktivasyonu, vasküler adezyon moleküllerinin uyarılması gibi başka etkileri de vardır (1).

Karaciğer Hücre Apoptozu

Fulminan hepatit, histopatolojik olarak karaciğer dokusunun masif nekroinflamasyonudur. Karaciğer hasarına neden olan mekanizma halen tam olarak açıklanamamış değildir. Virüsle infekte hücrelere karşı oluşan konak immün yanıtıyla ortaya çıkan hepatosit apoptozunun, karaciğer nekrozunda önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Apoptozda, sistein proteaz olarak bilinen kaspazlar kritik önem taşır. Bu kaspazların aktivasyonu programlı hücre ölümünün terminal aşama-



sını yönlendirir (kromatin yoğunlaşması, DNA fragmentasyonu, nükleer membranın parçalanması, fosfatidilserinin eksternalizasyonu, apoptotik cisimlerin oluşumu gibi). HBV infeksiyonu seyri sırasında, virüs spesifik sitotoksik T-lenfositleri, infekte hepatositler üzerinde MHC tarafından önceden belirlenmiş olan HBV antijenlerini tanıır. Bunu takiben, infekte hepatositte apoptozla sonuçlanan süreç başlar. FKY'de apoptozun gerçek rolü ve altta yatan mekanizma hala tam olarak bilinmemekle birlikte, Fas ve TNF- α 'nın önemli rolü olduğu düşünülmektedir.

Fas ve Fas-L FKY gelişirken, birçok hepatosit üzerinde kuvvetle ifade edilir. Hepatosit apoptozunun indüklenmesinde, TNF- α da kritik öneme sahiptir. FKY nedeniyle ölen kişilerde TNF- α ve reseptörü (TNFR-1) düzeylerinde önemli artış olduğu bildirilmiştir. TNF- α ve TNFR-1'in ekspresyon düzeyi, apoptotik hepatosit sayısı ile yakından ilişkili bulunmuştur. FKY'de, Fas ve apoptozun önemli rolü olduğuna dair deliller bulunmakla birlikte, Fas'ın rolünün belirsiz olduğuna dair örnekler de vardır (1).

Koagülasyon Yolunun Rolü

Konağın inflamasyon yanıtının bir parçası da koagülasyon kaskadının aktivasyonudur. İnflamasyon kaskadı ile koagülasyon arasında çok sıkı etkileşim vardır. Koagülasyon sisteminin aktivasyonu direkt olarak inflamatuvar etkili faktörlerin (trombin, Faktör Xa, fibrinopeptidler gibi) salınımına neden olur. Bu faktörler sonunda fibrin depolanmasına yol açar. Mikrovasküler tromboz, lökosit birikimi ve inflamatuvar yanıtın tetiklenmesi gerçekleşir.

Trombin, karaciğer hasarında, özellikle fulminan viral hepatitte çok önemli bir mediatördür. Trombinin lokal olarak üretilmesi, akut karaciğer hasarında görülen fibrin depolanmasını açıklayabilir. Mononükleer hücreler üzerindeki trombin reseptör ekspresyonu, viral FKY'de dramatik olarak artar. Fulminan hepatitli hastalardan alınan doku örneklerinde trombin reseptör immün boyanması belirgin şekilde artar.

Makrofajlar ve endotel hücreleri immün yanıtın bir parçası olarak, doku faktörü ve protrombinaz (fg12) gibi fulminan hepatit patogenezinde görev alan immünkoagülanlar üretir (1).

Fulminan Karaciğer Yetmezliği Modelleri

Fulminan hepatit patogenezini anlamada iki önemli güçlük vardır.

1. İnsan hepatit virüslerini in vitro çoğaltacak uygun hücre kültür sistemlerinin bulunmaması,
2. FKY'nin insanlardaki klinik tablosuna benzer büyük hayvan modellerinin bulunmaması.

Bu güçlüklerle karşın, iki küçük, kemirici hayvan modeli, viral FKY'nin moleküler mekanizmasının anlaşılmasında büyük yarar sağlamıştır.

Transgeneik Fare Modeli

HBsAg spesifik sitotoksik T-lenfositlerinin, HBsAg transgenetik fareye enjekte edilmesiyle akut nekroinflamatuvar karaciğer hastalığı indüklenmektedir. Hastalık tek hücre nekrozundan, masif hepatosit hasarına kadar giden üç aşamada gelişmektedir.

Birinci aşamada; sitotoksik T-lenfosit enjeksiyonunu takiben bir saat içerisinde az sayıda hepatosit, spesifik sitotoksik T-lenfositlerle direkt etkileşim sonucu apoptoza gider. Histopatolojik olarak, akut viral hepatite benzer bulgular (dağınık, asidofilik Councilman cisimcikleri gibi) saptanır. İkinci aşama, sitotoksik T-lenfosit enjeksiyonunu takiben 12-24 saat içerisinde ortaya çıkar. Artmış hepatoselüler apoptoz ve nekroinflamatuvar odaklar görülür. HBsAg spesifik olmayan inflamatuvar hücreler, özellikle mononükleer hücreler ve nötrofiller bu hasarın belirleyicisidir. Üçüncü aşama, enjeksiyonu takiben 24-72 saat içinde gerçekleşir. Masif karaciğer nekrozu, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, Kupffer hücre hiperplazisi ile karakterizedir. Histopatolojik bulgular, insanlarda HBV'ye bağlı fulminan hepatitte görülen patolojik karaciğer değişikliklerine benzerdir. HBsAg spesifik olmayan inflamatuvar hücreler, masif hepatoselüler hasarda kritik rol oynar. Önceden IFN- γ antikorunun uygulanması, hücre ölümünü %97'den fazla azaltır. Bu durum, fulminan hepatit gelişiminde, muhtemelen makrofajları aktive etmek yoluyla bu sitokinin oynadığı rolün önemini gösterir.

Transgeneik HBsAg modeli, FKY'deki patolojik mekanizmaları açıklamada yardımcı olmasına karşın, gerçek klinik durumdaki replike olan virüs bulunmaması, bu modelin en önemli sınırlamasıdır (1).

MHV-3 (MURINE HEPATITIS VIRUS-3)'ÜN İNDÜKLEDİĞİ FKY MODELİ

Duyarlı BALB/cJ farelerde, MHV-3 infeksiyonu makrofaj aktivasyonu, proinflamatuvar mediatör salınımı, sinüzoidal tromboz ve hepatoselüler nekrozla karakterize FKY'ye neden olur. MHV-3 infeksiyonunu takiben virüs başlıca karaciğerde çoğalır. Yirmidört-kırksekiz saat içinde, makrofaj



aktivasyonu ve sinüzoidal tromboz görülür. Hepatik nekroz alanlarında mononükleer hücre ve nötrofil infiltrasyonu saptanır (1).

Fulminan viral hepatitlerde patogenezi kesin bilinmemekle birlikte virüs ve konağa ait faktörlerin rolü olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Liu M, Chan CWY, McGilvray ID, Ning Q, Levy GA. Fulminant viral hepatitis: Molecular and cellular basis, and clinical implications. *Exp Rev Mol Med* 2001; 28 March, <http://www.ermm.cbuc.cam.ac.uk/01002812h.htm>
2. Williams R. Classification, etiology, and considerations of outcome in acute liver failure. *Semin Liv Dis* 1996; 16: 343-48.
3. Yurtaydın C, Batur Y, Akarca US ve ark. Türkiye’de fulminant hepatit. *The Turkish Journal of Gastroenterology* 2003; 14 (Suppl 1): 5.
4. Flowers MA, Heathcote J, Wanless IR, et al. Fulminant hepatitis as a consequence of reactivation of hepatitis B virus infection after discontinuation of low-, dose methotrexate therapy. *Ann Intern Med* 1990; 112: 381-82.
5. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection-natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004; 350: 1118-29.
6. Sato S, Suzuki K, Akahane Y, et al. Hepatitis B virus strain with mutations in the core promoter in patients with fulminant hepatitis. *Ann Intern Med* 1995; 122: 241-8.
7. Baumert TF, Rogers SA, Kiyoshi H, Liang TJ. Two core promoter mutations identified in a hepatitis B virus strain associated with fulminant hepatitis result in enhanced viral replication. *J Clin Invest* 1996; 98: 2268-76.
8. Flodgren E, Bengtsson S, Knutsson M, et al. Recent high incidence of fulminant hepatitis in Samara, Russia: Molecular analysis of prevailing hepatitis B and D virus strains. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 3311-16.
9. Petrosillo N, Ippolita G, Solforosi L, Varaldo PE, Clementi M, Manzin A. Molecular epidemiology of an outbreak of fulminant hepatitis B. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 2975-81.
10. Hou J, Lin Y, Waters J, et al. Detection and significance of a G1862T variant of hepatitis B virus in Chinese patients with fulminant hepatitis. *J Gen Virol* 2002; 83: 2291-8.
11. Sterneck M, Kalinina T, Gunther S, et al. Functional analysis of HBV genomes from patients with fulminant hepatitis. *Hepatology* 1998; 28: 1390-7.

YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Fügen ÇOKÇA

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Klinik Bakteriyoloji ve
İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı
ANKARA